



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Universidad de Málaga
Facultad de Ciencias
Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y
Química Orgánica

**REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA Y
PROPIEDADES ÓPTICAS DE SISTEMAS
ACEPTOR-ESPACIADOR-DADOR
BASADOS EN DERIVADOS DE N-ÓXIDOS DE
BENCIL-(ISO)QUINOLINAS**

Memoria que para optar al grado de

Doctor

presenta

Daniel Collado Martín

Málaga, noviembre de 2004



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. Rafael Suau Suárez, Catedrático de Química Orgánica y **D. Ezequiel Pérez-Inestrosa**, Profesor Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga,

Certifican:

Que la memoria adjunta, titulada “REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA Y PROPIEDADES ÓPTICAS DE SISTEMAS ACEPTOR - ESPACIADOR - DADOR BASADOS EN DERIVADOS DE *N*-ÓXIDOS DE BENCIL-(ISO)QUINOLINAS”, que para optar al grado de Doctor presenta D. Daniel Collado Martín, ha sido realizada bajo nuestra dirección en los laboratorios del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Química Orgánica de la Facultad de Ciencias 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 conste, firmamos el presente certificado en Málaga a noviembre de 2004.

Fdo. Rafael Suau Suárez

Fdo. Ezequiel Pérez-Inestrosa

A mi familia

A Paqui

Agradecimientos

Este memoria representa el esfuerzo realizado no solamente durante los últimos cuatro años sino todo el desarrollado desde que en 1994 empecé la licenciatura en Ciencias Químicas. A lo largo de todos estos años he ido aprendiendo a desarrollar mi capacidad de trabajo en el laboratorio y como investigador. Mi esfuerzo ha estado compensado por el apoyo y la ayuda de muchas personas algunas de las cuales creyeron que podía llegar a donde hoy me encuentro. Es el momento más adecuado para agradecerles su ayuda.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años me han apoyado y ayudado en la realización de esta Tesis doctoral, y muy especialmente,

a los Dres. Rafael Suau y Ezequiel Pérez-Inestrosa, directores ambos de este trabajo, por todo el esfuerzo que le han dedicado y sobretodo por la confianza depositada en mí desde su inicio.

a los catedráticos y profesores del Departamento de Química Orgánica, a D^a. María Valpuesta, D. Rodrigo Rico, D. Rafael García, D. Juan Manuel López, D. Gregorio Torres, D. Francisco Nájera, así como a D^a. Soledad Pino y D. Francisco Ramón Sarabia por la formación de ellos recibida durante los años de carrera y en el desarrollo del presente trabajo. Un recuerdo para D. Fidel Jorge López, que fue catedrático del Departamento y una excelente persona.

a todos los compañeros de la Facultad y a los que también han sido de Laboratorio que me han ayudado a lo largo de los cinco años de carrera, en especial a los que aún continúan en este departamento, Yolanda Vida, Maribel Montañez, Francisco Javier Ortiz, Amelia Díaz y a los compañeros del grupo de azúcares, María del Carmen Assiego, Laura Martín, Antonio Sánchez, Samy Chammaa. Y como no, a los que se han incorporado después y que espero sigan con nosotros José María Montenegro, María del Carmen Muñoz. También a Isabel Viola, administrativa del departamento y José Beltrán, técnico auxiliar de laboratorio.

Comunicar mi agradecimiento al Ministerio de Educación Cultura y Deporte por la beca concedida. Parte del trabajo presentado (espectroscopia de absorción, fluorescencia y rendimientos cuánticos) ha sido desarrollada en el “Laboratoire de Chimie Organique et Organometallique” (LCOO) de la Universidad Bordeaux I, con cargo a la Acción Integrada Hispano-Francesa HF99-111. Expreso por lo tanto mi agradecimiento a el profesor Dr. Henri Bouas-Laurent y al Dr. Jean-Pierre Desvergne así como al profesor Dr. Roland Bonneau por su amabilidad e inestimable ayuda durante mis estancias en Burdeos.

Glosario de acrónimos y abreviaturas

A	<i>Aceptor</i>
A-E-D	<i>Aceptor-espaciador-dador</i>
aMCPB	<i>Ácido m-cloroperbenzoico</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
ccf	<i>cromatografía en capa fina</i>
CIS	<i>Cruce intersistémico</i>
D	<i>Dador</i>
DMF	<i>Dimetilformamida</i>
E	<i>Espaciador</i>
EM	<i>Espectroscopía de masas</i>
ISQNO	<i>N-óxido de isoquinolina</i>
MT	<i>2-metoxitolueno</i>
MG	<i>método general</i>
ppm	<i>partes por millón</i>
QNO	<i>N-óxido de quinolina</i>
RMN	<i>Resonancia magnética nuclear</i>
SC	<i>Estado de separación de carga</i>
TC	<i>Transferencia de carga</i>
TEBA	<i>Cloruro de benciltrietilamonio</i>
TEE	<i>Transferencia de energía electrónica</i>
TEF	<i>Transferencia de electrón fotoinducida</i>
TFA	<i>Ácido trifluoracético</i>
TFMSA	<i>Ácido trifluorometansulfónico</i>
THF	<i>Tetrahidrofurano</i>
λ_{em}	<i>Longitud de onda de emisión de fluorescencia (nm)</i>
λ_{exc}	<i>Longitud de onda de excitación de fluorescencia (nm)</i>
$\bar{\nu}$	<i>Número de onda (cm⁻¹)</i>
ϵ	<i>Coefficiente de extinción</i>

Índice General

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

1. TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA	7
1.1 TEORÍA DE MARCUS	12
1.2 TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA INTERMOLECULAR	16
1.2.1 PROCESOS RADIATIVOS	17
1.2.2 TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA TÉRMICA	18
1.2.3 TRANSFERENCIA DE CARGA FOTOINDUCIDA	18
1.3 TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA INTRAMOLECULAR	19
1.3.1 SISTEMAS ORGÁNICOS CON ESPACIADORES SATURADOS	21
1.3.2 SISTEMAS ORGÁNICOS CON ESPACIADORES INSATURADOS	24
1.4 REACCIONES EN QUÍMICA ORGÁNICA QUE DERIVAN DE TRASFERENCIA ELECTRÓNICA	26
1.4.1 RUPTURA DE ENLACE	27
1.4.2 SUSTITUCIONES NUCLEOFÍLICAS INICIADAS POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA	28
1.4.3 TRANSPOSICIONES INICIADAS POR RUPTURA DE ENLACE EN RADICALES CATIONICOS	30
1.4.4 ADICIONES A ENLACES SIMPLES DE RADICALES CATIONICOS	30
1.4.5 ADICIONES A SISTEMAS π DE RADICALES CATIONICOS	31
2. REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA DE N-ÓXIDOS HETEROCÍCLICOS	32
2.1 TRANSPOSICIÓN DE OXÍGENO	34
2.2 DESOXIGENACIÓN	35

2.3 TRANSFERENCIA DE OXÍGENO	37
OBJETIVOS	53
CAPÍTULO II SISTEMAS ACEPTOR-ESPACIADOR-DADOR BASADOS EN ISOQUINOLINAS	
3. N-ÓXIDOS DE 1-BENCILISOQUINOLINA	57
3.1 SÍNTESIS N-ÓXIDOS DE 1-BENCILISOQUINOLINAS	58
3.1.1 SÍNTESIS DEL COMPUESTO REISSERT	62
3.1.2 SÍNTESIS DE LOS CLORUROS BENCÍLICOS	63
3.1.3 CONDENSACIÓN DEL REISSERT DE ISOQUINOLINA Y EL CLORURO BENCÍLICO	65
3.1.4 N-OXIDACIÓN DEL ANILLO ISOQUINOLÍNICO	66
3.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS	69
3.2.1 ABSORCIÓN ELECTRÓNICA	69
3.2.2 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA	74
3.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA	78
3.3.1 IRRADIACIÓN EN MEDIO ÁCIDO	79
3.3.1 DESACTIVACIÓN Y SENSIBILIZACIÓN DE TRIPLETE	101
3.3.2 EFECTO DEL DISOLVENTE	105
3.4 N-ÓXIDOS DE 1-BENCILISOQUINOLINA FENÓLICOS	107
3.4.1 SÍNTESIS	109
3.4.1.1 REACCIÓN DE TOSILACIÓN	110
3.4.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS	110
3.4.2.2 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA.	113
3.4.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA	117
4. PERCLORATOS DE N-METOXIISOQUONOLINIOS	130
4.1 SÍNTESIS	135
4.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS	137
4.2.1 ABSORCIÓN ELECTRÓNICA	137
4.2.2 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA	140
4.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA	145
4.3.1 METOXILACIÓN DEL ANILLO ISOQUINOLÍNICO	151
4.3.2 METOXILACIÓN EN EL ANILLO DADOR	153
4.3.3 IRRADIACIÓN EN OTROS DISOLVENTES	154

CAPÍTULO III SISTEMAS ACEPTOR-ESPACIADOR-DADOR BASADOS EN QUINOLINAS

5. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS DE LOS HETEROCICLOS QUINOLINA E ISOQUINOLINA	163
6. N-ÓXIDOS DE 2-BENCILQUINOLINA	172
6.1 SÍNTESIS	172
6.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS	176
6.2.1 ABSORCIÓN ELECTRÓNICA	176
6.2.2 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA	178
6.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA	180
7. PERCLORATOS N-METOXI 2-BENCILQUINOLINIOS	190
7.1 SÍNTESIS	208
7.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS	208
7.2.1 ABSORCIÓN ELECTRÓNICA.	208
7.2.2 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA.	209
7.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA	210
8. COMPARACIÓN DE LOS SISTEMAS A-E-D BASADOS EN QUINOLINA E ISOQUINOLINA	215

CAPÍTULO IV APLICACIÓN DE LOS SISTEMAS ACEPTOR-ESPACIADOR-DADOR A RECONOCIMIENTO DE IONES

9. LOS SISTEMAS ACEPTOR-ESPACIADOR-DADOR APLICADOS A RECONOCIMIENTO DE IONES	223
9.1 RECONOCIMIENTO MOLECULAR	226
9.1.1 RECEPTORES MOLECULARES	228
9.2 RECONOCIMIENTO DE IONES	229
9.2.1 ASPECTOS TERMODINÁMICOS DE LA COMPLEJACIÓN	233
9.3 PODANDOS	234
9.4 SISTEMAS FOTOACTIVOS	237

9.5 CROMOIONÓFOROS	239
9.6 FLUOROIONÓFOROS	240
10. PODANDO (167)	243
10.1 SÍNTESIS DE (167)	244
10.1.1 OBTENCIÓN DE 1,11-BIS(<i>P</i> -TOLUENSULFONILOXI)-3,6,9-TRIOXAUNDECANO (168)	245
10.1.2 OBTENCIÓN DE <i>N,N'</i> -DIÓXIDO DE 1,11-BIS[2-(1-ISOQUINOLILMETIL)-FENOXI]-3,6,9-TRIOXA-UNDECANO	245
10.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS	249
10.2.1 ABSORCIÓN ELECTRÓNICA	249
10.2.2 ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA	266
CONCLUSIONES	277
EXPERIMENTAL	279
CONSIDERACIONES GENERALES	281
TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS	281
SÍNTESIS	284
SÍNTESIS DE LOS <i>N</i>-ÓXIDOS DE 1-BENCILISOQUINOLINA	284
▶ MÉTODO GENERAL DE CLORACIÓN DE ALCOHOLES (MG-II)	286
▶ MÉTODO GENERAL DE CONDENSACIÓN DE REISSERT (MG-III)	288
▶ MÉTODO GENERAL DE <i>N</i> -OXIDACIÓN (MG-IV)	291
SÍNTESIS GENERAL DE <i>N</i>-ÓXIDOS CON SUSTITUYENTE HIDROXILO	293
▶ MÉTODO GENERAL DE TOSILACIÓN DE FENOLES (MG-V)	293
▶ MÉTODO GENERAL DE <i>N</i> -METOXILACIÓN (MG-VI)	303
SÍNTESIS DE LOS <i>N</i>-ÓXIDOS DE 2-BENCILQUINOLINA	307
IRRADIACIONES	313
DERIVADOS DE BENCILISOQUINOLINAS	313
▶ MÉTODO GENERAL DE IRRADIACIÓN DE <i>N</i> -ÓXIDOS	313
▶ IRRADIACIÓN DE <i>N</i> -ÓXIDOS SENSIBILIZADA	318

▶ IRRADIACIÓN DE <i>N</i> -ÓXIDOS EN PRESENCIA DE DESACTIVADOR	319
▶ IRRADIACIÓN DE <i>N</i> -ÓXIDOS EN SUSTITUYENTE HIDROXILO	319
▶ MÉTODO GENERAL DE IRRADIACIÓN DE <i>N</i> -METOXILOS	323
DERIVADOS DE BENCILQUINOLINAS	330
▶ IRRADIACIÓN DE LOS <i>N</i> -ÓXIDOS DE QUINOLINA	330
▶ IRRADIACIÓN DE 2-HIDROXIMETILQUINOLINA	341
▶ IRRADIACIÓN DE QUINOLINA E ISOQUINOLINA EN PRESENCIA DE ÁCIDOS	342
SÍNTESIS DEL PODANDO (167)	345
SÍNTESIS DE 1,11-BIS(P-TOLUENSULFONILOXI)-3,6,9-TRIOXAUNDECANO	345
SÍNTESIS DE <i>N,N'</i> DIÓXIDO DE 1,11-BIS[2'-(ISOQUINOLILMETIL)FENILOXI]-3,6,9-TRIOXAUNDECANO (167).	346
ESPECTROS RMN	363

Capítulo I

Introducción

1. Transferencia Electrónica

La transferencia electrónica juega un papel crucial en un número elevado de procesos aplicables en diversos campos de la ciencia, tanto en física y química como en biología.¹ Estos procesos son de interés en diversos entornos, desde fase gaseosa hasta medios de fase condensada homogénea y no homogénea, y su descripción involucra un importante número de cuestiones básicas: parámetros dinámicos y energéticos, estructura electrónica y geométrica.

La **transferencia electrónica** (TE), *la transferencia de un electrón de una entidad molecular a otra, o entre dos partes localizadas de una misma molécula,*² requiere de la existencia de dos componentes, una entidad molecular o una parte de una misma molécula de la cual procede el electrón, llamada **dador** (D), y otra entidad molecular o parte de una misma molécula, la cual es receptora del electrón, llamada **aceptor** (A). El acoplamiento efectivo entre el dador y el aceptor está mediada por las características electrónicas y energéticas del medio que une dador y aceptor (**espaciador** (E)) y el medio inmediato que rodea a las moléculas. Un sistema aceptor-espaciador-dador (AED) puede esquematizarse en la figura 1 donde se muestra ejemplos de acoplamiento intramolecular (cuando D y A están unidos covalentemente a través de un espaciador molecular E) o acoplamientos intermoleculares (cuando E

¹ M. D. Newton, *Electron transfer in Chemistry*, vol 1 (Ed V. Balzani), Wiley-VCH, Weinheim (RFA), **2001**, p. 3-63.

² J. L. Bourdelande, S. Nonell, A. U. Acuña, *Glosario de términos usados en fotoquímica*, Universidad Autónoma de Barcelona, **1999**.

forma parte del disolvente). La figura 1 también proporciona ejemplos en los cuales uno o los dos componentes son reemplazados por electrodos. En esta situación, se puede identificar los sitios D y A en los puntos próximos a la superficie de los electrodos.

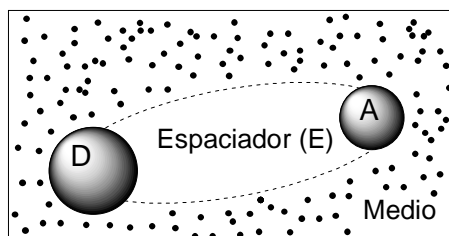


Figura 1. Representación general de un sistema AED.

Cuando dos moléculas en una disolución intercambian un electrón se produce un proceso de oxidación-reducción (proceso redox) en el cual una molécula acepta un electrón (reducción) y otra pierde un electrón (oxidación). La transferencia electrónica se da en el **complejo de encuentro** formado por las entidades moleculares en contacto, o separadas por una distancia pequeña comparada con el diámetro de las moléculas del disolvente, y rodeadas de varias capas de moléculas del disolvente; la capa más interna es la “jaula”² del disolvente.

La transferencia electrónica en sistemas AED provoca la generación de *estados de separación de carga*, $A^{\ominus}E D^{\oplus}$, los cuales pueden poseer bandas en el espectro de absorción (bandas de transferencia de carga, TC, o intervalencia), y en algunos casos pueden ser emisivos.

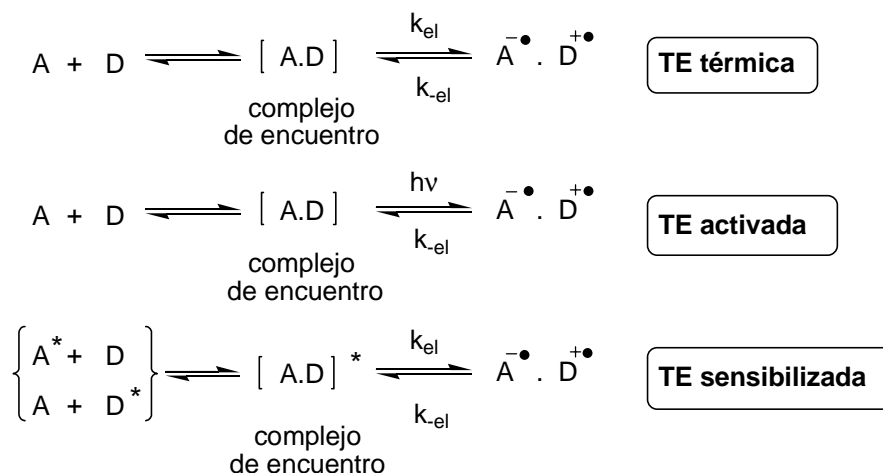
Tradicionalmente las reacciones de transferencia electrónica han sido clasificadas en reacciones de *esfera externa* y *esfera interna*.³ El término transferencia electrónica de esfera interna fue introducido por H. Taube para hacer referencia a centros inorgánicos redox que estaban conectados por un ligando puente en el estado de transición. La transferencia electrónica ocurre a distancias de enlace, a través de la

³ S. F. Nelsen, *Electron transfer in Chemistry*, vol. 1 (Ed. V. Balzani), Wiley-VCH, Weinheim (RFA), 2001, p. 342-392.

primera esfera de coordinación dándose al mismo tiempo tanto la transferencia de ligando como la electrónica. Hoy en día el término se ha extendido a cualquier situación en el cual la interacción entre los centros dador y aceptor en el estado de transición es significativa (mayor de 20 KJ mol^{-1}).² El término transferencia electrónica de esfera externa hace referencia a centros redox los cuales no comparten un átomo o grupo en común, es decir, que la interacción entre los orbitales electrónicos relevantes de los dos centros en el estado de transición es débil (menor de 20 KJ mol^{-1}). Las reacciones de esfera externa son del tipo de transferencia electrónica en la cual la teoría de Rudolph A. Marcus tiene vigencia.

Las reacciones bimoleculares de transferencia electrónica en disolución requieren de la libre difusión de las moléculas participantes en el proceso. El aceptor y el dador han de alcanzar la disposición inicial en el precursor o complejo de encuentro, el cual es capaz de intercambiar un electrón desde el HOMO del dador al LUMO del aceptor. La distancia y la relativa orientación de las moléculas en este complejo controlan el grado de acoplamiento orbital o electrónico de la pareja redox en el estado de transición. Dependiendo de las condiciones energéticas, la transferencia electrónica puede ocurrir espontáneamente en un complejo de encuentro como una reacción térmica (TE térmica) o puede requerir de una contribución inicial (radiación electromagnética) en una reacción fotoinducida (TE activada).⁴ En el último caso, la irradiación del complejo en la zona de la banda de absorción de TC provoca la transferencia directa desde el D al A. Una posibilidad alternativa es la fotoactivación de uno de los componentes (TE sensibilizada). Como consecuencia, el reactivo en el estado excitado es capaz de transferir el electrón durante la formación del complejo de encuentro.

⁴ S. M. Hubig, J. K. Kochi, *Electron transfer in Chemistry*, vol. 2 (Ed. V. Balzani), Wiley-VCH, Weinheim (RFA), **2001**, p. 618-676.



Según el estado de oxidación inicial, podemos encontrarnos cuatro posibles casos de transferencia electrónica dependiendo de si están o no cargados uno de los componentes (o los dos).



En el primer caso, donde tanto A como D son neutros, se forman pares iónicos de transferencia de carga. En el segundo y tercer caso durante el proceso de transferencia de carga no hay una generación neta de carga. Mientras en el cuarto caso, que parte de A y D cargados, la transferencia de carga provoca la desaparición de las cargas netas. La disposición de las cargas en los estados iniciales y finales implica un cambio en la solvatación de los reactivos y productos, efecto que influye en la energía total del sistema.

Tanto los complejos de encuentro como los pares iónicos muestran solvatomerismo, es decir, el máximo de absorción del estado TC sufre un desplazamiento con el incremento de la polaridad. En el caso de pares iónicos la

dependencia con el disolvente es mayor ya que los estados fundamentales (o excitados) están mucho más estabilizados en disolventes polares.

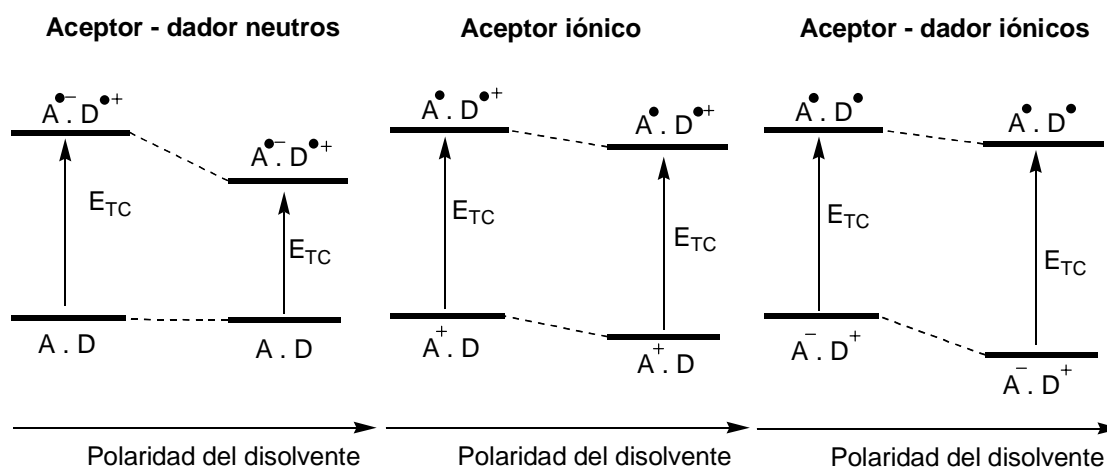


Figura 2. Efecto de la polaridad en el proceso de transferencia electrónica.

En los sistemas donde uno de los componentes está cargado, la transferencia electrónica provoca el movimiento de la carga del aceptor al dador (o viceversa); son estados de *desplazamiento de carga*. Desde el punto de vista del disolvente representa el caso donde menos varía el valor de la transición con la variación de polaridad del mismo (figura 2).

Durante el proceso de transferencia electrónica tienen lugar cambios en la estructura y disposición tanto de las moléculas que intercambian los electrones como en el medio circundante. La interacción entre los componentes provoca cambios en la energía del sistema molecular aumentándola temporalmente permitiendo así el salto electrónico entre ambas moléculas. Esta energía debe ser lo suficientemente alta para que el electrón sea capaz de superar la energía de activación del proceso de transferencia. La altura de esta barrera determina la velocidad de reacción. Un proceso de transferencia electrónico de este tipo es el proceso químico más elemental y ha sido por ello objeto de estudio teórico.

1.1 TEORÍA DE MARCUS

A principios de la década de los cincuenta, fue posible determinar la velocidad para un cierto número de reacciones de transferencia electrónica entre iones inorgánicos. Algunas de estas reacciones eran aparentemente muy lentas para ser reacciones de transferencia electrónica. De una reacción a otra las diferencias en la constante de velocidad podían ser elevadas. En ese momento se consideró que una modificación insignificante en las condiciones de reacción podía cambiar la barrera de energía.

Entre 1956 y 1965, Rudolph A. Marcus publicó una serie de artículos sobre las reacciones de transferencia electrónica. Su trabajo permitió solucionar el problema de la gran variedad de valores de velocidad de transferencia electrónica conocidas.

Aunque no se rompen enlaces durante la reacción, hay pequeños cambios en la estructura cuando los electrones son retirados o añadidos. La longitud de los enlaces químicos se modifica y las moléculas del disolvente cambian de posición y orientación. El electrón solo puede saltar entre dos estados que poseen la misma energía, y esta condición sólo puede salvarse aumentando la energía de los componentes. Estos cambios estructurales requieren una energía llamada energía de reorganización, λ .⁵

El significado de este término se puede discutir en términos de perfiles de energía. Dos parábolas representan las energías potenciales de los estados electrónicos iniciales (reactivos) y los estados electrónicos finales como una función de las coordenadas de reacción (eje horizontal figura 3) y de la energía de la reacción (eje vertical figura 3). En la figura 3a, λ corresponde a la separación vertical, en el equilibrio geométrico, entre las curvas de reactivos y productos para una hipotética reacción isoenergónica de autointercambio electrónico: $A + A^- \longrightarrow A^- + A$.

El punto de cruce entre las parábolas permite el paso del electrón con lo que la energía de activación del proceso es $\Delta G^\ddagger = \lambda/4$. La energía de activación depende de la energía de reorganización del sistema. Marcus encontró una fórmula matemática simple para calcular esta energía y poder calcular la altura de la barrera de energía. La

⁵ V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Ellis Horwood Limited, Chichester (Inglaterra), **1991**, p. 51-75.

constante de velocidad dentro del complejo de encuentro (o la constante de velocidad intramolecular) viene dada por la ecuación de Eyring:

$$k_{el} = v_N \kappa \exp(-\Delta G^\ddagger/kT) \quad (\text{ecuación I})$$

donde k es la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta. El coeficiente preexponencial es la frecuencia vibracional de los átomos alrededor de su posición de equilibrio y κ representa el coeficiente de transmisión, y es la probabilidad de que los reactivos se conviertan en los productos en el punto de cruce. La energía de reorganización y ΔG^\ddagger son diferentes de una reacción a otra. Esto explica las grandes variaciones encontradas en las constantes de velocidad.

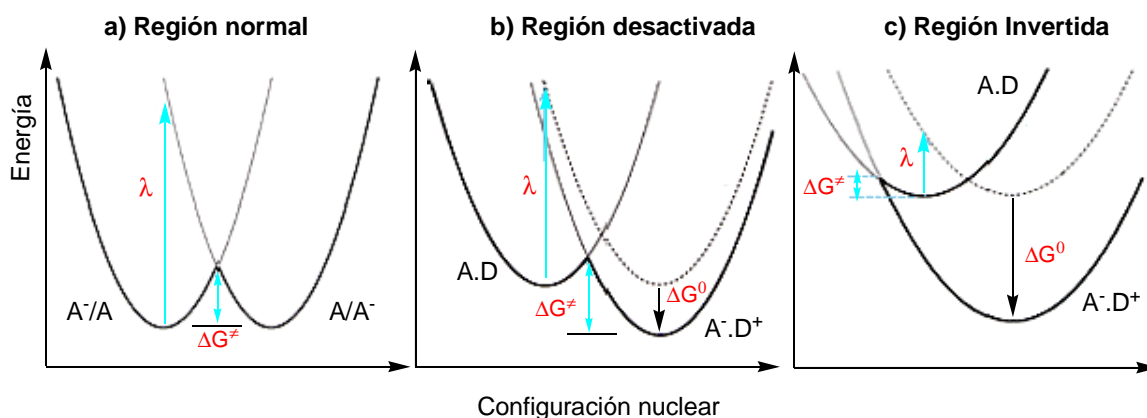


Figura 3. Curvas de energía potencial para reactivos y productos en un proceso de transferencia de electrones.

Para una reacción general de transferencia electrónica (figura 3b), la ecuación de Marcus relaciona la energía de activación con la energía libre de proceso:

$$\Delta G^\ddagger = (\lambda/4)(1 + \Delta G^0/\lambda)^2 \quad (\text{ecuación II})$$

El parámetro λ de reorganización posee dos contribuciones, una interna, λ_i , longitud de enlace y ángulos entre A y D, y una externa, λ_e que implica la orientación del disolvente alrededor de los reactivos.⁶

⁶ R. A. Marcus, "Electron Transfer Reactions in Chemistry: Theory and Experiment (Nobel Lecture)" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1111-1121.

$$\lambda = \lambda_i + \lambda_e \quad (\text{ecuación III})$$

La energía de reorganización externa puede calcularse de forma sencilla a partir de datos físicos como son la constante dieléctrica del disolvente y los radios de los reactivos y distancia entre A y D. El parámetro λ_e depende del grado de distorsión geométrica de los pares redox y en el carácter enlazante de la transferencia electrónica. La ecuación (I) establece una correlación entre la velocidad de transferencia electrónica y la energía libre del proceso. La relación general es cuadrática y describe una parábola (figura 4).

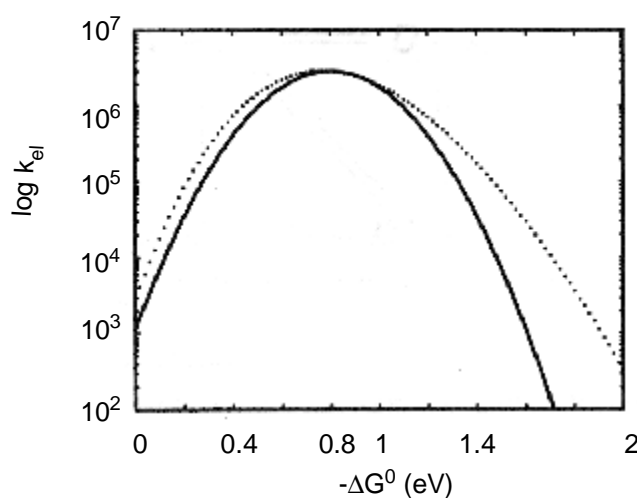


Figura 4. Parábola de la ecuación de velocidad y la energía libre del proceso para una reacción de transferencia electrónica.

La fórmula tiene una interesante consecuencia contraria a la intuición, y es que, a mayores energías libres (mayor exergonicidad), la reacción tiene lugar a velocidades menores. Esta región recibió el nombre de “región invertida” (figura 3c). A partir de la ecuación (II) puede observarse que cuando $\Delta G^0 = 0$, la energía de activación $\Delta G^\ddagger = \lambda/4$, es la llamada barrera intrínseca.² A medida de que el proceso es cada vez más exergónico ΔG^0 aumenta y en el caso $\Delta G^0 = -\lambda$, la energía de activación es cero y la velocidad de transferencia electrónica es muy rápida. Para valores mayores de ΔG^0 , el valor de ΔG^\ddagger se hace cada vez menor y con él el valor de la constante de velocidad.

El coeficiente de transmisión en la ecuación (I) relaciona la forma de la curva de potencial en la zona de intersección. Si no hay interacción electrónica (acoplamiento

electrónico H_{AD}) entre curvas, no hay transición de reactivos a productos. Para valores de H_{AD} pequeños, el paso determinante es la transferencia de electrón en la geometría del estado de transición. El sistema reactante tiene que cruzar de una superficie electrónica a otra diferente en el paso de reactantes a productos. Es el llamado límite diabático. Cuando H_{AD} es suficientemente alto, el paso determinante es el movimiento nuclear, el sistema reactante permanece en una única superficie electrónica en el paso de reactantes a productos. Estamos en el límite adiabático.⁵

En los casos donde A y D están muy separados, el solapamiento orbital será muy pequeño. En estas condiciones la presencia del espaciador juega un papel muy importante como propagación del acoplamiento entre A y D (interacción a través de enlace). Uno de los modelos que explica la interacción a través de enlace es el llamado mecanismo de superintercambio (“*superexchange*”).⁷ Considera que los orbitales de A y D no solapan entre si pero sí con los orbitales HOMO y LUMO del espaciador. El solapamiento provoca la mezcla directa de orbitales de los dos compuestos. Los dos intermedios estables pueden ser llamados de transferencia de electrón ($A-E^- - D^+$) y transferencia de agujero ($A^- - E^+ - D$). Estos estados no son reales, son útiles para el desarrollo del modelo y por ello son denominados estados virtuales.⁸

Las predicciones del modelo de Marcus no fueron confirmadas hasta la década de 1960 dada la dificultad de estudiar este tipo de reacciones experimentalmente. La ecuación de Marcus ha demostrado ser suficientemente válida para la región normal ($\Delta G^0 < \lambda$). Se acepta comúnmente que para aplicarla a la región invertida es necesario usar una formulación más elaborada, teniendo en cuenta explícitamente factores mecánico-cuánticos.

El conocimiento hoy en día de los procesos de transferencia electrónica se refleja en los modelos teóricos y en su rápida evolución como consecuencia del enorme avance en la experimentación (investigaciones en láseres ultrarrápidos, nuevas técnicas en síntesis y ensamblaje molecular). Los estudios teóricos actuales permiten un tratamiento de complejos sistemas de transferencia electrónica a distintos niveles de aproximación: nivel clásico, semiclásico y mecánica cuántica. Mientras, las simulaciones

⁷ T. A. Smith, N. Lokan, N. Cabral, S. R. Davies, M. N. Paddon-Row, K. P. Ghiggiano, “Photophysics of novel donor-{saturated rigid hydrocarbon bridge}-acceptor systems exhibiting efficient excitation energy transfer”, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2002**, *149*, 55-69.

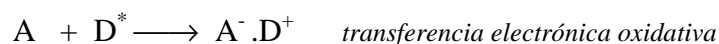
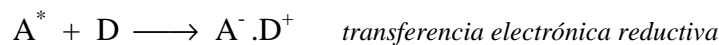
⁸ M. N. Paddon-Row, *Electron transfer in Chemistry*, vol. 3 (Ed. V. Balzani), Wiley-VCH, Weinheim (RFA), **2001**, p. 179-271.

computacionales generadas por los métodos de Dinámica Molecular y Monte Carlo permiten extrapolar los detalles mecanísticos a nivel molecular.¹

El fin de todos los modelos teóricos es aplicar la información mecanística sobre los procesos de transferencia electrónica en herramientas que permitan diseñar sistemas moleculares con características específicas.

1.2 TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA INTERMOLECULAR

Los procesos bimoleculares (A.D) más importantes son la transferencia de energía y transferencia electrónica. Este último proceso implica tanto una reducción como una oxidación del estado excitado.⁵



Los procesos de transferencia electrónica bimolecular son interesantes por dos razones: pueden ser usados para desactivar los estados excitados y pueden sensibilizar otras especies para causar cambios químicos, luminiscencia, etc. Estos procesos en los cuales se ven involucrados dos moléculas pueden ser procesos radiativos, transferencia electrónica térmica y transferencia electrónica fotoinducida.

1.2.1 Procesos radiativos

Los espectros de absorción de sistema A.D pueden diferir sustancialmente con los espectros de las moléculas individuales. La aparición de nuevas bandas se atribuye a procesos de transferencia electrónica óptica.



Las transferencias electrónica óptica son comunes en sistemas de pares iónicos.

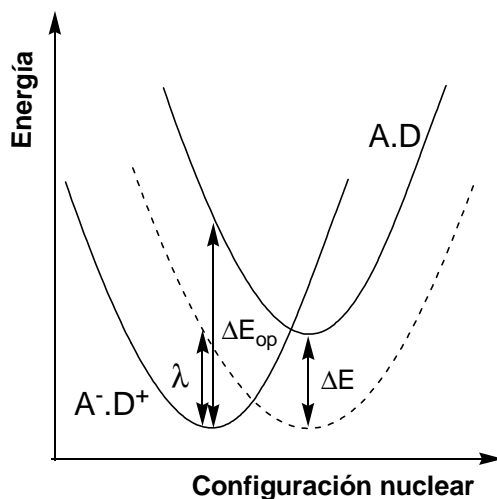


Figura 5. Transferencia electrónica óptica.

La energía de una transición de transferencia electrónica óptica, ΔE_{op} , está correlacionada en la relación de Marcus-Hush con la energía entre el mínimo de las curvas A.D y $A^{\cdot+}.D^{\cdot-}$, ΔE , y la energía de reorganización (figura 5).

$$\Delta E_{op} = \Delta E + \lambda \quad (\text{ecuación IV})$$

Los valores de ΔE pueden ser asumidos de los valores de potencial redox estándar de los componentes. La forma de la banda de absorción debe tener la forma de una gaussiana y su intensidad puede correlacionarse, según la teoría de Hush, con el acoplamiento electrónico H_{AD} . Para valores comunes de H_{AD} entorno a 100 cm^{-1} , se

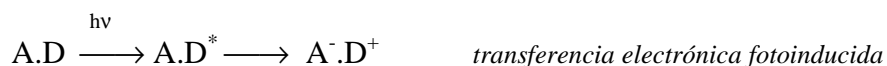
obtienen valores de coeficientes de absorción molar bajos, $\epsilon_{\text{máx}} = 30 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Que la banda sea observable requiere que esté en una región del espectro sin influencia de la absorción de los componentes, normalmente en la región visible e infrarroja cercana.

1.2.2 Transferencia electrónica térmica

Para un sistema A.D como el representado en la figura 5, la transferencia electrónica térmica para dar $A^{\cdot-}.D^{\cdot+}$ sería un proceso termodinámicamente desfavorable. Sin embargo, el proceso contrario puede darse de forma espontánea. Este tipo de proceso es a menudo llamado retrotransferencia de electrones o recombinación de carga.

1.2.3 Transferencia de carga fotoinducida

Este proceso difiere de la transferencia electrónica óptica en que la transferencia electrónica se realiza desde el estado excitado de uno de los componentes en un proceso no radiativo (figura 6).



Los procesos de transferencia electrónica fotoinducida están caracterizados por una constante de velocidad k_{el} y una eficiencia η_{el} . La constante de velocidad puede ser calculada a partir de experimentos de Fotólisis de Destello (mediante la media del aumento con el tiempo de la absorción de $A^{\cdot-}.D^{\cdot+}$) y de la relación entre los tiempos de vida de $A.D^*$ (τ) y D^* (τ_0), $k_{\text{el}} = (1/\tau - 1/\tau_0)$. La eficiencia se calcula comparando los rendimientos cuánticos de emisión de $A.D^*$ (Φ) y D^* (Φ_0), $\eta_{\text{el}} = \Phi_0 - \Phi$.

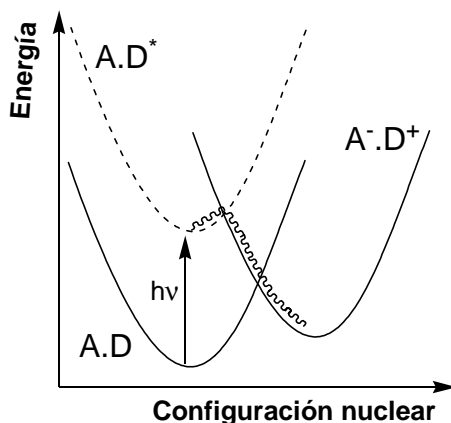


Figura 6. Transferencia electrónica fotoinducida.

En la transferencia electrónica fotoinducida, el estado excitado del componente dador puede ser desactivado por la presencia de A mediante procesos de intercambio electrónico o interacción dipolo-dipolo. La cinética del proceso se complica con la separación difusional de los componentes en disolución.

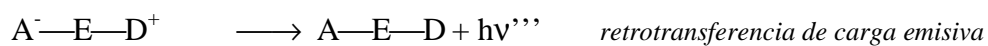
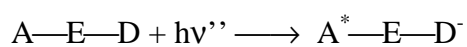
1.3 TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA INTRAMOLECULAR

Desde el punto de vista de la teoría y cinética de la transferencia electrónica, la investigación en sistemas unidos covalentemente (A-E-D) ofrece ventajas sobre las reacciones bimoleculares.⁵ En estos sistemas, se evitan ciertas ambigüedades inherentes a los procesos bimoleculares como la difusión de los reactivos, se evita el paso unimolecular de transferencia electrónica con la formación del complejo de encuentro y la pérdida de información mecanística debida al proceso en sí. Estas complicaciones, en principio, son eliminadas en sistemas unidos covalentemente en los cuales la distancia y la orientación están delimitadas por la propia estructura molecular. Por ello estos sistemas han sido un “punto de inflexión” para el estudio de los procesos de transferencia electrónica, permitiendo estudiar parámetros específicos como fuerza impulsora termodinámica, la distancia, la orientación, la naturaleza de los espaciadores y del medio y otros parámetros físicos como la influencia de la temperatura.

El estudio de la transferencia electrónica unimolecular en los sistemas unidos covalentemente ha sido de gran utilidad desde el punto de vista mecanístico,

posibilitando la prueba experimental a las predicciones propuestas a partir de los modelos teóricos de transferencia electrónica que han ido surgiendo a lo largo de los años.

En líneas generales, los procesos en los que pueden verse involucrados los sistemas unidos covalentemente son: transferencia electrónica óptica, transferencia electrónica fotoinducida, procesos emisivos y retrotransferencia electrónica.

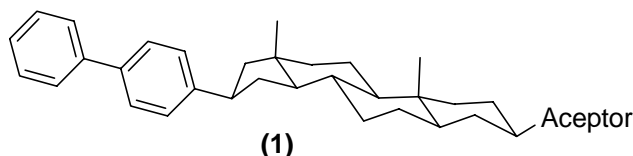


Los procesos no radiativos en procesos de transferencia electrónica también pueden denominarse reacciones de separación de carga, recombinación de carga, y desplazamiento de carga.

1.3.1 Sistemas orgánicos con espaciadores saturados

Los trabajos desarrollados por G. Closs y J. R. Miller con sistemas unidos covalentemente fueron especialmente importantes ya que permitieron confrontar la teoría de Marcus con resultados experimentales.⁹

Los sistemas estudiados fueron del tipo (1) donde A y D estaban conectados mediante un espaciador tipo ciclohexano, decalina o androstano. Debido a su estructura cíclica los espaciadores son rígidos lo cual proporciona sistemas unidos covalentemente con distancias y geometrías conocidas (exceptuando el libre giro alrededor de los enlaces C-C terminales).



En estos sistemas se puede extender los valores de ΔE del proceso de transferencia entre 0 y $-2,4$ eV. Asumiendo que el solapamiento electrónico es pequeño a una distancia de 10 enlaces σ , las constantes de velocidad fueron demasiado altas para las mediciones ($k_{el} > 2 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$) en aquellos sistemas en los cuales el aceptor era hexahidronaftoquinon-2-ilo. No obstante, en otros sistemas se pudieron medir valores de k_{el} inferiores, en el caso de ΔE superiores a $-\lambda$, situándose en la región invertida de Marcus donde las transferencias electrónicas altamente exergónicas poseen constantes de velocidad más lentas.

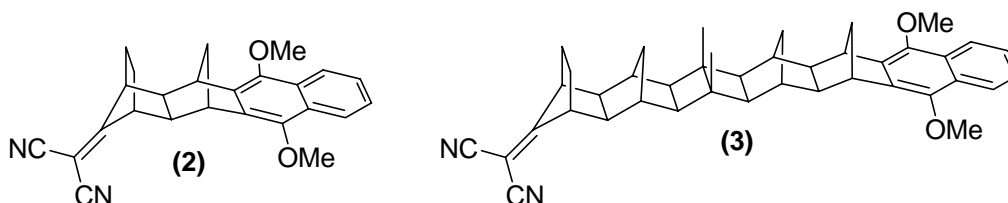
Los resultados obtenidos con estos sistemas muestran un claro descenso en la velocidad de transferencia electrónica para aquellos sistemas altamente exergónicos tal y como predicen los modelos clásicos y los modelos mecanico-cúanticos. Hoy en día, ésta es la primera evidencia que confirma la zona invertida de la teoría de Marcus en

⁹ G.L. Closs, J. R. Miller, "Intramolecular long-distance electron-transfer in organic-molecules", *Science*, **1988**, 240, 440-447.

procesos de transferencia electrónica en disolución. Igualmente los resultados muestran como el disolvente desplaza a valores más negativos de ΔG^0 el comienzo de la región de la zona invertida a medida que decrece la polaridad del mismo, estando en concordancia con la teoría.⁵

En estudios paralelos se investigó el efecto de la distancia en la velocidad de transferencia electrónica usando la misma serie de modelos con distancias entre 10 y 17,4 Å. Los resultados muestran como la constante de velocidad decae con la distancia y lo hace de forma correlacionable con la teoría. El hecho que los resultados obtenidos con sistemas no unidos covalentemente en cristales rígidos proporcionen una mayor atenuación en el valor de la constante de velocidad con la distancia, es una indicación de que la interacción a través del enlace es relevante en estos sistemas unidos covalentemente.

Otro grupo importante de estudios fueron los realizados por M. N. Paddon-Row, J. W. Verhoeven y N. S. Hush en sistemas que estaban formados por dimetoxinaftalenos como donadores, dicianovinileno como aceptores y como espaciadores anillos tipo biciclo[2.2.1]heptano con varias unidades.¹⁰ Los espaciadores son rígidos y saturados, las unidades dadoras yceptoras están dispuestas tal que no disponen de libertad de orientación y las distancias variaban entre 7 y 15 Å. La fluorescencia de la unidad dimetoxinaftaleno era desactivada como consecuencia de un proceso de transferencia electrónica fotoinducida desde el estado excitado singlete del mismo a la unidad de dicianovinileno. A medida de que el espaciador crece se observa emisión de fluorescencia con una vida media corta permitiendo el cálculo de las constantes de velocidad de transferencia electrónica. Estas constantes de velocidad decrecen con el aumento de la distancia.



¹⁰ M. N. Paddon-Row, E. Cotsaris, M. K. Patney, "The synthesis of rigid norbornylogs for the purpose of studying orbital interactions through bonds", *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1789-1795.

Interesantes son los experimentos llevados a cabo por estos autores mediante la técnica CMRT (Conductividad de microondas resuelta en el tiempo). Esta técnica permite detectar el intermedio de separación de carga y medir su momento dipolar, confirmando la naturaleza del proceso intermolecular. El decaimiento en el tiempo de la señal de CMRT permite monitorizar la desaparición del estado de separación de carga y obtener la constante de velocidad del proceso de recombinación de cargas. Esta constante decrece con la distancia entre unidades. En contraste con lo que ocurre con los procesos de transferencia de carga, las constantes de velocidad para el proceso de recombinación dependen sensiblemente del disolvente.

Los estados de separación de carga generados mediante transferencia electrónica están influenciados por el medio. El aumento de la polaridad estabiliza el estado de separación de carga y provoca que en sistemas donde en otros disolventes menos polares no se observaba transferencia electrónica fotoinducida, sí sea percibida (figura 7).¹¹ En disolventes polares, la reacción es más exotérmica, pero al mismo tiempo, de acuerdo con la teoría de Marcus, la velocidad del proceso decae.

Los tiempos de decaimiento de los intermedios de desplazamiento de carga también dependen de la polaridad del disolvente, con altas velocidades de retrotransferencias electrónica observadas en disolventes polares.¹² Esta tendencia se debe a la alta sensibilidad de k_{-el} a la fuerza impulsora para CH_3CN , diez veces mayor que para CH_2Cl_2 .

¹¹ P. Pasma, G. F. Mes, N. W. Koper, J. W. Verhoeven, "Solvent Effects on photoinduced electron transfer in rigid, bichromophoric systems", *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5839-5843.

¹² G. Jones II, M. S. Farahat, S. R. Greenfield, D. J. Gosztola, M. R. Wasielewski, "Ultrafast photoinduced charge-shift reactions in electron donor-acceptor 9-arylacridinium ions", *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, *229*, 40-46.

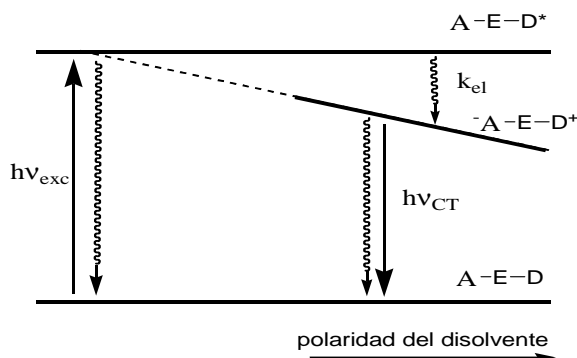


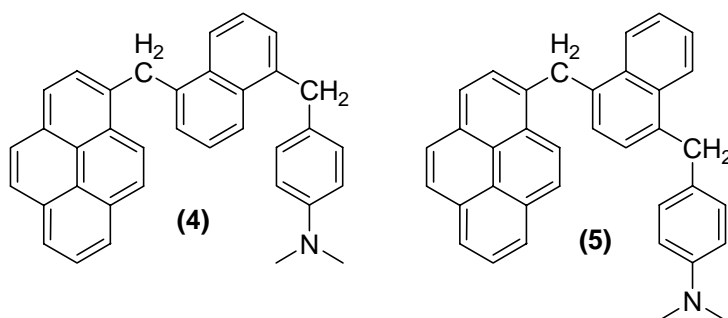
Figura 7. Estabilización del estado de separación de carga con la polaridad del disolvente.

A través de los trabajos de Paddon-Row y Verhoeven se puede concluir que el proceso de retrotransferencia depende tanto del disolvente como de la distancia entre A y D. El valor de k_{-el} decrece con la distancia entre A y D, en contraste con k_{el} , k_{-el} depende drásticamente con el disolvente, En ciclohexano es dos ordenes de magnitud más lento que en dioxano. Para cada sistema unido covalentemente, los procesos de recombinación tienen constante de velocidad menores a los procesos de separación de carga. Estas diferencias se pueden entender sobre la base de las distintas fuerzas impulsoras. El moderado carácter exergónico de la velocidad de separación de carga está casi siempre en el régimen desactivado ($-\Delta G^0 \approx \lambda$) mientras que la reorganización es altamente exergónica y se encuentra en la región invertida de Marcus.

1.3.2 Sistemas orgánicos con espaciadores insaturados

Los sistemas estudiados por Michel-Beyerle, Heitele y colaboradores se basan en sistemas que poseen una unidad de pireno como aceptor y dimetilnilina como dador, (4) y (5), mientras los espaciadores son grupos metileno y diversos anillos aromáticos.¹³ Estos espaciadores son lo suficientemente flexible como para permitir un considerable grado de libertad conformacional.

¹³ H. Heitele, M. E. Michel-Beyerle, "Electron transfer through aromatic spacers in bridged electron-donor-acceptor molecules", *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8286-8288.

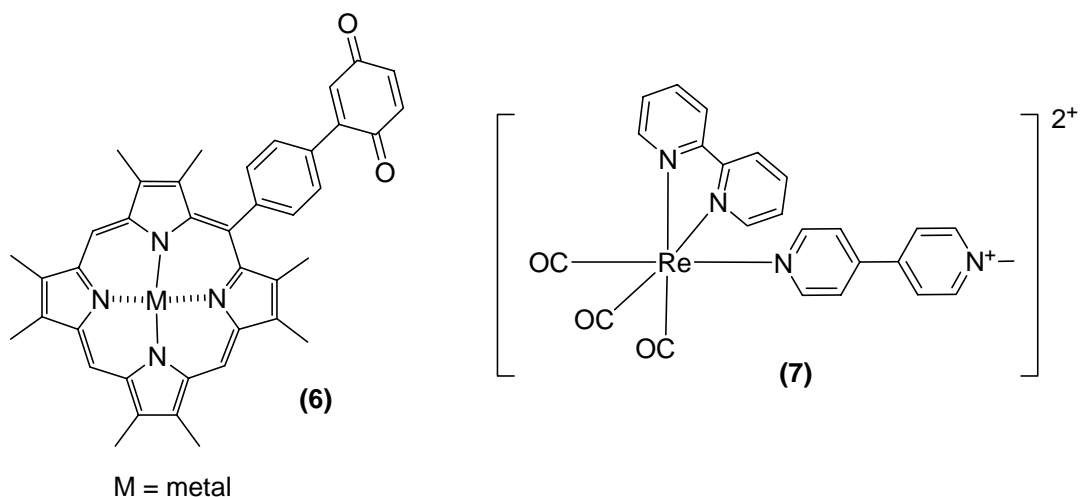


La fotofísica de estos sistemas se basa en la desactivación de la emisión de fluorescencia de la unidad de pireno debido a la transferencia electrónica desde la dimetilanilina. Los estudios realizados en desactivación de fluorescencia y las medidas de absorción de transitorios muestran que el acoplamiento electrónico H_{AD} decrece lentamente con la distancia como consecuencia de la presencia de los anillos aromáticos en el espaciador. Este valor es comparable o menor que los obtenidos para aquellos sistemas con espaciadores totalmente saturados y separaciones entre aceptor y dador similares.

En sistemas donde el espaciador está conjugado con el aceptor y el dador la transferencia electrónica está mediada por el puente, como ocurre en el caso de proteínas y fragmentos de ADN. En tales casos, son posibles dos mecanismos.¹⁴ La transferencia ocurre en dos pasos: desde el dador al espaciador conjugado (formando especies $A-E^{\cdot-}-D^{\cdot+}$) seguido del paso desde el espaciador al aceptor completando el proceso global de transferencia. Otro posible mecanismo que involucra transferencia de carga a larga distancia es la formación de “superaceptores” o “superdadores” unidos, los cuales resultan de la deslocalización en el espaciador de los niveles del aceptor y del dador. En este caso, la transferencia ocurre en un único paso sin la aparición de intermedios.

Otros sistemas interesantes estudiados son los que presentan unidades porfirinas **(6)** dada su presencia en centros de reacción fotosintética y en otros sistemas biológicos de transferencia electrónica.

¹⁴ G. Pourtois, D. Beliojane, J. Cornil, M. A. Ratner, J. L. Brédas, “Photoinduced electron-transfer process along molecular wires based on phenylethynylene oligomers: a quantum-chemical insight”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4436-4447.



También se han estudiado ampliamente aquellos sistemas basados en complejos metálicos como (7). En muchos casos la deslocalización ligando-metal es suficientemente pequeña y los procesos de reducción y oxidación pueden considerarse localizados en el metal o en los ligandos, y los estados excitados pueden clasificarse como centrados en el metal, centrados en el ligando, con transiciones de transferencia de carga de metal a ligando o de ligando a metal.

1.4 REACCIONES EN QUÍMICA ORGÁNICA QUE DERIVAN DE TRASFERENCIA ELECTRÓNICA

Las reacciones de transferencia electrónica han tenido un interés creciente a lo largo de los últimos veinte años. Este interés se centró en reacciones de esfera externa pero también en procesos más complejos donde la transferencia electrónica está unido a otros procesos como ruptura o formación de enlaces.³

La pérdida de un electrón de una molécula orgánica diamagnética provoca la formación de un catión radical debido a la transferencia de un electrón desde el orbital molecular ocupado más alto (HOMO). A su vez, la ganancia de un electrón genera aniones radicales por la incorporación del mismo en el orbital libre más bajo (LUMO).

Esto puede generar grandes cambios en la fuerza de enlace entre átomos de una molécula posibilitando la ruptura del mismo.

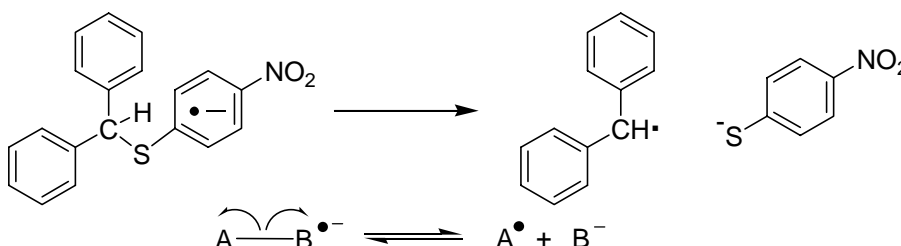
1.4.1 Ruptura de enlace

La adición de un electrón a una molécula lleva consigo la ocupación parcial de un orbital antienlazante, esto provoca el debilitamiento del enlace con la consecuente ruptura si el orbital poblado es suficientemente localizado. Estas reducciones en algunos casos requieren de bajas energías de activación cuando los estados poblados son altamente deslocalizados.

La reacción sintética más importante es probablemente la producción de compuestos organometálicos (R-M) a partir de aluros de alquilo (R-X). Estas reducciones se analizan según un proceso de un electrón dada la pérdida de estereoquímica del carbono reducido, la preferencia terciario>secundario>primario y la reactividad de los haluros de vinilo y arilo. La adición de un electrón a un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo es disociativa. La barrera intrínseca para la ruptura incluye tanto el disolvente y la energía de reorganización interna como las energías de disociación de los enlaces C-X.

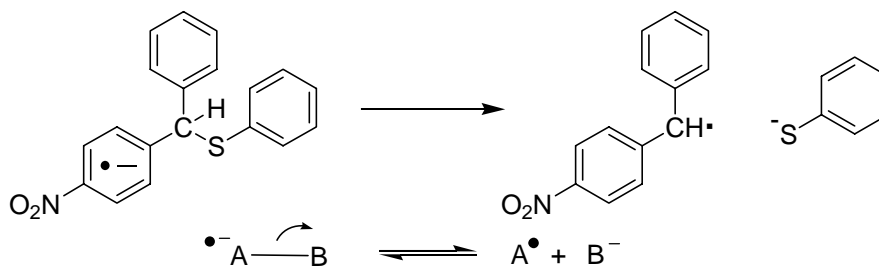
La ruptura de enlace de radicales iónicos puede considerarse homolítico o heterolítico.¹⁵

A. Ruptura homolítica



¹⁵ M. Schmittel, M. K. Ghorai, *Electron transfer in Chemistry*, vol. 2 (Ed. Vincenzo Balzani), Wiley-VCH, Weinheim (RFA), 2001, p. 5-54.

B. Ruptura heterolítica



La presencia del grupo nitro asegura cual de los componentes de la molécula albergará la carga negativa. La reacción A es denominada ruptura homolítica porque la carga final permanece en el mismo componente, es decir un electrón del enlace C-S va a cada unidad mientras que la reacción B es llamada heterolítica porque el par de electrones del enlace C-S queda en el grupo inicialmente neutro. La energía de activación para ambas rupturas debiera ser similar, sin embargo la ruptura heterolítica es 8 kcal/mol menor. La distribución de la carga en el estado de transición durante la ruptura heterolítica está más deslocalizada (tanto los grupos O_2NAr y SAr estabilizan la carga negativa) que en el caso de ruptura homolítica, donde el grupo $O_2NC_6H_4S$ soporta la carga tanto en el grupo de partida como en el estado de transición. La gran mayoría de la ruptura de enlaces de iones radicales conocidos son del tipo heterolítico.

1.4.2 Sustituciones nucleofílicas iniciadas por transferencia electrónica

En un compuesto que va a sufrir un proceso de sustitución mediante transferencia electrónica, el radical inicial puede formarse de varias formas: los más usuales son iniciación electroquímica, transferencia electrónica térmica, normalmente desde un nucleófilo cargado, y transferencia electrónica fotoinducida desde el nucleófilo excitado (figura 8). Una vez formado los radicales pueden reaccionar a través del mecanismo $S_{RN}1$ con radicales neutros y aniónicos como intermedios.¹⁶

¹⁶ R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Penenory, "Nucleophilic substitution reactions by electron transfer", *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 71-167.

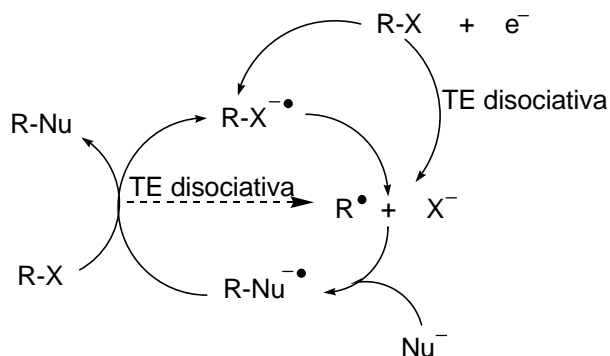
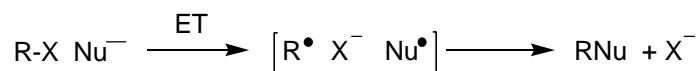


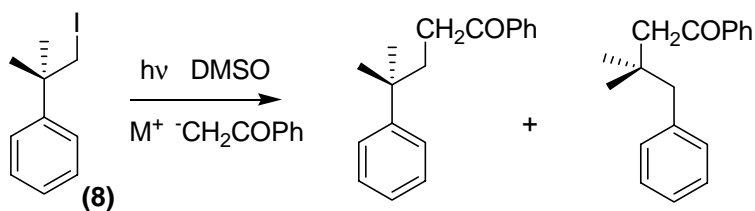
Figura 8.

Recientemente se han establecido reacciones que pueden desarrollarse a través de un mecanismo $S_{RN}1$ no en cadena. En estos sistemas, la transferencia electrónica puede darse en una caja de disolvente seguida del acoplamiento de los radicales formados.



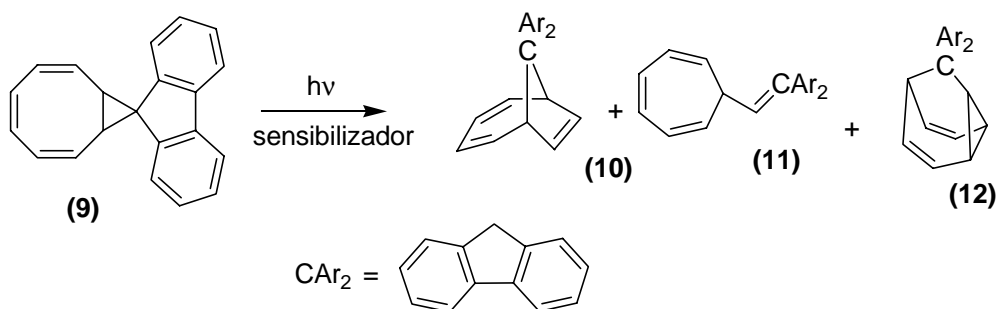
En los sistemas ArX se da la posibilidad de una $S_{RN}2$ en vez de una $S_{RN}1$. En este proceso se propone el acoplamiento directo entre Nu^\bullet y ArX^\bullet aunque el mecanismo se aplica a los sistemas con sustituyentes atrayentes de electrones.

Debido a que los productos usualmente son diamagnéticos, la mayoría de las reacciones que involucran radicales iónicos suelen ocurrir en secuencias de varios pasos, o bien presentan competencia entre reacciones de acoplamiento, ciclación o transposición como en el caso del yoduro (8).¹⁵



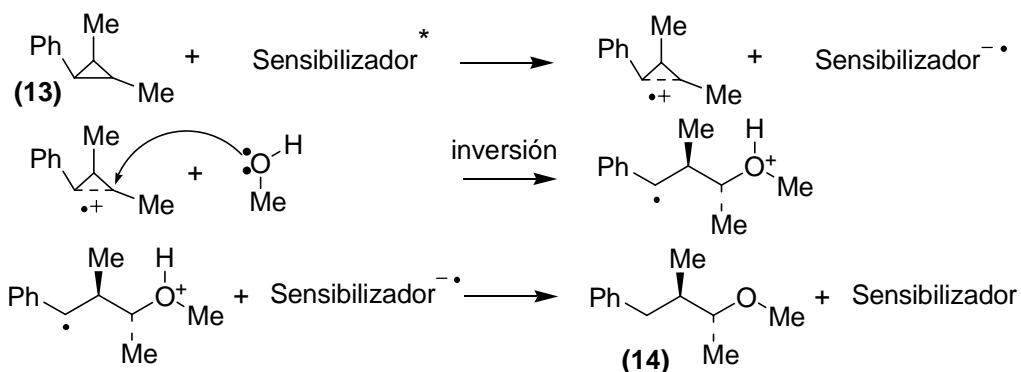
1.4.3 Transposiciones iniciadas por ruptura de enlace en radicales catiónicos

La eliminación de un electrón de un enlace σ formalmente genera un enlace σ de electrón, sin embargo si el radical catiónico está deslocalizado en un sistema π , la ruptura del enlace σ puede ocurrir rápidamente. La ruptura de enlaces en anillos no permite la separación de los componentes radical e iónico formados, con lo que conduce a reacciones de transposición o de adición de reactivos externos cuando el enlace se ha roto. Cuando no hay nucleófilos en el medio se pueden observar transposiciones sucesivas en moléculas insaturadas y rígidas como el bicilo[6.1.0]trieno el cual provoca el desplazamiento de enlace C-C alílico (**10**), contracción de anillo (**11**) y del derivado barbaraleno (**12**).¹⁵



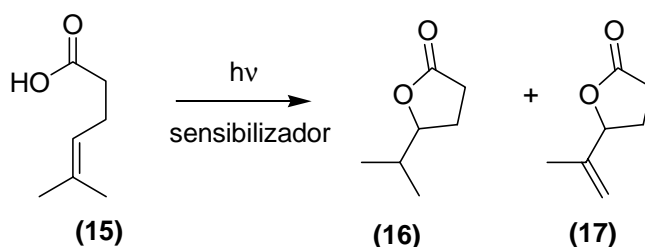
1.4.4 Adiciones a enlaces simples de radicales catiónicos

Un ejemplo bien estudiado es la reacción de fotoruptura de arilciclopropano (**13**) en metanol iniciado por 1-cianonaftaleno. La adición proporciona metiléteres con la adición final de un protón en la posición bencílica. La reacción se da con alto grado de inversión de configuración en el carbono atacado por la molécula de metanol y con alta selectividad en la ruptura del enlace más sustituido del anillo.¹⁵



1.4.5 Adiciones a sistemas π de radicales catiónicos

Un ejemplo estudiado especialmente ha sido la ciclaciones inducidas por transferencia electrónica de γ,δ -ácido carboxílicos (15) insaturados a γ -lactonas usando compuestos cianoaromáticos como sensibilizadores. La formación de (16) aumenta significativamente cuando se incrementa el impedimento estérico introduciendo sustituyentes alquilo en las cuatro posiciones del anillo, sin embargo la formación de la lactona (17) sigue siendo detectable.¹⁵



2. Reactividad fotoquímica de *N*-óxidos heterocíclicos

La función *N*-óxido integra una importante familia de compuestos que se encuentran en productos farmacéuticos y agroquímicos y han sido usados extensamente en química sintética y como ligandos en complejos metálicos. Los *N*-óxidos son metabolitos comunes debido a que se forman por oxidación del átomo de nitrógeno de algunos medicamentos. Los productos farmacéuticos y sus metabolitos han sido asunto general de interés debido a su impacto potencial en medio ambiente, y los *N*-óxidos han tenido un interés general debido a sus efectos carcinogénicos y toxicológicos.¹⁷

En general, la función *N*-óxido está caracterizada por la presencia de un enlace llamado "dativo" entre el nitrógeno y el oxígeno formado por el solapamiento de un par de electrones no enlazantes del nitrógeno con un orbital libre del oxígeno.¹⁸ Esto origina una carga formal positiva en el átomo de nitrógeno y otra negativa sobre el átomo de oxígeno. La separación de cargas origina las propiedades tanto físicas como químicas de los *N*-óxidos. Dadas estas características del enlace N^+-O^- , las moléculas con funciones *N*-óxidos han sido usadas como bases de Lewis en química de coordinación debido a su gran habilidad de coordinación con metales, protones, halógenos y aceptores orgánicos

¹⁷ M. Xiu-Sheng, M. Raymod, C. D. Metcalfe, "A tandem mass spectrometric study of the *N*-oxides, quinoline *N*-oxide, carbadox, and olauindox, carried out at high mass accuracy using electrospray ionisation", *Int. J. Mass Spectrom.*, **2003**, 230, 123-133.

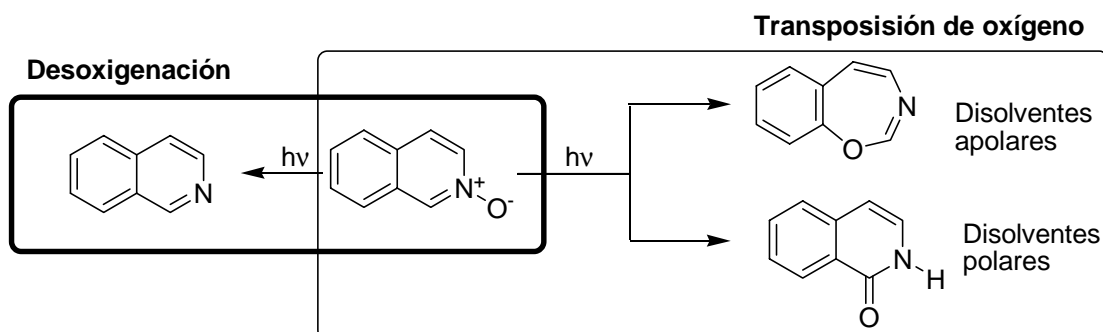
¹⁸ A. Albin, S. Pietra, *Heterocyclic N-oxides*, CRC Press, Florida (USA), **1991**, p. 7-30.

de pares de electrones. Esta habilidad se ha intentado aplicar también en moléculas receptoras macrocíclicas.¹⁹

Los compuestos orgánicos que contienen la función *N*-óxido generalmente presentan reactividad fotoquímica, a menudo con rendimientos moderados.²⁰ Las reacciones fotoquímica de los *N*-óxidos derivados de azanaftalenos y anillos superiores han sido las más estudiadas y caracterizadas debido a la estabilidad de los compuestos finales y a que presentan mejores rendimientos químicos que los *N*-óxidos acíclicos o derivados de poliazabenceno.

La reactividad fotoquímica de los *N*-óxidos puede resumirse en dos grandes bloques de reacciones: transposiciones del átomo de oxígeno, y *N*-desoxigenaciones.

En *N*-óxidos aromáticos, las transposiciones involucran la modificación o expansión del anillo con la introducción del átomo de oxígeno o la transposición del mismo al carbono en α a la función *N*-óxido. Que se dé uno u otro proceso viene determinado por la polaridad del medio.²¹



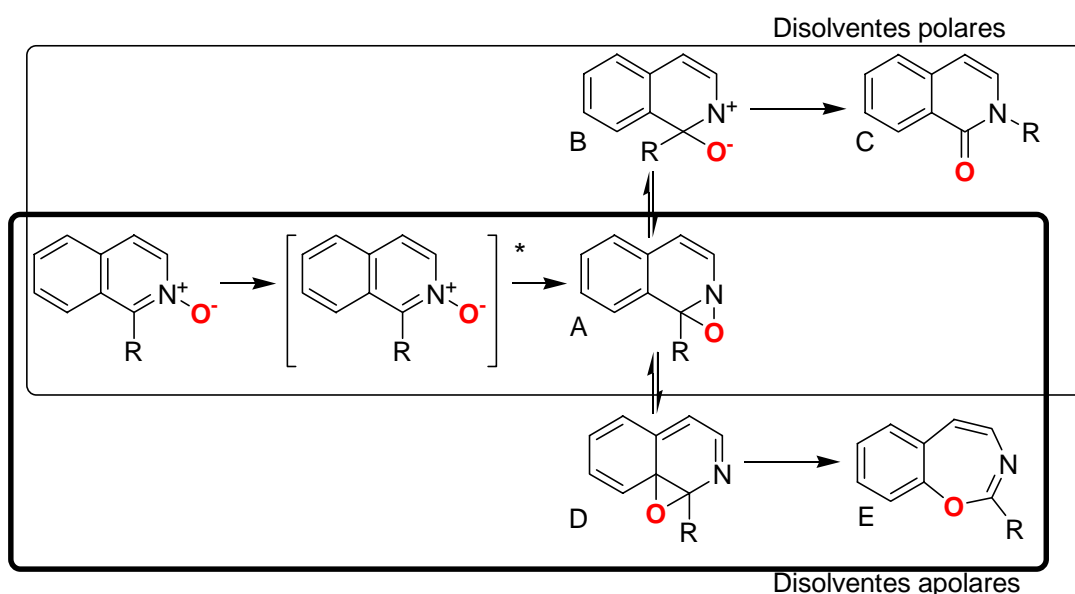
¹⁹ a) G. Ulrich, M. Hissler, R. Ziessel, "Synthesis of novel podands bearing bipyridine or bipyridine-*N,N'*-dioxide chromophores and luminescence of their Eu^{3+} and Tb^{3+} complexes", *New J. Chem.*, **1997**, *21*, 147-150. b) J.-M. Lehn, M. Pietraszkiewicz, J. Karpiuk, "Synthesis and properties of acyclic and cryptate europium(III) complexes incorporating the 3,3'-biisoquinoline 2,2'-dioxide unit", *Helv. Chem. Acta*, **1990**, *1*, 106-111.

²⁰ A. Albini, M. Alpegiani, "The photochemistry of the *N*-oxide function", *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 43-71.

²¹ A. Albini, E. Fasani, M. Dacrema, "Photochemistry of Methoxy-substituted quinoline and isoquinoline *N*-oxides", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1980**, 2738-2742.

2.1 TRANSPOSICIÓN DE OXÍGENO

Dado que la irradiación de *N*-óxidos de iminas generalmente implica la formación de oxaziridinas mediante ciclaciones electrocíclicas, se ha propuesto como intermedio este ciclo en la irradiación de *N*-óxido heterocíclicos. Las reacciones de migración de oxígeno y expansión de anillo observadas se discuten en términos de transposiciones sigmatrópicas y electrocíclicas.



El cambio de reactividad en función del disolvente se explica sobre la base de la polaridad del enlace N^+-O^- . Las moléculas que contienen la función *N*-óxido son altamente polares y forman fácilmente enlaces de hidrógeno con especies próticas. La transposición de oxígeno comienza con la formación de intermedio oxaziridina (A). La polaridad del disolvente juega un papel importante en el equilibrio entre la oxaziridina intermedia y el correspondiente zwitterion (B) y entre la oxaziridina y oxazepina (E). En disolventes polares se favorece la formación de intermedios iónicos como el zwitterion (B) mientras que en disolventes apolares se favorecerían las transposiciones concertadas para dar benzoxazepinas (E).

Evidencias experimentales del intermedio oxaziridina son pocas, en la mayoría de los casos no se detectan los intermedios con una vida media mayor de unos pocos nanosegundos. Experimentos realizados con el fin de atrapar los intermedios están de

acuerdo con la química esperada de oxaziridina pero también se han sugerido otros tipos de intermedios biradicales, o del tipo nitreno.¹⁸

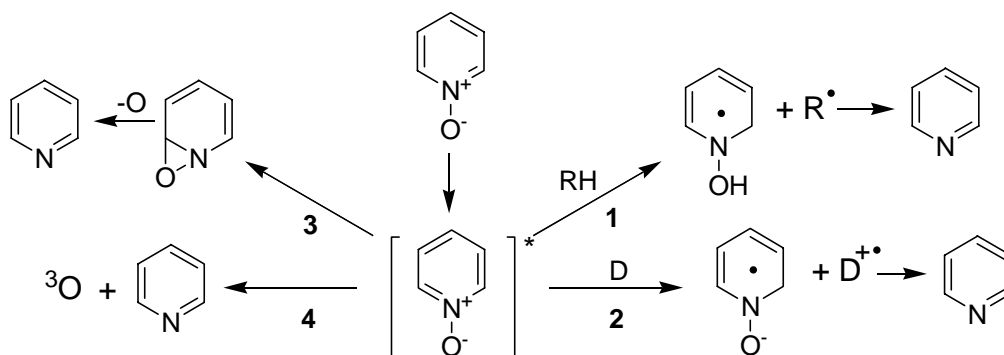
2.2 DESOXIGENACIÓN

El proceso de desoxigenación ha sido de gran interés debido a la utilidad de los *N*-óxidos como grupo protectores de nitrógenos en anillos aromáticos y desde un punto de vista sintético el uso de los *N*-óxidos en las sustituciones de anillos aromáticos nitrogenados.

El proceso fotoquímico de desoxigenación no es predominante en los compuestos con función *N*-óxido y suele ser un proceso paralelo a las transposiciones de oxígeno.²⁰

Hay varios mecanismos supuestos para la desoxigenación de la función *N*-óxido:²²

1. Captura de hidrógeno en el estado excitado y ruptura del enlace N-O para dar un radical hidroxilo.
2. Transferencia de oxígeno desde el estado excitado vía una previa transferencia electrónica.
3. Fotoisomerización de *N*-óxido común con la transposición de oxígeno, el cual puede perder oxígeno con propiedades oxidantes fuertes.
4. Ruptura directa del enlace N^+-O^- para dar una forma de oxígeno llamada oxeno.



²² E. Fasani, A. M. Amer, A. Albini, "The photo-deoxygenation of heterocyclic *N*-oxides", *Heterocycles*, **1994**, 37, 985-992.

Los caminos de reacción 1 y 2 requieren de la participación de una segunda molécula y son procesos bimoleculares. En procesos unimoleculares, inicialmente se admitían dos interpretaciones de los mecanismos de transposición y desoxigenación. Siguiendo la analogía con los *N*-óxidos de imina, se relacionaban dos estados excitados diferentes, singlete para reacciones de transposición y triplete para procesos de desoxigenación. O bien, ambas reacciones proceden del estado excitado singlete y del mismo intermedio oxaziridina que pierde o transfiere el átomo de oxígeno al medio (mecanismo 3).²²

Experiencias con sensibilizador de triplete demuestran que la proporción de amina obtenida es considerablemente mayor que la obtenida por fotólisis directa.²³ Además se ha observado que la presencia de oxígeno molecular y 1-cloronaftaleno a su vez reducen la formación de la amina.²⁴

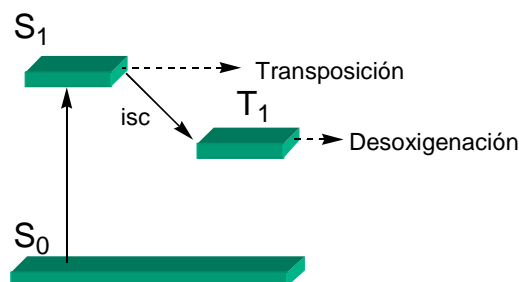


Figura 9.

La sensibilización con biacetilo de *N*-óxidos de quinolina y isoquinolina provoca el aumento del producto de desoxigenación y permitió demostrar que el estado triplete de menor energía es un intermedio en la reacción. Experiencias recientes con proflavina como sensibilizador han proporcionado una evidencia directa de que la desoxigenación

²³ N. Hata, I. Ono, M. Kawasaki, "The photinduced deoxygenation reaction of heterocyclic *N*-oxides", *Chem. Lett.*, **1975**, 25-28.

²⁴ C. Kaneko, H. Hasegana, S. Tanaka, K. Sunayashiki, S. Yamada, "Photochemical reaction of 2-cyanoquinoline 1-oxides in an acidic alcohol. Synthesis of 6-alkoxy-2-cyanoquinolines", *Chem. Lett.*, **1974**, 133-136.

del *N*-óxido de 6-cianofenantridina procede desde T_1 .²⁵ Esta y otras evidencias han llevado a proponer que las transposiciones proceden de S_1 mientras que los procesos de desoxigenación proceden del estado excitado triplete T_1 (figura 9). Sin embargo, estudios cinéticos llevados a cabo mediante Fotólisis de Destello de *N*-óxido de piridina proponen la liberación de una especie de oxígeno $O(^3P)$ denominado oxeno (mecanismo 4) desde el estado excitado S_1 en el proceso de desoxigenación.²⁶

2.3 TRANSFERENCIA DE OXÍGENO

La transferencia de oxígeno conlleva el paso del átomo de oxígeno desde el dador de oxígeno (en este caso el *N*-óxido) hasta el aceptor de oxígeno. Se han observado transferencias de oxígeno tanto inter como intramoleculares. Como aceptores de oxígeno se han usado una gran variedad de sustratos: hidrocarburos, alquenos y compuestos aromáticos. Sin embargo, los rendimientos encontrados para los procesos intermoleculares han sido bajos.

La hidroxilación de compuestos aromáticos es un proceso de considerable importancia en la industria química. Actualmente hay procesos efectivos y simples, como la hidroxilación mediante H_2O_2 *via* electrofílica (H_2O_2 - BF_3 o BF_3) o mediante procesos de radicales libres (reacción de Fenton), hidroxilaciones mediante $KMnO_4$ - H_2SO_4 o la adición de hidroxilo radical obtenido mediante radiólisis. Todos ellos se caracterizan por ser procesos poco selectivos.²⁷ El uso de *N*-óxidos como agentes oxidantes tiene una implicación sintética en la obtención de derivados hidroxilados.

De acuerdo con los mecanismos de desoxigenación propuestos, la transferencia de oxígeno del aceptor al dador puede considerarse como un proceso concertado o por etapas (figura 10). El proceso concertado requiere que la transferencia del oxígeno se de

²⁵ K. Tokumura, Y. Matsushita, "Triplet-sensitized deoxygenation reaction of 6-cyanophenanthridine 5-oxide in ethanol", *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2001**, *140*, 27-32.

²⁶ G. Bucher, J. C. Saciano, "Laser Flash Photolysis of Pyridine *N*-oxide: Kinetic Studies of Atomic Oxygen [$O(^3P)$] in Solution", *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 12471-12476.

²⁷ W. Buijjs, P. Comba, D. Corneli, H. Pritzkow, "Structural and mechanistic studies of the copper(II)-assisted ortho-hydroxylation of benzoates by trimethylamine *N*-oxide", *J. Organometallic Chem.*, **2002**, *641*, 71-80.

desde el intermedio oxaziridina. El proceso por etapas puede suponerse radicalario o con la liberación directa del oxígeno desde el estado excitado como oxeno.

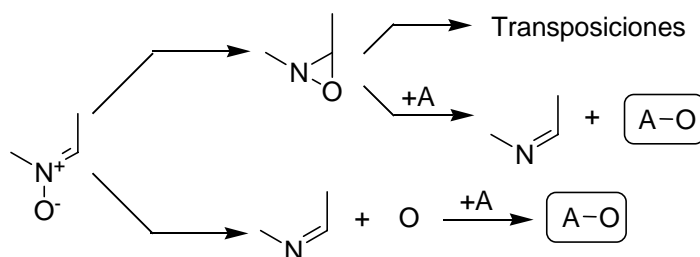


Figura 10.

Mecanismos alternativos proponen procesos de transferencia electrónica²⁸ como en el caso de la hidroxilación de anillos aromáticos en presencia de derivados de *N*-óxido de pirimido[5,4g]pteridina (**18**), figura 11, y en la desmetilación oxidativa de *N,N*-dimetilaniлина en presencia de *N*-óxidos heterocíclicos.²⁹

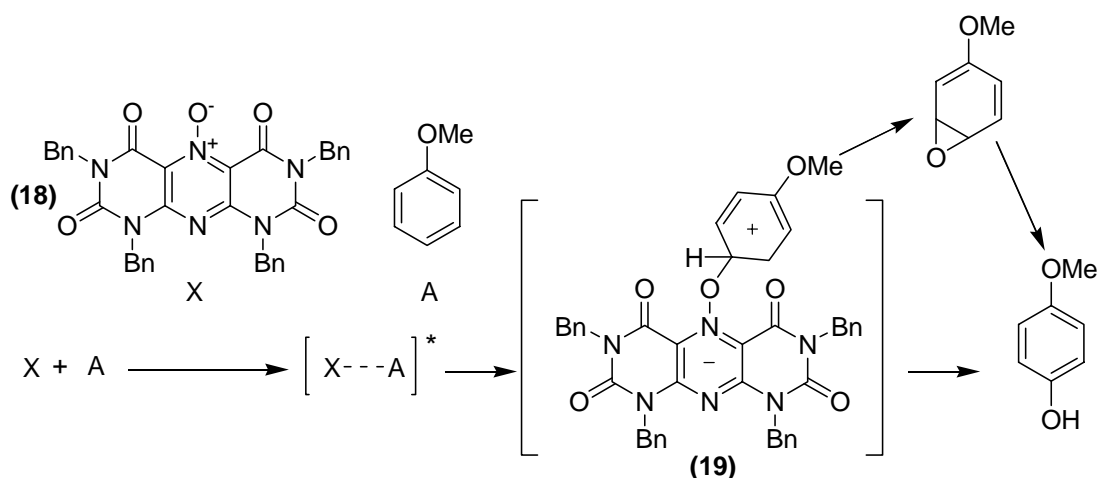


Figura 11.

Cuando la transferencia de oxígeno es a sustratos aromáticos deuterados se observa retenciones de deuterio en los productos de hidroxilación. Las retenciones de

²⁸ H. Sako, K. Shimada, K. Hirota, Y. Maki, "Photochemical oxygen atom transfer reaction by heterocyclic *N*-oxides involving a single-electron transfer process: oxidative demethylation of *N,N*-dimethylaniline", *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6039-6041.

²⁹ H. Sako, K. Shimada, Y. Maki, "Efficient oxygen-atom transfer agent: photochemical hydroxylation of benzene derivatives by pirimido[5,4g]pteridine *N*-oxide", *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6493-6496.

deuterio son similares a las observadas para las hidroxilaciones enzimáticas cuyo mecanismo de hidroxilación se describe en términos de desplazamiento NIH.²⁰

Descubierto inicialmente en reacciones de hidroxilaciones enzimáticas, el desplazamiento NIH consiste en una migración intramolecular de hidrógeno durante el proceso de hidroxilación. En reacciones enzimáticas está generalmente aceptado que el desplazamiento NIH ocurre a través de la transposición de un intermedio óxido de areno. Sin embargo, se pueden proponer otros caminos de reacción. La inserción directa del oxígeno en el enlace C-H provocaría la pérdida de deuterio (figura 12a). La adición de oxígeno puede llevarse a cabo igualmente con formación del enlace C-O (**20**) o adición al enlace C=C para formar el oxireno (**21**). Ambas estructuras intermedias necesitan de la intervención de estructuras tipo ciclohexenonas.³⁰

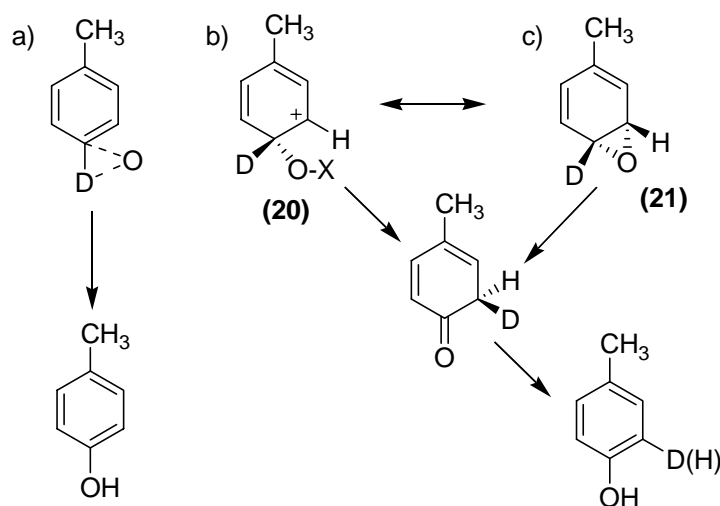
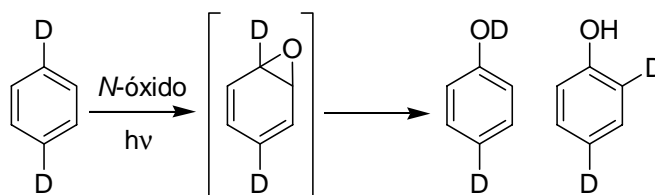


Figura 12.

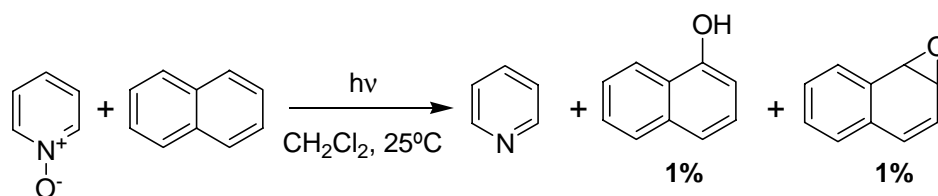
En el caso de benceno, la transferencia de oxígeno forma un intermedio, óxido de benceno, que rápidamente transpone a fenol. Debido a este mecanismo, el hidrógeno originalmente unido a la posición atacada sufre un desplazamiento parcial a la posición vecina. Si partimos de moléculas deuteradas, en el proceso final de incorporación de oxígeno, el deuterio se encuentra en parte formando parte del fenol y en parte unido al carbono vecinal (retención de deuterio).

³⁰ K. H. Mitchell, C. E. Rogge, T. Gierahn, B. G. Fox, "Insight into the mechanism of aromatic hydroxylation by toluene 4-monooxygenase by use of specifically deuterated toluene and p-xylene", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*, 3784-3789.



El interés de la reacción reside en el hecho de que el mismo fenómeno se observa en las reacciones de oxidación catalizadas por enzimas monooxigenasas. Los rendimientos de retención de deuterio son similares a los obtenidos por oxidación enzimática; por lo que las reacciones fotoquímicas con *N*-óxidos pueden ser consideradas uno de los mejores modelos para emular procesos de oxidación biológicos.^{20,31}

En la fotólisis de *N*-óxidos de piridina en presencia de naftaleno se detectan la formación de óxido de naftaleno y 1-naftol con bajos rendimientos. La presencia de óxido de naftaleno confirma el mecanismo de desplazamiento NIH para la transferencia de oxígeno. Sin embargo, la presencia de 1-naftol puede proceder tanto de la transposición del óxido de naftaleno como de la inserción directa del oxígeno.³¹

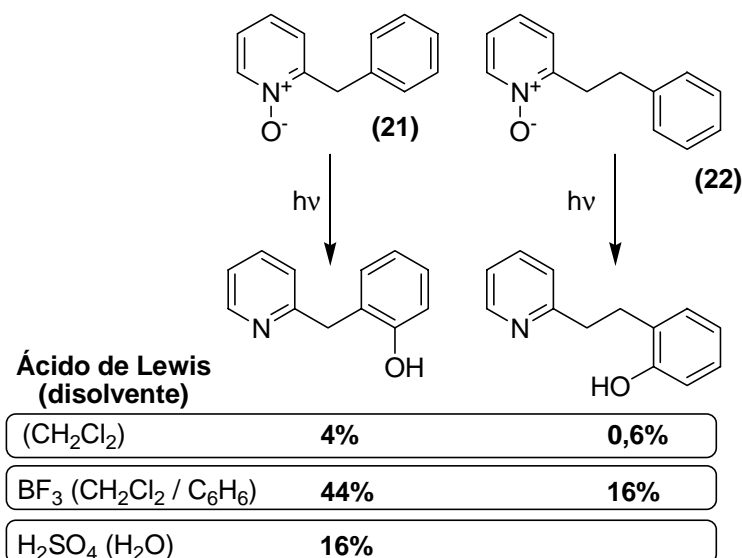


Aunque la utilidad de las reacciones de hidroxilación de *N*-óxidos es interesante desde el punto de vista sintético, está severamente limitada tanto por tendencia de estos sistemas a evolucionar en reacciones fotoquímicas alternativas, como por la naturaleza no selectiva del proceso de hidroxilación.

Como se ha comentado anteriormente, la presencia de un ácido de Lewis en el medio de reacción provoca un aumento del rendimiento de desoxigenación a la vez que reduce los productos de transposición. La irradiación de *N*-óxido de piridina en

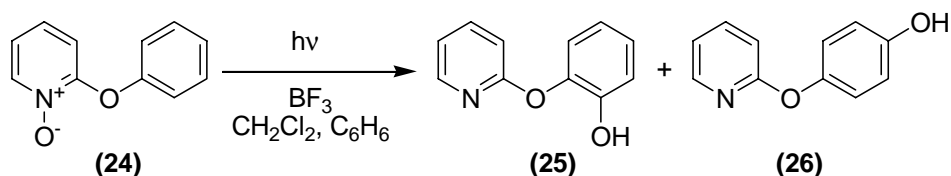
³¹ D. M. Jerina, D. R. Boyd, J. W. Daly, "Photolysis of pyridine *N*-oxide: an oxygen atom transfer model for enzymatic oxygenation, arene oxide formation, and the NIH shift", *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 457-460.

presencia de una cantidad equimolecular de BF_3 induce el aumento del rendimiento de hidroxilación de benceno. Este aumento se interpreta en función de la capacidad de coordinación de la función *N*-óxido con estos ácidos con lo que se inhibe la formación de oxaziridina y la transposición del oxígeno.³²



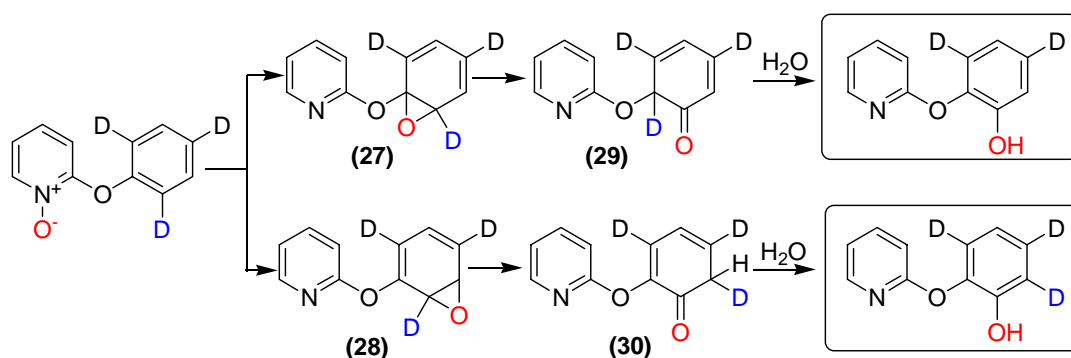
Cuando el aceptor de oxígeno se encuentra en la misma molécula **(22)** y **(23)** se observan hidroxilaciones con mayores rendimientos como en general en todos los procesos intramoleculares. De nuevo la presencia ácido de Lewis o de Brönsted provoca aumentos en los rendimientos del proceso de hidroxilación.

En el caso de la molécula **(24)** se observan la formación de dos isómeros. La proporción de rendimientos de los derivados *orto* **(25)** y *para* **(26)** no varía apreciablemente cuando la concentración de la mezcla de reacción se ve reducida por un factor de diez, manifestando el carácter intramolecular de la reacción.

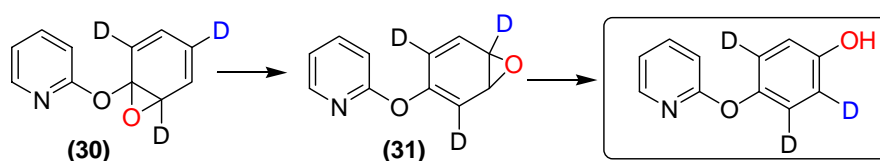


³² P. G. Sammes, G. Serra-Errante, Alan C. Tinker, "Intramolecular aromatic hydroxylation via irradiation of Pyridine *N*-Oxide", *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1978**, 853-857.

El uso de sustratos deuterados demostró que la reacción procedía con un apreciable desplazamiento NIH en las posiciones donde se observa hidroxilación. Sobre la base de estos resultados, la reacción se ha propuesto que ocurre a través de un mecanismo *oxenoide*, en el cual el oxígeno se adiciona al doble enlace generando los óxidos (27) y (28) los cuales pueden transponer a los ciclohexanonas (29) y (30). La aromatización del intermedio (29) solo puede ocurrir con pérdida de deuterio, mientras (30) puede perder tanto el deuterio como el protón (desplazamiento NIH).



La formación del isómero *para* sustituido es explicada por los autores mediante la formación del intermedio (31) en un proceso “*oxygen walk*” por el cual el oxígeno migra desde (27) hasta el óxido (31).³³



El mecanismo NIH de adición de oxígeno es el mecanismo propuesto más aceptado dado que explica en cierta medida el hecho experimental de la retención de deuterio. Es aplicable tanto a un mecanismo *oxenoide*, intermedios oxaziridinas como procesos de transferencia electrónica.

El estudio de la adición de $O(^3P)$ a anillos aromáticos en fase líquida, admite un mecanismo radicalario (figura 13).³³ El paso determinante de la adición de $O(^3P)$ al doble enlace es la formación de un dirradical triplete que deriva al fenol derivado. No obstante, también se proponen otros mecanismos como los iniciados por transferencia electrónica. La adición de $O(^3P)$ muestra ataques *ipso* con migración y pérdida de grupos metilo (como los establecidos para las hidroxilaciones con reactivos catiónicos, ácido trifluoroperacético, *tert*-butilhidroperóxido, y con reactivos radicalarios, reactivos de Fenton).

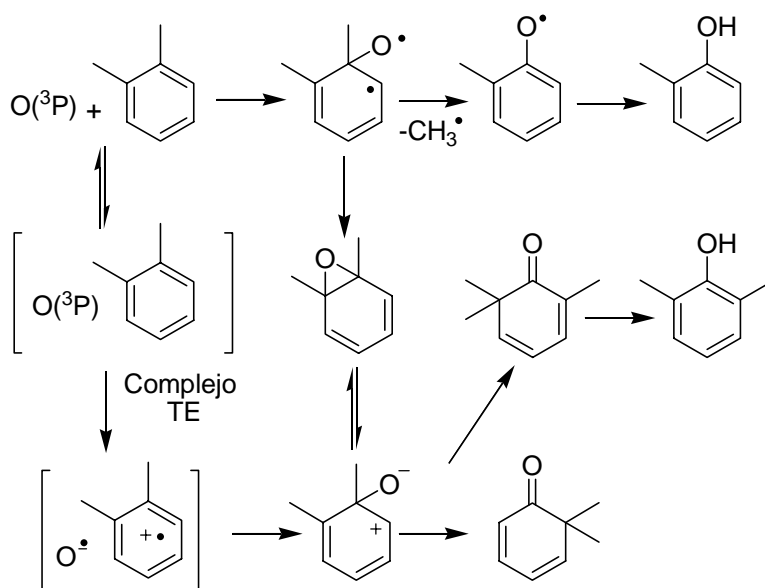


Figura 13.

La complejidad de la reactividad y la posibilidad del ataque *ipso* no observado en la hidroxilaciones de *N*-óxidos hace pensar que estas oxidaciones fotolíticas no proceden de la intervención directa de oxenos. Otros estudios muestran que el impedimento estérico entorno a la función *N*-óxido no influye en el proceso de hidroxilación.³⁴ Además, se aprecia una independencia de la formación de productos de

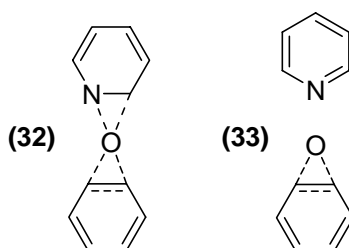
³³ E. Zadok, S. Rubinraut, F. Frolow, Y. Mazur, "Reactions of di-, tri-, and hexamethylbenzenes with $O(^3P)$ atoms in liquid on absorbed phases", *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2489-2494.

³⁴ Y. Ogawa, S. Iwasaki, S. Okuda, "Photochemical aromatic hydroxylation by aromatic amine *N*-oxides: remarkable solvent effect on NIH-shift", *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3637-3640.

hidroxilación con la concentración de aceptor de oxígeno.³⁵ Al mismo tiempo, compuestos estables derivados de oxaziridinas se han encontrado que son capaces de oxidar anillos aromáticos manteniendo la estereoespecificidad que no se obtiene en las hidroxilaciones con oxeno como intermedio.³⁶

Todos los mecanismos discutidos asumen que la etapa última es un desplazamiento NIH, incluso el mecanismo de transferencia electrónica discutido, con la formación de un óxido desde el intermedio representado (figura 11, estructura **(19)**).

Asumiendo un intermedio oxaziridina, el proceso de adición de oxígeno debe ser un proceso concertado a través de un intermedio como **(32)**, con la necesidad de un oxígeno tetravalente. Si la oxidación es mediante oxeno el proceso debe ser por etapas. Una vez liberado el oxígeno, éste se adiciona al doble enlace del anillo formando un oxireno **(33)**.³⁷



Hay argumentos a favor para los tres mecanismos de transferencia de oxígeno (proceso concertado, radicalario o transferencia electrónica) pero ninguno es determinante y no es posible discriminar alguno de ellos a favor de otro.

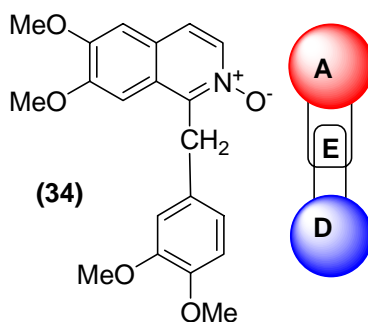
En nuestro laboratorio se han llevado a cabo estudios sobre la reactividad del *N*-óxido de papaverina mostrando que la fotorreactividad de la molécula está gobernada por un proceso de transferencia electrónica. La molécula de *N*-óxido **(34)** puede representarse como un sistema aceptor-dador unido covalentemente mediante un espaciador no conjugado en el cual el aceptor es el *N*-óxido de 6,7-dimetoxiisoquinolina, el dador es un anillo de dimetoxibenceno y el espaciador es un

³⁵ Y. Ogawa, S. Iwasaki, S. Okuda, "A study on the transition state in the photooxidations by aromatic amine *N*-oxides", *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2277-2280.

³⁶ F. A. Davis, N. F. Abdul-Malik, L. A. Jenkins, "Chemistry of Oxaziridines. 6. Hydroxylation of anisole by 2-sulfonyloxaziridines", *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 5128-5130.

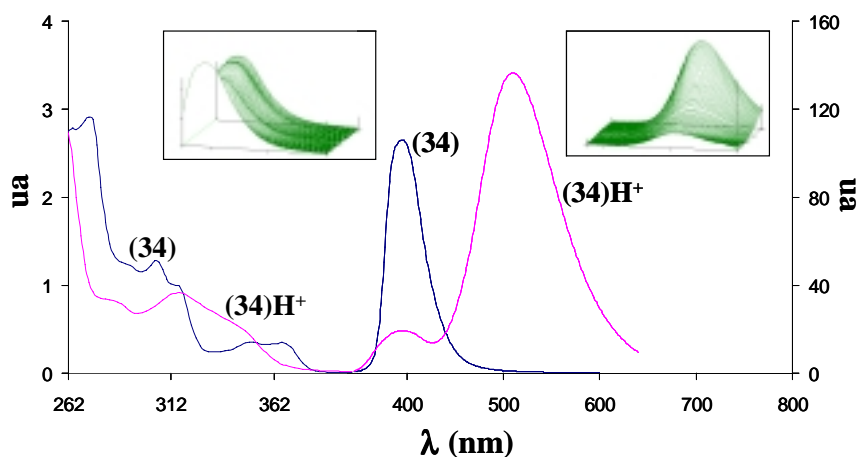
³⁷ M. N. Akhtar, D. R. Boyd, D. M. Jerina, "Stereo and Mechanistic Aspects of Sulphoxide, Epoxide, Arene Oxide, and Phenol formation by photochemical oxygen atom transfer from aza-aromatic *N*-Oxides", *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1980**, 1693-1699.

eslabón metileno. La transferencia de un electrón del dador al aceptor es paso fundamental para que se observe un tipo de reactividad y no otro.^{38,39}



El *N*-óxido de papaverina muestra en su espectro de absorción una banda a 377 nm (hexano) que sufre un desplazamiento hipsocrómico al aumentar la polaridad y la capacidad de formar enlaces de hidrógeno del medio. Esta banda corresponde a una transición $\pi\text{-}\pi^*$ del grupo $\text{N}^+\text{-O}^-$ con un fuerte carácter de transferencia de carga del oxígeno al anillo deficiente.⁴⁰

El espectro de emisión del *N*-óxido de papaverina consiste en una banda no estructurada con máximo a 400 nm, correspondiente a la emisión local desde el estado excitado del *N*-óxido de isoquinolina (figura 14).



³⁸ R. Suau, R. Rico-Gómez, F. A. Souto Bachiller, L. A. Rodríguez-Rodríguez, M. L. Ruíz, "Efficient photoinduced electron-transfer in papaverine *N*-oxide. Regioselective intramolecular hydroxylation of papaverine as a alternative disconnection for the synthesis of colurine alkaloids", *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *36*, 2653-2656.

³⁹ F. A. Souto-Bachiller, E. Perez-Inestrosa, R. Suau, R. Rico-Gómez, L. A. Rodríguez-Rodríguez, M. E. Coronado-Pérez "Photochemistry and photophysics of papaverine *N*-oxide", *Photochem. Photobiol.*, **1999**, *70*, 875-881.

⁴⁰ J. P. Maier, J. F. Muller, T. Kubota, M. Yamakawa, "Ionisation energies and the electronic structures of the *N*-oxides of azanapthalenes and azaantracenes", *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 1641-1648.

Figura 14. Espectro de absorción electrónica y emisión de fluorescencia de **(34)** en CH₂Cl₂ y **(34)H⁺** en CH₂Cl₂ y TFA 0,1 M.

El estudio del comportamiento fotoquímico y fotofísico efectuado anteriormente por nuestro Grupo de Investigación,^{38,39} del *N*-óxido de papaverina (**34**) ha puesto de manifiesto, que cuando la función *N*-óxido de papaverina se coordina a electrófilos (tales como Zn²⁺, Cu²⁺, H⁺, etc.) se ve incrementado su capacidad como aceptor de electrones. Se observa que tras su excitación al estado excitado singlete (S₁), se produce un proceso de transferencia electrónica a la función *N*-óxido, actuando como dador el grupo dimetoxibenceno. Este proceso de coordinación del oxígeno del grupo *N*-óxido del anillo de isoquinolina con electrófilos, supone un cambio tanto en las propiedades fotofísicas, como en la reactividad fotoquímica de la molécula. Así tras la protonación con TFA, se observa la desaparición de la emisión de fluorescencia característica del fluoróforo *N*-óxido ($\lambda_{em} = 400$ nm) y se observa la aparición de una nueva banda de emisión. En este caso el aceptor protonado está cargado positivamente (A⁺) mientras el dador es neutro. En medio ácido, el sistema A⁺-E-D tiene carga neta localizada en el anillo de isoquinolina. La nueva emisión es atribuida a la transferencia electrónica con la formación de un estado de transferencia de carga (TC, $\lambda_{em} = 500$ nm), en este caso emisivo (figura 14).

Paralelamente, las propiedades fotoquímicas del sistema varían. La reactividad fotoquímica del *N*-óxido de papaverina muestra el comportamiento esperado para el *N*-óxido de isoquinolina:⁴¹ la desoxigenación compite con las reacciones de transposición, produciéndose el proceso de inserción del oxígeno en el heterociclo para obtener 1,3-benzoxazepinas en disolventes apróticos o transposición a isocarbostirilo en disolventes próticos. Sin embargo, cuando el *N*-óxido de la papaverina está coordinado a protón se consigue, además del producto de desoxigenación esperado (papaverina), un nuevo proceso fotoquímico, que conduce a la hidroxilación del anillo bencénico que actúa como dador en la transferencia electrónica (figura 15). Así, el *N*-óxido de papaverina libre y coordinado a un electrófilo muestran una reactividad fotoquímica diferenciada.

⁴¹ J. B. Bremmer, P. Wiriyachitra, "The photochemistry of papaverine *N*-oxide", *Aus. J. Chem.* **1973**, *26*, 437-442.

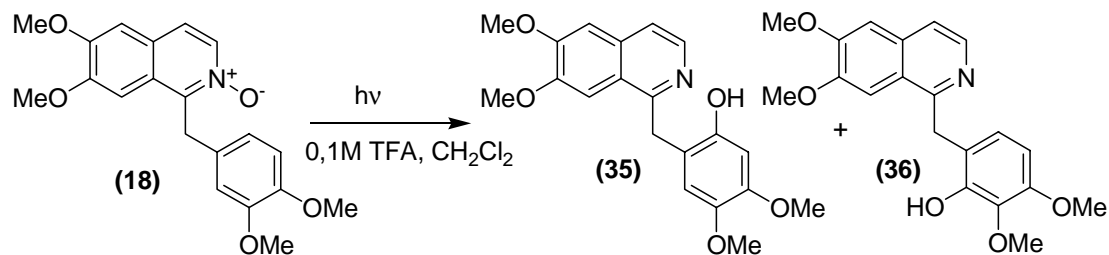


Figura 15. Productos de fotohidroxilación intramolecular de (18) en medio ácido TFA.

De acuerdo con lo discutido anteriormente sobre los estados excitados involucrados en la irradiación de *N*-óxidos, puede suponerse que el proceso de desoxigenación ocurre a través del estado excitado triplete mientras el proceso de hidroxilación, al igual que los procesos de transposición, involucran el estado excitado S_1 . La formación de un estado de transferencia de carga es causante de la hidroxilación intramolecular. Este proceso se ha puesto de manifiesto gracias a la reactividad característica del estado de transferencia de carga alcanzado tras el proceso de transferencia electrónica (figura 16).

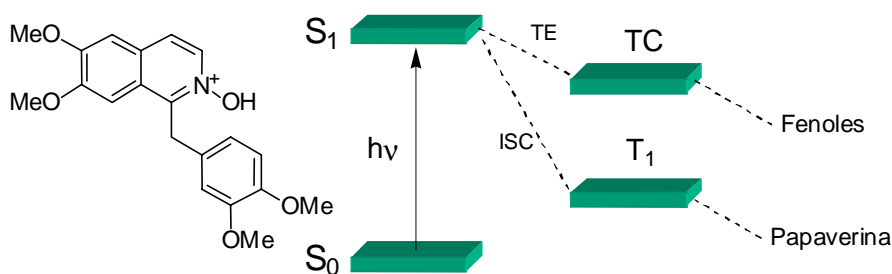


Figura 16. Fotoquímica de *N*-óxido de papaverina protonado.

El potencial de reducción de los *N*-óxidos está muy influenciado por el pH.³⁹ La asociación del oxígeno de la función *N*-óxido con el protón genera una carga neta positiva en el anillo de isoquinolina haciéndolo mejor aceptor electrónico. El pK_a del

ácido conjugado del *N*-óxido de isoquinolina tiene un valor de 1,01 medido en agua⁴² por lo que para *protonar* la función *N*-óxido es necesario utilizar un ácido fuerte. Dado que la protonación del *N*-óxido es un equilibrio, una mayor concentración de ácido desplaza el equilibrio hacia el ácido conjugado del *N*-óxido. La irradiación de (34) a diferentes concentraciones de ácido muestra claramente esta influencia. Tal y como indica la figura 17, a medida que aumenta la concentración de ácido, y se desplaza el equilibrio ácido-base a la forma protonada, el rendimiento de hidroxilación aumenta.

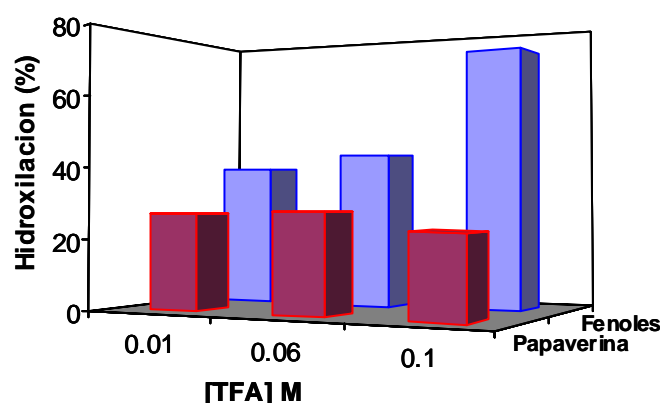


Figura 17. Rendimiento de hidroxilación en función de la concentración de ácido (CH₂Cl₂).

Otro hecho que refleja la figura 17 y que es destacable es la poca influencia de la concentración de ácido en el rendimiento de desoxigenación. Esto pone de manifiesto la independencia de los procesos de hidroxilación y desoxigenación.

A la vista de los datos obtenidos de las propiedades ópticas del *N*-óxido de papaverina y de los datos de reactividad fotoquímica se pudo proponer un mecanismo de hidroxilación. La formación de un estado de transferencia de carga quedó establecido como consecuencia de la emisión de fluorescencia en medio ácido. Esto indicó la formación de un estado intermedio generado por desplazamiento de carga del *N*-óxido protonado al anillo bencénico. Tras el proceso de transferencia electrónica se genera en el anillo de isoquinolina un radical, y el anillo bencénico un catión radical. La ruptura homolítica del enlace N-OH provoca la rearomatización del anillo de isoquinolina (figura 18). El hidroxilo radical es atrapado por el anillo deficiente en electrones. Si

⁴² H. H. Jaffè, G. O. Doak, "The basicities of substituted pyridines and their oxides", *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 4441-4444.

atendemos a los productos formados, la reacción de hidroxilación presenta regioselectividad, el grupo fenol queda en las posiciones orto al puente metilénico. Estas son las posiciones más cercanas al oxígeno de la función *N*-óxido. Como consecuencia puede establecerse un intermedio cíclico de seis miembros que favorecen los procesos concertados.

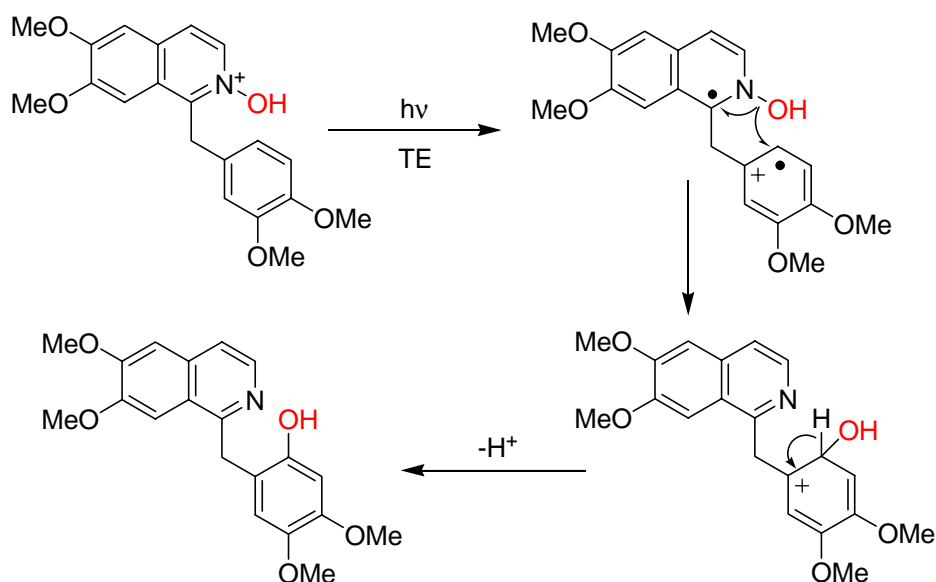


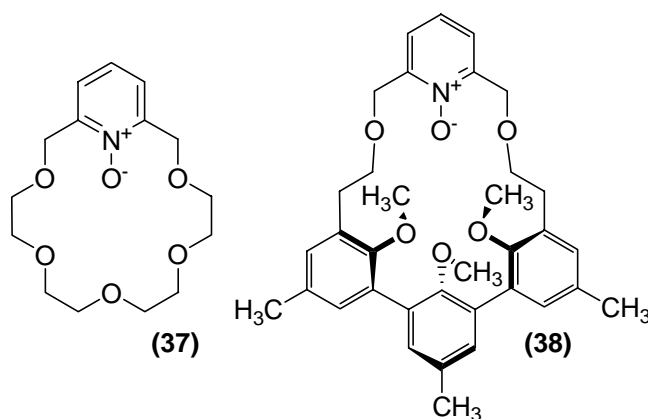
Figura 18. Mecanismo propuesto de hidroxilación intramolecular

Puede deducirse que la reacción de hidroxilación es una reacción elemental a través de un intermedio de transferencia electrónica. La presencia de los dos isómeros obtenidos se debe a la libertad de giro alrededor del puente metileno así como la diferencia en los rendimientos puede atribuirse al mayor impedimento estérico alrededor de la posición 2' que generaría el isómero bencilisoquinolínico, 2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil.

A partir de estos datos pueden plantearse varias cuestiones:

1. Influencia de la sustitución del aceptor.
2. Se trata de un proceso concertado.
3. En principio una modificación en el dador modifica su potencial de oxidación, ya sea introduciendo o retirando sustituyentes metoxilo. Esto provocará una modificación de la fotoquímica del proceso.

Dadas las propiedades ópticas características de los heterociclos nitrogenados con enlaces N^+-O^- , las moléculas con funciones *N*-óxidos han sido usadas como bases de Lewis en química de coordinación implementadas en moléculas receptoras macrocíclicas.



Sin embargo, en los ciclofanos donde se han usado *N*-óxidos como puntos de coordinación, no se ha logrado manifestar su habilidad de coordinación de forma efectiva debido, sobre todo, a defectos de diseño de la molécula. Esto se comprueba en las moléculas, (37)⁴³ y (38),⁴⁴ donde el oxígeno del grupo *N*-óxido se proyecta dentro de la cavidad receptora. Esto origina un aumento del grado de preorganización necesario en la formación del complejo además del impedimento estérico que se genera en la cavidad de los ligandos (37) y (38) al quedar ocupada por el oxígeno de la función *N*-óxido.

Donde realmente se ha visto la capacidad de la función *N*-óxido ha sido en ligandos como (39) y (40) que presentan una gran luminiscencia y por ello una alta eficiencia en conversión de energía (figura 19a) cuando se coordinan a cationes lantánidos.¹⁹

⁴³ W. Wagner, W. Rastetter, "Requisite cation complexation for the reduction of 2,6-pyrido-18-crown-6 *N*-oxide and an analogue by potassium tri-*sec*-butylborohydride. Evidence for a single electron transfer mechanism", *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 294-298.

⁴⁴ S. A. Artz, M. P. de Grandpre, D. J. Cram, "Host guest complexation. 33. Search for new chiral hosts", *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1486-1496.

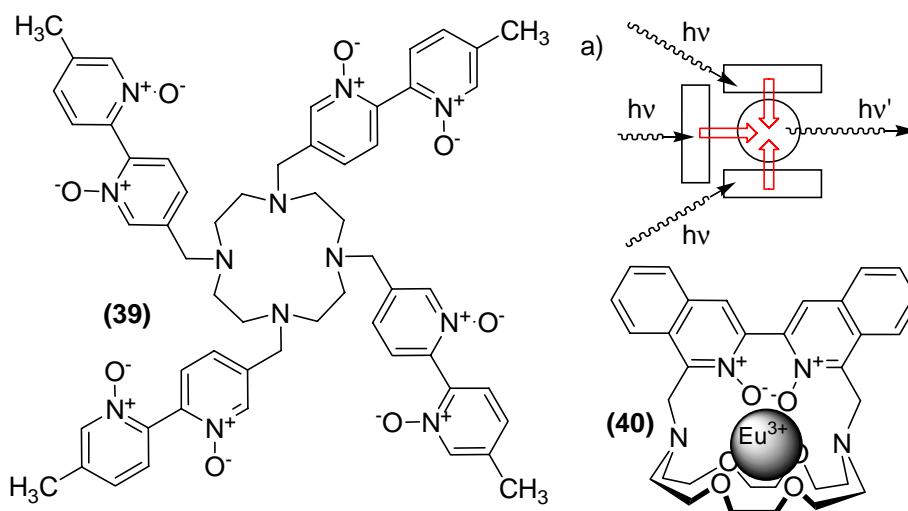


Figura 19.

Las propiedades de coordinación de los *N*-óxidos han sido aplicadas a sistemas de reconocimiento catiónico o conversores de luz,⁴⁵ de igual forma es posible usar las propiedades espectroscópicas de sistemas A-E-D del *N*-óxido de bencilisoquinolinas, en tales aplicaciones con el añadido de presentar unas propiedades fotofísicas reguladas por la transferencia electrónica intramolecular.

⁴⁵ J.-M. Lehn, "Perspectives in Supramolecular Chemistry – From molecular recognition towards molecular information processing and self-organization", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 1304-1319.

Objetivos

A la vista de los resultados mencionados anteriormente, se plantearon una serie de objetivos a fin de profundizar sobre las cuestiones suscitadas y la nueva línea de investigación abierta con los trabajos realizados en nuestro Grupo de Investigación sobre la reactividad de *N*-óxidos.

1. Síntesis de sistemas A-E-D, análogas al *N*-óxido de papaverina, donde el A es un anillo de *N*-óxido de isoquinolina, D son anillos de benceno con sustituyentes metoxilo en distinta disposición y E es un espaciador metileno.
2. Estudio de las propiedades fotofísicas de las estructuras sintetizadas.
3. Estudio de la reactividad fotoquímica de los sistemas en medio ácido.

Así mismo, la ampliación del estudio a derivados de *N*-óxidos donde el oxígeno esté unido de forma irreversible, en concreto los derivados *N*-metoxilados. Extensión de la reactividad a metoxilaciones intramoleculares.

4. Síntesis de sistemas A-E-D, donde A es un anillo de perclorato de *N*-metoxiisoquinolinio.
5. Estudio de las propiedades fotofísicas de las estructuras.
6. Estudio de la reactividad fotoquímica de los sistemas.

Ampliación de los resultados a otros heterociclos con el estudio de la reactividad de los sistemas A-E-D donde el componente aceptor está basado en un anillo de quinolina.

7. Síntesis de sistemas A-E-D, donde A es un anillo de *N*-óxido de quinolina y perclorato de *N*-metoxiquinolinio.
8. Estudio de las propiedades fotofísicas de las estructuras.
9. Estudio de la reactividad fotoquímica de los sistemas.

Dadas las propiedades de la función *N*-óxido mencionadas en el capítulo de introducción

10. Aplicación del sistema A-E-D basado en *N*-óxido de isoquinolina en estructuras capaces de reconocer iones en disolución.

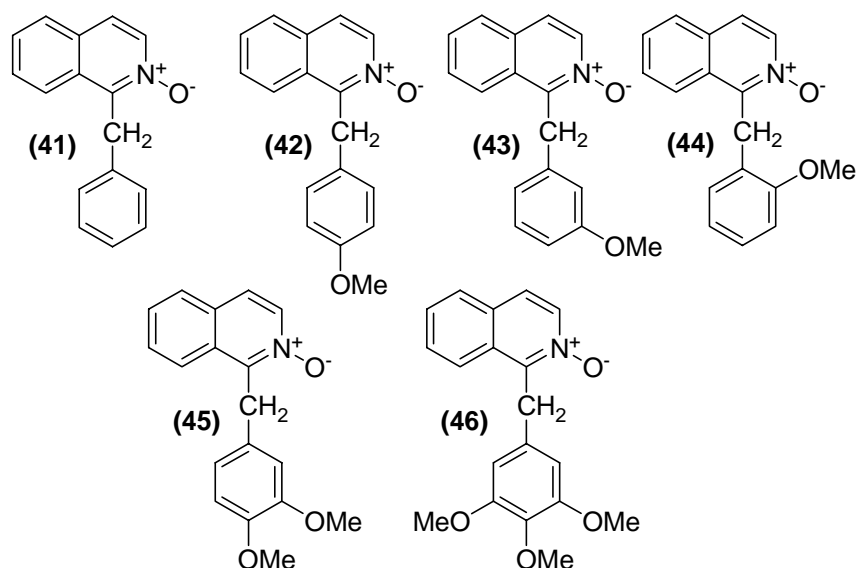
Capítulo II

Sistemas Aceptor-Espaciador-Dador

Basados en isoquinolinas

3. *N*-óxidos de 1-bencilisoquinolinia

Los sistemas A-E-D planteados para el estudio de la reactividad fotoquímica fueron las moléculas **(41)**, **(42)**, **(43)**, **(44)**, **(45)**, y **(46)**. En esta serie se modifican las propiedades redox del componente dador mediante la introducción de sustituyentes metoxilo. Desde la molécula **(41)** que posee el peor dador hasta la molécula **(46)** que posee el dador con mayor número de metoxilos.



Todos los *N*-óxidos poseen el mismo componente aceptor por lo que las diferencias obtenidas sobre las propiedades fotofísicas de los sistemas y la reactividad

fotoquímica asociadas vendrán determinadas por la modificación de las propiedades del dador. Esta serie de modelos nos permitirán determinar dos aspectos importantes en la reactividad del sistema:

1. Los modelos (41), (42), (45), y (46) nos permitirán estudiar la influencia del número de metoxilos tanto en las propiedades fotofísicas como fotoquímicas.
2. Los modelos (42), (43) y (44) nos permitirán estudiar la influencia de la posición del sustituyente en el anillo aceptor de oxígeno en el proceso de hidroxilación.

A medida de que el número de metoxilos aumenta, el potencial de oxidación del anillo dador electrónico disminuye⁴⁶ (figura 20) con lo que el proceso de transferencia, manteniendo las propiedades del aceptor fijas, debe ser más favorable. Esto debería traducirse en un estado de transferencia de carga más estable y por ello más favorable.

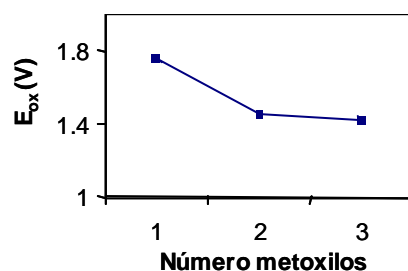
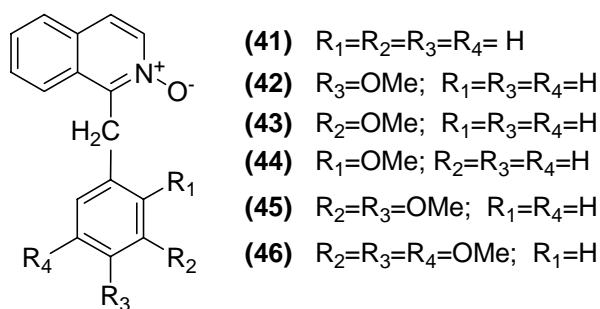


Figura 20. Variación de potencial de reducción de metoxibencenos en función del número de metoxilos.

3.1 SÍNTESIS N-ÓXIDOS DE 1-BENCILISOQUINOLINAS

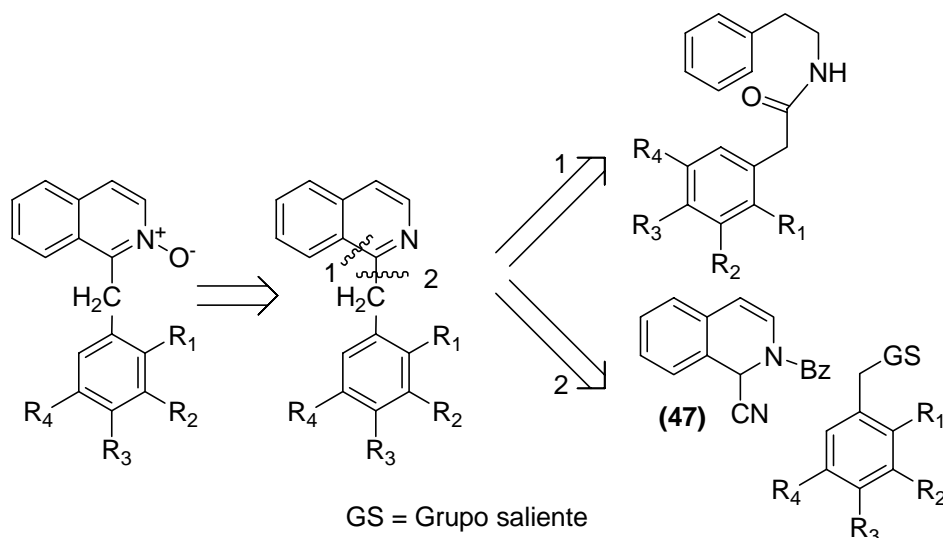
La estructura básica de los sistemas A-E-D planteados está formada por la unión de un anillo de isoquinolina y un anillo bencénico sustituido a través de un puente metilénico.

⁴⁶ A. Zweig, W. G. Hodgson, W. H. Jura, "The oxidation of methoxybenzenes", *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 4124-4129.



Los sistemas A-E-D propuestos constan de dos componentes, el aceptor (*N*-óxido de isoquinolina) y el dador (derivado bencénico). La desconexión más directa que puede plantearse inicialmente en la estrategia de retrosíntesis es la separación de los componentes del sistema. La estructura principal corresponde a una 1-bencilisoquinolina.

Hay varios métodos descritos para la síntesis de bencilisoquinolinas. Las más usuales implican una ciclación de Bischler-Napieralski o una condensación de Reissert como etapas claves en el proceso de síntesis.⁴⁷



La ciclación de Bischler-Napieralski más general emplea como material de partida una β -feniletilamina.⁴⁸ Esta se hace condensar con el correspondiente ácido fenilacético y una posterior ciclación seguida por una deshidratación con cloruro de fosforilo, pentóxido de fósforo u otros ácidos de Lewis. Esto conlleva a la formación de

⁴⁷ M. Shamma, *The isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*. vol. 25. Ed A. T. Blausuist y H. Wasserman Academy Press. Nueva York y Londres, **1972**, p. 45-89.

⁴⁸ T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, Logman Scientific & Technical, Essex, **1992**, cap. 5.

3,4-dihidrobencilisoquinolinas sustituidas en la posición 1, por lo que para obtener isoquinolinas totalmente aromáticas, es necesario un paso posterior de deshidrogenación mediante catalizador (figura 21, ruta A).

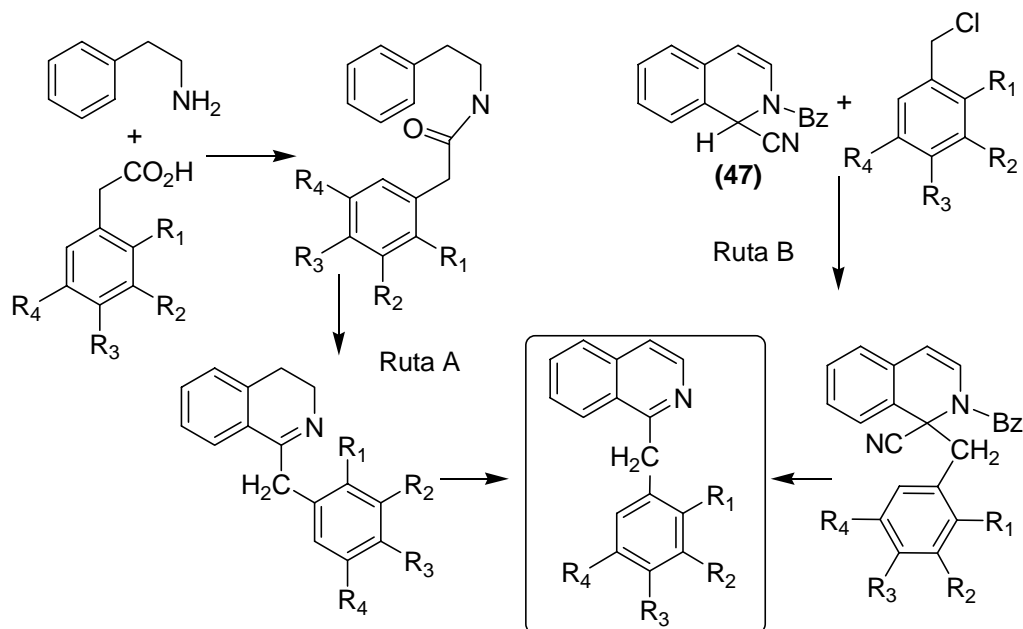


Figura 21. Síntesis de bencilisoquinolinas usando ciclación de Bischler-Napieralski (ruta A) o condensación del Reissert (ruta B) como etapa clave.

En el segundo método (figura 21, ruta B), la condensación de Reissert, conduce a bencilisoquinolinas totalmente aromáticas.⁴⁷ El tratamiento de isoquinolinas con cloruros de ácido (usualmente cloruro de benzoilo) y KCN proporciona el derivado 2-benzoil-1-ciano-1,2-dihidroisoquinolina (**47**) (comúnmente llamado compuesto Reissert de isoquinolina). Estos se caracterizan por poder formar aniones capaces de reaccionar con cloruros de bencilo (y otros electrófilos) para obtener análogos sustituidos en C-1. La hidrólisis posterior de la amida consigue la rearomatización del anillo isoquinolínico obteniéndose así la correspondiente 1-bencilisoquinolina. Dadas las características y resultados de las dos reacciones tenemos que:

- ✓ La ciclación de Bischler-Napieralski suele usarse para la obtención de 3,4-dihidroisoquinolinas y requiere de una etapa final de deshidrogenación que puede oxidar la posición bencílica parcial o totalmente.



- ✓ La condensación de Reissert utiliza reacciones simples, permite usar precursores sencillos además de llegar a bencilisoquinolinas totalmente aromáticas.

Debido a que las moléculas a sintetizar no va a poseer sustituyentes en el anillo isoquinolínico, la condensación del Reissert parece la ruta más simple y fácil. Teniendo en cuenta esto, hemos elegido el segundo método enunciado como el más adecuado.

Atendiendo al esquema retrosintético propuesto y usando la condensación del Reissert como etapa clave en la obtención de las bencilisoquinolinas, podemos plantear el siguiente esquema sintético descrito en la figura 22. La condensación del Reissert de isoquinolina con el cloruro de bencilo correspondiente y una posterior hidrólisis del aducto, nos conduciría a la obtención de una bencilisoquinolina sustituida de forma conveniente. El último paso sería una oxidación del anillo isoquinolínico para obtener el *N*-óxido como molécula final.

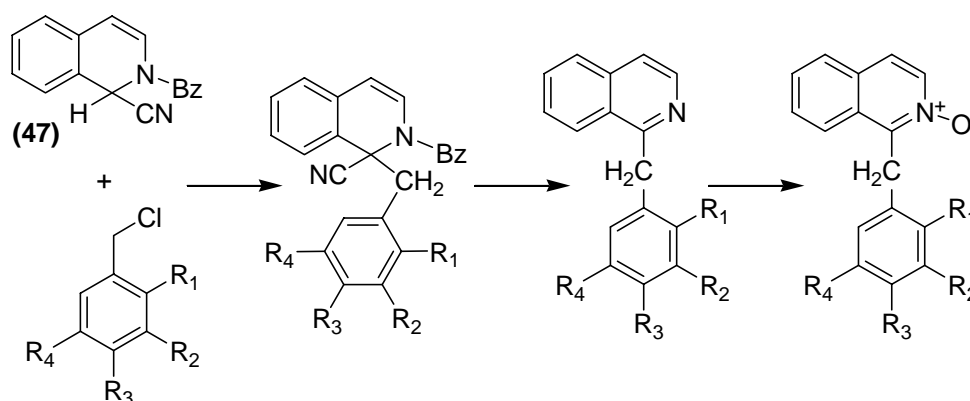


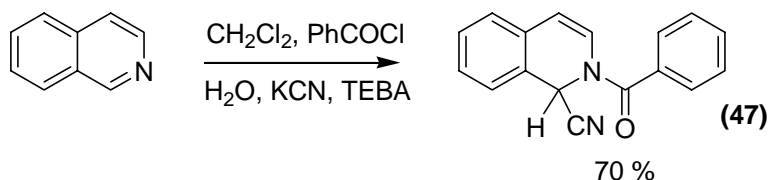
Figura 22. Esquema sintético general.

3.1.1 Síntesis del compuesto Reissert

La reactividad química del compuesto Reissert (**47**) es conocida desde principios del siglo XX y desde entonces ha sido usado en la preparación de alcaloides bencilisoquinolínicos,⁴⁹ quinolinas,⁵⁰ estructuras de cadena abierta,⁵¹ piridinas,⁵² y otros anillos.⁵³

Inicialmente la reacción de formación del derivado Reissert implicaba la reacción de isoquinolina con cloruro de ácido en una disolución acuosa de KCN.⁵⁴ Posteriormente, se han desarrollado modificaciones a la reacción inicial como la introducción de catalizadores de transferencia de fase, mejorando así los rendimientos inicialmente bajos.⁵⁵

Según esto, la obtención del compuesto Reissert se llevó a cabo según el procedimiento descrito usando catalizador de transferencia de fase. El compuesto Reissert se obtuvo con rendimiento del 70% y se caracterizó por su punto de fusión (124-125°C, etanol) y propiedades espectroscópicas.⁵⁶



⁴⁹ G. Blasko, P. Kereks, S. Makleit, *The alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, vol. 31, Ed. Arnold Brossi, Academic Press, London, Inglaterra, **1987**, p. 1-28.

⁵⁰ F. D. Popp, W. Blount, P. Melvin, "Reissert compound studies. II. Nature of the quinoline", *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4930-4932.

⁵¹ S. Perrin, K. Monnier, B. Laude, M. M. Kubicki, O. Blacque, "Reaction of an open-chain analog of a Reissert compound hydrofluoroborate salt with ethyl acrylate. A reinvestigation" *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1753-1754.

⁵² F. D. Popp, I. Takeuchi, J. Kant, Y. Hamada, "Reissert compound studies: the first pyridine Reissert compound", *J. Chem. Soc., Chemical Communications*, **1987**, 1765-1766.

⁵³ W. E. McEwen, R. L. Cobb, "The Chemistry of *N*-Acyldihydroquinolalidonitriles and *N*-Acyldihydroisoquinolalidonitriles (Reissert Compounds)", *Chem. Rev.*, **1955**, 55, 511-549.

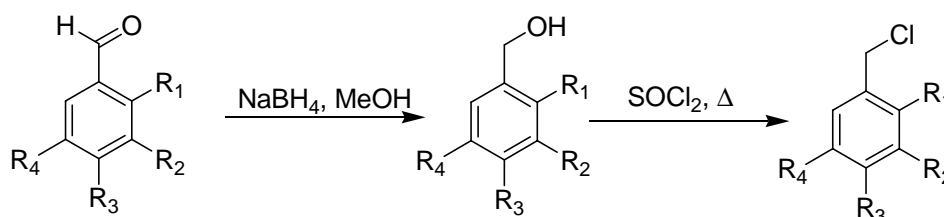
⁵⁴ F. Popp, "Reissert Compounds", *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol 9. Ed. Academic Press, New York, **1968**, p. 1-26.

⁵⁵ T. Koizumi, K. Takeda, K. Yoshida, E. Yoshii, "The use of Phase-Transfer catalysis in the Reissert reaction", *Synthesis*, **1977**, 497-498.

⁵⁶ a) J. Weinstock, V. Boekelheide, *Organic Synthesis Collect. Vol. IV*, Ed. Wiley, New York, **1963**, p. 641-645. b) B. C. Uff, J. R. Kershaw and J. L. Neumeyer, *Organic Synthesis Collect.*, vol.6, Ed. Wiley, New York, USA, **1988**, p. 115-120.

3.1.2 Síntesis de los cloruros bencílicos

La síntesis de los cloruros de bencilo se llevó a cabo a partir de los correspondientes aldehídos según el esquema sintético siguiente:

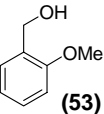
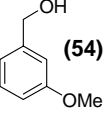
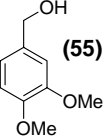
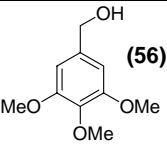


- (57) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
 (52) $R_3=OMe; R_1=R_3=R_4=H$ (58) $R_3=OMe; R_1=R_3=R_4=H$
 (48) $R_2=OMe; R_1=R_3=R_4=H$ (53) $R_2=OMe; R_1=R_3=R_4=H$ (59) $R_2=OMe; R_1=R_3=R_4=H$
 (49) $R_1=OMe; R_2=R_3=R_4=H$ (54) $R_1=OMe; R_2=R_3=R_4=H$ (60) $R_1=OMe; R_2=R_3=R_4=H$
 (50) $R_2=R_3=OMe; R_1=R_4=H$ (55) $R_2=R_3=OMe; R_1=R_4=H$ (61) $R_2=R_3=OMe; R_1=R_4=H$
 (51) $R_2=R_3=R_4=OMe; R_1=H$ (56) $R_2=R_3=R_4=OMe; R_1=H$ (62) $R_2=R_3=R_4=OMe; R_1=H$

En los casos en los cuales el alcohol o el cloruro de partida es comercial, como en el caso del alcohol (54) y el cloruro (57), se partió del mismo.

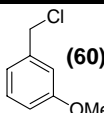
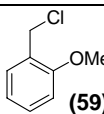
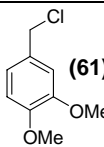
Reacción de reducción

La reducción del carbonilo de partida, se llevó a cabo con $NaBH_4$ usando MeOH como disolvente con rendimientos mayores del 80% en todos los casos. Los alcoholes así obtenidos fueron caracterizados por sus espectros de resonancia magnética nuclear y EM. Los espectros de RMN- 1H se caracterizan por la ausencia del protón aldehídico y la aparición de un singlete en la zona 4,6-4,5 ppm que integra por dos protones, correspondiente a un metileno bencílico unido a oxígeno. Igualmente se aprecia la modificación de grupo funcional en RMN- ^{13}C con la aparición de señales a 50-60 ppm y la inexistencia de la señal del carbono del grupo formilo.

Alcohol	Rendimiento	R_f	Propiedades físicas
 (53)	84	$R_f = 0,30$ (AcOEt:Hex, 2:8)	Líquido
 (54)	80	$R_f = 0,23$ (AcOEt:Hex, 2:8)	Líquido
 (55)	97	$R_f = 0,12$ (AcOEt:Hex, 3:7)	Líquido
 (56)	90	$R_f = 0,46$ (AcOEt)	Líquido

Reacción de cloración

La sustitución del alcohol por cloro se realizó con el reactivo SOCl_2 sin uso de disolvente. Los cloruros de bencilo fueron obtenidos con rendimientos entre 77-85%. La presencia de cloro en la molécula se comprueba fácilmente en el EM ya que la señal $\text{M}^+ + 2$ (^{37}Cl) es aproximadamente un tercio de la señal del ión molecular M^+ (^{35}Cl).

Cloruro	Rendimiento	R_f	Propiedades físicas
 (60)	86	$R_f = 0,61$ (AcOEt:Hex,2:8)	Líquido
 (59)	85	$R_f = 0,64$ (AcOEt:Hex,2:8)	Líquido
 (61)	77	$R_f = 0,51$ (AcOEt:Hex,3:7)	Sólido P. Fusión (hexano): 50-51 °C

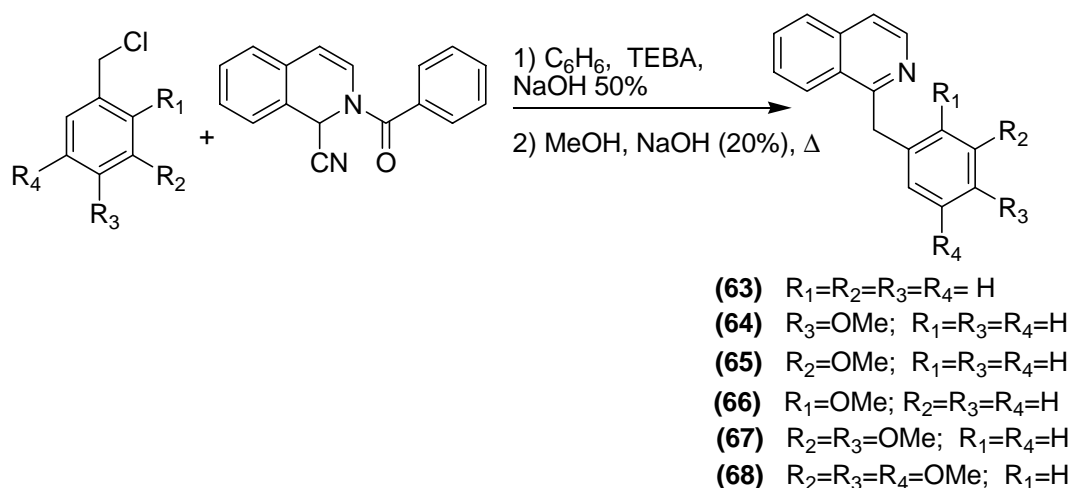


Cloruro	Rendimiento	R_f	Propiedades físicas
 (62)	86	$R_f = 0,75$ (AcOEt)	Sólido P. Fusión (dieléter): 60-61 °C

3.1.3 Condensación del Reissert de isoquinolina y el cloruro bencílico

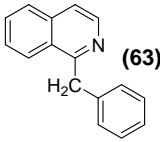
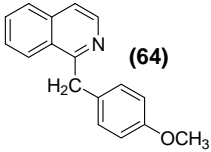
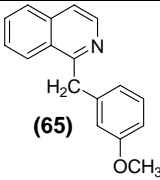
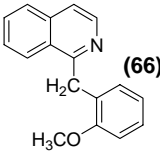
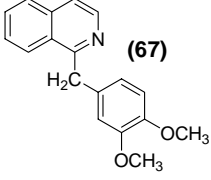
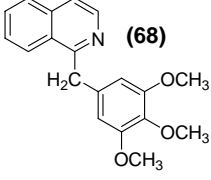
La generación del anión del compuesto Reissert (**37**) se ha llevado a cabo usando diversos métodos, NaH en DMF, KOH en benceno en presencia de dicitclohexil-18-corona-6 y disolución acuosa NaOH (50%) con benceno usando catalizador de transferencia de fase. Las condiciones de transferencia de fase han resultado ser las que proporcionaban unos rendimientos mejores.⁵⁵

Teniendo en consideración estos resultados, las reacciones de condensación de los cloruros con el compuesto Reissert se llevaron a cabo mediante catálisis de transferencia de fase (usando el catalizador TEBA), entre una fase orgánica, benceno, y una disolución acuosa de NaOH al 50%.⁵⁷



⁵⁷ M. Mieczyslaw, "Reactions of organic anions. XVII. Catalytic alkylation of Reissert compound in aqueous medium", *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 677-8.

El desarrollo de la reacción se observó por ccf, y una vez consumido el cloruro de partida, se elaboró la reacción. El crudo obtenido se hidrolizó en medio básico, mediante reflujo en una disolución acuosa NaOH (20%) y metanol.

Bencilisoquinolina	Rendimiento	R_f	Propiedades físicas
 (63)	79	$R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex,2:8)	Líquido
 (64)	68	$R_f = 0,28$ (AcOEt:Hex,2:8)	Sólido P. Fusión (dietiléter): 68-69 °C
 (65)	76	$R_f = 0,36$ (AcOEt:Hex,3:7)	Líquido
 (66)	74	$R_f = 0,41$ (AcOEt:Hex, 3:7)	Líquido
 (67)	60	$R_f = 0,13$ (AcOEt:Hex, 3:7)	Sólido P. fusión (MeOH): 118-120 °C
 (68)	81	$R_f = 0,14$ (AcOEt:Hex, 3:7)	Líquido

3.1.4 N-oxidación del anillo isoquinolínico

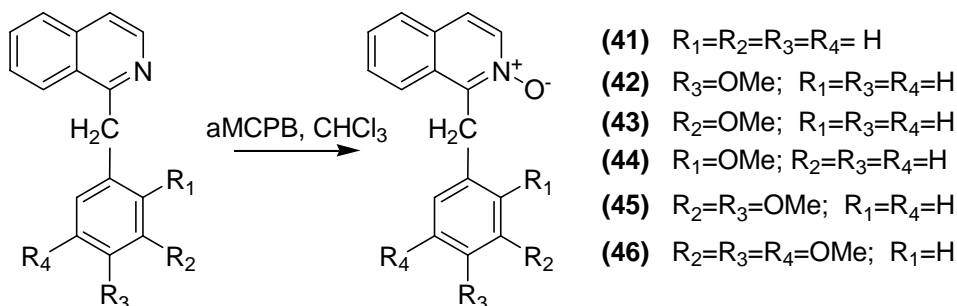
La síntesis de N-óxidos de compuestos heterocíclicos aromáticos se realizan mediante la oxidación con peroxiacidos, normalmente a temperatura ambiente. Los reactivos más usados son ácido peracético, perlauricos, y más comúnmente compuestos



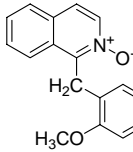
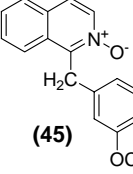
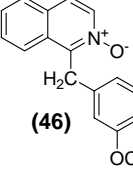
aromáticos como ácidos perbenzoicos y sus derivados, siendo éstos mucho más estables (3-cloro, 4-carboxi, metil, nitro, pentafluorperbenzoico) que los anteriores.¹⁸

El oxidante más usado de los señalados es el ácido *m*-cloroperbenzoico, el cual es comercial con una riqueza del 55% (siendo el resto 10% ácido 3-clorobenzoico y 35% agua). La reacción suele realizarse usando CHCl_3 como disolvente a temperatura ambiente.

Para la oxidación de bases heterocíclicas se eligió el ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) por su fácil manejo y accesibilidad. La reacción se llevó a cabo en CHCl_3 a temperatura ambiente. Los *N*-óxidos así preparados fueron sólidos y se obtuvieron con rendimientos 70-89%.



<i>N</i> -óxido	Rendimiento	R_f	Propiedades físicas
<p>(41)</p>	74	$R_f = 0,20$ (AcOEt)	Sólido P. fusión (AcOEt): 102-104 °C
<p>(42)</p>	78	$R_f = 0,10$ (AcOEt)	Sólido P. fusión (AcOEt): 67-69 °C
<p>(43)</p>	78	$R_f = 0,16$ (AcOEt)	Sólido P. fusión (AcOEt): 73-75 °C

N-óxido	Rendimiento	R_f	Propiedades físicas
 <p>(44)</p>	70	$R_f = 0,23$ (AcOEt)	Sólido P. fusión (AcOEt): 80-82 °C
 <p>(45)</p>	81	$R_f = 0,12$ (AcOEt)	Sólido P. fusión (AcOEt): 128-130 °C
 <p>(46)</p>	60	$R_f = 0,07$ (AcOEt)	Sólido P. fusión (AcOEt): 72-74 °C



3.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS

3.2.1 Absorción electrónica

Los espectros de absorción electrónica para los compuestos **(41)**-**(46)** son muy similares (figura 23).

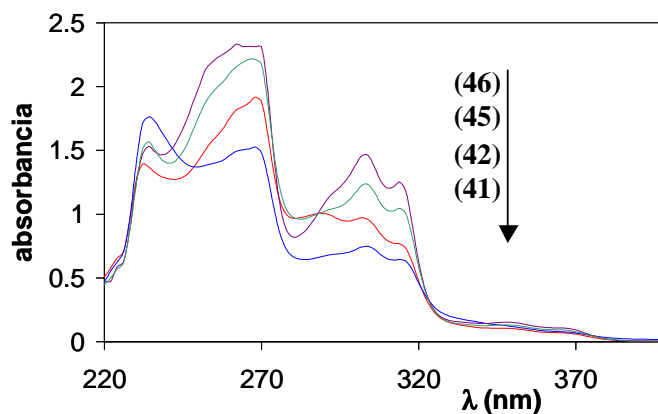


Figura 23. Espectros de absorción de los *N*-óxidos **(41)**, **(42)**, **(45)**, y **(46)** en CH_2Cl_2 .

Como estructuras equivalentes, los *N*-óxidos **(41)**-**(46)** presentan unas bandas de absorción similares al *N*-óxido de papaverina (figura 14).

Tabla 1. Máximos de absorción de los *N*-óxidos **(41)**-**(46)** en CH_2Cl_2 .

	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)	(46)
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	368	366	366	366	366	368
ϵ ($10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	8,9	9,5	8,7	8,4	9,5	7,9

La figura 24 representa el espectro de absorción del compuesto **(42)** en CH_2Cl_2 . El espectro presenta bandas de absorción a longitud de onda con máximos a 332 y 366 nm, bandas que no están presentes en el espectro de la bencilisoquinolina

correspondiente (**64**). Estas bandas corresponden a las transiciones $\pi\pi^*$ cromóforo N^+-O^- que poseen un marcado carácter de transferencia de carga (transición desde un orbital π localizado en el oxígeno a uno deslocalizado en el anillo). Por ello están muy influenciadas por la polaridad del disolvente¹⁸ y sufren un desplazamiento hipsocrómico al aumentar la polaridad de los disolventes.

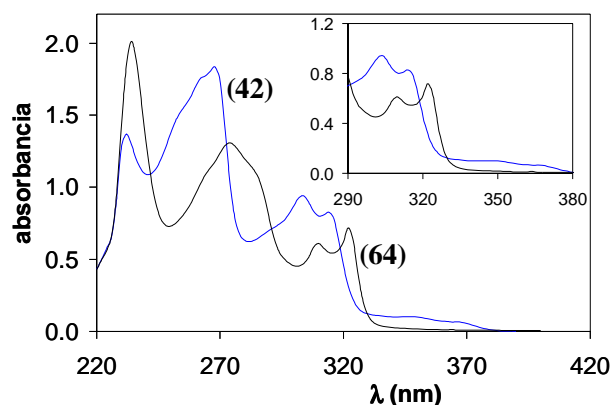


Figura 24. Espectros de absorción de (**42**) y (**64**) en CH_2Cl_2 .

Las propiedades fotofísicas de los *N*-óxidos sintetizados (**41**)-(**46**) vienen definidas por la presencia del sistema A-E-D. Este cromóforo está constituido por dos componentes caracterizables como: el aceptor, representado por el componente *N*-óxido de isoquinolina (*ISQNO*), fijo para todos ellos, y el dador, representado por el componente bencénico sustituido (*D*).

En los sistemas aceptor-dador unidos covalentemente la interacción entre sus componentes puede darse en el estado fundamental y/o en el excitado. El grado de la interacción muestra una gran dependencia de cómo estén unidos los componentes. En los compuestos (**41**)-(**46**), el aceptor y el dador están unidos a través de un espaciador tipo metileno, es decir mediante enlaces σ , por lo que ambos cromóforos no se encuentran conjugados. El espectro del sistema aceptor-dador debe ser, en buena medida, la suma de los espectros individuales de los cromóforos.

En el caso de (**42**) el espectro de absorción electrónica de *D* en CH_2Cl_2 , figura 25, está constituido básicamente por tres bandas situándose su $\lambda_{m\acute{a}x}$ a 274 nm. En el mismo disolvente, *ISQNO* muestra cuatro grupos de bandas, extendiéndose su absorción



hasta $\lambda_{\text{máx}}$ 368 nm. De esta forma se deduce que la energía de la transición $S_0 \rightarrow S_1$ del cromóforo *ISQNO* es menor que la correspondiente al cromóforo *D*.³⁹

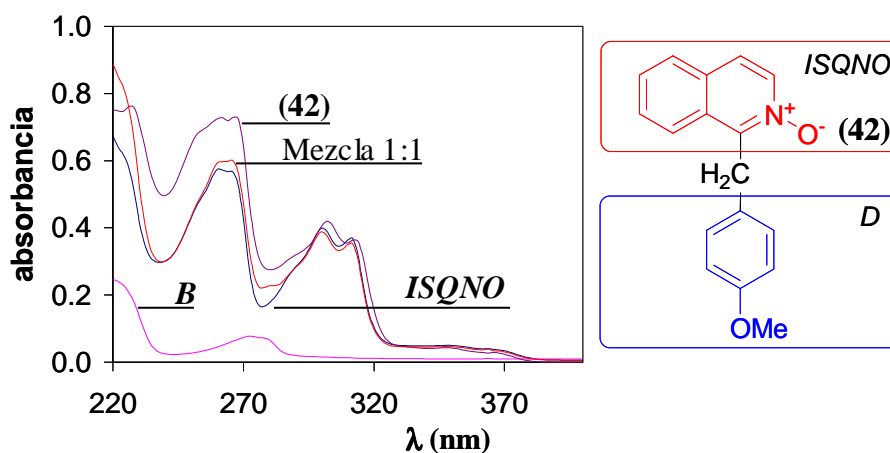


Figura 25. Espectros de absorción de **(42)** junto con los espectros de los componentes, *ISQNO* y *D* a una concentración de $3 \cdot 10^{-5}$ M. También se representa el espectro de una mezcla de *ISQNO* y *D* equimolecular.

El espectro de absorción electrónica de **(42)** resulta una buena aproximación a la suma de las dos unidades que lo componen. En la figura 25 se muestra el espectro de **(42)** y se compara con el obtenido de una mezcla equimolecular de ambos cromóforos, *ISQNO* y *D*. En esta figura se observa que existe una buena correspondencia entre ambos espectros, aunque se aprecia al mismo tiempo un desplazamiento batocrómico de 2 nm. Un desplazamiento similar se presentaba en el espectro de *N*-óxido de papaverina **(34)** respecto de sus cromóforos aislados. La modificación en las longitudes de onda de las bandas pone de manifiesto que debe existir una cierta interacción aceptor-dador, aunque débil, en el estado fundamental.³⁹ La comparación de espectros nos permite deducir así que la interacción tipo aceptor-dador observada está ligada a la existencia de una unión covalente entre ambos cromóforos.

Debido al carácter de TC de las bandas de absorción correspondientes al *N*-óxido, se ven muy influenciadas por la polaridad del medio con un fuerte desplazamiento hipsocrómico. También se ven modificadas por la capacidad de formación de enlace de hidrógeno en disolventes próticos. En presencia de ácido, las

bandas de absorción de *N*-óxido se ven muy influenciadas con un marcado desplazamiento hipsocrómico como se observa en la figura 26.

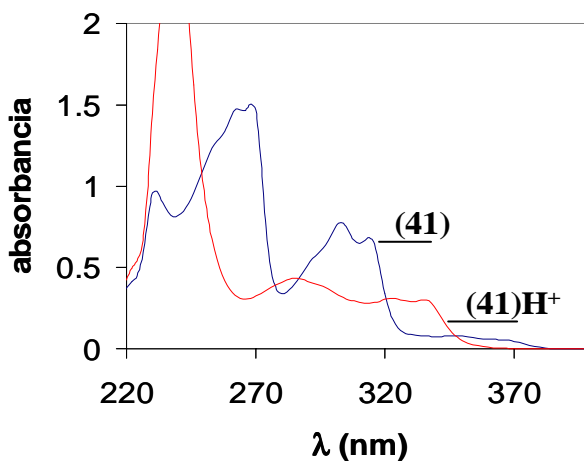


Figura 26. Espectro de absorción electrónica de (41) en CH_2Cl_2 en ausencia y presencia de 0,1 M TFA.

La comparación de los espectros de absorción de los *N*-óxidos en medio ácido muestra que la interacción entre los componentes aumenta a medida que la capacidad dadora de los mismos también aumenta.

Tabla 2. Máximos de absorción de los *N*-óxidos (41)-(46) en CH_2Cl_2 0,1 M TFA.

	(41) H^+	(42) H^+	(43) H^+	(44) H^+	(45) H^+	(46) H^+
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	336	336	336	336	336	336
ϵ ($10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	41,9	46,5	45,6	51,8	44,7	37,0

Esto se hace patente en la aparición de una nueva banda, con valores de coeficientes de absorción bajos, que queda enmascarada por la banda de absorción con máximo en 336 nm (figura 27).

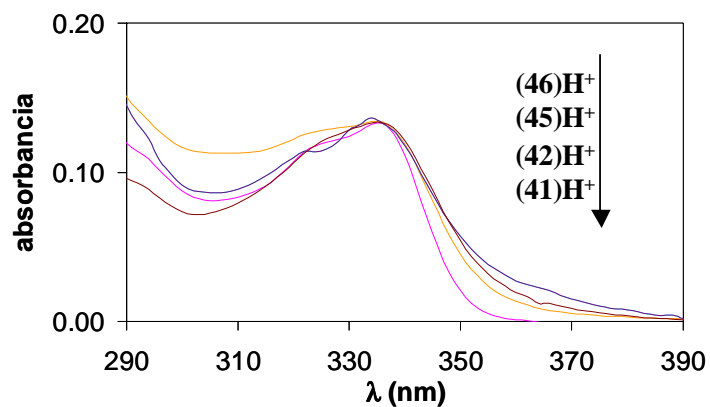


Figura 27. Espectro de absorción de los *N*-óxidos (41), (42), (45), y (46) en medio TFA 0,1 M en CH₂Cl₂ normalizados a 336 nm.

Puede observarse como, a mayor longitud de onda, el decaimiento de la banda de absorción a 336 nm se extiende a valores mayores de onda y como aumenta la absorción en esta región.

3.2.2 Espectroscopia de Fluorescencia

Los espectros de emisión de fluorescencia de los *N*-óxidos **(41)**-**(46)** consisten en una banda no estructurada con máximo a 396-399 nm independientemente de la longitud de onda de excitación (figura 28 y tabla 3).

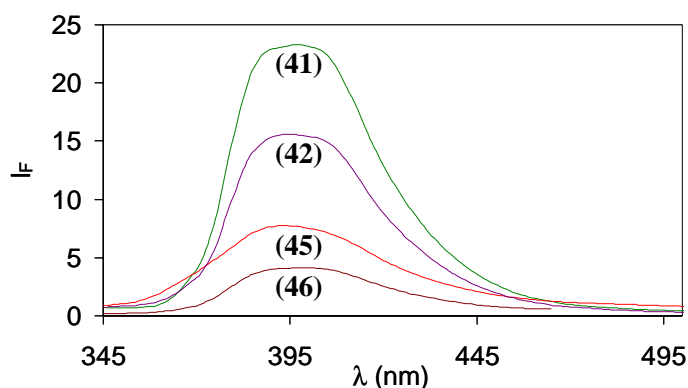


Figura 28. Emisión de fluorescencia de *N*-óxidos **(41)**, **(42)**, **(45)**, **(46)** escaladas para una mejor comparación.

A la vista de los espectros de absorción de las unidades cromofóricas de los *N*-óxidos estudiados (figura 25), la excitación a longitudes de onda mayores de 300 nm permite la excitación directa del cromóforo de *ISQNO*. Sin embargo, la excitación a longitudes de onda menores a 300 nm, muestran la emisión de fluorescencia característica del cromóforo *ISQNO*. Esto indica que existe una transferencia de energía del cromóforo derivado bencénico a *ISQNO*.³⁹ Además justifica el hecho observado de la similitud la emisión de fluorescencia de los *N*-óxidos estudiados (figura 24), mostrando que ésta no se ve modificada por el número de metoxilos en el componente dador.



Tabla 3. Máximos de fluorescencia y rendimientos cuánticos en CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂, TFA 0,1 M.

Medio neutro							
		(41)	(42)	(43)	(44)	(45)	(46)
λ_F (nm)	λ_{exc} 330 nm	396	394	396	394	393	397 504
ϕ (10^{-3})		10	8	4	5	5	4 5
Medio ácido TFA 0,1 M							
		(41)H⁺	(42)H⁺	(43)H⁺	(44)H⁺	(45)H⁺	(46)H⁺
λ_F (nm)	λ_{exc} 330 nm	384	380	380	380	382	380 512
ϕ (10^3)		20	1	1	2	4	2 3
λ_F (nm)	λ_{exc} 366 nm	449	479	451	452	500	512
ϕ (10^{-3})		18	20	20	30	54	72

En medio ácido la emisión es dependiente de la longitud de excitación como se observa en la figura 29.

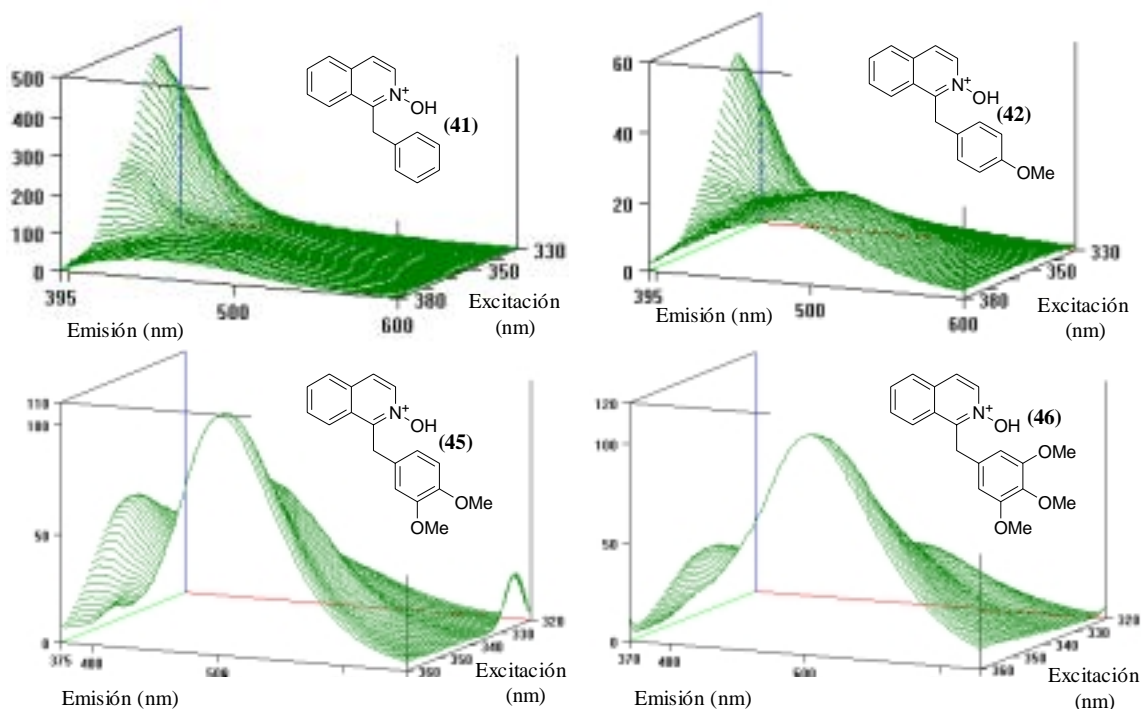


Figura 29. Espectros de emisión de fluorescencia de los compuestos **(41)**, **(42)**, **(45)** y **(46)** en CH₂Cl₂, 0,1 M TFA.

El espectro de emisión está caracterizado por la presencia de dos bandas. La protonación del cromóforo *ISQNO* provoca el desplazamiento hipsocrómico de la emisión hasta 382 nm excitando a $\lambda_{exc} = 330$ nm. De nuevo esta emisión es similar en todos los *N*-óxidos, esto vuelve a poner en evidencia el hecho de que esta emisión depende sólo desde el cromóforo de *ISQNO* (tabla 3).

Cuando se excita a longitudes onda mayores esta banda queda desactivada por la aparición de una nueva banda ($\lambda_{exc} > 330$ nm) correspondiente a la emisión desde el estado de transferencia de carga. Observando la tabla 3, el máximo de emisión del estado TC está influenciado con el número de sustituyentes metoxilo y por tanto relacionado con el potencial de oxidación del componente dador. Este máximo se desplaza desde 449 nm para **(41)**, que no posee metoxilos, hasta 512 nm para **(46)** que posee tres metoxilos (figura 30a).

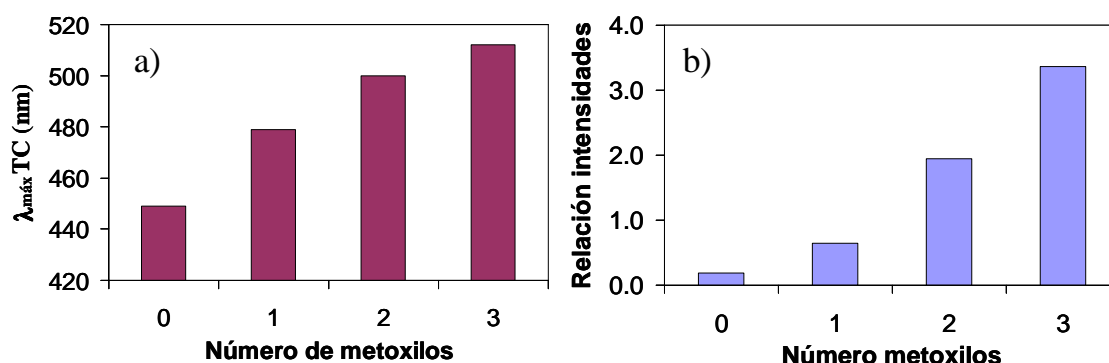


Figura 30. a) Desplazamiento del máximo de emisión TC con el número de metoxilos y b) relación de intensidades de emisión del cromóforo *ISQNO* y estado TC.

La figura 29 también pone de manifiesto otro hecho destacado como es que el aumento del número de sustituyentes metoxilos y la consecuente reducción del potencial de oxidación, el estado TC se estabiliza y es poblado más eficientemente. Esto se aprecia en que la relación de intensidades de fluorescencia del estado TC y la emisión del cromóforo *ISQNO* aumenta (figura 30b).

El espectro de emisión de fluorescencia de **(46)** en CH_2Cl_2 es significativo. Como se observa en la figura 31, las dos emisiones, tanto la emisión del cromóforo *ISQNO* como del estado de TC son claramente distinguibles en medio neutro. Esta última emisión, en medio TFA, ve destacada su intensidad de emisión de fluorescencia con un aumento de su valor. A la longitud de excitación de 330 nm ambas emisiones también están presentes, con un desplazamiento hipsocrómico de la emisión del cromóforo, de 397 a 380 nm, y un desplazamiento batocrómico de la emisión desde el estado TC, desde 505 a 512 nm. La excitación a longitudes de onda mayores de 360 nm pueblan el estado TC y sólo se observa la emisión desde este estado.

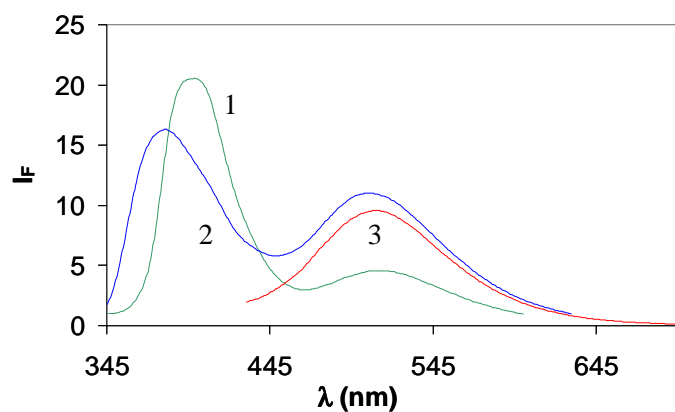


Figura 31. Espectro de emisión de (46) en CH_2Cl_2 : 1) $\lambda_{\text{exc}} = 330 \text{ nm}$, y CH_2Cl_2 , 0,1 MTFA: 2) $\lambda_{\text{exc}} = 330 \text{ nm}$, y 3) $\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$.

3.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA

Los estudios realizados con el *N*-óxido de papaverina (34) mostraron que el proceso de hidroxilación intramolecular era efectivo con una relación de formación de producto de hidroxilación mayor al producto de desoxigenación.³⁹ Según lo indicado con relación a la fotoquímica de los *N*-óxidos, el proceso de desoxigenación es inherente a la molécula y está relacionado con la reactividad del estado excitado triplete. De esta manera, la población del estado triplete provoca la formación del producto de desoxigenación, proceso que se da de forma paralela a otros ya sean hidroxilaciones o transposición de oxígeno en mayor o menor medida.

Sin embargo, los procesos de transposición de oxígeno pueden desactivarse, como ocurre en el caso del *N*-óxido de papaverina, con la formación de un nuevo estado excitado que despuebla el estado S_1 . Este proceso sí viene determinado por las características energéticas (potenciales de reducción y oxidación) de los componentes de la molécula (en procesos intramoleculares). Es posible modificar el potencial de reducción de los *N*-óxidos aromáticos modificando el pH pero también es posible modificar el potencial de oxidación de los componentes dadores en los sistemas



introduciendo sustituyentes dadores electrónicos (metoxilos en los *N*-óxidos **(41)** a **(46)**).

El proceso de hidroxilación puede verse como la transferencia de oxígeno desde el componente dador de oxígeno, el anillo de *N*-óxido de isoquinolina protonado, hasta el componente aceptor, el anillo bencénico. La dirección de este proceso es inversa al de transferencia electrónica y es a su vez, consecuencia del mismo.

La dependencia del pH en la formación de los productos de hidroxilación quedó reflejada en la figura 17. A las concentraciones de TFA más altas a las cuales se llevaron a cabo las irradiaciones, el proceso de hidroxilación intramolecular aumentaba de forma apreciable. Bajo estas condiciones la reacción transcurre con formación eficiente de los productos de hidroxilación, y con eliminación de productos de transposición de oxígeno.

3.3.1 Irradiación en medio ácido

Dada la conveniencia de estas condiciones de reacción se usaron para la irradiación de los *N*-óxidos **(41)**-**(46)**.

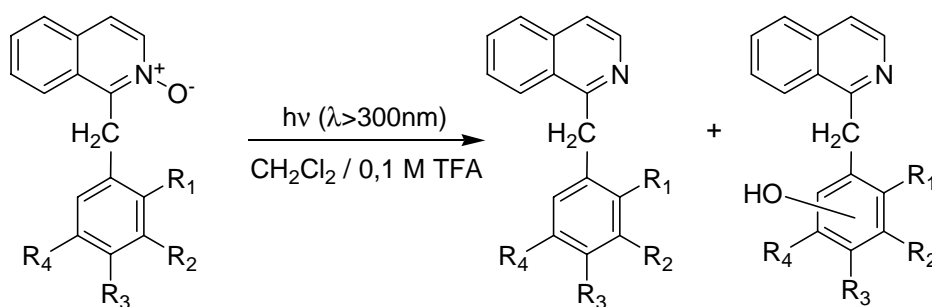


Figura 32. Condiciones de irradiación de los *N*-óxidos estudiados.

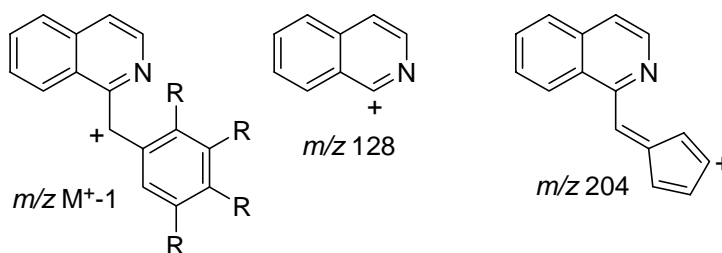
Las muestras desoxigenadas con Ar, fueron irradiadas en un reactor fotoquímico de inmersión (Pyrex) equipado con una lámpara de mercurio de media presión. Las

concentraciones del *N*-óxido fueron en todos los casos de 10^{-3} M en CH_2Cl_2 y 0,1 M TFA.

El tiempo de irradiación, optimizado para una conversión cercana al 90%, fue de 10 min en todos los casos excepto para **(42)** que fue 6 min. Una vez irradiada la disolución se lava con disolución acuosa 5% NaHCO_3 y con H_2O . La mezcla de reacción se separó mediante cromatografía en columna o por cromatografía en capa fina preparativa con el eluyente adecuado en cada caso.

El progreso de la reacción se siguió por ccf y los crudos de irradiación fueron estudiados, tanto por CG-EM como por RMN- ^1H . Un signo que nos indica el curso de irradiación es la señal en RMN- ^1H del puente metilénico ($-\text{CH}_2-$), influenciado por la presencia de la función *N*-óxido: esta señal aparece entre 4,80-4,70 ppm en los *N*-óxidos, desplazándose a valores de δ menores, 4,59-4,69 ppm, en las bencilisoquinolinas y 4,49-4,68 ppm en los productos hidroxilados correspondientes.

La reexaminación de los espectros de impacto electrónico de los derivados bencilisoquinolinas muestra ciertos picos comunes que deben ser mencionados como m/z 204 y 128.⁵⁸ La pérdida de protón desde el ión molecular suele darse con asiduidad y puede ser el pico base como ocurre en muchos casos.



La irradiación de **(41)** proporcionó varios productos de reacción (figura 33). El examen del crudo de irradiación por espectrometría de masas evidenció la formación de la bencilisoquinolina correspondiente **(63)** y de otro producto con ión molecular

⁵⁸ P. Vouros, B. Petersen, W. P. Däfeldecker, J. L. Neumeyer, "Aporphines. 19. Mass spectrometry of nitrobenzylisoquinolines. Influence of positional isomerism on fragmentation and evidence for an ionically induced intramolecular migration process", *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 744-750.



idéntico a la del producto de partida. No se observaron otros productos con la misma masa molecular. El RMN-¹H del crudo mostró en la zona correspondiente a los -CH₂- los picos reconocibles de **(41)** y la bencilisoquinolina **(63)** y un nuevo pico a 4,59 ppm.

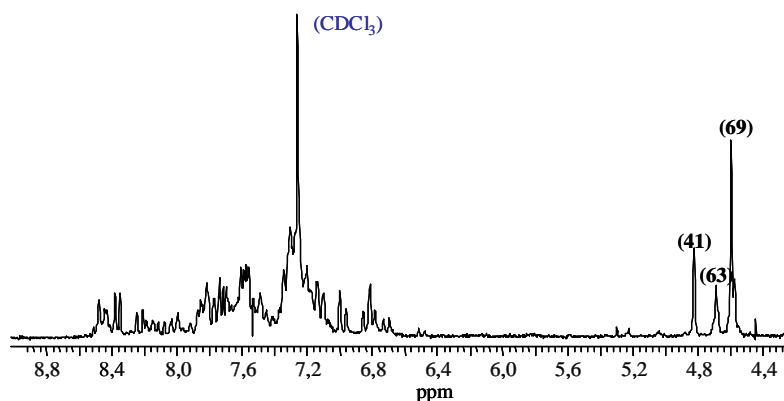


Figura 33. Crudo de irradiación de **(41)**.

La separación de los productos por cromatografía proporcionó un primer producto a $R_f = 0,50$ (AcOEt:Hex; 2:8) y un segundo, a $R_f = 0,38$, cuyo valor coincide con la bencilisoquinolina de partida **(63)**. Los espectros de masa y de RMN-¹H confirmó la asignación de la estructura. El primer producto mostró un ión molecular m/z 235 correspondiente a un incremento de masa de 16 unidades respecto a la bencilisoquinolina **(63)**. Presenta además, el fragmento m/z 218 (pico base) correspondiente a la pérdida Δm 17, presumiblemente pérdida de hidroxilo.

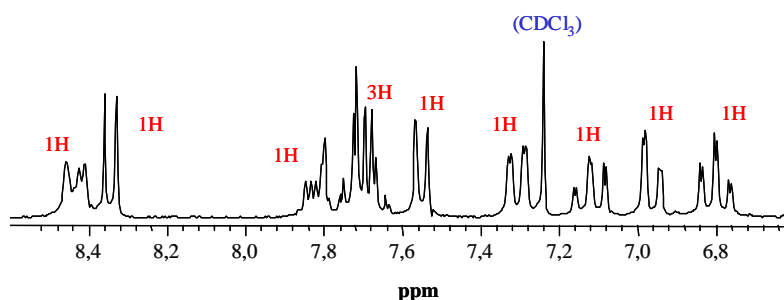
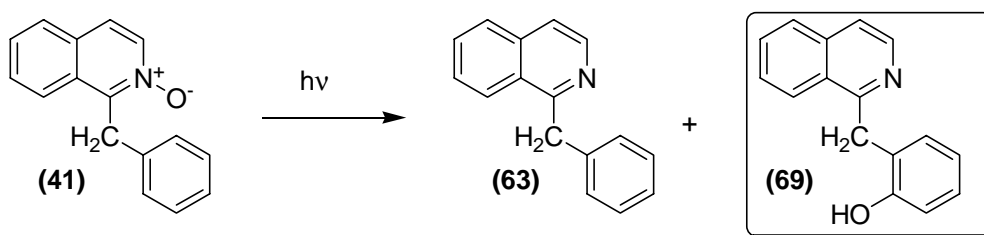


Figura 34. Ampliación del espectro RMN-¹H del producto de irradiación **(69)** destacando el valor de las integrales.

El espectro de RMN-¹H muestra las señales típicas de un anillo *orto* sustituido como muestra la figura 34; dos dobles dobletes y dos dobles tripletes correspondientes a los cuatro hidrógenos del anillo bencénico. La molécula **(69)** fue sintetizada siguiendo la misma ruta que la seguida para los *N*-óxidos. Los datos espectroscópicos fueron comparados con los obtenidos del producto aislado de la irradiación. De esta forma, la estructura fue confirmada de forma inequívoca como el único producto de hidroxilación en el anillo dador y con la regioquímica señalada.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	16	57	92
1 : 3,6			

El *N*-óxido **(41)** posee el peor componente dador electrónico dentro de la serie de modelos estudiados puesto que no tiene sustituyentes metoxilo en el componente dador. Si bien el porcentaje de hidroxilación es inferior al de *N*-óxido de papaverina, la hidroxilación se da con un alto valor: 3,6 veces mayor que la desoxigenación.

La formación del producto **(69)** es consecuente con el mecanismo propuesto para el *N*-óxido de papaverina en el que en un proceso concertado el oxígeno se transfiere al anillo bencénico. El alto porcentaje puede atribuirse a la simetría de la molécula y a la falta de impedimento durante el acoplamiento.

La irradiación de **(42)** de nuevo proporcionó varios productos de reacción. El examen del crudo de irradiación por espectrometría de masas evidenció la formación de un único producto de hidroxilación así como de la bencilisoquinolina correspondiente **(64)**.

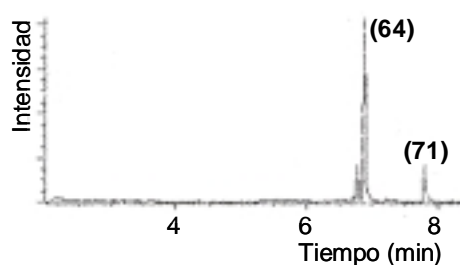


Figura 35. Cromatograma del crudo de irradiación de (42).

La separación de los productos por cromatografía en gel de sílice proporcionó un primer producto a $R_f = 0,42$ (AcOEt:Hex; 3:7), cuyo valor coincide con la bencilisoquinolina de partida (64). Los espectros de masa y de RMN- ^1H confirmaron la asignación de la estructura. El segundo producto, a $R_f = 0,30$, mostró un ión molecular m/z 265 correspondiente a un incremento de masa de 16 unidades respecto a la bencilisoquinolina (64). El fragmento correspondiente a la pérdida de hidroxilo, m/z 248, no es significativa con una abundancia tan solo de 3%.

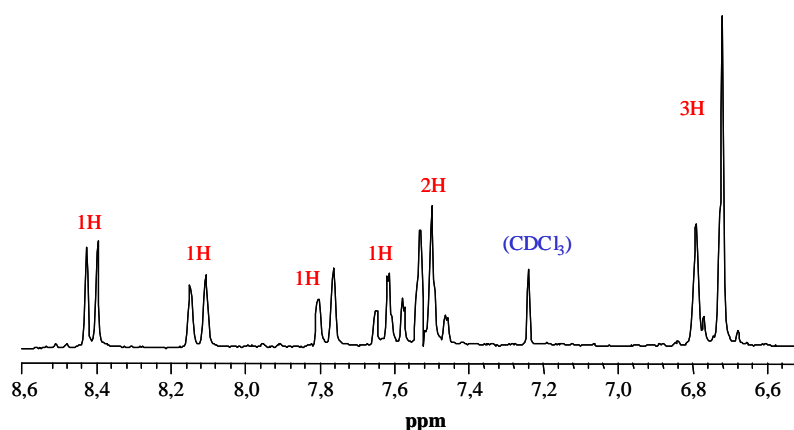
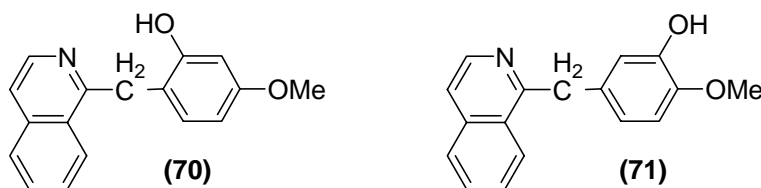
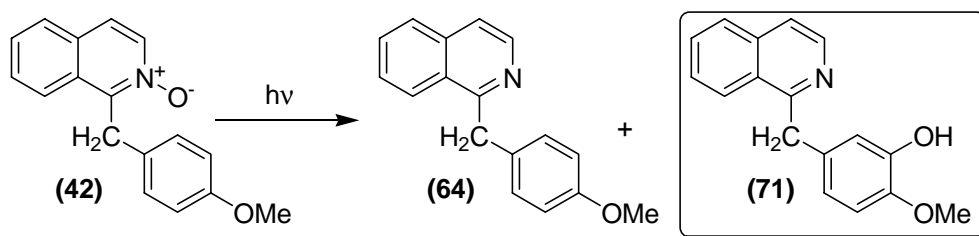


Figura 36. Ampliación del espectro RMN- ^1H del producto de irradiación (71).

A consecuencia de la sustitución inicial del anillo dador, la formación del hidroxilo puede darse en dos únicas posiciones, lo que conduciría a los productos (70), (71):



Dada la simetría de la molécula, la introducción de un nuevo sustituyente provoca que la multiplicidad de las señales de los protones bencénicos en RMN-¹H no permita distinguirlos. El espectro RMN-¹H del producto de irradiación consiste en un multiplete entre 6,72 y 6,79 ppm que integra por tres protones. En este caso la asignación mediante el espectro de RMN-¹H no es determinante, las señales correspondientes a los protones bencénicos aparecen solapados. La acumulación de las señales no permite la identificación del isómero. A fin de confirmar la estructura, se sintetizaron las bencilisoquinolinas **(70)** y **(71)** siguiendo la misma ruta descrita para los *N*-óxidos anteriores. Los datos espectroscópicos de ambos fueron comparados con los obtenidos del producto aislado de la irradiación y se pudo asignar la estructura de **(71)**. De esta forma, la estructura fue confirmada de forma concluyente.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
6 min	67	14	91
1 : 0,21			

Del estudio de la fotoquímica de **(42)** puede destacarse dos hechos notorios y que lo diferencian del caso anterior.

1. Bajo rendimiento de hidroxilación
2. La hidroxilación se da en una posición *meta* al puente metilénico, es decir, la sustitución inicial en el anillo dador influye en el proceso de hidroxilación.

El *N*-óxido **(42)** posee un anillo dador mejor que el caso anterior por lo que su estado TC se estabiliza como ya se puso de manifiesto durante estudio de la fluorescencia del modelo observándose una diferencia de $\Delta \bar{\nu} = 1.395 \text{ cm}^{-1}$ en la emisión de fluorescencia del mismo. Sin embargo, el rendimiento de hidroxilación es



claramente inferior (tres veces menor). Esto viene a indicar que hay otros factores que influyen en el proceso además de la estabilización del estado TC.

La hidroxilación en una posición *meta* viene a cuestionar el mecanismo propuesto para el *N*-óxido de papaverina. Un proceso concertado necesitaría de un intermedio cíclico de siete miembros y muy tensionado debido a la estructura de la molécula. Teniendo en cuenta que las posiciones favorables están libres, el hecho de que la hidroxilación se dé en una posición tan alejada agrega dudas sobre el mecanismo de la hidroxilación. Es remarcable el hecho de que la posición del sustituyente parece influir en el proceso de hidroxilación. Si esto es así la irradiación de los *N*-óxidos (**43**) y (**44**) donde la sustitución inicial del anillo dador es diferente, debe proporcionar productos de hidroxilación diferentes.

El *N*-óxido (**43**) al igual que (**42**) posee un sustituyente metoxilo pero en posición *meta* al puente metilénico. La irradiación de (**43**) según las condiciones generales proporcionó la bencilisoquinolina correspondiente (**65**). El estudio del crudo por CG-EM, evidenció la formación de dos productos cuyos iones moleculares indicaban que se trataban de productos de hidroxilación y al mismo tiempo, se observó en el RMN-¹H del crudo señales -CH₂- a 4,54 y 4,60 ppm (figura 37).

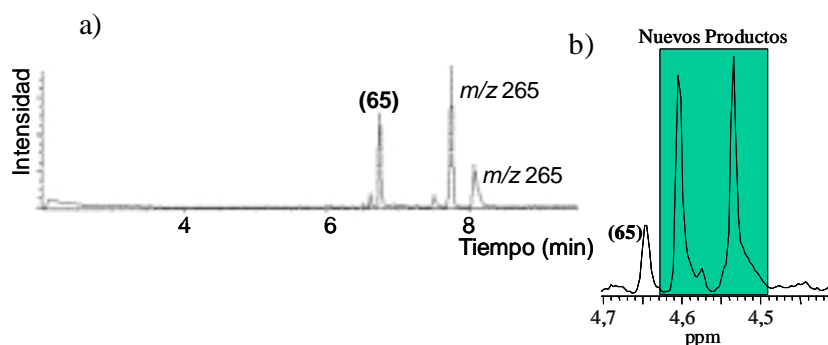


Figura 37. Cromatograma del crudo de irradiación de (**43**) (a) y señales RMN-¹H de los puentes metilénicos correspondiente al mismo crudo (b).

La separación cromatográfica de dos productos de la reacción permitió la identificación de los dos productos regioisómeros. El primer producto obtenido con $R_f = 0,65$ (AcOEt:Hex 3:7), presentó en RMN-¹H un triplete centrado en 6,90 ppm que

integra por un protón y una señal entre 6,70 y 6,80 ppm que integra por dos protones que no permite identificar el isómero correspondiente. La realización del espectro de RMN-¹H en CDCl₃ y C₆D₆ permite separar las señales observándose con claridad la señal triplete y un doble doblete con constante *meta*. La presencia de esta señal nos permite asignar de forma inequívoca la estructura como (72).

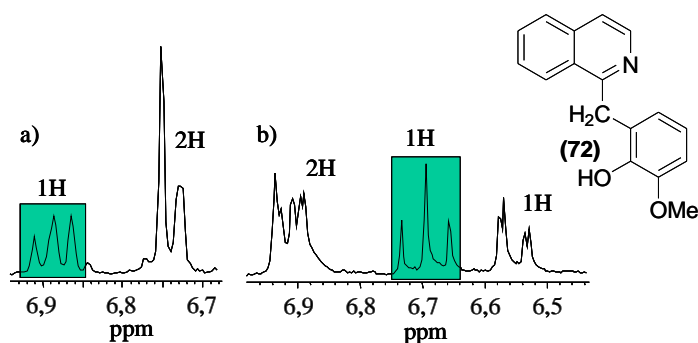


Figura 38. Espectro de RMN-¹H en a) CDCl₃ y b) CDCl₃ + C₆D₆ de (72).

El segundo producto obtenido con $R_f = 0,43$ presentaba una sustitución diferente en el espectro de RMN-¹H, apreciándose con claridad un doble doblete centrada a 6,65 ppm que integra por un protón y un grupo de señales correspondientes a un doblete y un singlete solapados que integra por dos protones.

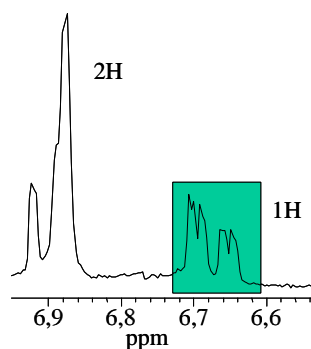
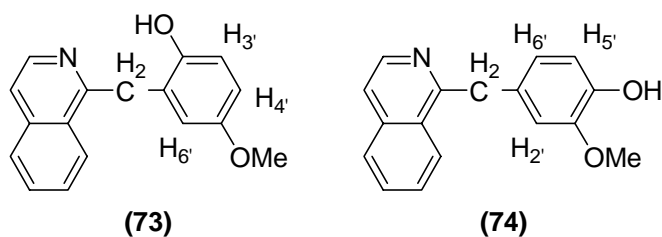


Figura 39. Ampliación del espectro RMN-¹H de (73).

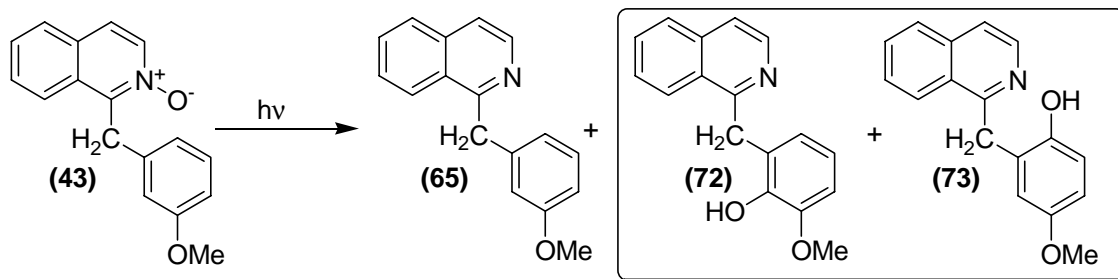
Esto delimita las posibles estructuras a la situación del grupo hidroxilo en posición 2' o 4'.



Si observamos el espectro RMN-¹H, la señal doble doblete a 6,68 ppm debe corresponder a H_{3'} (en **(73)**) o H_{6'} (en **(74)**). Debido a la diferencia en desplazamiento químico que provoca la sustitución de un grupo -OH en *orto* a un grupo -OMe en *para*, es la estructura **(73)** la que se acomoda mejor a hecho experimental. Al mismo tiempo, los protones H_{4'} y H_{6'} disponen de los sustituyentes metoxilo e hidroxilo en las mismas posiciones por lo que es de esperar que tuvieran un desplazamiento químico similar como así se observa en el espectro RMN-¹H.

Otro hecho experimental que nos permite identificar el modelo de sustitución son los datos de carbono cuaternarios. Si descontamos las señales concernientes a los carbonos del anillo isoquinolínico, el producto presenta tres carbonos cuaternarios a 149,4, 146,0 y 122,1 ppm. Estos carbonos, para la estructura **(73)**, serían C_{1'}, C_{2'}, C_{5'} y C_{1'}, C_{3'}, C_{4'} para **(74)**. Los valores calculados de desplazamiento químico para los carbonos de **(73)** son 129,7 (C_{1'}), 151,9 (C_{3'}) y 146,2 (C_{6'}) ppm mientras que para **(74)** son 135,1 (C_{1'}), 146,5 (C_{3'}) y 139,7 (C_{4'}) ppm.⁵⁹ A la vista de los resultados, los datos se amoldan mejor a la estructura **(73)**.

⁵⁹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Métodos espectroscópicos en química orgánica*, Ed. Síntesis, Madrid (España) **1985**, p. 71-218.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)		Conversión (%)
10 min	7	53		85
		(72)	(73)	
		12	41	
1 : 7,6				

La sustitución inicial de (43) en *meta* al puente metilénico permite la hidroxilación en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. Los resultados de la irradiación muestran dos productos de hidroxilación y ambos en posición *orto*. La relación de rendimiento de hidroxilación entre ellos es de 1:3,4 a favor de (73). Esto parece indicar que el proceso de hidroxilación puede estar influenciado por el impedimento estérico entorno a la posición de acoplamiento.

Con respecto al caso del *N*-óxido (42) se aprecia un rendimiento de hidroxilación mayor y similar al *N*-óxido (41).

El *N*-óxido (44) representa la última posibilidad de sustitución del anillo dador con un solo metoxilo. Según los resultados de las irradiaciones de los *N*-óxidos anteriores era de esperar la formación de varios productos de hidroxilación. La irradiación de (44) según las condiciones generales proporcionó la bencilisoquinolina correspondiente (66), así como otros dos productos cuyos iones moleculares coincidentes con productos de hidroxilación (figura 40).

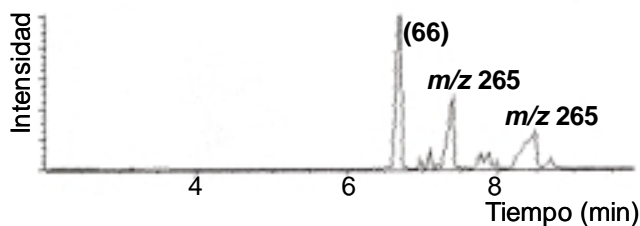


Figura 40. Cromatograma del crudo de irradiación de (44).

La separación cromatográfica de los productos de la reacción permitió la identificación de los productos de hidroxilación. El primero de ellos a $R_f = 0,53$ (AcOEt:Hex 3:7), presenta en su espectro RMN- ^1H una señal doblete que integra por dos protones a 6,77 ppm además de un triplete centrada en 6,49 ppm y que integra por un protón.

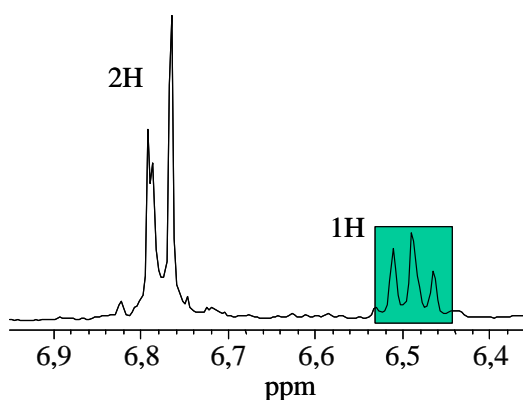
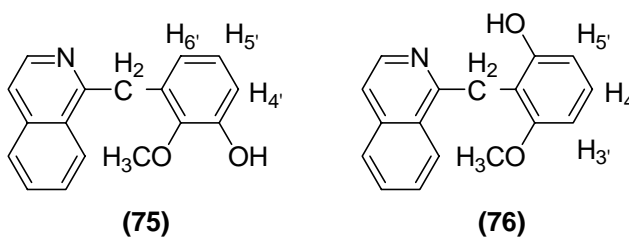


Figura 41. Ampliación del espectro RMN- ^1H de (75).

La presencia de esta señal indica que la sustitución del producto de hidroxilación debe estar de acuerdo con las estructuras (75) y (76):



En la estructura (76) la señal de triplete corresponde al protón $\text{H}_{4'}$ que dispone en posición *meta* tanto el sustituyente hidroxilo como metoxilo. En cambio los protones

H₃' y H₅' tienen en posición *orto* y *para* los sustituyentes hidroxilo y metoxilo con lo que el efecto apantallante es mucho mayor que en el caso de H₄' en la estructura (75). De esta forma el triplete de H₄' debería aparecer a campo más bajo tanto de H₅' como de H₃', disposición que no se da en el espectro del producto obtenido de irradiación. La estructura (75) es similar a (72) pero en este caso H₅' tiene un sustituyente metoxilo en posición *para* y hidroxilo en posición *meta* por lo que el mayor el efecto apantallante del mismo provoca que H₅' (señal triplete) aparezca a campo más alto.

En el espectro RMN-¹³C se aprecian los carbonos cuaternarios del anillo bencénico a 149,1, 144,8 y 127,5 ppm. Para la estructura (75), los carbonos cuaternarios serían C₁', C₂', C₃' y C₁', C₂', C₆' para (76). Los valores de desplazamiento químico para los carbonos de (75) son 128,2 (C₁'), 145,0 (C₂') y 141,2 (C₃') ppm mientras que para (76) son 114,1 (C₁'), 159,0 (C₂') y 155,2 (C₆') ppm. Como se comprueba, los datos se acomodan mejor para la estructura (75).

El segundo producto aislado por cromatografía presentaba en su espectro RMN-¹H un doblete ($J_{orto} = 8,0$ Hz) centrado en 6,76 ppm que integra por un protón, acoplado con un doblete ($J_{orto} = 8,2$ Hz, $J_{meta} = 2,0$ Hz) centrado en 6,62 ppm que integra por un protón y un doblete ($J_{meta} = 1,9$ Hz) a 6,19 ppm que también integra por un protón.

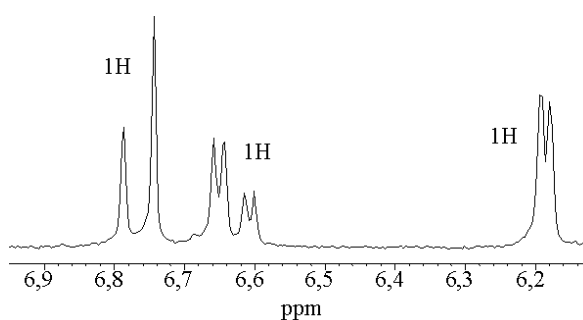
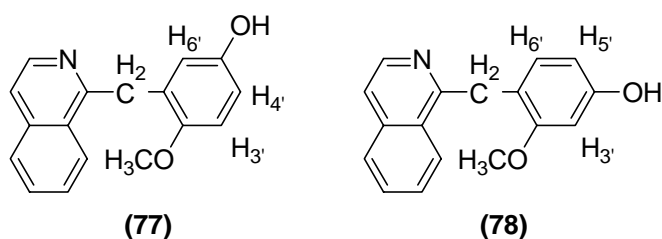


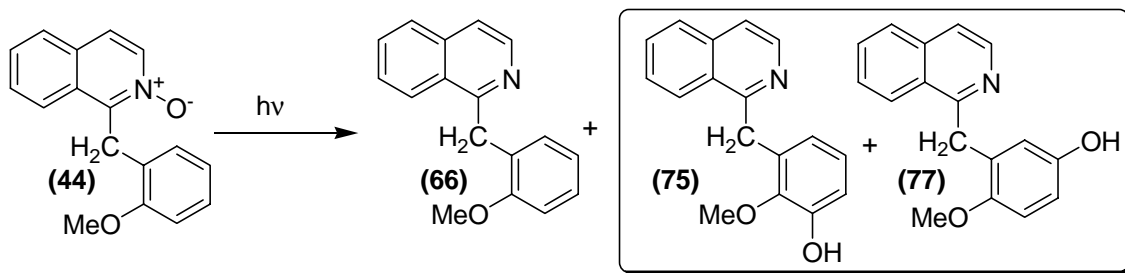
Figura 42. Ampliación del espectro RMN-¹H de (77).

De nuevo pueden plantearse dos posibles estructuras que presentarían un espectro RMN-¹H como el descrito.



El espectro de RMN- ^1H de **(78)** está caracterizado por la disposición de H_3' en *orto* a los dos sustituyentes metoxilo e hidroxilo. Esto provoca que la señal de este protón aparezca a campo alto. Al mismo tiempo, H_5' debido a que posee el sustituyente hidroxilo en *orto* y el metoxilo en *para*, debería aparecer a con un valor de δ mayor a H_6' . Si observamos el espectro RMN- ^1H , sería H_6' el que poseería el valor de δ más alto. La estructura **(78)** sí presentaría una disposición de señales acorde con el espectro.

En cuanto al espectro RMN- ^{13}C , el producto de irradiación presenta los protones cuaternarios del anillo bencénico a 151,5, 149,4 y 127,2 ppm. Los carbonos cuaternarios en la estructura **(77)** serían $\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{5'}$ y $\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{4'}$ para **(78)**. Los valores de desplazamientos químicos calculados para los carbonos cuaternarios de **(77)** son 128,2 ($\text{C}_{1'}$), 150,3 ($\text{C}_{2'}$) y 147,8 ($\text{C}_{5'}$) ppm mientras que para **(78)** son 119,5 ($\text{C}_{1'}$), 159,0 ($\text{C}_{2'}$) y 155,3 ($\text{C}_{4'}$) ppm. Los resultados indican que la estructura que mejor concuerda con los datos experimentales corresponde a la estructura **(77)**.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	18	53	83
		(75) (77)	
		17 36	
1 : 2,4			

Como ocurre en el caso del *N*-óxido **(43)**, la sustitución inicial de **(44)** en *orto* al puente metilénico permite la hidroxilación en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. La hidroxilación es efectiva en las dos posiciones *meta* al puente metilénico. La relación de rendimiento de hidroxilación entre ellos es de 1:2,1 a favor de **(77)**. En este caso se pone de manifiesto la importancia del impedimento estérico entorno a la posición de acoplamiento. Los rendimientos de hidroxilación son comparables los valores hallados para los casos anteriores.

Las estructuras encontradas para los productos de hidroxilación de los *N*-óxidos **(43)** y **(44)** presentan similitudes con la salvedad de sustitución de hidroxilo por metoxilo y viceversa como ocurre entre **(72)** y **(75)** y entre **(73)** y **(77)**. Esto debe reflejarse en la disposición de las señales en RMN-¹H. Si se compara los espectros de RMN-¹H de estas estructuras se aprecia que hay señales que no se ven modificadas en gran medida por el intercambio de sustituyentes.

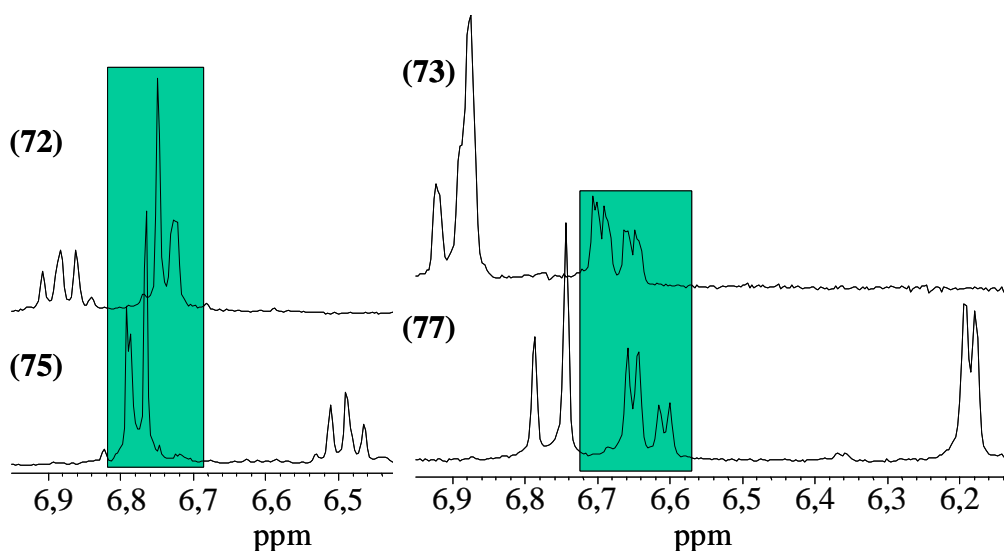


Figura 43. Comparación de los espectros RMN-¹H de (72) y (75), y (73) y (77).

En las moléculas (72) y (75) tanto los protones H_{4'} y H_{6'} se presentan con desplazamientos químicos muy similares como se aprecia en la figura 43. Sin embargo, es el protón H_{5'} el que ve modificado su desplazamiento químico en $\Delta\delta = 0,38$ ppm. De la misma forma, en las moléculas (73) y (77) presentan similares desplazamientos químicos los protones H_{3'} y H_{4'} y es el protón H_{6'} el que sufre un desplazamiento de $\Delta\delta = 0,68$ ppm. En ambas moléculas los protones H_{3'} y H_{4'} tienen un entorno similar (figura 44) mientras es el protón H_{6'} el que pasa de tener en posición *orto* un metoxilo (en (73)) a un hidroxilo (en (77)) esto se traduce en un desplazamiento a campo alto como se observa en el espectro.

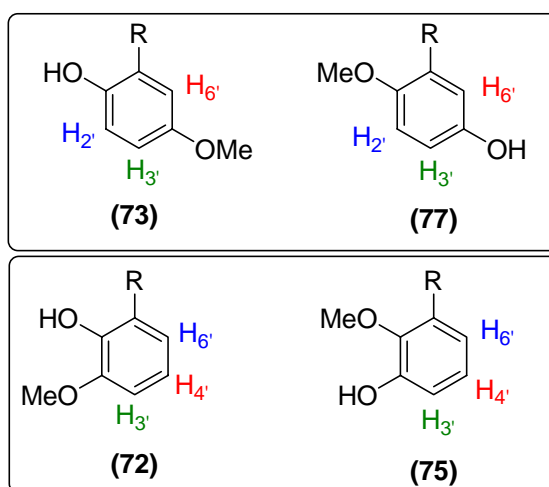


Figura 44. Comparación de los productos de hidroxilación de (43) y (44).

Los experimentos llevados a cabo con los *N*-óxidos (42), (43) y (44), establecen que el proceso de hidroxilación no es exclusivo de las posiciones *orto* al puente metilénico y que el proceso depende de la sustitución inicial del anillo dador.

La irradiación del *N*-óxido (45) proporcionó varios productos entre ellos la bencilisoquinolina correspondiente (67). El espectro de RMN-¹H del crudo muestra al menos dos productos de hidroxilación a un valor de desplazamiento químico de 4,49 y 4,55 ppm.

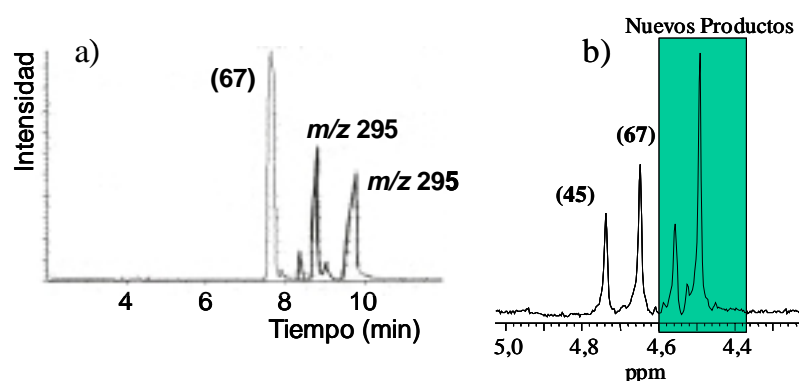
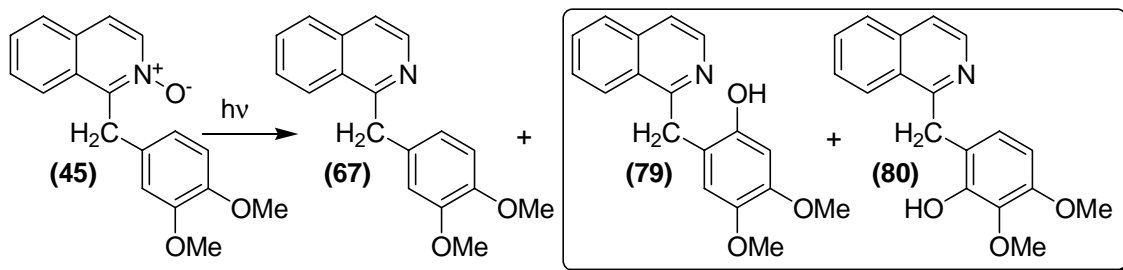


Figura 45. Cromatograma del crudo de irradiación de (45) (a) y señales RMN-¹H de los puentes metilénicos correspondiente al mismo crudo (b).

La separación de los productos mediante cromatografía en gel de sílice dio a lugar a dos fracciones cuyos iones moleculares y datos de RMN-¹H permitieron identificar como productos de hidroxilación. La estructura se pudo determinar atendiendo a su espectro de RMN-¹H. El *N*-óxido (45) posee la misma sustitución en el anillo dador que el *N*-óxido de papaverina (34) por lo que era de esperar unos productos de similar estructura. La comparación de los espectros de RMN-¹H de los productos de hidroxilación de ambos *N*-óxidos permitieron la determinación de las estructuras (79) y (80).



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)		Conversión (%)
10 min	31	41		89
		(79)	(80)	
		31	10	
1 : 1,3				

Los productos de irradiación de **(45)** mantienen la misma estructura con la hidroxilación en la posición *orto* al sustituyente metilénico como ocurre en el *N*-óxido de papaverina. Sin embargo, el rendimiento obtenido aunque inferior, es similar a los *N*-óxidos anteriores. La relación entre los isómeros de hidroxilación es 1:3,1 similar al encontrado para el *N*-óxido **(43)** que presenta el mismo impedimento estérico (sustituyente metoxilo en *meta*).

La irradiación de **(46)** proporcionó la bencilisoquinolina correspondiente y un único producto de hidroxilación. Dada la simetría de estructura inicial sólo cabe la posibilidad de un único producto de hidroxilación **(81)**. El espectro de RMN-¹H del crudo indica la formación de un nuevo producto con una señal de -CH₂- a 4,53 ppm.

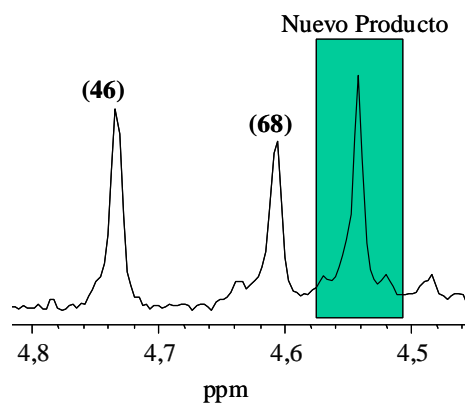
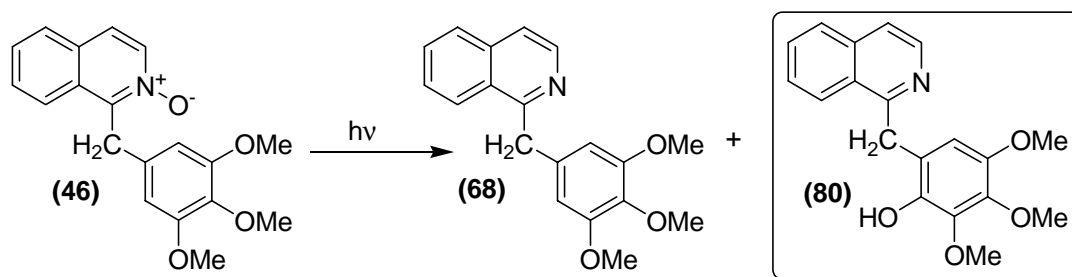


Figura 46. Ampliación del espectro RMN-¹H del crudo de irradiación de (46).

El espectro de RMN-¹H de este producto muestra un singlete a 6,58 ppm y que integra por un protón confirmando el proceso de hidroxilación.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	33	41	75
1 : 1,3			

El *N*-óxido (46) es el modelo estudiado que posee más sustituyentes metoxilo y es por ello el que presenta la emisión desde el estado TC a mayor longitud de onda. Su estado TC es el más estable de la serie de *N*-óxidos estudiados. Sin embargo, el rendimiento de hidroxilación es similar en todos los casos excepto en el *N*-óxido (42) e incluso ligeramente inferior. En este caso hay que tener en cuenta el impedimento estérico. La formación de (80) implica la formación de un anillo aromático altamente funcionalizado (una función hidroxilo y tres metoxilos consecutivos).



La irradiación de los *N*-óxidos muestra una reactividad fotoquímica eficiente, diferente a la estudiada anteriormente.²⁰ La presencia de ácido en el medio de reacción inhibe en gran medida y de forma efectiva la transposición del oxígeno de la función *N*-óxido (los rendimientos de hidroxilación y desoxigenación corresponden al 60-81% del *N*-óxido inicial consumido). Sin embargo, el proceso de desoxigenación no se anula y se da en todos los casos con un rendimiento variable 7-67%. No obstante en todos los casos menos en el *N*-óxido (**42**), el rendimiento de hidroxilación es mayor al de desoxigenación con una relación no inferior a 1:1,3 (**45**) y máximo de 1:3,6 (**41**).

La diferente sustitución de los productos de hidroxilación a posiciones específicas del anillo bencénico revela la necesidad de nuevos requisitos en la formación del nuevo enlace Ar-OH. Esto implica dos importantes consideraciones ya expuestas anteriormente.

1. La hidroxilación se da en posiciones alejadas.
2. Influencia de la sustitución inicial del anillo dador.

La formación de los productos de hidroxilación de la papaverina (**35**) y (**36**), así como los productos (**69**), (**72**), (**73**), (**79**), (**80**), y (**81**) pueden ser razonados en términos de formación de un intermedio cíclico de seis miembros como el descrito en la figura 47a. La formación de hidroxilo se llevaría a cabo con una ruptura del enlace N—OH simultánea a la formación de Ar-OH

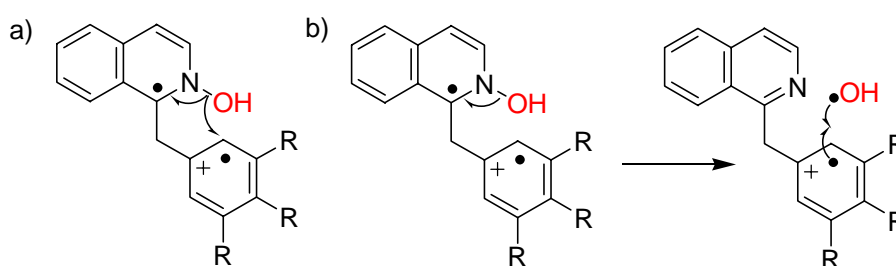
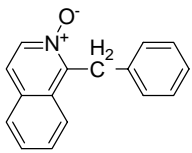
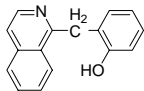
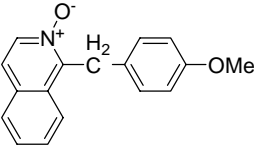
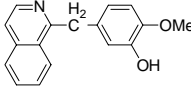
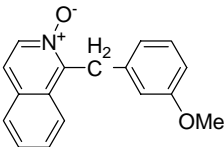
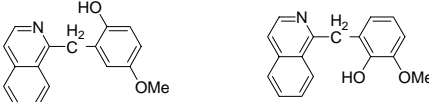
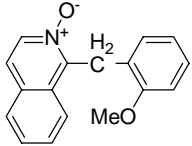
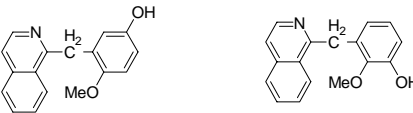
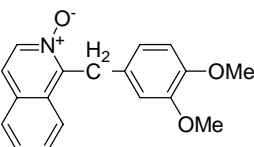
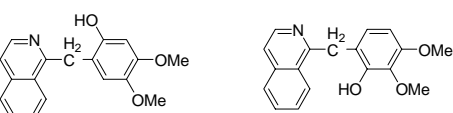
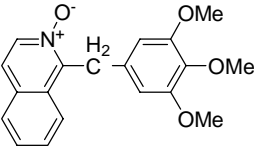
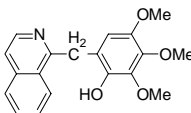


Figura 47. a) Mecanismo concertado. b) Mecanismo por etapas.

El mecanismo concertado implicaría la formación exclusiva de productos de hidroxilación en posición *orto* al puente metilénico. Sin embargo, la presencia de productos como (**75**), (**77**) y (**70**) con formación de hidroxilo en posiciones alejadas

(*meta* y *para* al puente metilénico) imposibilitan la formación del intermedio de la figura 47a y conllevan necesariamente, plantear el mecanismo secuencial descrito en la figura 47b. La ruptura homolítica del enlace N-OH, promovido por la rearomatización del anillo de isoquinolina, libera un hidroxilo radical. El posterior acoplamiento entre radicales promueve la formación del enlace Ar-OH.

Tabla 4. Comparación de rendimientos de hidroxilación intramolecular.

Base Libre	Hidroxilación
 16	57 
 67	14 
 7	53 
 12	41 
 18	53 
 31	41 

Otra implicación importante que muestra los resultados de las irradiaciones de estos *N*-óxidos es la influencia de la sustitución inicial del anillo dador. A partir de los



productos de hidroxilación de (42), (43) y (44) se distingue una activación de las posiciones en el anillo bencénico (figura 48).

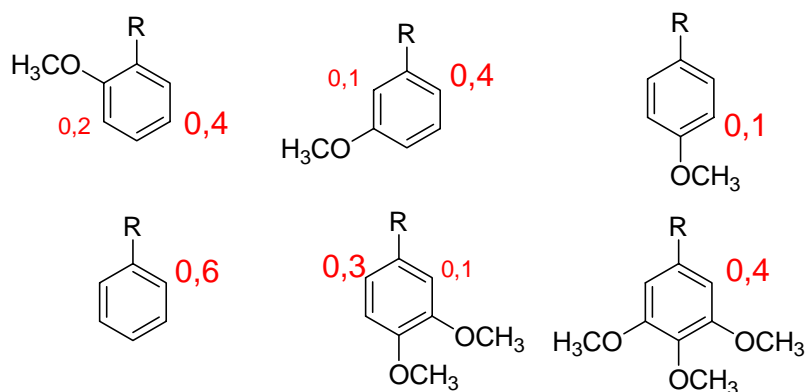


Figura 48. Rendimientos de hidroxilación en función de la diferente sustitución de los *N*-óxidos estudiados.

Nuestra hipótesis implica que la hidroxilación comienza con la transferencia electrónica desde el anillo dador al aceptor. Esto provoca la formación de una carga positiva en el anillo dador generando un catión radical así como un radical en el anillo de isoquinolina. En estos sistemas de configuración abierta, como es el caso, es interesante la diferencia entre la densidad de electrones que poseen un espín u otro. Donde los electrones están apareados en un mismo orbital la contribución de cada uno de ellos se cancela por lo que la suma de densidad electrónica se debe a los electrones desapareados. Esto proporciona la densidad de espín.

Si la formación de enlace es debida al acoplamiento de dos radicales, cabe de esperar que la densidad de espín en el catión radical del anillo dador juegue un papel importante, esto es, la distribución electrónica en el orbital frontera semiocupado debe ser el factor gobernante en la sustitución. Los cálculos de densidad de espín basados en los cálculos de Huckel para algunos bencenos con sustituyentes metoxilos se muestran en la figura 49.^{46,60} La comparación de los valores calculados con los valores de reactividad mostrados en la figura 48 muestra una correlación significativa.

Los resultados muestran que las posiciones de mayor valor de densidad de espín corresponden a las posiciones en *orto* y *para* al sustituyente metoxilo. En el modelo de

⁶⁰ R. J. Sunberg, *Organic Photochemistry*, vol. 6, Editor A. Padwa, M. Dekker, Inc. New York (USA) 1983, p. 121-177.

sustitución del *N*-óxido (42) la posición *para* al metoxilo está ocupada por el sustituyente metileno, siendo en este caso la posición *orto* la que posee una mayor densidad de espín (figura 49). En el *N*-óxido (43) son las posiciones *orto* y *para* al metoxilo las activadas y es en estas posiciones donde se obtiene el correspondiente producto de hidroxilación. Es en la posición *para* donde se localiza una mayor densidad de espín (con un valor aproximado a 0,28) y la que proporciona además un mayor rendimiento de hidroxilación. La posición *orto* también activada presenta un valor de densidad de espín menor, 0,12, a la vez que el correspondiente producto de hidroxilación presenta un rendimiento menor. Para el modelo de sustitución del *N*-óxido (44) de nuevo las posiciones con mayor valor de espín están libres y son las que propician los productos de hidroxilación. La posición *para* es la que muestra un valor más alto de hidroxilación en concordancia con los valores de densidad de espín.

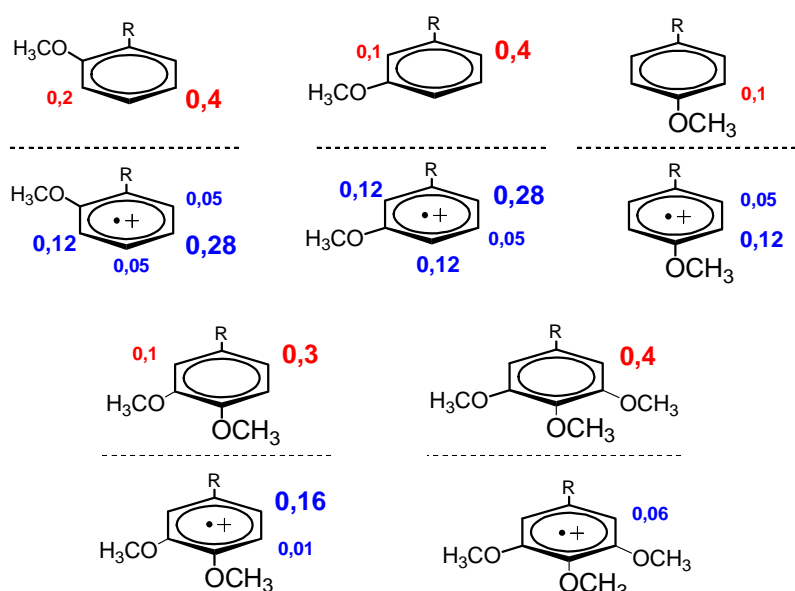


Figura 49. Comparación de reactividad y densidad electrónica.

Puede observarse una superposición del efecto estérico con los efectos electrónicos comparando el modelo del *N*-óxido (43) y (45). La posición 2' en ambos modelos posee el mismo impedimento estérico así como un valor similar de densidad de espín. Los productos de hidroxilación correspondientes se obtuvieron con valores de rendimientos cercanos, 12 y 10%. Es decir, los rendimientos bajos en estas posiciones pueden atribuirse tanto a efectos electrónicos como a espaciales. Con estos resultados puede decirse que la densidad de espín influye en el proceso de hidroxilación definiendo



la sustitución final del producto pero también controla la proporción relativa que se forma de cada producto de hidroxilación.

3.3.1 Desactivación y sensibilización de triplete

Como se ha comentado anteriormente ha habido cierta controversia sobre los estados excitados involucrados en la diversa reactividad fotoquímica de los *N*-óxidos.²⁸ En la actualidad se admite que la diferente reactividad se debe a los diferentes estados excitados de los *N*-óxidos aromáticos.

Los procedimientos generales para la determinación de qué estado está relacionado con una fotoreactividad son dos:⁶¹

1. Desactivación selectiva de estado triplete.
2. Fotosensibilización selectiva de estado triplete a través de procesos de transferencia de energía.

Esto se puede conseguir mediante el uso del adecuado de desactivadores y sensibilizadores. La energía del triplete de isoquinolina *N*-óxido fue determinada a partir del máximo de fosforescencia con un valor asignado de 53,7 kcal/mol mientras la forma protonada posee un valor de 61,6 kcal/mol.³⁹

La experiencia de desactivación se llevó a cabo con piperileno ($E_T = 59$ kcal/mol) el cual es un desactivador comúnmente usado que no puede actuar como fotosensibilizador dada su pobre absorción y tiempo de vida media corto. Los experimentos se llevaron a cabo con los modelos **(41)**, **(42)** y **(46)**.

⁶¹ N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Mill Valley California (USA), **1991**.

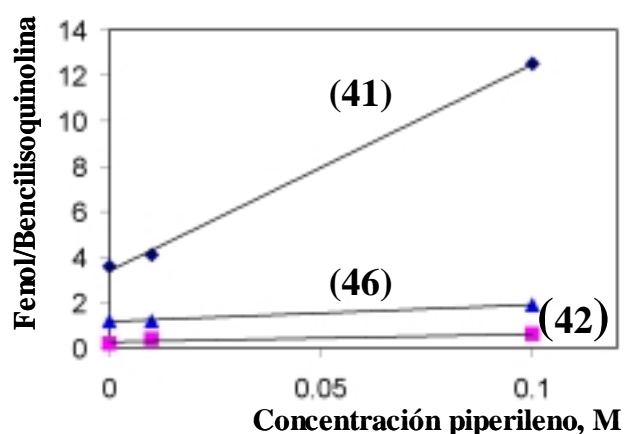


Figura 50. Desactivación con piperileno.

Las irradiaciones se llevaron a cabo según el método general descrito y añadiendo la cantidad necesaria de piperileno. El tiempo de irradiación fue de 15 min. Los productos de irradiación se separaron mediante cromatografía y se calcularon los rendimientos de los productos de hidroxilación y desoxigenación. Los resultados pueden verse en la figura 50, donde se representa la relación de productos de hidroxilación y desoxigenación ($[\text{fenol}]/[\text{bencilisoquinolina}]$) en función de la concentración de desactivador.

Tabla 5. Relación de rendimientos de desoxigenación y hidroxilación para los *N*-óxidos (41), (42) y (46).

Piperileno [M]	0	0,01	0,1
(41)	3,6	4,1	12,5
(42)	0,2	0,4	0,6
(46)	1,2	1,2	1,9

A medida de que la concentración de piperileno aumenta se produce una disminución en el rendimiento de desoxigenación con lo que la relación $[\text{fenol}]/[\text{bencilisoquinolina}]$ se hace más favorable al producto de hidroxilación. Se observa un crecimiento en el rendimiento de hidroxilación al mismo tiempo que un descenso en el rendimiento de desoxigenación. Estos datos vienen a confirmar la necesidad del estado excitado triplete en el proceso de desoxigenación. El piperileno se mostró como un desactivador de triplete efectivo.



En el caso de *N*-óxido (**41**), en ausencia de desactivador la relación es de 3,6. Al aumentar la concentración de piperileno la relación crece hasta 12,5 a 0,1 M de piperileno. La relación ha aumentado casi cuatro veces el valor inicial. En los casos de los *N*-óxidos (**42**) y (**46**) este incremento en la formación del producto de hidroxilación no es tan acusado como se evidencia en la figura 50, aumentado la relación 3 y 1,5 veces respectivamente.

Los experimentos de sensibilización de triplete se llevaron a cabo mediante el uso de benzofenona usado de forma habitual en este tipo de experimentos. La benzofenona posee una energía de triplete de $E_T = 69$ kcal/mol,⁶¹ un valor superior al de isoquinolina *N*-óxido protonada. El *N*-óxido (**41**) fue irradiado siguiendo el método general de irradiación en ausencia y en presencia de benzofenona. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Rendimientos de los productos de desoxigenación y hidroxilación para (**41**) en presencia y ausencia de benzofenona.

Benzofenona [M]	0	0,1
(63)	16	80
(69)	57	0

Estos valores muestran que la presencia de benzofenona provoca un cambio drástico en la reactividad de (**41**) inhibiendo la formación del producto de hidroxilación y aumentando la formación de la bencilisoquinolina correspondiente. El incremento del producto de desoxigenación debe atribuirse a la sensibilización efectiva de triplete por parte de la benzofenona. Esto indica que la reactividad propia de este estado excitado conlleva la formación del producto de desoxigenación.

Dado que la formación del producto de hidroxilación se debe a un proceso por etapas cabe la posibilidad de pérdida de hidroxilo radical por escape de caja. Este proceso podría generar la bencilisoquinolina correspondiente recuperando por otros medios la electroneutralidad. El producto de desoxigenación correspondería no a la reactividad propia del estado excitado triplete sino también del proceso de escape de caja.

La fotohidroxilación de los *N*-óxidos es un nuevo proceso independiente de la desoxigenación y la transposición de oxígeno, reactividad característica de la función *N*-óxido. La fotohidroxilación tiene que ver más con los procesos de TE entre dos componentes de la molécula.

La excitación del sistema A⁺-E-D provoca la población del estado excitado singlete que a su vez puede desactivarse por varios caminos: emisión de fluorescencia con máximo entre 380-384 nm, alcanzar el estado excitado triplete mediante cruce intersistémico o el estado de transferencia de carga mediante transferencia electrónica. A su vez el estado excitado triplete puede desactivarse mediante emisión de fosforescencia o mediante reacción química a través de los caminos supuestos para la desoxigenación (figura 51).²²

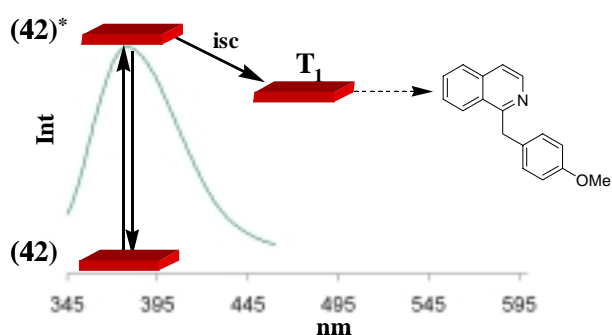


Figura 51. Proceso de desoxigenación para (42).

La transferencia electrónica compite con los anteriores procesos. La desactivación del estado TC se produce mediante emisión de fluorescencia con máximos que dependen de los potenciales de reducción del componente dador. También puede originar reacción química obteniéndose los productos de hidroxilación (figura 52). La transferencia electrónica provoca la formación de un catión-radical en el anillo dador y un radical en anillo isoquinolina (**81**). La ruptura homolítica del enlace N-OH genera un hidroxilo radical que acopla con el radical bencénico (**82**). La localización de este radical depende de la densidad de espín y ésta del modelo de sustitución del anillo por lo que la regioselectividad del proceso viene inducida por los mismos. Por último, la pérdida de un protón regenera la aromaticidad total del sistema y proporciona el producto de hidroxilación (**70**).

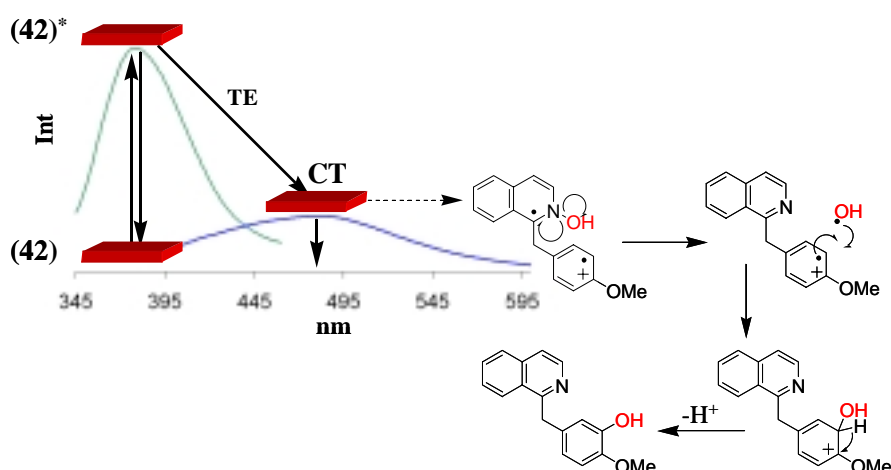


Figura 52. Proceso de hidroxilación para (42).

El proceso global de la reacción es una transferencia de hidroxilo desde el componente aceptor al dador en un proceso radicalario no concertado iniciado por una transferencia electrónica.

3.3.2 Efecto del disolvente

La transferencia electrónica necesita preferentemente de un medio polar para que pueda darse ya que el efecto del disolvente es determinante en la estabilización de los estados de separación de carga. Sin embargo, en sistemas A^+E-D que representan los *N*-óxidos estudiados ya hay una carga positiva inherente en el componente aceptor protonado. El proceso de transferencia electrónica provoca el movimiento de la carga del componente aceptor al dador por lo que no se genera carga neta durante el proceso. Por este motivo la transferencia electrónica es más bien proceso de transferencia de carga (TC).

El efecto del disolvente se observó en la irradiación del *N*-óxido de papaverina mostrando que los disolventes más polares, H_2O , CH_3CN y $MeOH$ provocaban una disminución de los productos de hidroxilación y era en disolventes poco polares como CH_2Cl_2 y C_6H_6 donde se obtenían mejores rendimientos. La irradiación de (41) en CH_3CN muestra esta tendencia observándose un descenso en la formación de (69) a la vez que se favorece el proceso de desoxigenación (tabla 7).

Tabla 7. Efecto del disolvente.

	(63)	(69)
CH₂Cl₂	16%	57%
CH₃CN	63%	9%

Como se comentó en la introducción, la constante de velocidad de retrotransferencia electrónica está muy influenciada por la polaridad del disolvente, diez veces mayor en CH₃CN que en CH₂Cl₂.¹² La estabilización del estado de transferencia de carga promueve la desactivación del mismo al estado fundamental. El proceso favorecido es ahora la desoxigenación.



3.4 N-ÓXIDOS DE 1-BENCILISOQUINOLINA FENÓLICOS

Los radicales oxígeno son especies muy reactivas y se ven involucradas en distintos campos de la química (química ambiental, astroquímica), biología y medicina. De todo ellos ($O_2^{\bullet-}$, OH^{\bullet} , HO_2^{\bullet} , ROO^{\bullet} , etc.) el radical hidroxilo es el más reactivo.⁶² La adición del radical hidroxilo a anillos aromáticos se inicia con una etapa de adición nucleofílica muy rápida ($k = 10^9 - 10^{10} M^{-1}s^{-1}$) formándose un intermedio ciclohexadienil radical, el cual evoluciona dependiendo de las diferentes condiciones del medio en el cual se ha formado. La producción de hidroxilos radicales puede llevarse a cabo según la reacción de Haber-Weiss:



O la reacción de Fenton: $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow HO^{\bullet} + HO^- + Fe^{3+}$

Dada la alta reactividad del radical hidroxilo se ha postulado su implicación en diversas alteraciones patológicas como la isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, artritis reumática, enfermedades cardiovasculares y carcinogénesis. El radical hidroxilo es generado en condiciones fisiológicas durante el metabolismo aeróbico o mediante catálisis llevada a cabo por iones metálicos (reacción de Fenton) y causa daños celulares cuando son generados en exceso o superan las defensas celulares antioxidantes.⁶²

La hidroxilación de anillos aromáticos es un proceso importante en el metabolismo de los seres vivos como evidencian el número de enzimas que realizan esta reacción: las enzimas monooxigenasas que contienen grupo hemo (citocromo P450), monooxigenasas que no poseen grupo hemo, dioxigenasas e hidroxilasas.³⁰ La hidroxilación mediante la enzima citocromo P450 es uno de los procesos más

⁶² F. C. Cheng, J. F. Jen, T. H. Tsai, "Hydroxyl radical in living systems and its separation methods", *J. Chromatogr. B*, **2002**, 781, 481-496.

importantes en el metabolismo de los medicamentos. Estudios recientes muestran una naturaleza catiónica y radicalaria en el estado de transición.⁶³ Tanto sustituyentes atractores como dadores electrónicos en anillos monosustituídos provocan una disminución de la energía de activación para las adiciones de hidroxilo en la posición *para* mientras crece en las posiciones *meta*.⁶⁴ No obstante, hay enzimas que permiten reacciones de polihidroxilación en sustratos aromáticos como la enzima tirosina hidroxilasa (tyrH) que cataliza la hidroxilación de tirosina a dopamina (figura 53).⁶⁵

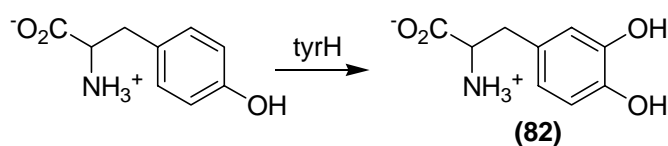


Figura 53. Hidroxilación de aminoácidos aromáticos catalizada por tyrH.

La hidroxilación de sistemas A⁺-E-D con aceptor *N*-óxido de isoquinolina protonado se ha comprobado que es efectiva y con buenos rendimientos. Permite emular los procesos enzimáticos dados en la naturaleza como se ha comentado en la introducción. La reacción de transformación de tirosina en dopamina es similar a la dada en el *N*-óxido (**42**) presentando una sustitución equivalente (intercambiando el radical OH por OCH₃). La hidroxilación se da igualmente en posición *orto* al sustituyente hidroxilo. Esto nos indujo a pensar si nuestro sistema A⁺-E-D sería capaz de emular las polihidroxilaciones enzimáticas.

⁶³ C. M. Bathelt, L. Ridder, A. J. Mulholland, J. N. Harvey, "Aromatic hydroxylation by Cytochrome P450: Model Calculations of mechanism and substituent effects", *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15004-15005.

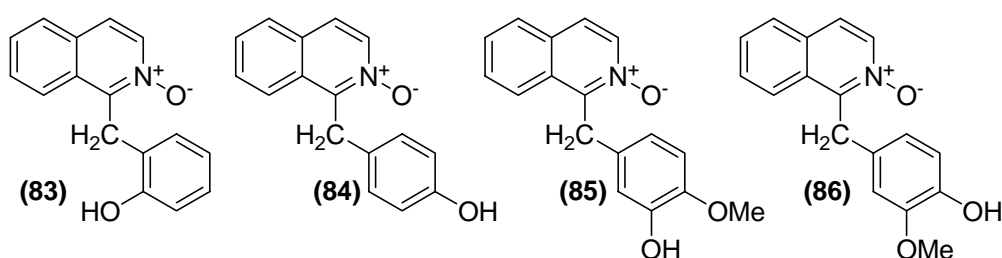
⁶⁴ I. M. Rietjens, A. Soffers, C. Veeger, J. Vervoort, "Regioselectivity of Cytochrome P-450 catalyzed hydroxylation of Fluorobenzenes predicted by frontier orbital substrate characteristics", *Biochemistry*, **1993**, *32*, 4801-4812.

⁶⁵ A. Bassan, M. R. Blomberg, P. Siegbalm, "Mechanism of aromatic hydroxylation by an activated Fe^{IV}=O core in tetrahydrobiopterin-dependent hydroxylases", *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4055-4067.



3.4.1 Síntesis

Se escogieron los productos obtenidos de la hidroxilación de los *N*-óxidos (**41**) y (**42**). Se sintetizaron sus *N*-óxidos (**83**) y (**86**) mediante la acción de ácido *m*-cloroperbenzoico siguiendo el método general descrito para la reacción de *N*-oxidación. Además se sintetizaron los *N*-óxidos (**84**) y (**85**).



Estos compuestos se obtuvieron según la síntesis general descrita para los sistemas A-E-D con el añadido de una reacción previa en la síntesis del derivado cloruro bencílico y es la necesaria protección inicial del grupo fenólico dado que durante el acoplamiento Reissert es necesaria la utilización de medio básico (50% NaOH).

Un grupo protector muy usado y de fácil obtención son los *p*-toluenosulfonatos. Se obtienen por la reacción de un cloruro de sulfonilo usando como base piridina o NaOH, y se liberan calentando en NaOH acuoso.⁶⁶ Sin embargo, se han obtenido buenos rendimientos (81-86%) bajo condiciones de transferencia de fases donde el cloruro de benciltrietilamonio actuaba de catalizador de transferencia de fase entre benceno y la solución acuosa de hidróxido sódico.⁶⁷

⁶⁶ T. W. Greene, P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, USA, **1991**, p. 168-169.

⁶⁷ L. A. Paquette, *Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis*, vol. 7, John Wiley & Sons, Nueva York (USA), **1995**.

3.4.1.1 Reacción de tosilación

La reacción de tosilación de los aldehídos comerciales se realizó con catalizador de transferencia de fase (TEBA) entre una fase orgánica de CH_2Cl_2 y una disolución de NaOH, H_2O al 30% mantenida en baño de hielo-agua. Sobre esta disolución se añadió el cloruro de tosilo mediante embudo de adición compensada. Los rendimientos obtenidos fueron mayores del 90% en todos los casos.

Las reacciones posteriores de reducción del aldehído, cloración del bencil alcohol, condensación con el Reissert de isoquinolina, hidrólisis y *N*-oxidación se llevaron a cabo en las mismas condiciones descritas en el apartado de síntesis de los sistemas A-E-D.

3.4.2 Propiedades fotofísicas

Los *N*-óxidos de esta segunda serie se diferencian de los estudiados anteriormente por la presencia de un grupo fenólico que posee propiedades ácido-base marcadas.

3.4.2.1 Absorción electrónica

Las propiedades ópticas de estos *N*-óxidos en CH_2Cl_2 , como se aprecia en la figura 54, son similares a las estudiadas anteriormente. Presentan como dominante las absorciones típicas de *N*-óxidos isoquinolínicos a 348 y 366 nm (tabla 8).

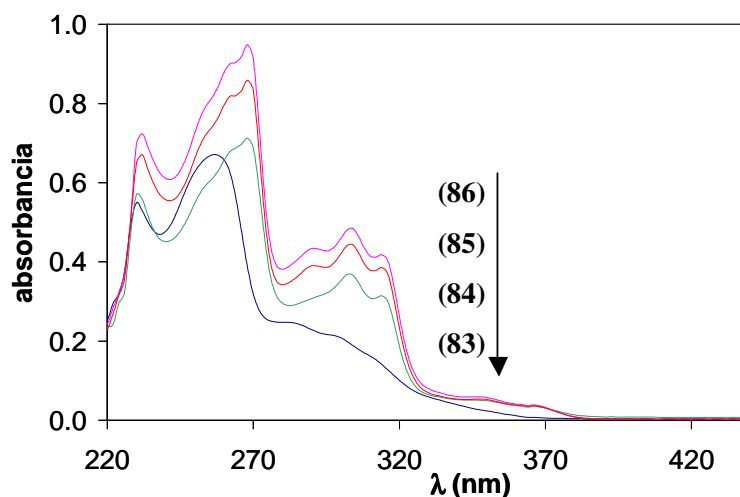


Figura 54. Espectros de absorción de los *N*-óxidos (83), (84), (85), y (86) en CH₂Cl₂.

Tabla 8. Máximos de absorción de los *N*-óxidos (83)-(86) en CH₂Cl₂.

	(83)	(84)	(85)	(86)
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	326	366	366	366
ϵ ($10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	22,2	3,1	8,5	5,2

Sin embargo el *N*-óxido (83) presenta un espectro UV diferente a los demás con un desplazamiento de las bandas a menores longitudes de onda y una pérdida de la estructura de las bandas de absorción del anillo isoquinolínico. Este comportamiento es similar al observado durante la protonación con TFA por lo que esta anomalía debe atribuirse a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón fenólico y el oxígeno cargado de la función *N*-óxido. Esta interacción se ha observado de forma intermolecular entre *N*-óxidos y diferentes fenoles.⁶⁸

⁶⁸ Z. Dega-Szafran, A. Kania, M. Grundwald-Wyspiaska, M. Szafran, E. Tykarska, "Differences between the N·H·O and O·H·O hydrogen bonds in complexes of 2,6-dichloro-4-nitrophenol with pyridines and pyridine *N*-oxides", *J. Mol. Struct.*, **1996**, 381, 107-125.

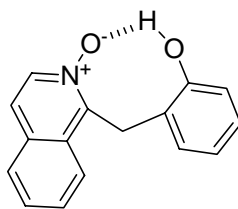
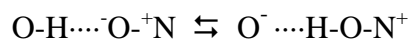


Figura 55. Enlace de hidrógeno intramolecular.

La formación de complejos de bases oxigenadas (N-O, S-O, P-O) con fenoles ha sido estudiada en disolución mediante diversas técnicas, IR, RMN- ^1H y ^{13}C , UV, momentos dipolares. En el caso de mezclas equimoleculares se puede establecer el equilibrio prototrópico:



En el caso de (**83**), la formación del enlace de hidrógeno intramolecular se da a través de la formación de un ciclo de ocho miembros. Así mismo, la modificación del espectro podría deberse a enlaces intermoleculares. Sin embargo este caso no sería factible a la baja concentración con que se realiza la medición ($3,2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) y por otro lado esta interacción solo se observa en el *N*-óxido (**83**). El resto de *N*-óxidos, que igualmente podrían formar enlaces intermoleculares, presentan un comportamiento homogéneo.

La diferencia de pK_a entre el grupo fenólico y TFA, provoca el desplazamiento del enlace de hidrógeno intermolecular, y en presencia de éste último, se aprecian las bandas ya observadas para los *N*-óxidos estudiados debido a la protonación de la función *N*-óxido.

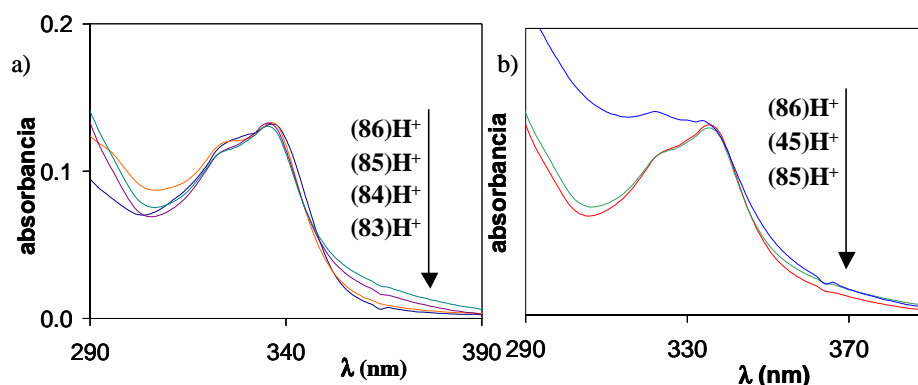


Figura 56. a) Espectro de absorción de los *N*-óxidos **(83)**-**(86)** en medio TFA 0,1 M en CH₂Cl₂ normalizados a 336 nm y b) comparación de espectros de **(85)** y **(86)** con **(45)**.

La comparación de los espectros en TFA 0,1 M muestra como el decaimiento de la banda a 336 nm es similar para **(83)** y **(84)** que presentan un único hidroxilo y como ésta aumenta con la introducción en el anillo dador de un metoxilo (figura 56a). De igual manera, no se aprecia diferencias en el espectro de absorción entre **(85)** y **(86)** y su equivalente en **(45)** donde el hidroxilo se sustituye por metoxilo.

Tabla 9. Máximos de absorción de los *N*-óxidos **(83)**-**(86)** en CH₂Cl₂ TFA 0,1 M.

	(83)H⁺	(84)H⁺	(85)H⁺	(86)H⁺
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	336	336	336	336
ϵ (10 ² M ⁻¹ cm ⁻¹)	42,9	38,7	40,6	26,8

3.4.2.2 Espectroscopia de Fluorescencia.

Las diferencias observadas para el *N*-óxido **(83)** en el espectro de absorción implican la formación de enlace de hidrógeno intramolecular como se ha mostrado en la figura 54. La protonación de la función *N*-óxido provoca el desplazamiento de la banda de emisión hacia a longitudes de onda menores. Este hecho se aprecia en los espectros de fluorescencia de los *N*-óxidos (figura 57), confirmando así lo anteriormente indicado.

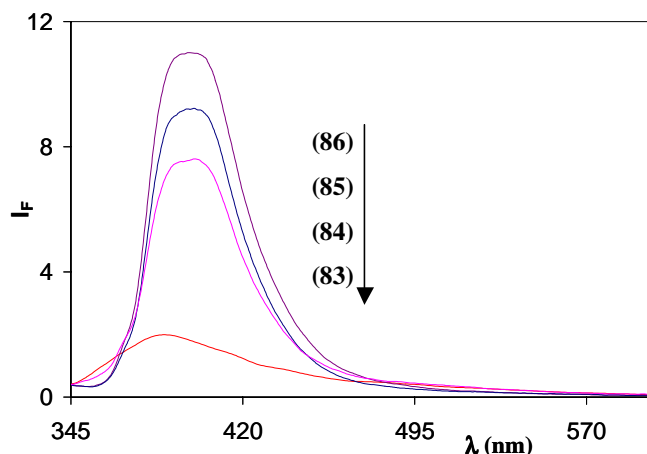


Figura 57. Emisión de fluorescencia de *N*-óxidos **(83)**-**(86)** escaladas para una mejor comparación.

La diferencia entre los *N*-óxidos es notable: **(83)** presenta un desplazamiento de 8-9 nm en el máximo de fluorescencia respecto al resto de *N*-óxidos así como una desactivación en el rendimiento cuántico de la emisión. Este hecho refuerza la idea de una interacción intramolecular en **(83)**.

Al igual que en TFA 0,1 M, **(83)** mostró un comportamiento similar a los *N*-óxidos estudiados, el espectro de fluorescencia muestra la formación del estado TC. La emisión del *N*-óxido protonado se desplaza a longitudes de onda menores, 381-386 nm, con un descenso apreciable del rendimiento cuántico de emisión (tabla 10).

Tabla 10. Máximos de fluorescencia y rendimientos cuánticos en CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂, TFA 0,1 M.

Medio neutro		(83)	(84)	(85)	(86)
λ_F (nm)	λ_{exc} 330 nm	388	396	397	397
ϕ (10^{-3})		2	7	5	4



Medio ácido TFA 0,1M					
		(83)H ⁺	(84)H ⁺	(85)H ⁺	(86)H ⁺
λ_F (nm)	λ_{exc} 330 nm	381	386	380 502	382 500
ϕ (10 ³)		2	1	0,5 6	0,4 3
λ_F (nm)	λ_{exc} 360 nm	423	480	502	500
ϕ (10 ⁻³)		20	43	80	10

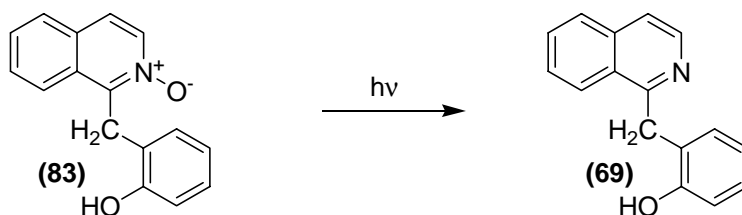
La figura 58 muestra la tendencia ya observada en los análogos metoxilos; el máximo de emisión de TC se desplaza a medida de que aumenta el número de sustituyentes y se desactiva la emisión del cromóforo protonado (en el espectro de **(85)** y **(86)** queda oculto por la emisión TC). Destaca el hecho de que **(83)** presente un máximo menor que los demás *N*-óxidos de la serie e incluso de **(41)** que carece de sustituyente ($\Delta\lambda = 21$ nm) que debería presentar el estado TC menos estabilizado. La poca estabilización del estado TC que se deduce del espectro de fluorescencia puede deberse de nuevo a interacciones intermoleculares. Dada la diferencia de pK_a entre TFA y fenol, es de esperar que la asociación intramolecular se deshaga por acción del protón como muestra la diferencia entre los máximos de emisión del cromóforo en medio neutro y TFA 0,1 M (con un desplazamiento de $\Delta\lambda = 7$ nm). Sin embargo, el hecho de que el TC se desplace a longitudes de onda menores (respecto a **(41)**) parece indicar que el oxígeno fenólico está interaccionando de manera intramolecular aumentando el potencial de oxidación del anillo. Es conocida la capacidad de los fenoles para solvatar cationes en disolución. La desactivación del estado TC de **(83)** podría deberse a una interacción electrostática entre la carga positiva del nitrógeno y los electrones no enlazantes del oxígeno lo que generaría cierta deficiencia en el anillo dador inhabilitando la transferencia de carga.



3.4.3 Reactividad Fotoquímica

Las irradiaciones de los *N*-óxidos **(83)**-**(86)** se llevaron a cabo según el método general descrito. De igual manera se estudiaron los crudos de irradiación mediante espectrometría de masas y RMN-¹H. Los productos de irradiación se separaron mediante cromatografía, las fracciones obtenidas se analizaron y se cuantificaron.

La irradiación de **(83)** no proporcionó ningún producto de hidroxilación. El único producto formado fue la bencilisoquinolina correspondiente **(69)** identificada por sus datos espectroscópicos conocidos.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	85	0	92

Como ya indicamos anteriormente, a partir de las propiedades fotofísicas de **(83)** es posible deducir una desactivación del estado TC como consecuencia de interacciones intramoleculares en las que se ve involucrado el oxígeno fenólico.

Como se comentó en la introducción, la presencia de ácidos provoca el aumento en la formación del producto de desoxigenación.²³ En este caso se observa este hecho, en el crudo de irradiación no se aprecia la formación de productos derivados de la transposición de oxígeno. Esto viene a reforzar la idea de que la función *N*-óxido está protonada en las condiciones de irradiación (TFA 0,1 M). Esto provoca que sí se forme el producto de desoxigenación.

El *N*-óxido (**84**) dispone del sustituyente hidroxilo en posición *para* lo que evita la formación de complejos intramoleculares. Este hecho se refleja, en sus propiedades fotofísicas, y en la reactividad fotoquímica. La irradiación de (**84**) proporcionó un único producto de hidroxilación así como la bencilisoquinolina correspondiente (**87**).

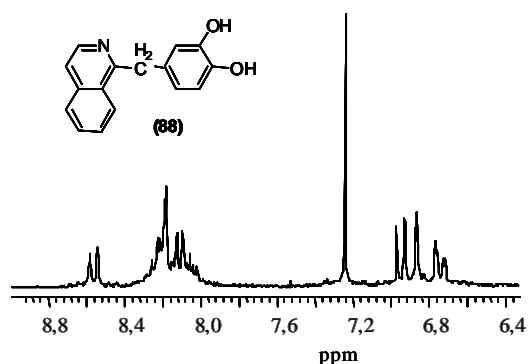
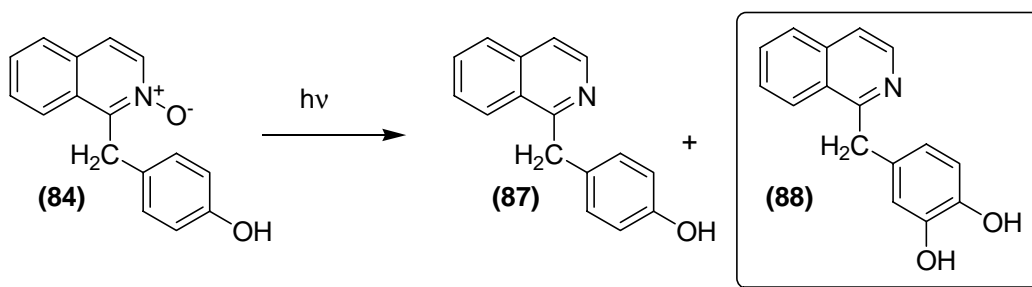


Figura 59. Espectro RMN-¹H del producto de hidroxilación en CDCl₃ + TFA.

Los productos de irradiación se separaron por cromatografía en capa fina preparativa. Se obtuvo un primer producto con $R_f = 0,61$ (AcOEt:Hex; 3:7) que correspondió a la bencilisoquinolina (**87**). El segundo producto aislado con $R_f = 0,23$ presentó un espectro RMN-¹H en el que las señales de los protones bencénicos aparecen desdobladas en un singlete y dos dobletes. Esta multiplicidad implica dos posibilidades de hidroxilación de forma análoga a (**42**). La comparación de las propiedades espectroscópicas con los datos publicados, permitió la identificación del producto de irradiación como (**88**).⁶⁹

⁶⁹ H. Kawai, Y. Kotake, S. Ohta, "Dopamine transporter and catechol-O-methyltransferase activities required for the toxicity of 1-(3'-4'-dihydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisquinoline", *Chem. Res. Toxicol.*, **2000**, *13*, 1294-1301.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	50	21	92
1 : 0,4			

Los datos obtenidos de la irradiación de **(84)** permiten señalar que los procesos de doble hidroxilación son posibles. Aunque **(87)** no es de por sí un producto de irradiación de un *N*-óxido inicial, como sí lo era **(83)**, nos permite confirmar que el proceso de hidroxilación se da sobre sustratos hidroxilados mientras no lo estén en la posición *orto*. También nos permite corroborar la teoría establecida para los sistemas *N*-óxidos A⁺-E-D y extenderla a otros sustituyentes.

Este tipo de compuesto tiene utilidad en neurología debido a la estructura similar a la dopamina. La correspondiente tetrahidro de **(88)** está presente en el cerebro de ratones e induce la enfermedad de Parkinson cuando es administrado de forma continua.⁶⁹ Si bien **(88)** no se detecta como metabolito si presenta citotoxicidad en cultivos celulares de neuronas de ratas. Se asume que la estructura de catecol, especialmente 3'-OH, es esencial en la interacción con el transportador de dopamina.⁷⁰

La irradiación de **(85)** proporcionó varios productos entre ellos la bencilisoquinolina correspondiente **(70)** como se observa del espectro RMN-¹H del crudo (figura 60).

⁷⁰ M. Appell, J. L. Berfield, L. C. Wang, W. J. Dunn III, N. Chen, M. E.A. Reith, "Structure-activity relationships for substrate recognition by the human dopamine transporter", *Biochem. Pharmacol.*, **2004**, *67*, 293-302.

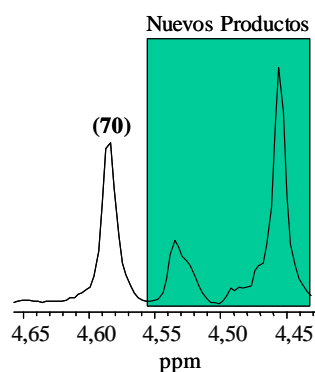


Figura 60. Ampliación del espectro RMN-¹H del crudo de irradiación de (85).

La separación de los productos mediante cromatografía dio a lugar a dos fracciones cuyos iones moleculares y datos de RMN-¹H permitieron identificar como productos de hidroxilación.

La estructura se pudo determinar atendiendo a sus datos espectroscópicos. El *N*-óxido (85) posee la misma sustitución en el anillo dador que el *N*-óxido (45) por lo que era de esperar unos productos de similar estructura. El primer producto mostró, como característica, dos dobletes lo que indica que la estructura, única posible, es la correspondiente a (89) (figura 61).

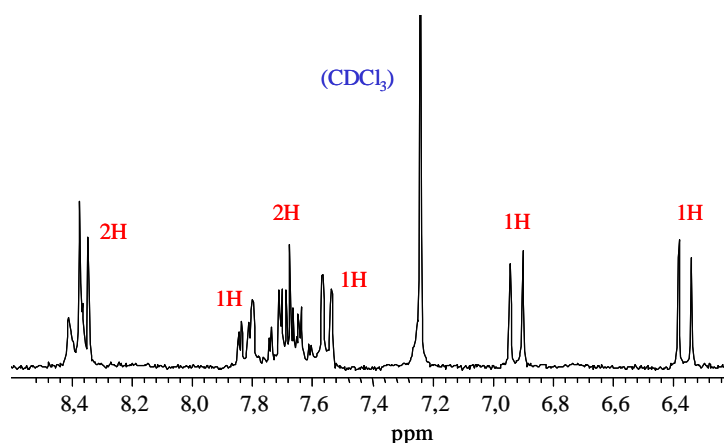


Figura 61. Ampliación del espectro RMN-¹H del producto de irradiación (89).

El segundo producto aislado presentó un espectro similar a (78) pero con la salvedad de presentar solo una señal de metoxilo a 3,81 ppm. Las señales



correspondientes a los protones bencénicos aparecen como dos singletes a 6,59 y 6,77 ppm. El compuesto **(90)** pudo ser identificado de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas.

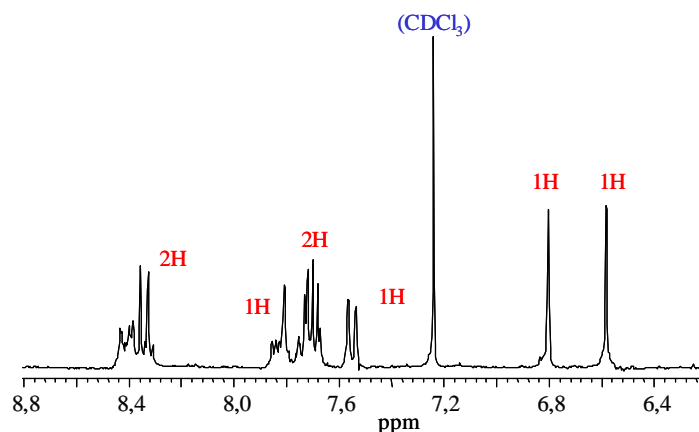
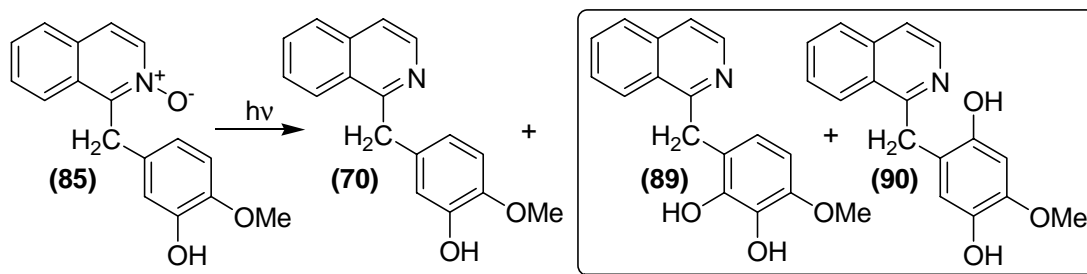


Figura 62. Ampliación del espectro RMN-¹H del producto de irradiación **(90)**.

La comparación de los espectros de RMN-¹H de los productos de hidroxilación de ambos productos permitió la determinación de las estructuras **(89)** y **(90)**.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	32	45	89
		(89) (90)	
		15 30	
	1 : 1,5		

El *N*-óxido **(85)** procede de la *N*-oxidación de un producto **(71)**, el cual es a su vez resultado de la irradiación en medio TFA 0,1 M del *N*-óxido **(42)**. Por ello el

proceso global de obtención de **(89)** y **(90)** puede verse como un proceso de doble hidroxilación fotoquímica.

La irradiación de **(86)** es similar al caso anterior dado que posee la misma sustitución aunque con disposición de metoxilos e hidroxilos intercambiada. El crudo de irradiación también indicó la presencia de dos nuevos productos (figura 63).

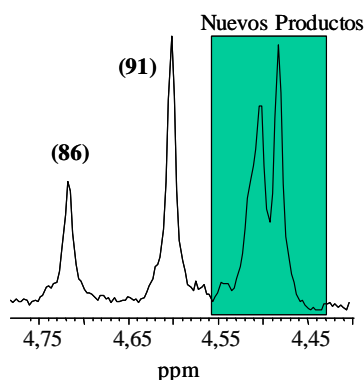


Figura 63. Ampliación del espectro RMN-¹H del crudo de irradiación de **(86)**.

Se obtuvieron dos productos de hidroxilación así como la bencilisoquinolina **(91)**. Los productos de irradiación se separaron por cromatografía y se analizaron. Los espectros RMN-¹H son muy similares a los obtenidos para **(89)** y **(90)** y muestran una multiplicidad similar (figura 64).

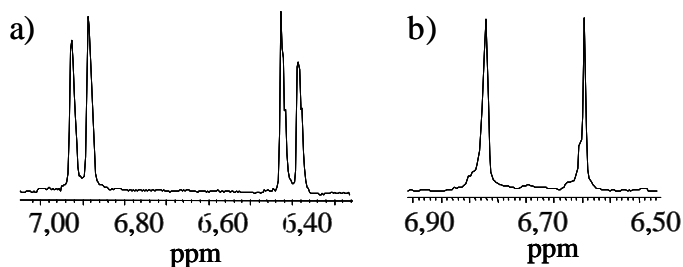
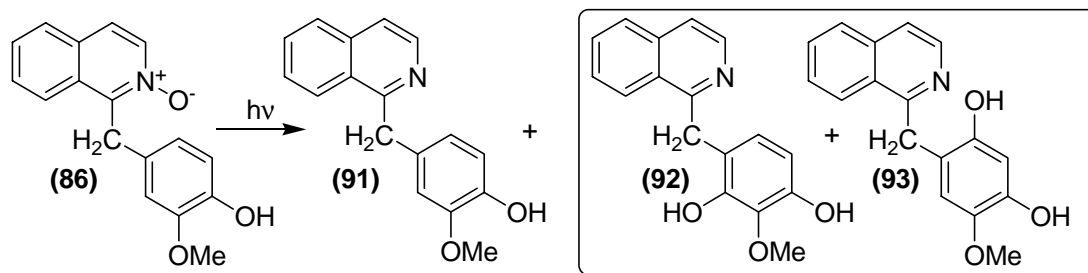


Figura 64. Ampliaciones de los espectros RMN-¹H de los productos de irradiación.



Dadas las similitudes espectroscópicas podemos identificar los productos de hidroxilación como las estructuras **(92)** y **(93)**.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	28	48	85
		(92) (93)	
		13 35	
	1 : 1,7		

El *N*-óxido **(86)** se diferencia del anterior en el hecho de que sus sustituyentes están permutados. Esto nos permite dilucidar si la posición del sustituyente hidroxilo tiene influencia en el curso del proceso de hidroxilación. Dado que los productos de hidroxilación son similares tanto en **(85)** como en **(86)**, la disposición de la carga y el radical durante la formación del catión radical correspondiente es igual en ambos modelos variando la disposición de los sustituyentes (figura 65). Esto podría influir en la estabilidad de los mismos.

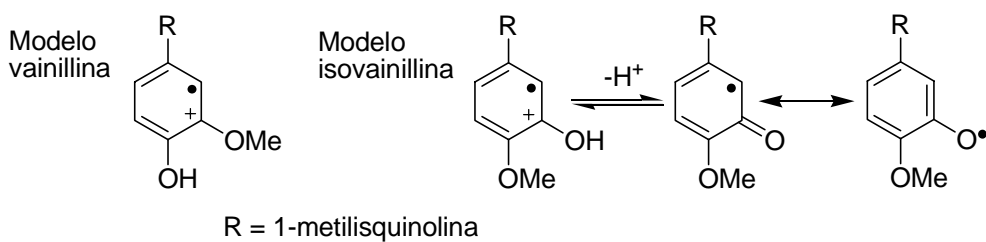


Figura 65.

El modelo de isovainillina (presente en **(86)**) permite la pérdida de protón con la consiguiente formación del fenoxi radical correspondiente mientras el modelo de vainillina (presente en **(85)**) la disposición de la carga y el radical no lo permite. No obstante, los datos mostrados indican unos rendimientos de hidroxilación afines. También la relación entre isómeros es similar. A su vez, comparados con el análogo metoxilado (**(45)**) los resultados son parejos indicando que el tipo de sustituyente no modifica en gran medida el curso de la reacción.

Los radicales fenóxico son generados durante la fotooxidación de lignina y la consecuente oxidación hasta quinonas es responsable del color amarillo del papel. Entre otros modos de formación de fenoxi radicales, reacciones de β -ruptura de α -ariloxiacetofenonas, captura de hidrógenos de fenoles y ruptura de cetilradicales derivados de la fotorreducción de cetonas aromáticas, éstos pueden ser generados mediante la excitación directa y transferencia fotoinducida con la formación de un fenol catión radical que es capaz de perder el protón y formar fenoxi radicales.

En la literatura, la fotólisis de fenoles permiten la formación de una variedad de intermedios incluyendo fenol triplete, fenol catión radical, fenoxi radical, y electrones solvatados.⁷¹ El catión radical obtenido desprotona en un proceso con una baja energía de activación y forma el fenoxi radical correspondiente. Los fenoles cationes radicales son potenciales intermedios en varios procesos de fotooxidación y han sido observado directamente en matrices a baja temperatura, en medio fuertemente ácidos y en cluster en fase gas.⁷² Aunque en la mayoría de los casos solo el fenoxi radical es observado debido a la rápida pérdida de protón. A temperatura ambiente se ha detectado, espectroscópicamente, el intermedio 4-aminofenol catión radical en solución acuosa ácida, y así mismo, el 4-metoxifenol catión radical ha sido caracterizado como complejo con cloruro o bromuro como contraión.

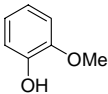
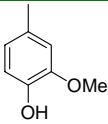
⁷¹ T. A. Gadosy, D. Shukla, L. J. Jonson, "Generation, characterization, and deprotonation of phenol radical cations", *J. Phys. Chem. A.*, **1999**, *103*, 8834-8839.

⁷² J. Steadman, J. A. Syage, "Picosecond studies of proton transfer in clusters. 2. Dynamics and energetics of solvated phenol cation", *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6786 – 6795.



Los valores de constante de velocidad de desprotonación para algunos fenoles cationes radicales en acetonitrilo a temperatura ambiente se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Valores de constante de velocidad de desprotonación de fenoles cationes radicales.⁷¹

Fenol	Base	$k_q \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
	H ₂ O	6,2
	H ₂ O	2,0

Los resultados de la tabla indican claramente que los fenoles catión radical desprotonan rápidamente en presencia de agua. La sustitución del fenol influye en la constante de velocidad; los sustituyentes que más afectan a la velocidad son *orto*>*meta*>*para* siendo el 2-metoxifenol el más reactivo. Los valores de pK_{HA^+} estimados para algunos fenoles se recogen en la tabla 12.

Tabla 12. Valores de pK_{HA^+} .⁷²

Fenol	pK_{HA^+}
fenol	-8,1
2-metilfenol	-9,3
4-metilfenol	-7,1
2-metoxifenol	-6,4

Los valores anteriores están registrados en acetonitrilo, en medios apolares las constantes señaladas deberían ser sensiblemente menores. Aunque las condiciones de irradiación de los *N*-óxidos (**83**)-(86) implican el uso de CH₂Cl₂ y medio ácido fuerte (TFA 0,1 M), las trazas de agua presentes en el TFA serían suficiente para que la desprotonación fuera efectiva y se formase el fenoxi radical correspondiente (figura 66).

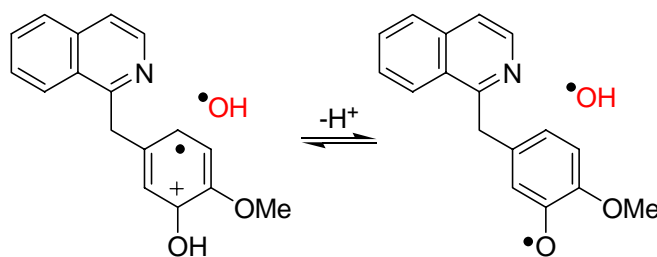


Figura 66. Formación de fenoxi radical.

El acoplamiento del fenoxi radical con el radical hidroxilo formaría una especie peróxido altamente oxidante. Los fenoxi radicales de compuestos aromáticos generalmente forman productos de dimerización.⁷³ No obstante se pueden establecer una serie de formas canónicas que implican la localización del radical en la posición adecuada para el acoplamiento con el radical hidroxilo. Cálculos realizados sobre una serie de fenoles muestran que la deslocalización de espín es similar el catión radical y en el radical libre.⁷¹

La pérdida de protón daría la formación de fenoxi radical cuya forma resonante, la forma ceto, acoplaría el hidroxilo radical. El intermedio rápidamente tautomerizaría para dar el correspondiente fenol (figura 67). La diferencia entre el catión radical y el radical libre estaría en el momento de expulsar el protón.

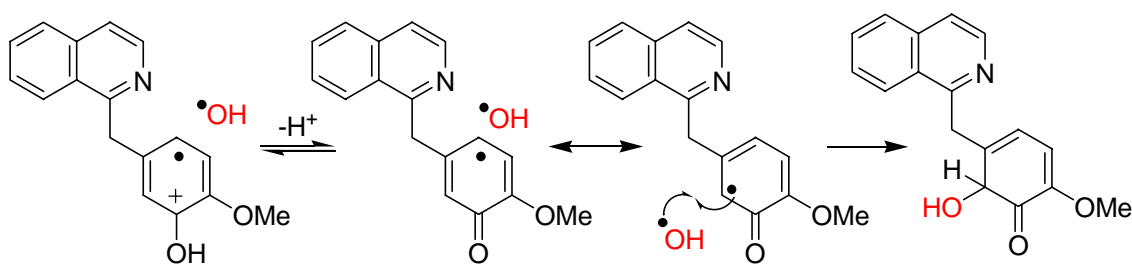


Figura 67. Estructuras resonantes.

Los datos obtenidos de la irradiación de los *N*-óxidos (**83**) revelan que el proceso de hidroxilación está influenciado por las interacciones intramoleculares que pueden establecerse entre los componentes a través de enlaces de hidrógenos. En el caso donde

⁷³ I. Vedernikova, J. P. Tolleraere, A. Haemers, "Quantum mechanical evaluation of the anodic oxidation of phenolic compounds", *J. Phy. Org. Chem.*, **1999**, *12*, 144-150.



exista un sustituyente hidroxilo en posición *orto* al puente metilénico y por ello en la posición más cercana a la función *N*-óxido, el proceso de hidroxilación queda bloqueado y la reacción transcurre por el camino de la desoxigenación. Sin embargo, cuando el sustituyente no puede interactuar con la función *N*-óxido, el proceso de hidroxilación transcurre de forma análoga a los *N*-óxidos estudiados con sustituyente metoxilo. Para los *N*-óxidos **(83)**-**(86)** los rendimientos de hidroxilación, menos en el caso de **(84)**, son mayores a los de desoxigenación con una relación desoxigenación:hidroxilación, entre 1:1,5 y 1:1,7. La relación de isómeros en el caso de los *N*-óxidos **(85)** y **(86)** es 1:2 y 1:2,7 respectivamente, siempre con la introducción de nuevo hidroxilo en la posición menos impedida. El mismo dato para **(45)**, que posee dos metoxilos como sustituyentes en el anillo dador, es 1:3,1, valor próximo al obtenido para **(86)**. La diferencia encontrada puede deberse al diferente impedimento estérico del paso de hidroxilo a metoxilo.

La posibilidad de poder secuenciar los procesos de hidroxilación permite abrir caminos sintéticos en los cuales la regioquímica del proceso está controlada por la formación de cationes radicales. La reacción del *N*-óxido primario en medio ácido proporcionaría una bencilisoquinolina funcionalizada en el anillo dador. La *N*-oxidación de esta nueva bencilisoquinolina permitiría regenerar la función *N*-óxido, el cual de nuevo puede reaccionar fotoquímicamente en medio ácido. La reacción depararía una segunda funcionalización del anillo dador. Pasos sucesivos donde sólo es necesaria una etapa térmica de oxidación necesaria para regenerar la función *N*-óxido. El proceso global es la transferencia de hidroxilo del anillo aceptor al dador iniciada por una transferencia electrónica (figura 68).

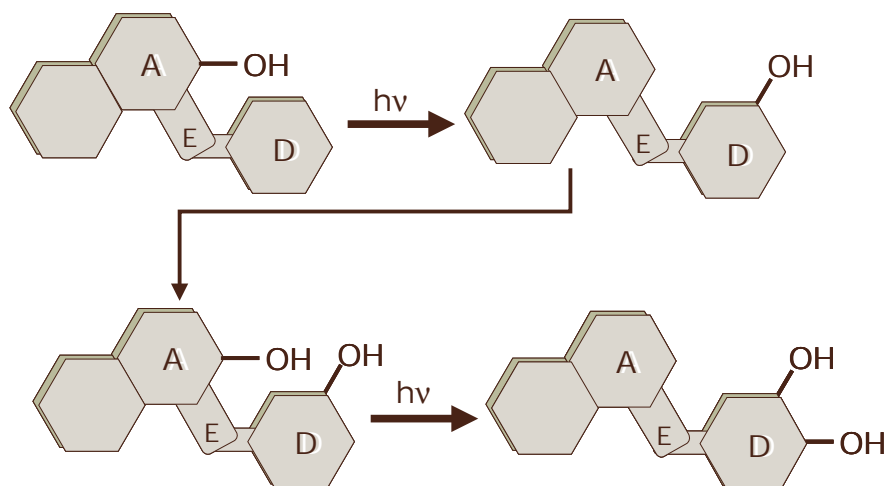


Figura 68. Esquema del proceso de polihidroxilación.

Está aceptado que las reacciones fotoquímicas con *N*-óxidos pueden considerarse uno de los mejores modelos de oxidaciones biológicas.^{19,31} Como modelo mecanístico se propone la formación de epóxidos en el proceso de transferencia de oxígeno. Aunque los óxidos de arenos pueden ser intermediarios de las hidroxilaciones catalizadas por enzimas, no se dispone de un conocimiento mecanístico conciso del proceso. Otros modelos como la inserción directa del oxígeno a través del enlace C-H o captura directa de hidrógeno seguida de recombinación con hidroxilos radicales puede ser descartadas puesto que no mostrarían el desplazamiento NIH observado en sustratos aromáticos.

No obstante, estudios más recientes revelan la posibilidad de que el proceso esté iniciado por una captura de electrón de la nube π de los anillos aromáticos.⁷⁴ Experimentos realizados con el citocromo P-450 muestran que la regioselectividad que presenta en la hidroxilación de fluorobenzenos no está de acuerdo con la formación de epóxidos. La adición de oxígeno puede obtenerse de la formación de aductos σ radicales debida al ataque nucleofílico inicial del oxígeno al sistema π aromático o una captura electrónica inicial seguida del ataque al catión radical formado aductos σ catiónicos

⁷⁴ L. T. Burka, T. M. Plucinski, T. L. Macdonald, "Mechanisms of hydroxylation by cytochrome P-450: metabolism of monohalobenzenes by phenobarbital-induced microsomes." *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1983**, *80*, 6680-6684.



(figura 69). La captura de un electrón por el hierro en un aducto σ radical resulta la interconversión del aducto σ radical al aducto σ catión.

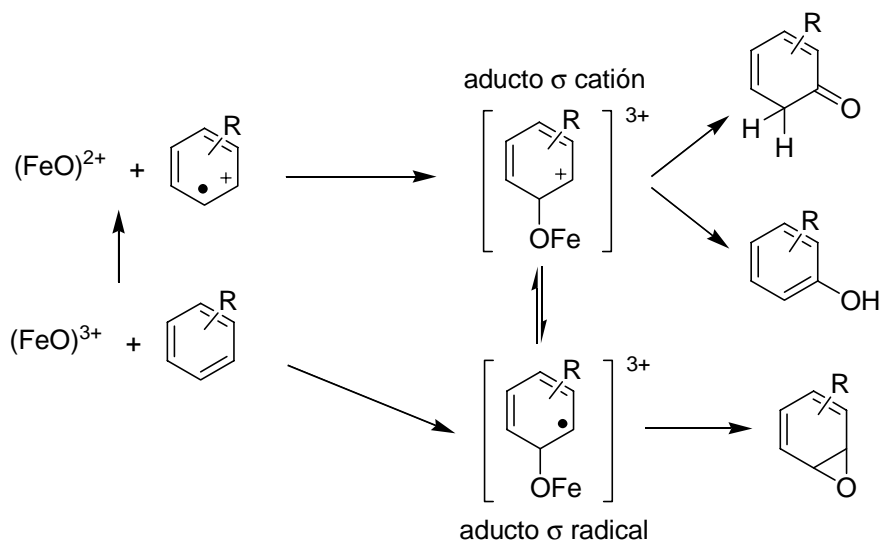


Figura 69. Mecanismos de hidroxilación propuestos para citocromo P-450.

La hidroxilación de fluorobencenos con citocromo P-450 muestra que en cierta medida se obtienen productos de doble hidroxilación (polihidroxilación) debida a la acción de un segundo citocromo P-450. El estudio muestra, además de que se obtuvieran catecoles, que la entrada del segundo fenol se produce con preferencia en la posición *para* al hidroxilo inicial y en posición *orto* cuando ésta no se encuentra accesible.⁶⁴

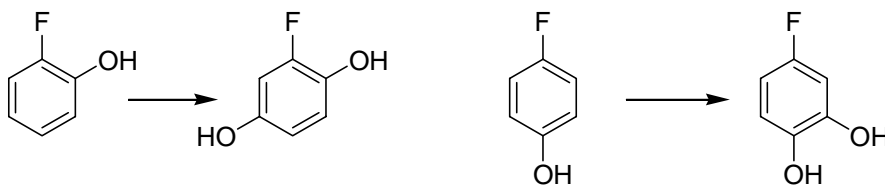


Figura 70.

Los resultados obtenidos de las irradiaciones de los *N*-óxidos (**84**)-(86) muestran una cierta reactividad similar, al menos en la regioselectividad del proceso. Y aunque en la reactividad enzimática intervienen diversos factores más complejos como disposición espacial, unión a centros activos y otros, el mecanismo de la hidroxilación en los *N*-óxidos estudiados pueden compartir el paso crucial de transferencia electrónica.

4. Percloratos de *N*-metoxiisoquinolinios

Los estudios sobre reacciones de fragmentación de enlace iniciadas por transferencia electrónica ha sido una cuestión importante en química orgánica en los últimos años. Los estudios cinéticos tanto de radicales aniónicos como catiónicos formados mediante reacciones de oxidación han encontrado aplicaciones particularmente en el área de la tecnología de la imagen. Los sistemas iniciadores radicalarios que han demostrado tener un rango de longitud de ondas de excitación más ancho son los compuestos *N*-metoxipiridinio.⁷⁵ Los complejos de transferencia de carga formados por la unión de iones piridinio y anillos aromáticos dadores son capaces de actuar como fotoiniciadores de polimerizaciones catiónicas (figura 71a). En ellas se ha propuesto la formación de cationes radicales en los sistemas aromáticos debido a la transferencia electrónica intermolecular, y son éstos los que actúan como iniciadores de polimerización.

⁷⁵ E. D. Lorance, W. H. Kramer, I. R. Gould, "Kinetics of reductive N-O bond fragmentation: the role of a conical intersection." *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15225-15238.

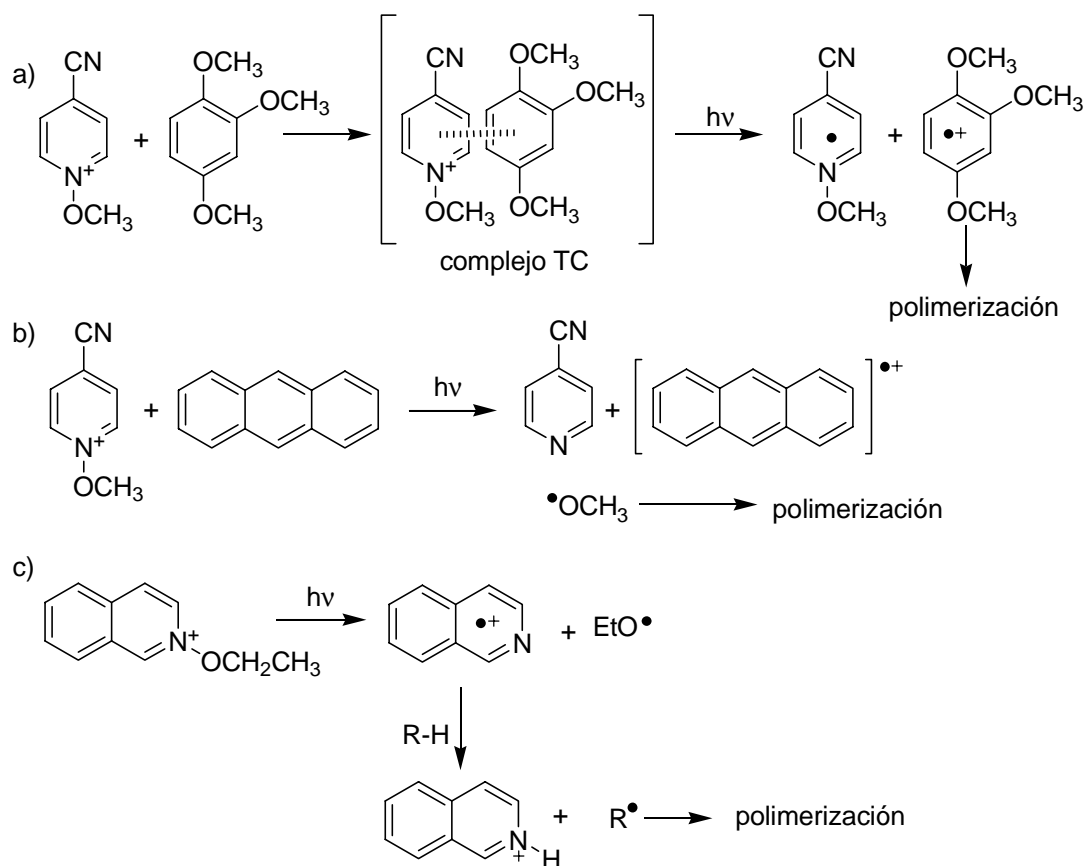


Figura 71. Potoiniciadores radicalarios.

La presencia de fotosensibilizadores como antraceno también permite poder usarlos como iniciadores de polimerización. En este caso la liberación de radicales metoxilo o etoxilo son los causantes de la polimerización (figura 71b).⁷⁶

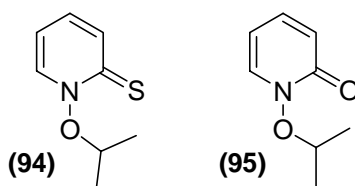
La irradiación directa de sales de *N*-etoxipiridinio genera radicales etoxilo y el catión radical de isoquinolina que es capaz, a su vez, de capturar protones de los monómeros iniciando así la polimerización (figura 71c).⁷⁷

En el daño fotooxidativo de biomoléculas, las especies reactivas de oxígeno, oxígeno singlete, los radicales hidroxilos, así como los radicales alcoxilo, y peroxilo generados por fragmentaciones de enlaces, son responsables de las transformaciones

⁷⁶ G. Hizal, S. E. Emiroglu, Y. Yagci, "Photoinitiated radical polymerization using charge transfer complex of *N*-ethoxy-*p*-cyano-pyridinium salt and 1,2,4-trimethoxybenzene", *Polym. Int.*, **1998**, *47*, 391-392.

⁷⁷ L. Atmaca, A. Onene, Y. Yagci, "Allyloxy isoquinolinium salts as initiators for cationic polymerization", *Eur. Polym. J.*, **2001**, *37*, 677-682.

químicas. En particular, las modificaciones oxidativas del ADN han sido clasificadas bajo el nombre general de estrés oxidativo. En el caso de radicales hidroxilo y alcoxilo, la reacción de Fenton juega un papel importante en sistemas celulares. A pesar de esto, la reacción de Fenton no es una ruta selectiva de formación de radicales alcoxilo. Ciertos reactivos denominados reactivos foto-Fenton han sido desarrollados recientemente y son capaces de generar radicales alcoxilos mediante irradiación con UV o luz visible.⁷⁸ Entre los reactivos foto-Fenton, los más usados han sido los derivados de piridintionas (**94**) o piridonas (**95**).



La fotólisis de estas moléculas es capaz de generar radicales isopropoxilos y *tert*-butoxilos así como otros radicales alcoxilos capaces de fragmentar y oxidar las bases del ADN. Sin embargo, estos radicales pueden sufrir reacciones laterales:^{79,80}

- 1) Asociación con otros radicales.
- 2) Captura de hidrógeno.
- 3) Desproporción
- 4) Descomposición unimolecular a radical alquilo y un derivado carbonilo.
- 5) Isomerización intramolecular con transferencia de átomo de hidrógeno (efectivo para radicales alcoxilos con al menos cuatro carbonos).
- 6) Reacción con O₂, originando aldehídos o cetonas y radicales HO₂[•].

⁷⁸ W. Adam, S. Marquardt, D. Kemmer, C. R. Saha-Moeller, P. Schreier, "Photobiological model studies on perester and pyridone *tert*-butoxyl radical sources (photo-Fenton-type reagents): 2'-deoxyguanosine modification by methyl radicals generated through competitive β -cleavage in aqueous media." *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2002**, *1*, 609-612.

⁷⁹ P. Gray, A. Williams, "The thermochemistry and reactivity of alkoxy radicals", *Chem. Rev.*, **1959**, *59*, 239-327.

⁸⁰ P. Devolder, "Atmospheric fate of small alkoxy radicals: recent experimental and theoretical advances." *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2003**, *157*, 137-147.



Las reacciones de descomposición unimolecular consisten en fragmentaciones C-C en posición β (figura 72). El valor de la constante de velocidad de fragmentación está muy influenciado por el disolvente.⁸¹

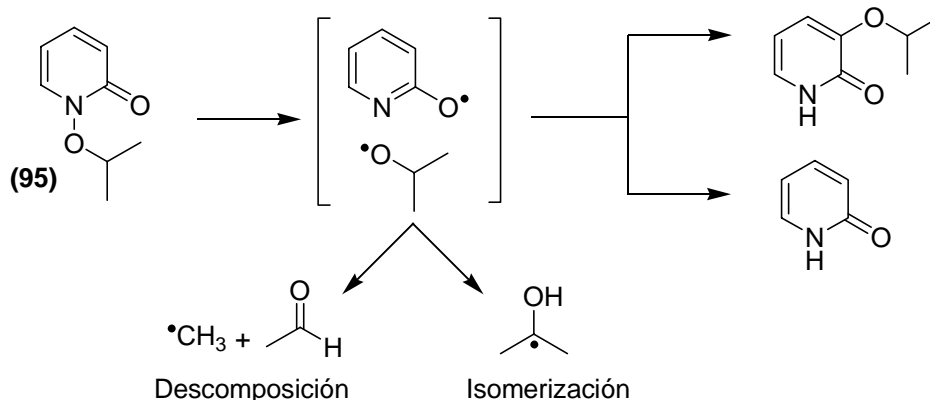


Figura 72. Generación de radicales.

Una reacción conocida para llevar a cabo la metoxilación de anillos aromáticos es la oxidación anódica en metanol. Las reacciones de alcoxilación anódica de compuestos orgánicos han sido descritas en furanos, tiofenos, series de olefinas, anillos bencénicos y heterociclos nitrogenados.⁸² Los productos observados en estas reacciones suelen ser acetales cíclicos, acetales de bisquinonas, *orto* esterés, y éteres los cuales proceden de la adición de al menos dos grupos metoxilos.

La metoxilación ocurre a través de una transferencia de carga desde el compuesto aromático al ánodo seguido de ataque del disolvente a la especie reactiva. En el curso de la reacción se han postulado la generación de cationes radicales o dicaciones por la pérdida de dos electrones. Alternativamente a este mecanismo iónico se postula la producción en el ánodo de radicales metoxilos los cuales reaccionan con el compuesto orgánico.⁸³

La metoxilación anódica de compuestos aromáticos puede clasificarse en dos tipos: reacciones en el anillo y reacciones laterales con modificación en los sustituyentes

⁸¹ W. Adam, S. Marquart, D. Kemmer, C. R. Saha-Moller, P. Schreier, "2'-deoxyguanosina (DG) oxidation and strand-break formation in DNA by the radicals released in the photolysis of *N*-tert-butoxy-2-pyridone. Are tert-butoxyl or methyl radicals responsible for the photoactive damage in aqueous media?" *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 225-228.

⁸² N. L. Winberg, E. A. Brown, "Anodic oxidation of organic compounds. I. The electrochemical methoxylation of 2,6-dimethoxypyridine and *N*-methylpyrrole", *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4054-4058.

⁸³ I. Barba, C. Gómez, R. Chinchilla, "Stereoselective obtention of trans-3,6-dimethoxy-1,3,6-trimethylcyclohexa-1,4-diene by anodic methoxylation of pseudocumene", *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3272-3273.

que originan aldehidos o cetonas.⁸⁴ En los primeros la reacción implica la pérdida de aromaticidad del anillo y la formación de acetales (figura 73).

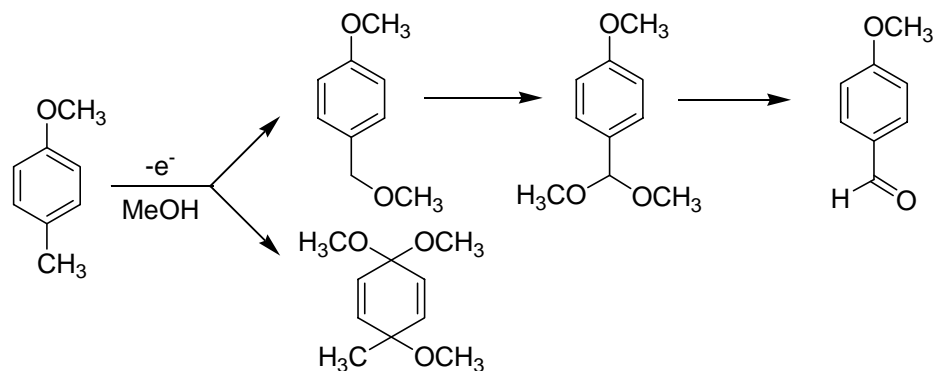


Figura 73. Oxidación anódica de 4-metoxitolueno.

Las metoxilaciones de anillos aromáticos se pueden realizar fotoquímicamente mediante la fotólisis de sales cuaternarias de *N*-alcoxi amonio.⁸⁵ La fotólisis del perclorato de *N*-metoxifenantridinio (**96**) en presencia de sustratos aromáticos posibilita la adición de metoxilo. La irradiación de (**96**) en acetonitrilo provoca la aparición del heterociclo correspondiente así como MeOH y el dimetilacetal del formaldehído (figura 74).

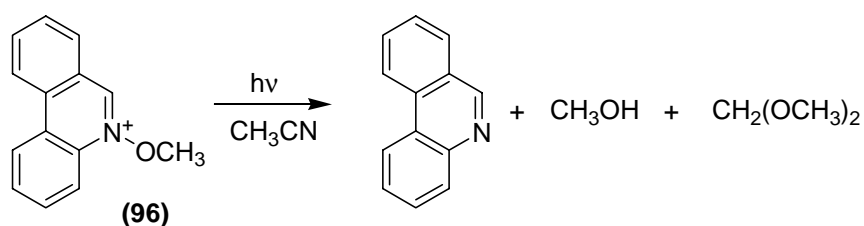


Figura 74. Irradiación de *N*-metoxifenantridinio en CH₃CN.

La introducción fotoquímica del sustituyente metoxilo en las reacciones intermoleculares con sustratos aromáticos, se realiza preferentemente en posiciones *orto* y *para* obteniéndose en un mayor rendimiento en el primero (tabla 13).

⁸⁴ A. Haj Said, F. M. Mhalla, C. Amatore, J.-N. Verpeaux, "Mechanistic investigation of the anodic of *p*-methoxytoluene in dry and wet acetonitrile", *J. Electroanal. Chem.*, **1999**, 464, 85-92.

⁸⁵ J. D. Mee, D. W. Heseltine, E. C. Taylor, "Photolysis of *N*-alkoxy quaternary ammonium salts. A potential new method of aromatic methoxylation", *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 58914-58916.



Tabla 13. Rendimientos de metoxilación de **(96)** en presencia de diferentes compuestos aromáticos.

Compuesto aromático	Rendimiento de metoxilación	Distribución de isómeros		
		<i>Orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
Anisol	21	79	trazas	21
Tolueno	5	70	13	17
Benzonitrilo	8	73	3	22
Benceno	4			

La fotólisis de **(96)** provoca la fragmentación inicial del enlace N-O bien homolíticamente generando radical metoxilo y catión radical en el anillo de fenantridina, o bien heterolíticamente con formación de catión metoxilo y fenantridina. La distribución de isómeros es consistente con el supuesto de formación de radicales metoxilo durante la ruptura del enlace N-O. Los resultados obtenidos con benzonitrilo son significativos; la adición de catión metoxilo que posee características altamente electrófilas daría predominantemente sustitución en meta. Otras evidencias del carácter radicalario de la reacción es la formación, en presencia de tolueno de altas cantidades de metanol y bibencilo.

Los sistemas A⁺-E-D parecen buenos candidatos a este tipo de reacciones fotoquímicas de metoxilación. A diferencia de **(96)**, la irradiación de estos sistemas convenientemente funcionalizados permitiría la metoxilación intramolecular del anillo dador.

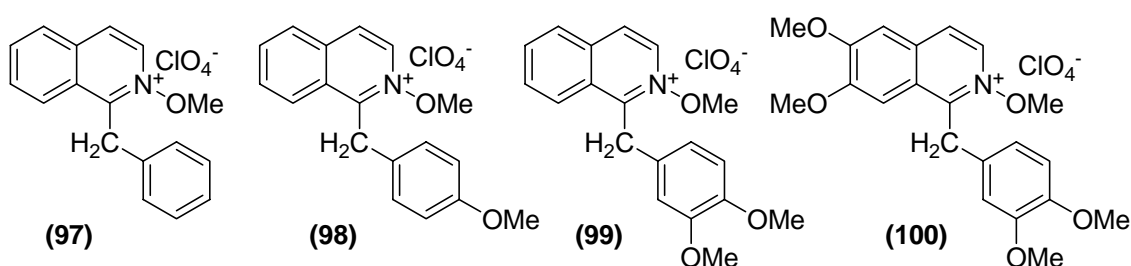
4.1 SÍNTESIS

Las sales cuaternarias N-metoxilo de anillos aromáticos se sintetizaron mediante la metilación de los correspondientes N-óxidos. Los reactivos usados para este tipo de reacción son *p*-toluensulfonato de metilo,⁸⁴ sulfato de dimetilo,⁸⁶ tetrafluoroborato de

⁸⁶ a) R. Eisenthal, A. R. Katritzky, "The ring-opening of N-methoxypyridinium perchlorate by hydroxide ion", *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2205-2213. b) E. Wayne, G. Evanega, E. Beavers, "2-cyano-6-methylpyridine", *Organic Synthesis*, vol. 5, **1975**, p. 269-276.

trimetiloxonio.¹⁸ A fin de que el anión no interfiera en la reacción se suele intercambiar a perclorato mediante el tratamiento de la sal con ácido perclórico 70%.^{85,86}

Se escogieron los *N*-óxidos (34), (41), (42) y (45) para transformarlos en los correspondientes *N*-metoxilo a fin de estudiar la reacción de fotólisis. Se sintetizaron los percloratos de *N*-metoxiisoquinolinio (97)-(100) a partir de los correspondientes *N*-óxidos por tratamiento de sulfato de dimetilo a 80-90 °C y posteriormente intercambio del contraión con HClO₄. El precipitado fue recristalizado en EtOH.





4.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS

Las propiedades fotofísicas de los compuestos **(97)**-**(100)** deben ser en cierta medida (debido a la diferencia introducida por la presencia TFA 0,1 M), similares a las observadas para los *N*-óxidos protonados ya que ambos son especies isoelectrónicas. En las especies *N*-metoxilos además se elimina la incertidumbre entorno a la posibilidad de desprotonación en el estado excitado de los *N*-óxidos protonados.

4.2.1 Absorción electrónica

Los *N*-metoxilos presentan un espectro de absorción electrónica muy similar a sus equivalentes *N*-óxidos protonados **(41)**, **(42)** y **(45)**. Los *N*-metoxilos presentan en CH₂Cl₂ la misma forma con una banda de absorción por encima de 310 nm pero el máximo se encuentra a 338-342 nm (tabla 14).

Tabla 14. Máximos de absorción de los *N*-metoxilos **(97)**-**(99)** en CH₂Cl₂.

	(97)	(98)	(99)
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	342	338	338
ϵ ($10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	113,0	59,6	58,5

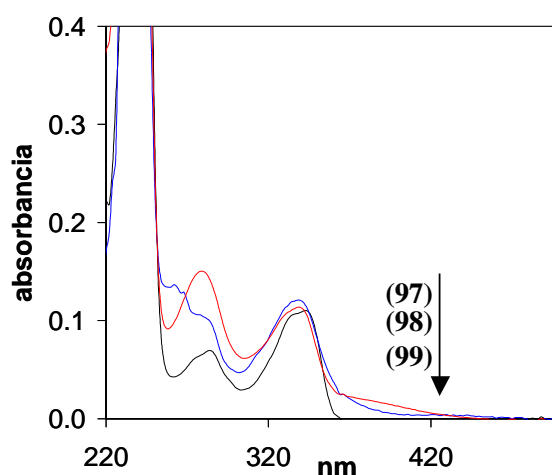
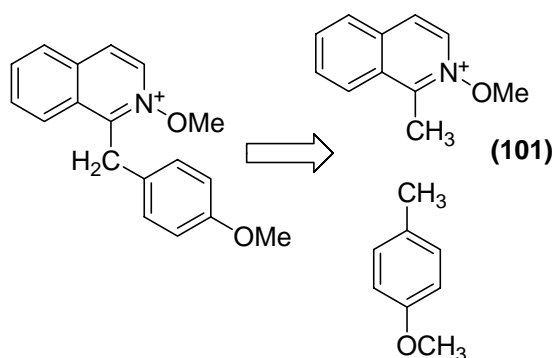


Figura 75. Comparación de los espectros de absorción de **(97)**-**(99)**.

La comparación del decaimiento de esta banda en **(97)**-**(100)** muestra la aparición de la banda de absorción de TC como se observa en la figura 75.

Si observamos los espectros de absorción de los *N*-óxidos en medio ácido, el desplazamiento de estas bandas se centraba a 336 nm, un valor mayor al observado para los *N*-metoxilos y en concreto para **(97)** cuyo máximo se encuentra a 342 nm. Estas bandas están relacionadas con la TC interna desde el oxígeno a los orbitales del anillo y la formación de enlace entre el oxígeno-protón u oxígeno-carbono desactiva este proceso desplazando la banda a longitudes de onda menores. Sin embargo, la diferencia observada puede atribuirse al efecto electrónico del metilo en la unión irreversible del oxígeno en $-OCH_3$. Un efecto similar se observa en el espectro del *N*-óxido piridina en presencia de diferentes ácidos.⁸⁷ La banda atribuida a transferencia de carga interna en H_2O se encuentra a 258 nm y se desplaza hasta 217 nm en ácido trifluorometansulfónico (TFMSA) pasando por los ácidos acético, dicloroacético y trifluoroacético con valores intermedios.

Como se dijo para los *N*-óxidos, el espectro de absorción de los *N*-metoxilos debe ser en gran medida la suma de los espectros de absorción de los cromóforos que lo componen. Así para el caso de **(98)**, el espectro de una disolución equimolecular de perclorato de *N*-metoxi 1-metilisoquinolinio **(101)** y de anisol difiere en gran medida del espectro de **(98)** como se observa en la figura 61. Como puede observarse, prácticamente el anisol no absorbe por encima de 300 nm. El espectro de absorción de **(101)** presenta un $\lambda_{m\acute{a}x}$ a 334 nm.



⁸⁷ M. M. Kreevoy, K.-C. Chang, "Ultraviolet spectra and structure of complexes of pyridine 1-oxide and oxygen acids" *J. Phys. Chem.*, **1976**, 80, 259-261.



Además del ligero desplazamiento de 4 nm ya observado en el caso de *N*-óxidos, se aprecia un decaimiento mayor en la banda a 338 nm que enmascara la banda de absorción de TC. Esta banda, claramente marcada en el caso de **(99)**, aparece cuando los cromóforos están unidos covalentemente y no se da cuando están aislados en disolución.

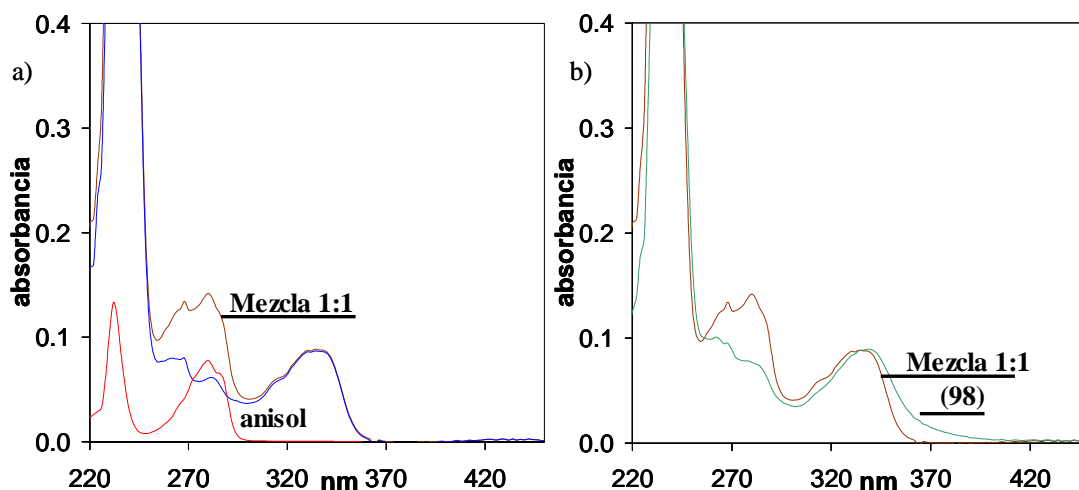


Figura 76. Comparación de espectros: a) cromóforos aislados y mezcla 1:1 y b) mezcla 1:1 y **(98)**.

Esta banda aumenta en intensidad y se desplaza a mayor longitud de onda a medida de que aumenta el número de metoxilos en el anillo dador (figura 76).

El compuesto **(100)** representa el perclorato de *N*-metoxipapaverina y a diferencia de **(97)**-**(99)** posee un anillo aceptor diferente por lo que sus propiedades ópticas no son comparables. El espectro de absorción en CH_2Cl_2 se caracteriza por presentar una banda con máximos a 324 nm. Estas bandas están influenciadas por la polaridad del disolvente; así la banda se desplaza a longitud de onda menores modificando el disolvente de CH_2Cl_2 hasta H_2O pasando por THF y CH_3OH (figura 77).

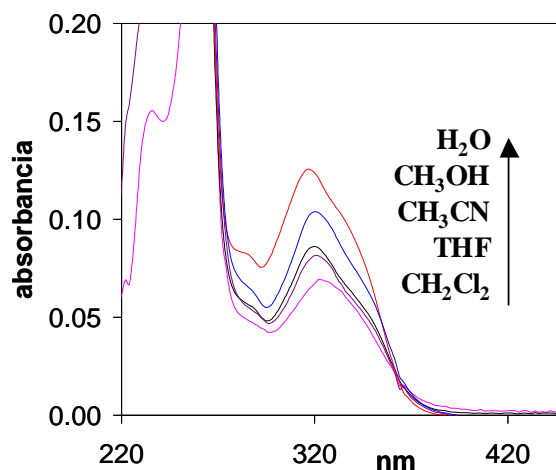


Figura 77. Efecto del disolvente en el espectro de absorción de (100).

Sin embargo si se observa el decaimiento de la banda (bajo la cual se encuentra la banda de absorción TC) se aprecia un comportamiento contrario siendo el mayor para CH₂Cl₂ y el menor para H₂O. Esto se debe probablemente al efecto de solvatación del disolvente; estabiliza la carga positiva del isoquinolinio al mismo tiempo desactiva el proceso de transferencia de carga intramolecular.

4.2.2 Espectroscopia de Fluorescencia

Las diferencias observadas en los espectros de absorción deben observarse también en los espectros de emisión. Los espectros de emisión de fluorescencia *N*-óxidos protonados presentaban un desplazamiento hipsocrómico de la emisión del cromóforo de isoquinolina protonada ($\Delta\lambda = 9-16$ nm, tabla 3) respecto a la especie neutra. En el caso de los *N*-metoxilos este desplazamiento se sigue apreciando. La emisión debida al cromóforo de *N*-metoxiisoquinolinio corresponde a una banda no estructurada con máximo entre 376-380 nm en CH₂Cl₂.

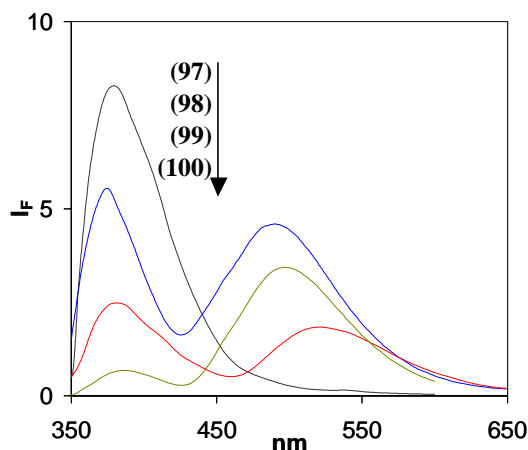


Figura 78. Comparación de los espectros de emisión ($\lambda_{exc} = 330$ nm)

Los compuestos **(98)**-**(100)** presentan la doble emisión excitando a 330 nm (figura 78); este hecho ya se observada con poca intensidad para **(42)** y claramente en el caso de los *N*-óxidos **(45)** y **(46)**. La excitación a 360 nm provoca la emisión del estado TC cuyo máximo se desplaza 73 nm y 104 nm respecto a **(97)** con la introducción de uno y dos metoxilos.

Tabla 15. Máximos de fluorescencia y rendimientos cuánticos en CH_2Cl_2 .

	(97)	(98)	(99)	(100)
λ_F (nm) λ_{exc} 330 nm	380	376 488	380 520	388 498
ϕ (10^{-3})	30	8 10	2 3	3 40
λ_F (nm) λ_{exc} 360 nm	415	488	519	498
ϕ (10^{-3})	90	50	30	80

El valor observado para **(97)** es especialmente bajo (tabla 15); el *N*-óxido **(41)** en TFA 0,1 M muestra el máximo a 449 nm. El *N*-óxido **(83)** que poseía en el anillo dador, un grupo hidroxilo en posición *orto* al sustituyente metilénico, también mostró un máximo de emisión TC a 423 nm. Un estado TC tan poco estabilizado llevaba consigo una fotoquímica diferente por el hecho de que el proceso de transferencia de carga no es

efectivo. Por el contrario, los *N*-metoxilos (**98**) y (**99**) muestran un máximo de emisión TC superior al encontrado en los *N*-óxidos equivalentes, con un desplazamiento de 9 y 19 nm respectivamente (figura 79).

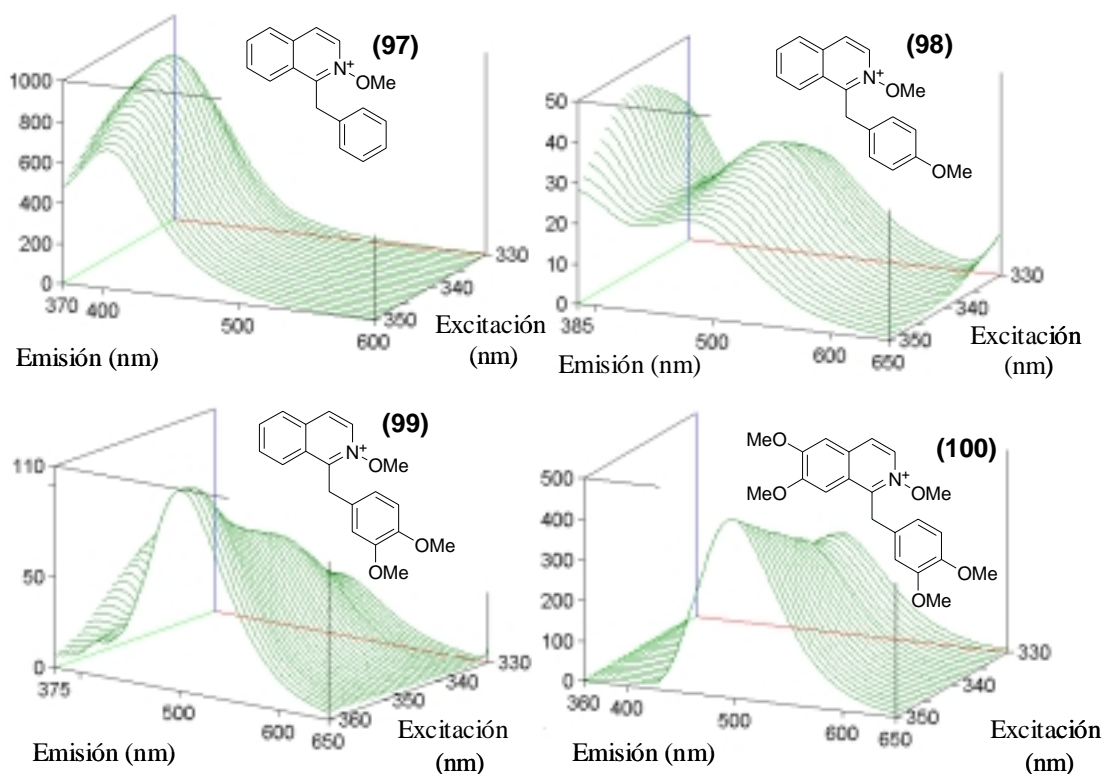


Figura 79. Espectros de emisión de fluorescencia de los *N*-metoxilos (**97**)-(100).

El *N*-metoxilo (**100**) presenta un comportamiento en CH_2Cl_2 similar al *N*-óxido de papaverina aunque el máximo de emisión del estado TC se desplaza de 512 nm a 498 nm. Este *N*-metoxilo presenta fluorescencia de transferencia de carga en diversos disolventes. En la figura 80 puede observarse el efecto del disolvente en la emisión TC (figura 80).

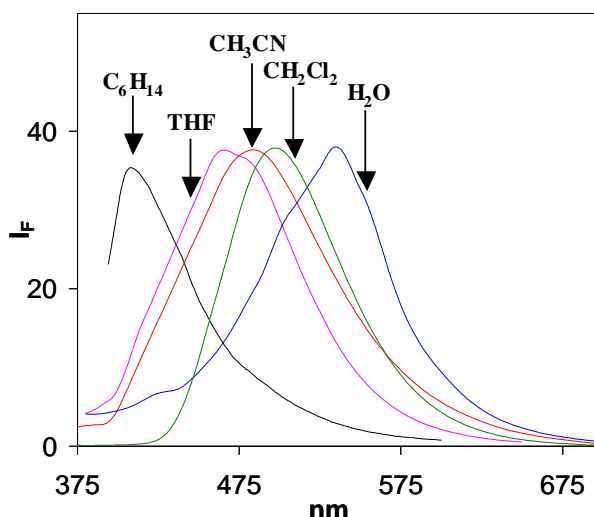


Figura 80. Espectro de fluorescencia normalizadas del estado TC de **(100)** en función de los disolventes (λ_{exc} 360 nm).

La correlación de los efectos espectroscópicos con la polaridad de los disolventes se ha establecido sobre la base del parámetro empírico de Dimroch-Reichardt conocido como índice de polaridad $E_T(30)$. Este parámetro ha sido usado de forma habitual en el estudio del efecto de disolvente.⁸⁸

Tabla 16. Datos de la emisión TC en varios disolventes (λ_{exc} 360 nm).

Disolvente	λ_{em}	ϕ	$E_T(30)$ kcal/mol ⁸⁹
C ₆ H ₁₄	410	>0,078	30,9
THF	468	0,095	37,4
CH ₂ Cl ₂	498	0,080	41,1
CH ₃ CN	482	0,097	46
H ₂ O	536	0,020	63,1

Los datos de la tabla 16 muestran el máximo de emisión TC en función de varios disolventes en función del parámetro $E_T(30)$. Como se observa a medida de que el valor

⁸⁸ A. S. Klynchenko, V. G. Pivovarenko, T. Oztuk, A. P. Demchenko, "Modulation of the solvent-dependent dual emission in 3-hydroxychromones by substituents", *New J. Chem.*, **2003**, 27, 1336-1343.

⁸⁹ B. R. Knauer, J. J. Napier, "The nitrogen hyperfine splitting constant of the nitroxide functional group as a solvent polarity parameter. The relative importance for solvent polarity parameter of its being a cybotactic probe vs. being a model process", *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 4395-4400.

de índice de polaridad del disolvente aumenta también crece el máximo de emisión TC alcanzado el máximo el valor de 536 nm en agua aireada. Sin embargo, el valor obtenido para CH_2Cl_2 no concuerda con esta tendencia siendo el valor de λ_{em} mayor del esperado.

Las tendencias observadas tanto en los espectros de absorbancia como en los espectros de emisión del estado TC pueden representarse en la figura 81. El estado fundamental con carga positiva neta se estabiliza por efecto del aumento de la polaridad del medio. El mismo efecto se observa en el estado excitado TC con un desplazamiento batocrómico del máximo de emisión.

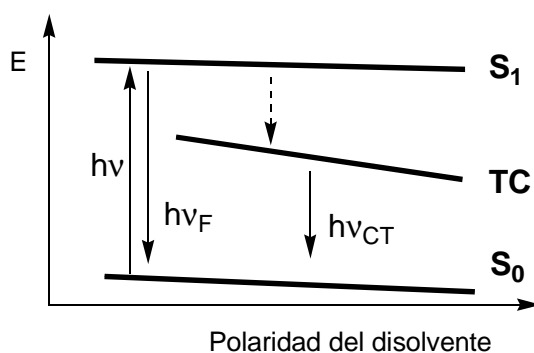


Figura 81. Diagrama de niveles energéticos en función de la polaridad del medio.



4.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA

De acuerdo con la bibliografía^{77,85} la ruptura del enlace N^+-OR se da a través de un proceso homolítico con formación efectiva de radicales alcoxilos. Además las sales *N*-metoxi aromáticas han sido presentadas como posibles reactivos de metoxilación intermolecular. Es de esperar que en los sistemas A^+-D-E sintetizados, el proceso de metoxilación intramolecular sea también efectiva de manera análoga al proceso descrito de hidroxilación de los *N*-óxidos.

Las irradiaciones de los *N*-metoxilos (**97**)-(100) se llevaron a cabo en CH_2Cl_2 . De manera análoga a las hidroxilaciones se estudiaron los crudos de irradiación mediante CG-EM y RMN-¹H. Los productos de irradiación se separaron mediante cromatografía, las fracciones obtenidas se analizaron y se cuantificaron.

La irradiación de (**97**) proporcionó varios productos. El análisis mediante CG-EM reveló la existencia de dos productos cuyo ión molecular correspondía a la introducción de un grupo metoxilo (figura 82).

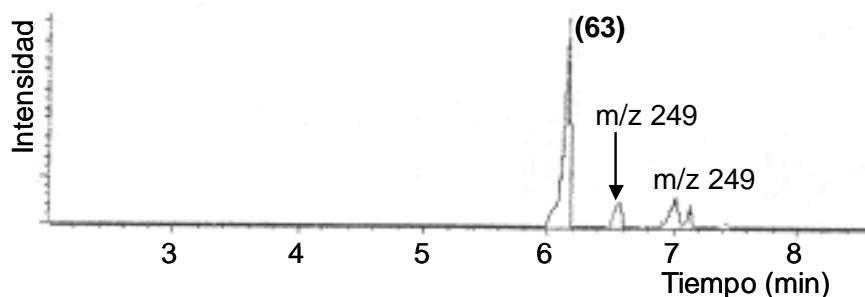


Figura 82. Cromatograma del crudo de irradiación de (**97**).

Al igual que en las irradiaciones de *N*-óxidos, se obtuvo la bencilisoquinolina correspondiente (**63**) derivado del proceso de desoxigenación. El RMN-¹H del crudo muestra varias señales nuevas entorno a 4,0 ppm característicos de señales $-OCH_3$. Es

también destacable la presencia de dos singletes a 6,85 y 8,00 ppm. La purificación del crudo de reacción permitió separar los dos productos mayoritarios observados.

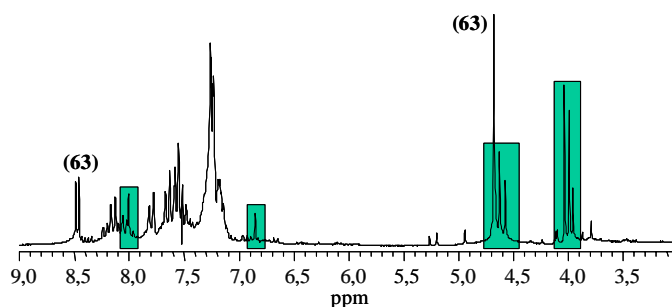


Figura 83. Ampliación del espectro RMN-¹H del crudo de irradiación de (97).

El primer producto aislado con $R_f = 0,58$ (AcOEt:Hex 2:8), presentó en su espectro de RMN-¹H dos señales características, un singlete a 8,03 ppm que integra por un protón y un singlete a 4,05 ppm que corresponden a tres protones (-OCH₃). Comparando con las señales de la bencilisoquinolina (63) se aprecia que las señales de los protones bencénicos aparecen en la misma zona, 7,15-7,26 ppm. En el espectro aparece como un multiplete que integra por cinco protones. La introducción de un grupo metoxilo desdoblaría la señal de los protones en dos dobletes y dos triplete con una sustitución similar a (69).

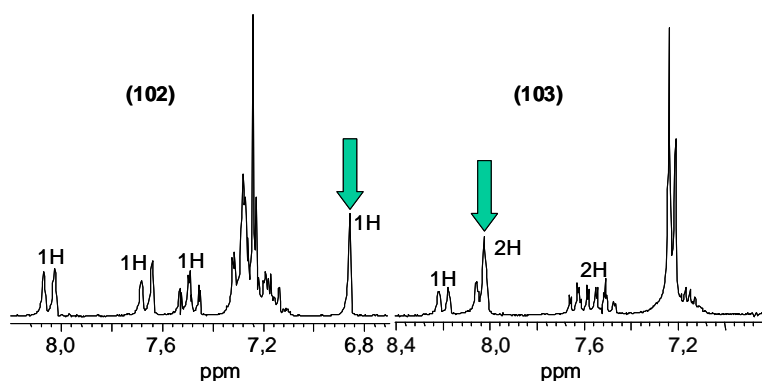
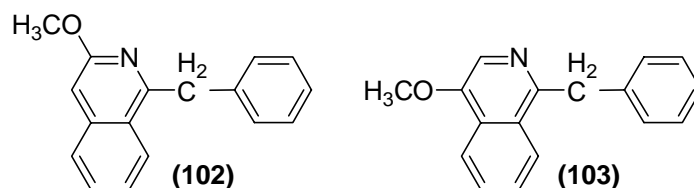


Figura 84. Ampliación de los espectros RMN-¹H de los compuestos (102) y (103) en el cual se destaca la señal singlete que diferencia ambos isómeros.

Sin embargo además de que este hecho no se observa, el desplazamiento del singlete a 8,03 ppm viene a indicar que esta señal corresponde al anillo de isoquinolina, así mismo la metoxilación se ha dado en este anillo. Las señales de los protones

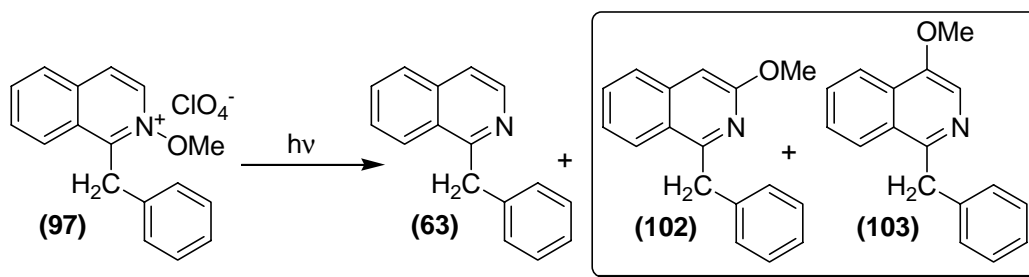


isoquinolínicos son dos tripletes y dos dobles con lo que la estructura del producto de metoxilación debe ser **(102)** o **(103)**.



El segundo producto aislado y que corresponde a un producto de metoxilación presenta unas características espectroscópicas similares. Muestra dos singletes claros, uno correspondiente a un metoxilo a 4,00 ppm y un segundo singlete a 6,86 ppm. De la misma forma que para el isómero anterior, se puede argumentar que la metoxilación ha ocurrido en el anillo isoquinolínico.

En la bencilisoquinolina **(63)**, los protones H₃ y H₄ isoquinolínicos aparecen como dos dobletes a 8,48 y 7,50-7,68 ppm con una constante de acoplamiento $J = 6,1$ Hz. De la comparación de los valores se deduce que el primer producto aislado de debe corresponder a la metoxilación en 3, **(102)**, y el segundo a 4, **(103)**.

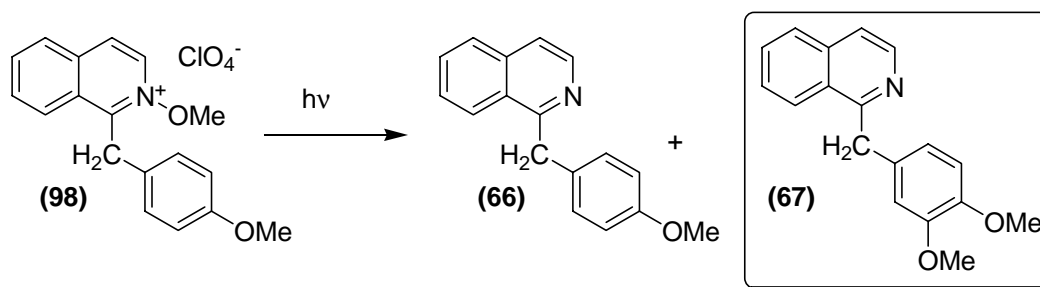


Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento metoxilación (%)	Conversión (%)
10 min	38	29	86
		(102) (103)	
		7 22	
	1 : 0,8		

La irradiación de (**97**) provoca la metoxilación del anillo isoquinolínico en las posiciones 3 y 4 y no en el anillo bencénico como esperábamos suponiendo un proceso similar al proceso de hidroxilación. El isómero obtenido con un mayor rendimiento corresponde a la posición 4 siendo la relación de isómeros 1:3,1.

El compuesto (**98**) dispone de un sustituyente metoxilo en posición *para* en el componente dador. Este hecho se refleja, en sus propiedades fotofísicas, y en la reactividad fotoquímica. La irradiación de (**98**) proporcionó un producto de metoxilación así como la bencilisoquinolina correspondiente (**64**).

Los productos de irradiación se separaron por cromatografía en capa fina preparativa. Se obtuvo un primer producto con $R_f = 0,42$ (AcOEt:Hex; 3:7) que correspondió a la bencilisoquinolina (**66**). El segundo producto aislado con $R_f = 0,13$ presentó en su espectro RMN- ^1H un nuevo singlete a 3,79 ppm que integra por tres protones lo que indica la inserción del grupo metoxilo. Los datos espectroscópicos del producto fueron comparados con los datos ya obtenidos de (**67**). La concordancia de los datos espectroscópicos permiten identificar el producto de metoxilación con (**67**).



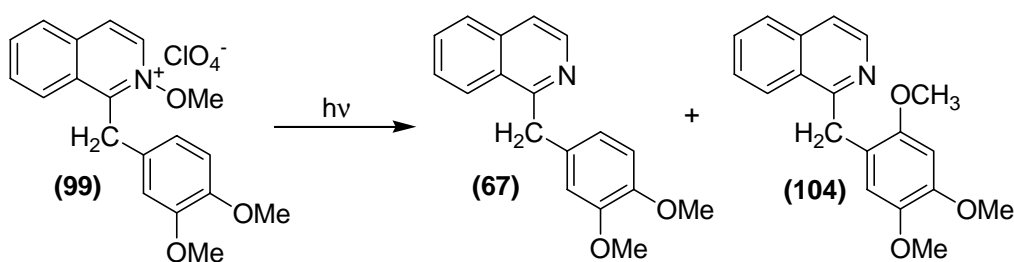
Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento metoxilación (%)	Conversión (%)
10 min	47	15	93
		1 : 0,3	

La irradiación de (**98**) provoca la metoxilación en el anillo dador. Al mismo tiempo, la sustitución final es idéntica a la obtenida en el proceso de hidroxilación. De



esta forma se puede suponer que el proceso de metoxilación, al igual de hidroxilación, se inicia por mediante una transferencia de carga. También nos permite corroborar la teoría establecida para los sistemas *N*-óxidos A⁺-E-D y extenderla a otros sustituyentes. El rendimiento de metoxilación es similar.

La irradiación de **(99)** proporcionó la bencilisoquinolina correspondiente **(67)** así como un único producto de metoxilación pero con un rendimiento obtenido bajo.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento metoxilación (%)	Conversión (%)
10 min	72	trazas	86

La obtención de producto de metoxilación en baja proporción no se puede deberse a falta de solubilidad de **(99)** en CH₂Cl₂ puesto que la conversión de la reacción es alta (86%). El producto de partida se consume recuperándose un alto porcentaje de la bencilisoquinolina **(67)**.

La irradiación de **(100)** proporcionó un producto de metoxilación y la correspondiente bencilisoquinolina, papaverina.

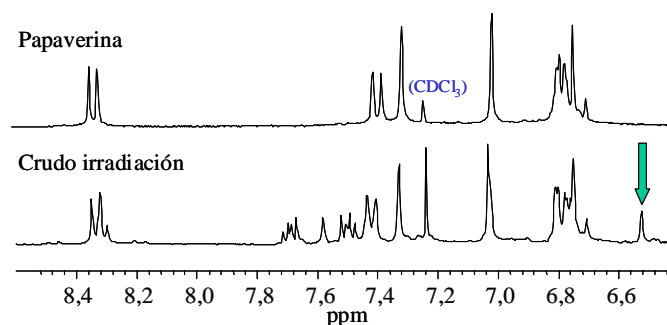
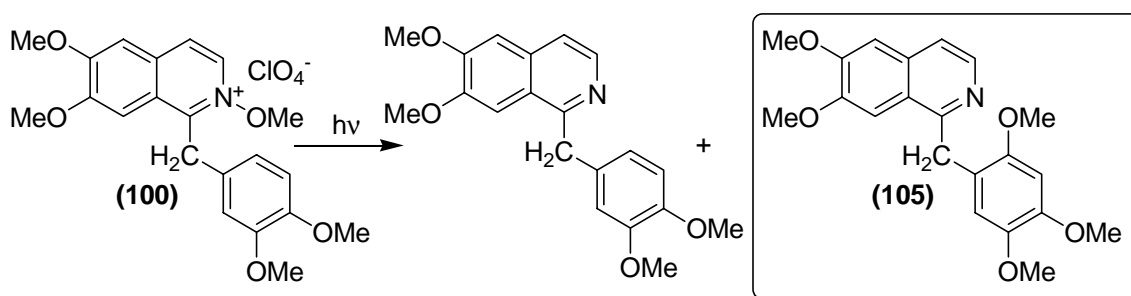


Figura 85. Comparación de los espectros de RMN-¹H del crudo de irradiación de **(100)** y papaverina.

Los productos de irradiación se separaron por cromatografía en capa fina preparativa y se analizaron. Se aisló un único producto de metoxilación identificado como **(105)** a partir de sus datos espectroscópicos. El espectro RMN-¹H muestra la señal de cinco metoxilos a 3,63, 3,83, 3,89, 3,92, 3,97 ppm y dos singletes a 6,53 y 6,73 ppm que integran por un protón cada uno. Este producto se puede identificar como la estructura **(105)**.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento metoxilación (%)	Conversión (%)
10 min	58	6	87
1 : 0,1			

La irradiación de **(100)** produce la metoxilación en el anillo aromático de la misma manera que el *N*-óxido de papaverina es hidroxilado. En el caso de este último, la hidroxilación se da en las posiciones *orto* al puente, en posiciones 2' y 6'. Sin embargo, la metoxilación no se produce en la posición 2', únicamente en la posición 6'. Bajo el supuesto de que la orientación final se debe a la estabilidad de catión radical como ya se discutió en el apartado de *N*-óxidos, la posición 6' posee el valor de densidad de espín más alto (figura 49). El rendimiento de metoxilación es además menor que el obtenido para el proceso de hidroxilación. Al mismo tiempo, es de esperar que la diferencia en el impedimento estérico relacionado con los radicales hidroxilo y metoxilo se refleje en los rendimientos de las irradiaciones.



A partir de los datos obtenidos se puede decir que el proceso de metoxilación es un proceso efectivo. Sin embargo, este proceso de metoxilación tiene dos aspectos diferentes.

- 1) Metoxilación del anillo isoquinolínico
- 2) Metoxilación del anillo dador.

De la comparación de los resultados con los *N*-metoxilos (**97**) y (**98**) muestra que la diferencia de reactividad proviene de los potenciales de reducción del componente dador. En el caso de (**97**) los estados excitados S_1 y TC están cercanos en valor de energía por lo que el paso de un nivel a otro no está favorecida observándose la reactividad del estado excitado S_1 . En el compuesto (**98**), la diferencia energética entre los estados S_1 y TC es mucho mayor favoreciéndose el paso a este último estado excitado. La consecuencia es la aparición del producto de metoxilación intramolecular.

El proceso de metoxilación del anillo isoquinolínico debe comenzar con la ruptura homolítica del enlace N^+-OCH_3 y la generación de un metoxilo radical. La ruptura puede proceder desde el estado excitado S_1 del cromóforo pero también desde el estado de separación de carga.

4.3.1 Metoxilación del anillo isoquinolínico

Este proceso no requiere de la intervención del anillo dador lo que indica que la transferencia electrónica no se da. De este modo la ruptura homolítica del enlace N^+-OCH_3 genera un catión radical y un radical metoxilo. La unión de radicales y la posterior pérdida de un protón provoca la metoxilación del anillo isoquinolínico en las posiciones 3 y 4 (figura 86).

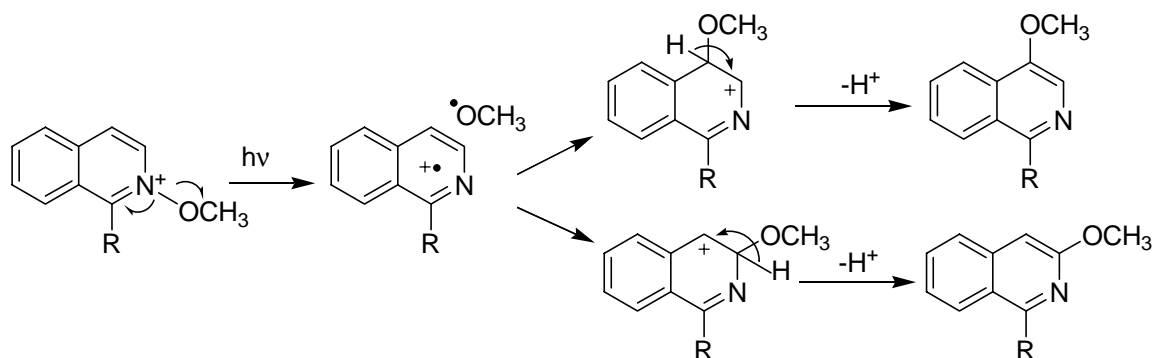
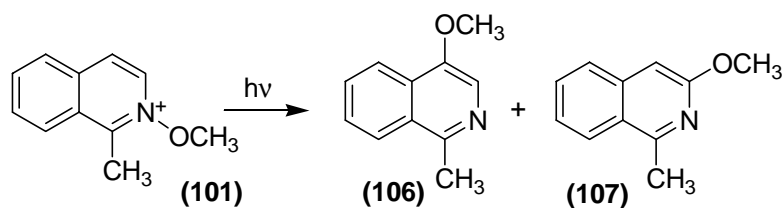


Figura 86.

Las propiedades fotofísicas de **(97)** mostraban cierta discrepancia con el comportamiento general de las sales *N*-metoxi. La emisión del estado TC a una longitud de onda tan baja es similar a la ya observada para el *N*-óxido **(83)** que poseía un grupo hidroxilo en posición *orto*. La formación de un estado TC no suficientemente estabilizado conlleva a que la reactividad observada proceda del estado excitado S_1 así como al estado T_1 . Según esto en el caso del cromóforo perclorato de *N*-metoxi 1-metilisoquinolinio, la irradiación llevaría a un resultado similar ya que no existe la posibilidad de transferencia de carga. Así cuando irradiamos el perclorato *N*-metoxi 1-metilisoquinolinio se observa la formación de los derivados metoxilados en las posiciones 3 y 4 (figura 87).

Figura 87. Reactividad de perclorato *N*-metoxi 1-metilisoquinolinio.

Los rendimientos de los productos de metoxilación son similares a los obtenidos para **(97)** (tabla 17). Estos datos confirman que la reactividad mostrada por **(97)** corresponde a la mostrada por el cromóforo de *N*-metoxi isoquinolinio. Al mismo tiempo, revela que el proceso de transferencia electrónica no es efectivo en el caso de **(97)**.



Tabla 17. Rendimientos de irradiación de (101) en CH₂Cl₂.

Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento metoxilación (%)		Conversión (%)
10 min	44	31		92
		(106)	(107)	
		23	9	
	1 : 0,73			

4.3.2 Metoxilación en el anillo dador

La metoxilación en el anillo dador debe implicar la transferencia electrónica desde el anillo dador al aceptor. En este caso, el radical isoquinolinio evoluciona a la ruptura homolítica del enlace N⁺-OMe y el posterior acoplamiento del radical metoxilo liberado con el radical bencénico ocasiona la metoxilación del anillo dador. Este mecanismo descrito es equivalente al mecanismo propuesto para el proceso de hidroxilación.

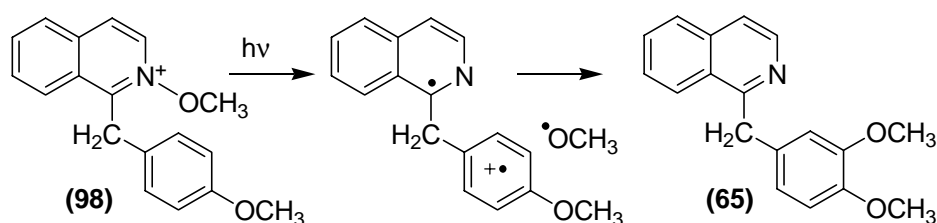


Figura 88.

La introducción de un sustituyente metoxilo en el anillo dador origina un cambio en la fotofísica del sistema. El desplazamiento del máximo de emisión TC (con un desplazamiento batocrómico de 73 nm) indica una mayor estabilidad del mismo que promueve la metoxilación del anillo dador.

Los rendimientos obtenidos para la irradiación en CH₂Cl₂ de los *N*-metoxilos (98), (99) y (100) son bajos a la vez que los rendimientos de desoxigenación son mayores que las correspondientes hidroxilaciones. Estos hechos vienen a indicar la

existencia de procesos paralelos al de metoxilación, procesos con los cuales compite reduciendo los rendimientos. Estos resultados contribuyeron al estudio del efecto del disolvente en la reacción.

4.3.3 Irradiación en otros disolventes

La solubilidad de las sales permitió realizar las irradiaciones en medio acuoso. El uso de H₂O como medio de reacción conlleva, respecto a CH₂Cl₂, un aumento de la polaridad del disolvente así como una mayor solvatación de la carga positiva del heterociclo *N*-metoxiisoquinolina. Las reacciones en H₂O se llevaron a cabo en las mismas condiciones que en CH₂Cl₂ con los mismos tiempos de irradiación. Como se ha comprobado, el compuesto **(101)** representa la reactividad del cromóforo aislado por ello se llevó a cabo la irradiación de este compuesto en distintos disolventes. Los resultados que muestran la tabla 18 indican que en el proceso de metoxilación del anillo isoquinolínico no influye de manera notable el cambio de disolvente.

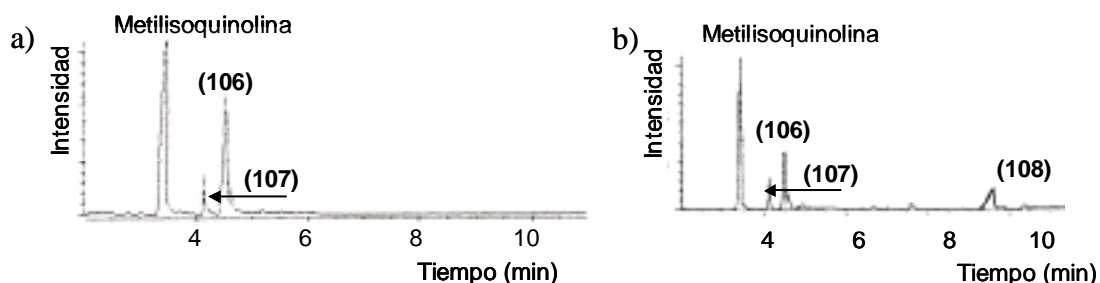


Figura 89. Cromatograma de los crudos de irradiación de **(101)** en a) H₂O y b) H₂O:glicerina 1:1.

Cuando la irradiación de **(101)** se llevó a cabo en H₂O se obtuvo un nuevo producto **(108)** que procede del acoplamiento de cationes radicales isoquinolinio en la posición 4. Es interesante la irradiación en H₂O:glicerina 1:1 donde no se observa la formación de este dímero.



Tabla 18. Rendimiento de irradiación de **(101)** en varios disolventes.

	Rendimientos (%)		
	 (106)	 (106)	 (107)
CH₂Cl₂	23	9	-
CH₃OH	15	8	17
H₂O	19	11	11
H₂O:licerina	35	10	-

Como se aprecia en la tabla 19 donde se muestran los valores obtenidos para los *N*-metoxilos **(97)**-**(100)** en H₂O, se aprecia un aumento en los rendimientos de metoxilación en todos ellos. En el caso de **(97)** de acuerdo con lo visto con **(101)** no ve modificado su comportamiento lo que refuerza la idea de que ambas metoxilaciones son procesos diferentes puesto que involucran intermedios diferentes.

Tabla 19. Rendimiento de las irradiaciones de **(97)**-**(100)** en H₂O.

	Rendimiento/s (%)	
(97)	 (101)	 (102)
	11	14
(98)	 (67)	
	24	
(99)	 (104)	
	19	
(100)	 (105)	
	21	

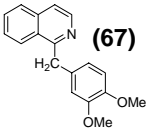
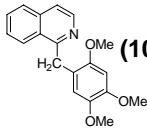
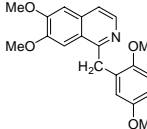
Los resultados obtenidos de las irradiaciones en medio acuoso prueban que la influencia del disolvente es inversa a la estudiada en los *N*-óxidos en CH₂Cl₂ y TFA 0,1 M donde los mejores resultados se obtenían en CH₂Cl₂ y C₆H₆.³⁹ Aunque los datos de rendimientos en medios acuosos son relativamente mejores que en CH₂Cl₂ siguen siendo menores a los observados en el proceso de hidroxilación. Si la transferencia electrónica es eficiente y la transposición de metoxilo se da, los rendimientos menores deben achacarse al acoplamiento radicalario en la formación de enlace carbono-oxígeno. A este respecto pueden plantearse dos mecanismos que reducen el número de radicales metoxilo.

- 1) Escape de caja
- 2) Reactividad propia del radical metoxilo de la que carece el radical hidroxilo.

Como se planteó en el caso del radical hidroxilo puede darse la posibilidad de escape de caja del radical metoxilo generado en la fotólisis. Es general el uso de glicerina en los casos donde se quiere aumentar la viscosidad del medio y evitar precisamente el escape de caja.

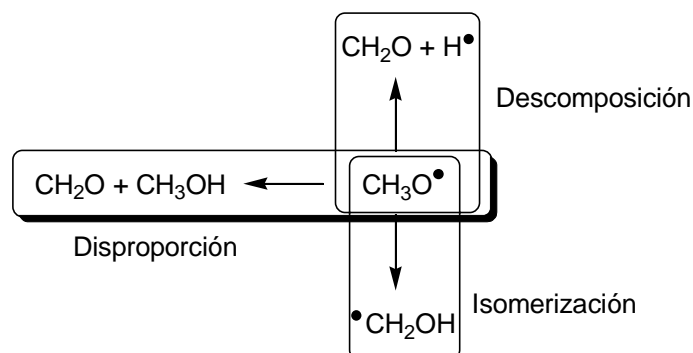
Siguiendo esta idea se realizó la irradiación de una disolución 1·10⁻³M de los *N*-metoxilos (98)-(100) en H₂O:glicerina: 1:1 (v/v). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 20 y se comparan con los resultados anteriores en otros disolventes.

Tabla 20. Rendimientos de metoxilación en distintos disolventes

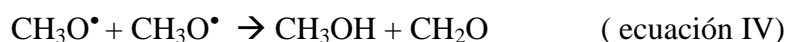
	(98)	(99)	(100)
			
CH₂Cl₂	15	trazas	6
H₂O	24	19	21
H₂O:Glicerina	30	25	35



El radical metoxilo es uno de los radicales libres poliatómicos más estudiados desde su descubrimiento en la emisión de la fotólisis del nitrato de etilo en 1953.⁹⁰ Es importante en la atmósfera debido a su participación en el “smog” químico, como intermediario en la combustión de metano y carburantes que contienen metanol.



Como se comentó en la introducción de este apartado los caminos de reacción de los radicales alcoxilos son varios, desproporción, descomposición, isomerización y reacción con oxígeno entre otros. Este último proceso está limitado por la desgasificación inicial de la disolución con Ar. Cuando dos radicales colisionan puede ocurrir que ambos formen un nuevo enlace o se provoque la desproporción. La reacción de desproporción de metoxi radical:



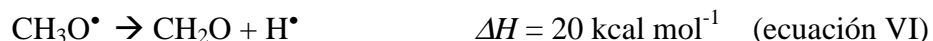
se ha observado en la fotólisis y pirólisis de dimetilperóxido.⁷⁹ La desproporción de radicales alcoxilo es considerablemente más exotérmico ($\Delta H = -70-90 \text{ kcal mol}^{-1}$) que la captura de hidrógeno ($\Delta H = 0-20 \text{ kcal mol}^{-1}$) debido a la formación de un doble enlace. Consecuentemente, es de esperar que la reacción de desproporción tenga una energía de activación baja. La reacción de desproporción de metoxi radical ya se ha mencionado en la irradiación del perclorato de *N*-metoxifenantridinio (**96**) en acetonitrilo.

Los radicales alcoxilos pueden sufrir reacciones de transposición a la forma isomérica, en el caso de radicales metoxilo:

⁹⁰ D. L. Osborn, D. J. Leahy, D. M. Neumark, “Photodissociation spectroscopy and dynamics of CH_3O and $\text{CD}_3\text{O}^\bullet$ ”, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, 6583-6592.



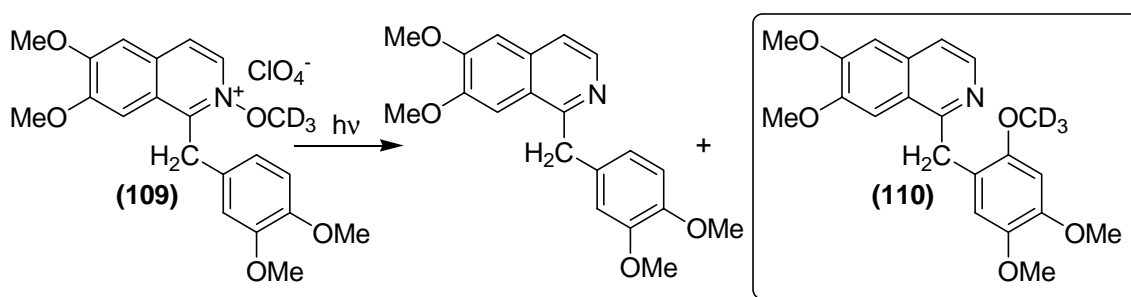
Aunque la reacción es exotérmica, no hay evidencia de esta reacción en el curso de la irradiación de los compuestos estudiados. No se detecta el dímero, etilenglicol ni el acoplamiento de radicales. Al mismo tiempo la reacción de descomposición del radical metoxilo:



ocurre con formación de formaldehído y liberación de radical hidrógeno. La energía de disociación de este proceso se ha calculado en 20 kcal mol^{-1} con un estado de transición a $4,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ superior a los productos, $\text{CH}_2\text{O} + \text{H}^\bullet$.⁹¹

En el caso de los sistemas A⁺-E-D, el hidrógeno radical liberado es capaz a su vez de reaccionar con radical generado en el anillo dador en el proceso de transferencia electrónica. De este modo la descomposición del radical metoxilo provocaría el aumento de formación de bencilisoquinolina. Para constatar este hecho se sintetizó el perclorato de *N*-trideuterometoxi papaverina (**109**).

La irradiación de (**109**) provocó la metoxilación del anillo dador con un rendimiento similar al obtenido con (**100**).



⁹¹ N. D. K. Petraco, W. D. Allen, Henry F. Schaefer III, "Fragmentation path for hydrogen atom dissociation from methoxy radical", *J. Chem. Phys.*, **2002**, *116*, 10229-10237.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	51	22	83
1 : 0,4			

La generación de radicales mediante la descomposición del radical metoxilo provocaría que parte de la papaverina producida en la reacción tuviera átomos de deuterio. Hay que tener en cuenta además el hecho de que parte de deuterio se perdería en el proceso de rearomatización del anillo aromático (figura 90).

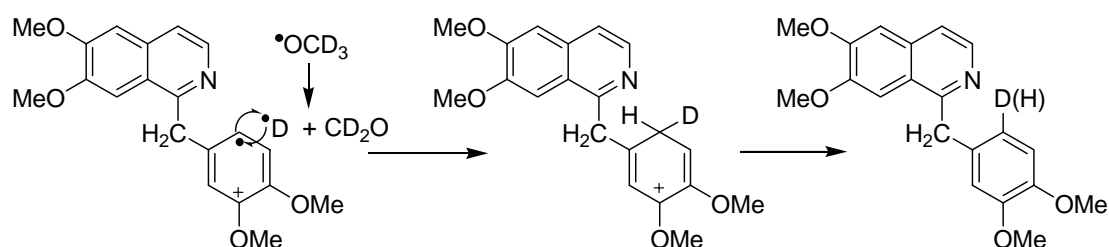


Figura 90. Reacción de deuteración de papaverina.

La presencia de deuterio se puede determinar a través del espectro de masas del producto observando la señal $M^+ + 1$. Debido a la presencia de deuterio la intensidad de esta señal debe ser superior a la misma señal en el espectro de papaverina.

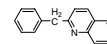
Tabla 21. Intensidad de señal $M^+ + 1$ en CG-EM de papaverina y la aislada de la irradiación

	relación señal $M^+ + 1 / M^+$
Papaverina	4,5
Papaverina aislada de la irradiación	4,4

Capítulo III

Sistemas Aceptor-Espaciador-Dador

Basados en quinolinas



5. Similitudes y diferencias de los heterociclos quinolina e isoquinolina

El uso de quinolina como estructura base del componente aceptor en los sistemas A-E-D permite ampliar el campo de acción de la reactividad química característica estos sistemas a otros ciclos aromáticos nitrogenados que puedan ser *N*-oxidados.

Como es de esperar, a partir de las similitudes en las estructuras de quinolina e isoquinolina, hay una relación estrecha entre las propiedades físicas y químicas de ambos azanaftalenos, modificados sólo como resultado de la diferente posición del átomo de nitrógeno en el anillo carbocíclico. La diferente posición del átomo de nitrógeno provoca que las posiciones reactivas sean diferentes, la posición 1 en isoquinolina y 2 y 4 en quinolina. Esto influye en las síntesis de los derivados de quinolina.

Las diferencias entre los *N*-óxidos de quinolina (*QNO*) e isoquinolina (*ISQNO*) se traduce en potenciales de reducción distintos, menor en el primero que en el segundo, -1,81 V para *N*-óxido de quinolina y -1,95 V para *N*-óxido de isoquinolina (medidos en

CH_3CN).⁹² También los valores de pK son diferentes lo que implica que la quinolina es más difícil de protonar: pK_a 0,86 *N*-óxido de quinolina y 1,01 *N*-óxido de isoquinolina (ambos medidos en H₂O).⁹³

En cuanto a la reactividad fotoquímica de los *N*-óxidos de quinolina e isoquinolina son equivalentes tratándose ambos dentro del grupo de *N*-óxidos de azanaftalenos.²⁰

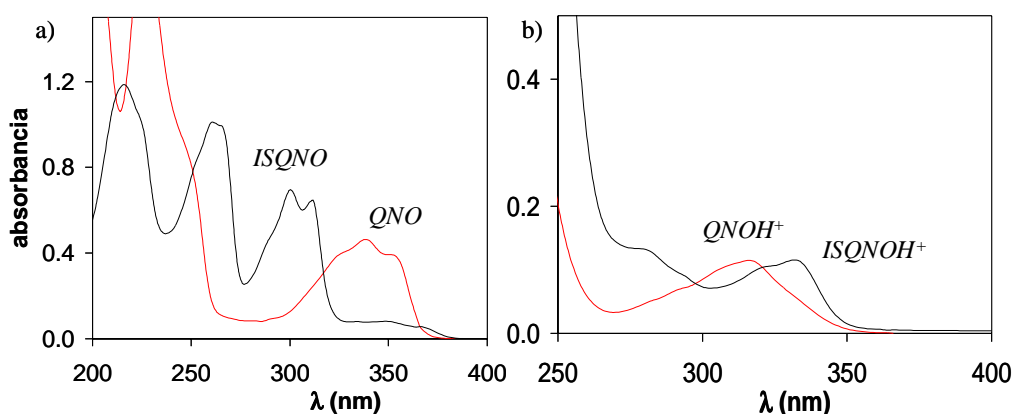


Figura 91. Comparación de los espectros de absorción en CH_3CN de a) quinolina e isoquinolina y b) en medio ácido 0,1 M TFA.

Los espectros UV de los dos *N*-óxidos son claramente diferentes. *QNO* muestra solapamiento de las bandas $\pi\pi^*$ de amplia absorción con las bandas propias de la función N^+-O^- distinguibles en *ISQNO*. En medio ácido el comportamiento es similar. Las bandas de absorción de la función *N*-óxido se desplazan a longitudes de onda menores con un fuerte desplazamiento hipsocrómico de 34 nm en ambos casos aunque *ISQNO* extiende su absorción en un mayor rango que su isómero quinolina.

⁹² T. Kubota, K. Nishikida, H. K. Miyazaki, K. Iwatani, Y. Oishi, "Electron spin resonance and polarographic studies of anion radicals of heterocyclic amine *N*-oxides", *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5080-5090.

⁹³ R. Whyman, D. B. Copley, W. E. Hatfield, "Spin-spin coupling in binuclear complexes .4. Substituted heterocyclic *N*-oxide complexes of copper(II) halides .3. magnetic and spectral properties of complexes with substituted quinoline *N*-oxides", *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3135-3141.

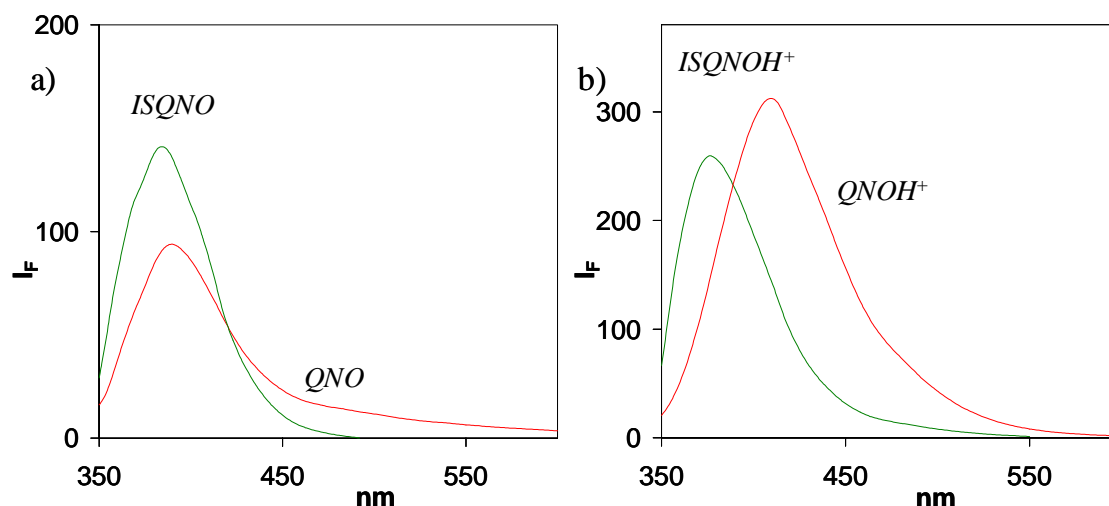
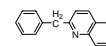


Figura 92. Comparación de los espectros de emisión de fluorescencia ($\lambda_{exc} = 330$ nm) en CH_3CN de a) quinolina e isoquinolina y b) en medio ácido TFA 0,1 M.

Los espectros de fluorescencia de ambos anillos aromáticos, en medio neutro (figura 92), son similares y es en medio 0,1 M TFA donde se manifiestan diferencias en sus comportamientos, opuestos en el desplazamiento del máximo de emisión. En medio ácido, la emisión de fluorescencia de QNOH^+ sufre un desplazamiento batocrómico con un desplazamiento $\Delta\lambda = 20$ nm mientras IQNOH^+ muestra un ligero desplazamiento hipsocrómico de $\Delta\lambda = 9$ nm. Este comportamiento se manifestará en los sistemas A^+ -E-D.

El estudio de la fotoquímica los heterociclos aromáticos fue un área de mucho trabajo durante la década de los setenta y ochenta del siglo pasado. Todas las reacciones se centraron en el enlace $\text{C}=\text{N}$,⁹⁴ estableciendo cierto paralelismo con el enlace $\text{C}=\text{O}$ aunque con ciertas diferencias.⁹⁵ La irradiación de quinolina en etanol provoca la introducción de grupos hidroximetilos en las posiciones 2 y 4 (figura 93). La captura inicial de hidrógeno desde el estado excitado $n\pi^*$ de la quinolina y el posterior acoplamiento de radicales genera un intermedio 1,2-dihidroquinolina (**111**) que

⁹⁴ F. R. Stermitz, R. P. Seiber, D. E. Nicodem, "Imine photoalkylations. Papaverine, phenanthridine, and a general mechanism", *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1136-1140.

⁹⁵ F. R. Stermitz, C. C. Wei, C. M. O'Donnell, "Photochemistry of quinoline and some substituted quinoline derivatives", *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2745-2752.

desproporciona en 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**112**) y quinolina (**113**). En el caso de 8-metilquinolina se obtienen cantidades similares de ambos productos mientras que con quinolina solo se observan trazas del compuesto tetrahidro.

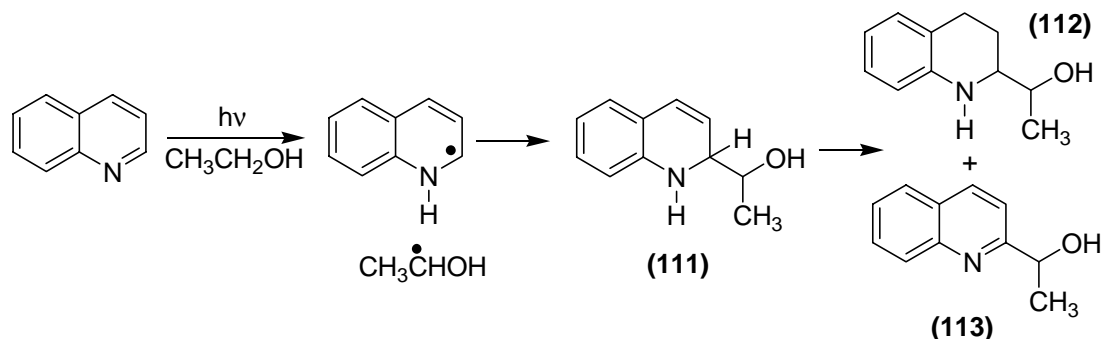


Figura 93. Irradiación de quinolina en etanol.

Cuando el medio alcohólico está acidificado se produce la alquilación del anillo heteroaromático (figura 94a) pero también se obtiene el hidroxialquilaciones si el proceso implica la sustitución de un grupo saliente (figura 94b) o bien se usen sensibilizadores en la reacción.⁹⁶

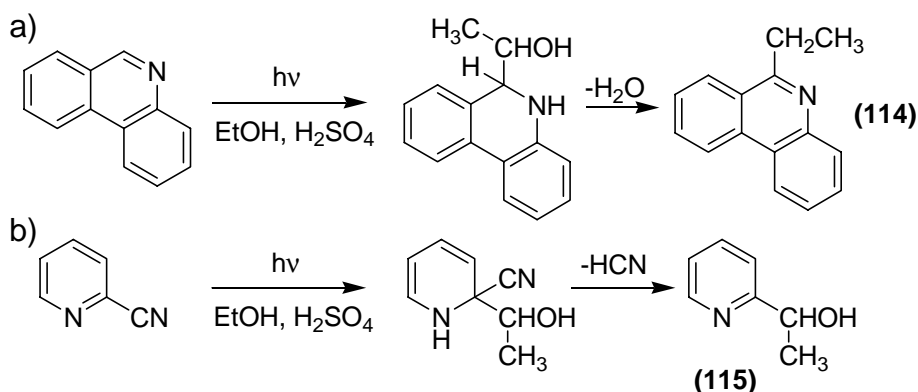


Figura 94. Reactividad de compuesto heteroaromáticos.

En el caso de medio ácido o sales cuaternarias el proceso de alquilación se explica en base la transferencia electrónica del alcohol al anillo aromático.⁹⁷

No solamente se puede adicionar alcoholes a los anillos heteroaromáticos. La adición fotoquímica también se obtiene con ésteres, éteres y amidas, en general con

⁹⁶ P. S. Mariano, "The photochemistry of substances containing the C=N moiety with emphasis on electron transfer process", *Organic Photochemistry*, vol. 9. Ed. Albert Padwa, **1987**, 1-127.

aqueellos compuestos que poseen un hidrógeno que pueda ser abstraído con facilidad (figura 95).⁹⁷

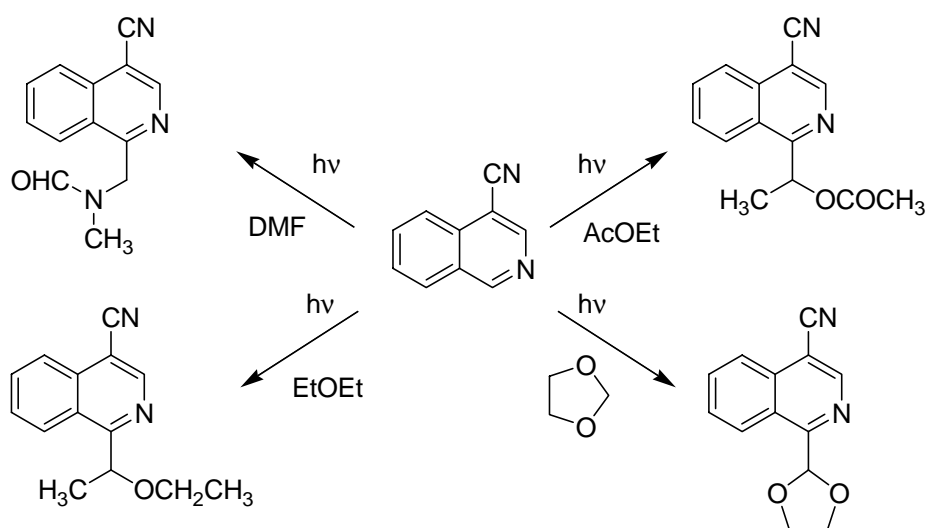


Figura 95. Reactividad de 4-cianoisoquinolina.

Los heterociclos quinolina e isoquinolina pueden ser alquilados mediante la irradiación en presencia de ácidos carboxílicos. Como en las reacciones con alcoholes en medio ácido, la alquilación tiene lugar en las posiciones 2 y 4 mientras isoquinolina es alquilada únicamente en la posición 1. Los rendimientos son moderados 20-40% dependiendo del ácido. En el caso de quinolina (figura 96) se observa polialquilación en baja proporción además derivados de tetrahydroquinolinas.⁹⁸

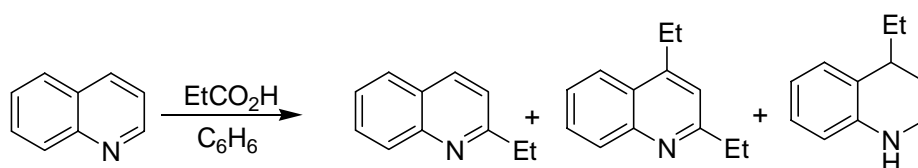


Figura 96. Alquilación fotoquímica de quinolina.

Las fotoalquilaciones con ácidos carboxílicos se dan a través de derivados dihidro como en el caso mencionado de alquilaciones por alcoholes. Inicialmente se produce la protonación del heterociclo por parte del ácido carboxílico. La excitación de

⁹⁷ M. Natsume, M. Wada, "Photochemical addition of alcohols, esters, ethers and amides to the aromatic N-heterocycles", *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 47, 4503-4506.

⁹⁸ H. Nozaki, M. Kato, R. Noyori, M. Kawanisi, "Photochemical alkylation of nitrogen heteroaromatics by carboxylic acids under decarboxylations", *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 43, 4259-4260.

la sal formada causa la transferencia electrónica del ácido al heterociclo protonado provocando la descarboxilación de este último. La etapa final implica la combinación de los radicales formados.⁹⁹ Esta reacción puede utilizarse para introducir sustituyentes bencilos y obtener bencilquinolinas. Por este motivo hemos llevado a cabo la irradiación de quinolina en presencia de diferentes derivados de ácidos fenilacéticos. Los resultados obtenidos se reflejan en la tabla 22. El resultado, en todos los casos, fue la obtención de 2 y 4-bencilquinolinas.

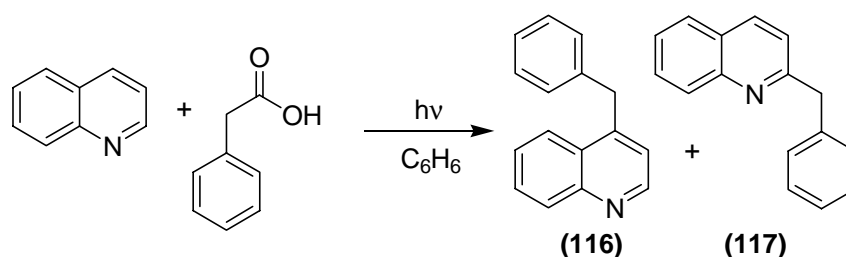


Tabla 22. Rendimientos de bencilación de quinolina.

ácido	adición en 2	adición en 4	Quinolina recuperada
Fenilacético	 (117) 43 %	 (116) 27 %	36 %
4-metoxifenilacético	 (119) 40 %	 (118) 24 %	38 %
3,4-dimetoxifenilacético	 (120) 35 %	 (121) 20 %	38 %

⁹⁹ H. Nozaki, M. Kato, R. Noyori, M. Kawanisi, "Photochemical reaction of benzopyridines with alcanoic acids. Novel reductive alkylation of acridine, quinoline and isoquinoline under decarboxylation", *Tetrahedron*, **1969**, 25, 1125-1136.

La presencia de dibencilo en el crudo de irradiación muestra que durante la reacción se forman radicales bencílicos. No se observa los productos de oxidación de radicales bencílicos como alcohol bencílico, benzaldehído o ácido benzoico.

La reacción comienza con la protonación de la base aromática lo que provoca un aumento en la capacidad aceptora del anillo aromático. La transferencia electrónica desde el anillo aromático a la quinolina protonada provoca la descarboxilación del ácido y formación de radical bencílico.

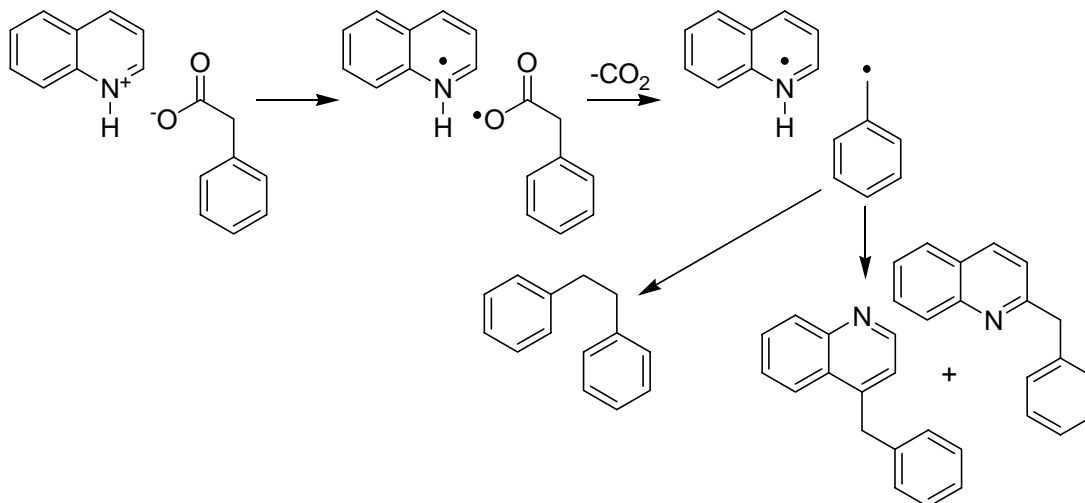


Figura 97. Mecanismo de bencilación de quinolina.

La adición reductiva de radicales bencílicos forma dihidroquinolinas las cuales desproporcionan en quinolinas y tetrahidroquinolinas de la manera similar a la descrita en la figura 96. Estas últimas se observan en el cromatograma del crudo de irradiación (figura 98).

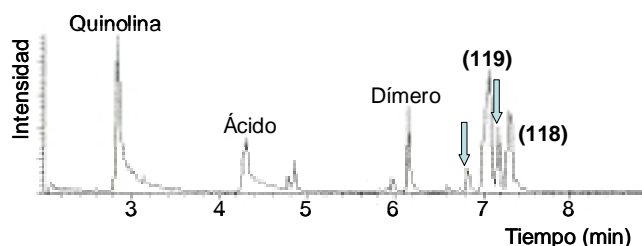


Figura 98. Cromatograma del crudo de irradiación de quinolina en presencia de ácido fenilacético señalándose los picos correspondientes a los productos tetrahidroquinolinas.

La utilidad sintética de esta reacción no se limita a quinolina si no que puede extenderse a isoquinolina y en principio, aplicable a otros heterociclos nitrogenados. Se realizó la misma reacción con isoquinolina y 4-metoxifenilacético, observándose la formación exclusiva de 1-bencilisoquinolina (figura 99).

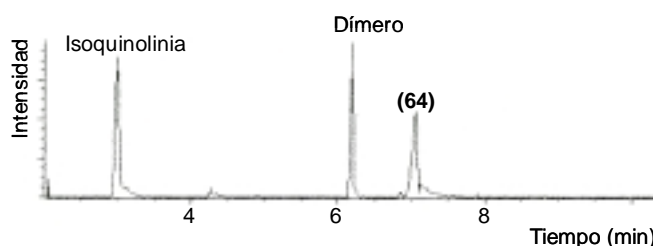


Figura 99. Cromatograma del crudo de irradiación de isoquinolina en presencia de 4-metoxifenilacético.

Este mismo tipo de reacciones se pueden llevar a cabo mediante reacciones de sustitución radicalarias de bases heteroaromáticas protonadas (figura 100).¹⁰⁰ Estas reacciones son térmicas y conllevan el uso iniciadores radicalarios que provocan reacciones secundarias introduciendo variables que complican el curso de la reacción.

En el caso de formación de radicales bencílicos mediante el uso de persulfato, $S_2O_8^{2-}$, la temperatura influye en la evolución de la reacción. Un aumento de la misma incrementa la concentración formada de radical bencilo, el cual dimeriza irreversiblemente. La constante de velocidad de adición de radicales alquilo a las bases protonadas es alta 10^5 - 10^7 $M^{-1} s^{-1}$.

¹⁰⁰ F. Minisci, E. Vismara, G. Orini, F. Fontana, S. Levi, M. Serravalle, "Polar effects in free-radical reactions. Selectivity and reversibility in the homolytic benzylation of protonated heteroaromatic bases", *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 476-479.

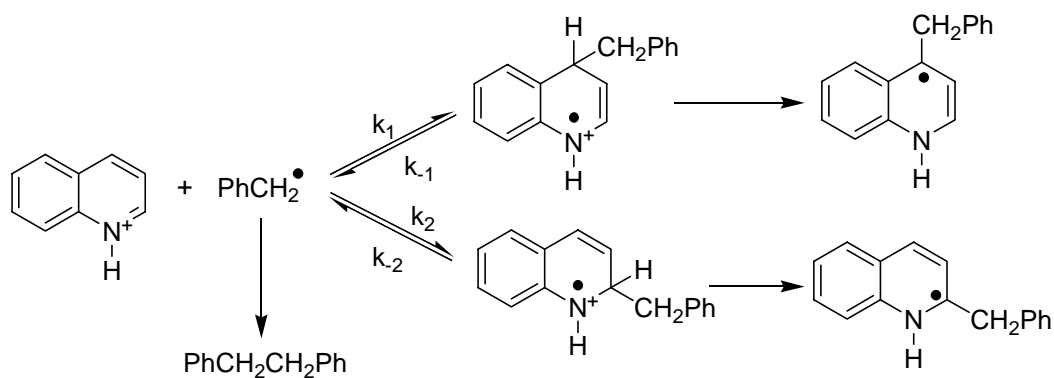
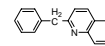


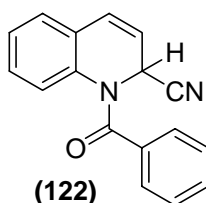
Figura 100. Adición de radical bencilo a quinolina.

La selectividad de la reacción está muy influenciada por las condiciones de reacción. La relación entre los isómeros 2 y 4 parece no estar relacionado por la fuente de radicales pero sí por el medio de reacción. Una posible explicación es que la posición 4 de la quinolina es más reactiva que la posición 2 ($k_1 > k_2$) pero la pérdida de protón es más rápida en la posición 2 dada la carga positiva próxima (figura 100). La presencia de agua hace que la desprotonación sea más rápida que en tolueno.

6. N-óxidos de 2-bencilquinolina

6.1 SÍNTESIS

La similar reactividad entre quinolina e isoquinolina hace que compartan rutas sintéticas comunes. La utilización de los compuestos Reissert en la síntesis de isoquinolinas se ha mostrado útil en la síntesis de los sistemas A-E-D estudiados. Por ello se emplearon los compuestos Reissert en la etapa clave de la síntesis de las 1-bencilquinolinas. La estructura del compuesto Reissert de quinolina es 1-acil-2-ciano-1,2-dihidroquinolina (**122**).



Las diferencias posicionales hacen que la obtención de los compuestos Reissert de quinolinas sustituidas sea más difícil o no se de.¹⁰¹ Además la formación del carbanión en α permite la activación tanto de la posición 2 como 4 (figura 101) lo que

¹⁰¹ F. D. Popp, W. Blount, P. Melvin, "Reissert compound studies. II. Nature of the quinoline" *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4930-4932.

provoca la alquilación en la posición 2 ó 4 así como la polialquilación.¹⁰² Este hecho no es posible en isoquinolina por la propia naturaleza de la posición 1.

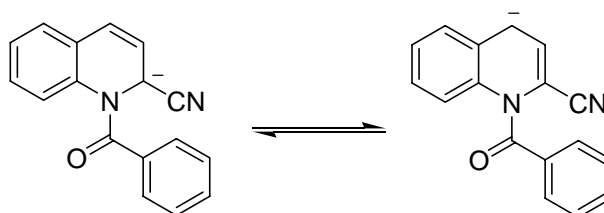


Figura 101. Anión generado a partir del Reissert de quinolina.

Por tanto, la reactividad del anión bidentado limita la utilidad del Reissert de quinolina en la síntesis de derivados 2-bencílicos.

Los compuestos Reissert tanto de quinolina e isoquinolina presentan otros tipos de reacciones. En las condiciones adecuadas, la reacción de alquilación en medio básico es sustituida por la reacción unimolecular de transposición del sustituyente benzoilo (figura 102).

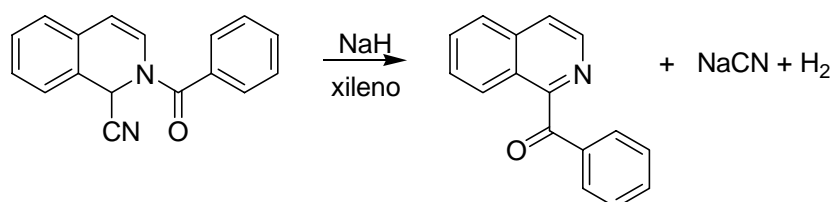


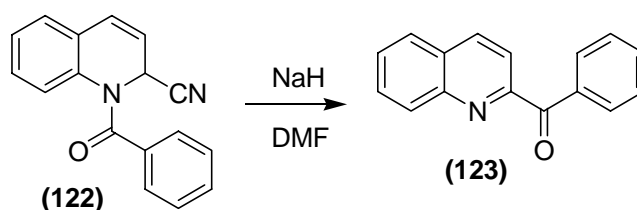
Figura 102. Reacción de transposición del compuesto Reissert.

La reacción de transposición se da tanto en quinolina como en isoquinolina.¹⁰³ En literatura es posible encontrar que la síntesis de 2-benzoilquinolina (**123**) se obtiene con un alto rendimiento (92%) cuando se trata (**122**) con NaH en DMF.¹⁰⁴ Sin embargo, cuando el Reissert de quinolina se trató con NaH en DMF se obtuvo (**123**) con rendimientos moderados (75-80%) y al mismo tiempo se observó la formación en pequeña proporción del isómero en 4.

¹⁰² H. W. Gibson, B. Guilani, "Regioselectivity in the alkylation of ambident anions of 1-acyl-1,2-dihydroquinolone nitriles (Quinole Reissert Compounds)", *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4226-4229.

¹⁰³ V. Boekelheide, Joseph Weinstock, "Reissert compounds. Further alkylation studies and a novel rearrangement", *J Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 660-663.

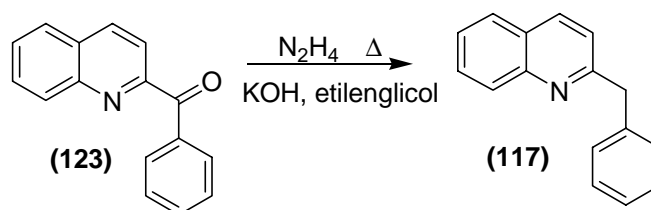
¹⁰⁴ F. D. Popp, J. M. Wefer, "Reissert compound studies. Generation and reaction of the Reissert anion at room temperature", *Chem. Comm.*, **1966**, *7*, 207-208.



El hecho destacable es que esta reacción permite la obtención de 2-bencilquinolinas con una etapa posterior de reducción. Las reacciones comunes de reducción de compuestos carbonílicos son:

1. la reacción de Wolf-Kishner,
2. reducción de Clemensen,
3. reducción de tioacetales con Ni-Raney.

Estas las dos últimas requieren el uso de H₂ como agente reductor; este reactivo es, en nuestro caso inapropiado ya que podría reducir al mismo tiempo el anillo de quinolina a dihidroquinolina.¹⁰⁵ Por este motivo la reacción de Wolf-Kishner resultó ser la mejor opción. La reacción de Wolf-Kishner implica el uso de hidracina en medio básico KOH en un disolvente de alto punto de ebullición.¹⁰⁶



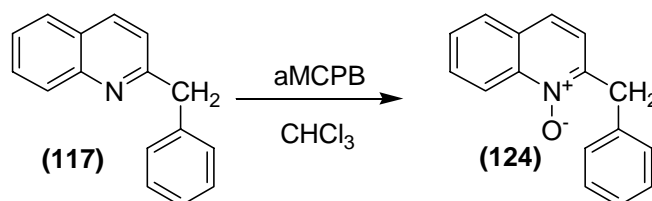
El compuesto 2-bencilquinolina (**117**), se sintetizó a partir de (**123**) en presencia de N₂H₄ y KOH 5M en etilenglicol calentando a 165 °C,¹⁰⁷ con rendimientos comprendidos entre 60-70%.

¹⁰⁵ A. Solladie-Cavallo, M. Roje, A. Baram, V. Sunjic, "Partial hydrogenation of substituted pyridines and quinolines: a crucial role of the reaction conditions", *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8501-8503.

¹⁰⁶ A. Heynderick, A. Samat, R. Guglielmetti, "Synthesis of 2-benzyl-1,10-phenanthrolines substituted by sulfoxide or sulfone groups as potential photochromic compounds", *Synthesis*, **2002**, *12*, 1747-1751.

¹⁰⁷ G. M. Anstead, J. L. Ensign, C. S. Peterson, J. A. Katzenellenbogen, "2-arylindenes and 2-aryllindenones: Synthesis of probes to study the binding orientation of unsymmetrical nonsteroidal ligands to the estrogen receptor", *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1485-1491.

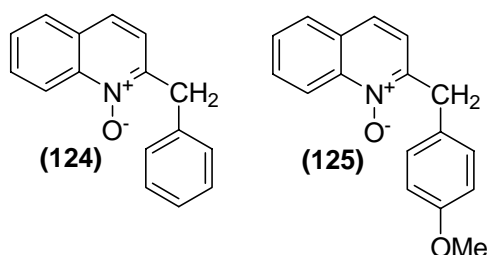
Las reacciones de *N*-oxidación se llevaron a cabo de manera análoga a isoquinolina mediante el uso de ácido *m*-cloroperberzoico.



La ruta sintética utilizada está limitada al sustituyente acilo del compuesto Reissert. La introducción de sustituyentes en el anillo bencénico requiere la síntesis de un nuevo compuesto Reissert con el adecuado sustituyente acilo. Este hecho resta versatilidad al reactivo Reissert en la síntesis de 2-bencilquinolinas. Para la síntesis de otros derivados de 2-bencilquinolinas es necesario otro tipo de reacción.

Como se ha comentado en la introducción del capítulo, un método de síntesis de derivados de quinolina es la utilización de radicales nucleofílicos.¹⁰⁸ No obstante la alquilación el anillo de quinolina fotoquímicamente mediante ácidos, nos ha permitido sintetizar con facilidad 2-bencilquinolinas con los sustituyentes adecuados.

Para el estudio de la fotoquímica de los sistemas A-E-D se sintetizaron los *N*-óxidos de quinolinas (124) y (125) a partir de las correspondientes bencilquinolinas sintetizadas según los caminos descritos (térmica y fotoquímicamente).



La reactividad de ambos modelos nos permitirá dilucidar si el proceso de hidroxilación fotoquímica es aplicable a estos sistemas así como la ratificación del mecanismo del proceso.

¹⁰⁸ P. A. Claret, "Quinolines", *Comprehensive Organic Chemistry*, vol. 4, Ed. Sir Derek Barton, W. David Ollis. Pergamos Press, Londres (Inglaterra), 1979, p. 155-203.

6.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS

Según lo visto anteriormente, existen diferencias en los espectros de absorción de los *N*-óxidos de quinonila e isoquinolina. Estas diferencias también se observarán en los sistemas A-E-D debido a que el espectro de los mismos es, en gran parte, debido al cromóforo de (iso)quinolina.

6.2.1 Absorción electrónica

Los espectros de absorción electrónica para los compuestos (124)-(125) son muy similares (figura 103).

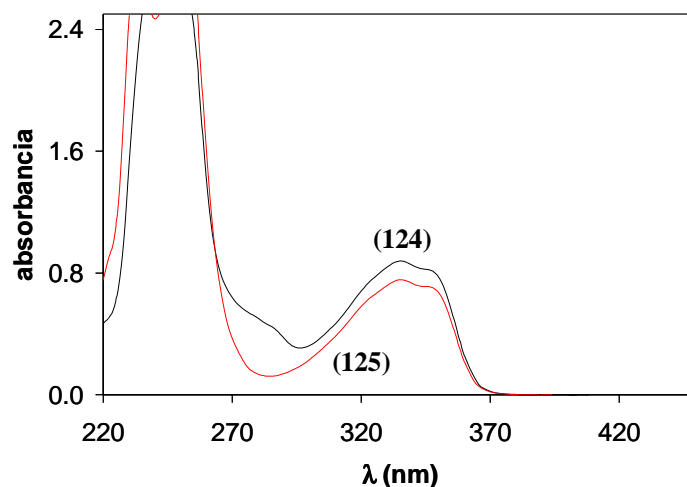


Figura 103. Espectros de absorción de los *N*-óxidos (124) y (125) en CH₂Cl₂.

La estructura de las bandas en (124) y (125) es similar a la mostrada para *QNO* (figura 91). Sin embargo se aprecia un desplazamiento hipsocrómico de 4 nm para ambos *N*-óxidos 2-bencilquinolinas respecto a la unidad cromofórica *QNO*.

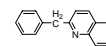


Tabla 23. Máximos de absorción electrónica de los *N*-óxidos (124) y (125) en CH₂Cl₂.

	(124)	(125)
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	346	346
ϵ ($10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	58,9	64,2

La presencia de ácido provoca el desplazamiento hipsocrómico de las bandas características de la función *N*-óxido, como ya se observó en isoquinolina, presentando un $\lambda_{\text{máx}}$ a 324 nm como se muestra en la tabla 24.

Tabla 24. Máximos de absorción electrónica de los *N*-óxidos (124) y (125) en CH₂Cl₂ y 0,1M TFA.

	(124)H ⁺	(125)H ⁺
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	324	322
ϵ ($10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	70,8	77,7

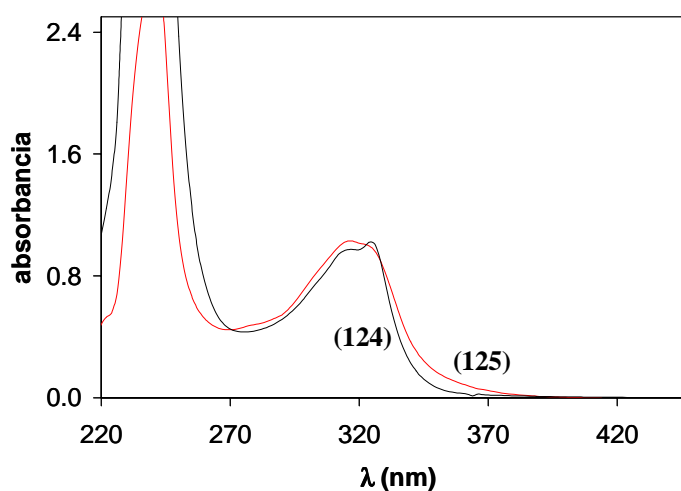


Figura 104. Espectro de absorción electrónica de (124)H⁺ y (125)H⁺ en CH₂Cl₂ y 0,1 M TFA .

La comparación de los espectros de absorción electrónica de los *N*-óxidos en medio ácido muestra que la interacción entre los componentes aumenta a medida que la capacidad dadora de los mismos también aumenta (figura 104). Hecho observado y comentado para isoquinolina.

6.2.2 Espectroscopía de Fluorescencia

El espectro de fluorescencia de los *N*-óxidos **(124)** y **(125)** consiste en una banda no estructurada con máximo a 397-399 nm independientemente de la longitud de excitación (tabla 25).

Tabla 25. Máximos de emisión de fluorescencia y rendimientos cuánticos en CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂, TFA 0,1 M.

Medio neutro			
		(124)	(125)
λ_F (nm)	λ_{exc} 330 nm	384	381
ϕ (10^{-3})		1,7	3,0
Medio ácido TFA 0,1 M			
		(124)H ⁺	(125)H ⁺
λ_F (nm)	λ_{exc} 330 nm	394	395
ϕ (10^3)		13	15
λ_F (nm)	λ_{exc} 366 nm	436	469
ϕ (10^{-3})		43	60

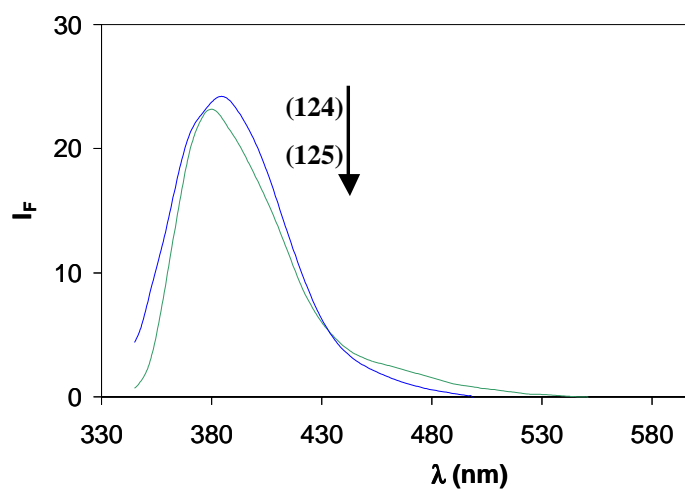
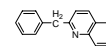


Figura 105. Espectros de emisión de fluorescencia de *N*-óxidos **(124)** y **(125)**.



En medio ácido, se aprecia un pequeño desplazamiento batocrómico de 10 y 14 nm para **(124)** y **(125)** respectivamente, así como un descenso en el valor del rendimiento cuántico de fluorescencia (tabla 25).

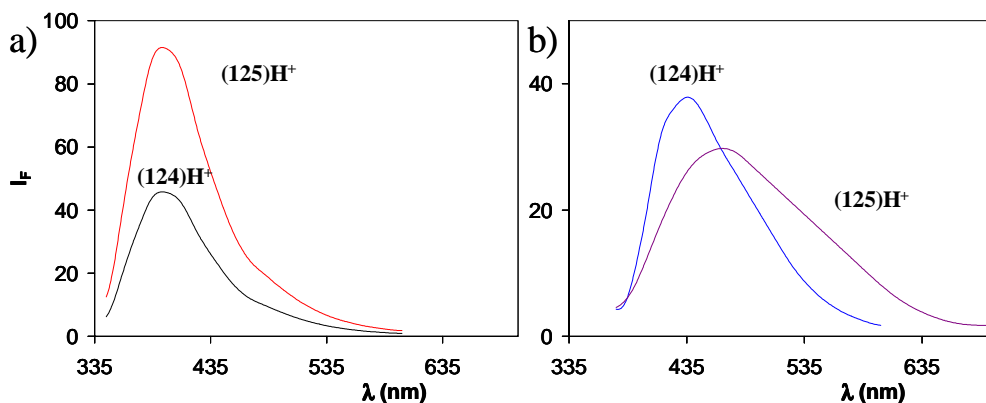


Figura 106. Espectros de fluorescencia de los compuestos **(124)** y **(125)** a diferente longitud de onda de excitación: a) $\lambda_{exc} = 330$ nm y b) $\lambda_{exc} = 360$ nm.

La figura 106 también revela como el paso de **(124)** a **(125)** implica un desplazamiento en el máximo de emisión del estado de transferencia de carga de 33 nm como consecuencia de la diferencia de sustituyentes en el anillo dador.

La tendencia de los datos espectroscópicos revela un paralelismo entre isoquinolina y quinolina lo que viene a indicar que los comportamientos fotoquímicos pueden ser igualmente paralelos.

6.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA

Las irradiaciones de los *N*-óxidos (**124**) y (**125**) se llevaron a cabo según el método general descrito para los *N*-óxidos de isoquinolinas. De manera similar se estudiaron los crudos de irradiación mediante espectrometría de masas y RMN-¹H. Los productos de irradiación se separaron mediante cromatografía, las fracciones obtenidas se analizaron y se cuantificaron.

La irradiación de (**124**) proporcionó varios productos de reacción. El examen del crudo de irradiación por CG-EM reflejó la formación de la bencilquinolina correspondiente (**117**) y de varios productos cuyo ión molecular coincidía con el producto de partida. La separación de los productos por cromatografía proporcionó un primer producto a $R_f = 0,50$ (AcOEt:Hex; 2:8) que resultó ser la bencilquinolina (**117**). El segundo producto, a $R_f = 0,38$, presentó un espectro de RMN-¹H característico de carbostirilo:²³ la presencia de una señal de -CH₂- a campo bajo (5,54 ppm) debido a la unión con el nitrógeno y la presencia del sistema vinílico a 6,79 y 7,72 ppm con una constante de acoplamiento alto ($J = 9,8$ Hz).

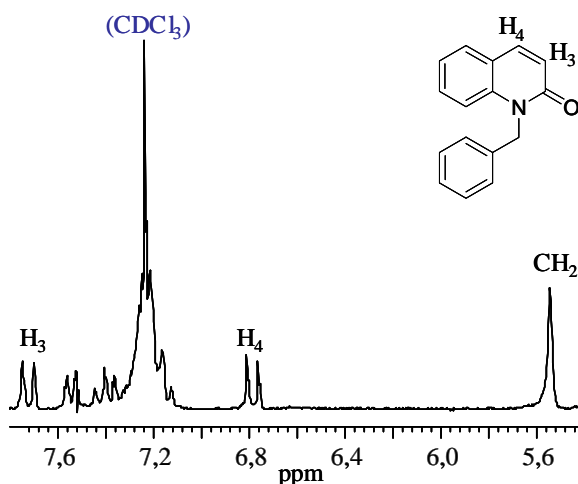


Figura 107. Ampliación del espectro RMN-¹H del derivado carbostirilo (**126**).

El tercer producto $R_f = 0,18$ mostró un ión molecular m/z 235 correspondiente a un incremento de masa de 16 unidades respecto a la bencilquinolina (**117**). Presenta además, el fragmento característico de bencilquinolinas y bencilisoquinolinas, m/z 218. El espectro de RMN- ^1H mostró que la hidroxilación se había llevado a cabo en el anillo bencénico.

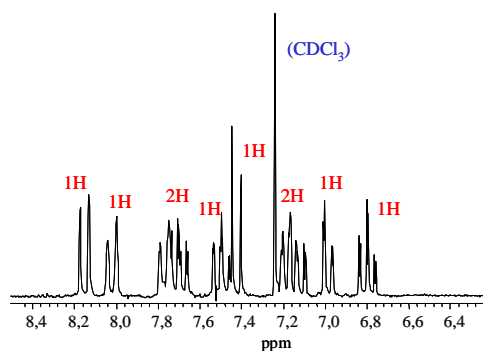
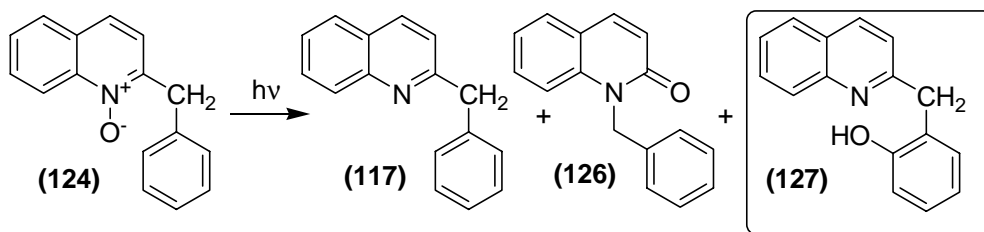


Figura 108. Ampliación del espectro RMN- ^1H del producto de hidroxilación (**127**).

Los protones correspondientes a este anillo presentaron una multiplicidad característica de un anillo disustituido en orto similar al mostrado para (**69**), producto de hidroxilación del *N*-óxido (**41**).



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento transposición (%)	Rendimiento hidroxilación (%)	Conversión (%)
10 min	12	10	26	92
		1:2,2		

Los productos obtenidos de la irradiación de (**124**) muestran dos resultados destacados:

1. la formación de carbostirilo
2. la formación del producto de hidroxilación en el anillo dador.

Como se comentó en la introducción, la formación de carbostirilo se produce en disolventes polares y próticos. En el caso de la irradiación de **(124)** la presencia de ácido aumenta la polaridad del medio y provoca que la formación de carbostirilo, obtenido de la transposición del oxígeno de la función *N*-óxido.

La protonación del oxígeno de la función *N*-óxido inhibe la reacción de transposición por lo que la evidencia de carbostirilo en el crudo de irradiación viene a indicar que el *N*-óxido **(124)** no se encuentra protonado de forma efectiva (figura 109). La excitación de la quinolina completamente protonada llevaría consigo el proceso de transferencia electrónica y la consiguiente hidroxilación del anillo dador. Al mismo tiempo, la excitación de la quinolina no protonada al estado S_1 provocaría la transposición del oxígeno con la formación de carbostirilo. El equilibrio protónico en el estado excitado afectaría al número de moléculas protonadas. A su vez las velocidades de formación de **(126)** y **(127)** afectarían a dicho equilibrio en el estado excitado. No obstante el equilibrio se desplazaría debido a que estas especies se consumen, ya sea tanto por que sufren transformación química o vuelven al estado fundamental a través de unos procesos de desactivación.

En ningún caso de los estudiados anteriormente de *N*-óxidos de isoquinolina se aisló isocarbostirilo (isómero isoquinolínico de carbostirilo). Esta diferencia de reactividad debe ser achacada a la diferencia señalada de pK_a de ambos *N*-óxidos.

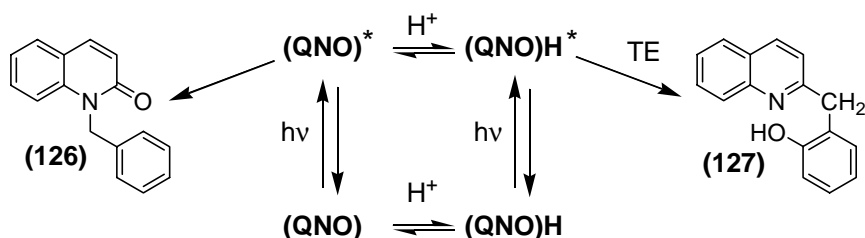
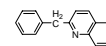


Figura 109. Reactividad de **(124)** en CH_2Cl_2 , TFA 0,1 M.



La formación, a su vez del producto de hidroxilación, viene a recalcar la idea ya comentada de que el proceso de hidroxilación es un proceso diferente a la transposición de oxígeno y desoxigenación y debe su importancia al hecho de la necesidad de la participación de otro componente, el componente dador, de la molécula para producirse. Esto quiere decir que las conclusiones derivadas del estudio de la fotoquímica de los sistemas A⁺-E-D basados en isoquinolina es aplicable a quinolina.

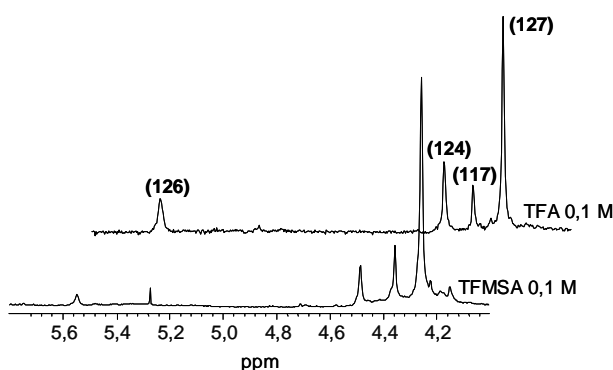


Figura 110. Comparación de los espectros de RMN-¹H del crudo de irradiación de **(117)** realizados en TFA y TFMSA 0,1 M.

Debido a que el problema de la formación de carbostirilo radica en diferencia de pK_a es posible paliarlo utilizando otro ácido cuyo pK_a sea lo suficientemente bajo para protonar el *N*-óxido de quinolina. Este ácido puede ser el ácido trifluorometansulfónico (TFMSA). Este ácido es uno de los ácidos más fuertes conocidos y se encuentra completamente ionizado en disolventes muy poco básicos.¹⁰⁹ Es de esperar que el *N*-óxido quinolina en presencia de TFMSA se encuentre totalmente ionizado.

Dadas las propiedades fotofísicas mostradas por los sistemas A⁺-E-D quinolínicos diferentes de los isoquinolínicos, se estudió la fotoquímica del *N*-óxido **(124)** además de en CH₂Cl₂, 0,1 M TFA, en CH₂Cl₂, 0,1 M TFMSA. La irradiación de

¹⁰⁹ M. M. Kreevoy, K.-C Chang, "Ultraviolet spectra and structure of complexes of pyridine 1-oxide and oxygen acids" *J. Phys. Chem.*, **1976**, *80*, 259-261.

(124) en estas condiciones proporcionó una distribución diferente de productos, los valores de los rendimientos calculados se muestran en la tabla 26.

Tabla 26. Rendimientos obtenidos en CH₂Cl₂ y 0,1 M TFMSA

	Desoxigenación (117)	Transposición (126)	Hidroxilación (127)
TFMSA 0,1 M	4	3	54

El uso de TFMSA, figura 111, reduce la formación de carbostirilo aunque persiste como producto de la irradiación. La cantidad de bencilquinolina formada también varía de un ácido a otro lo que vuelve a indicar que el proceso de desoxigenación se ve afectado igualmente. El producto de hidroxilación (127) ve aumentado su valor lo que viene a indicar la inhibición del camino de reacción de transposición. La reacción revierte en una mayor eficacia del proceso de transferencia electrónica.

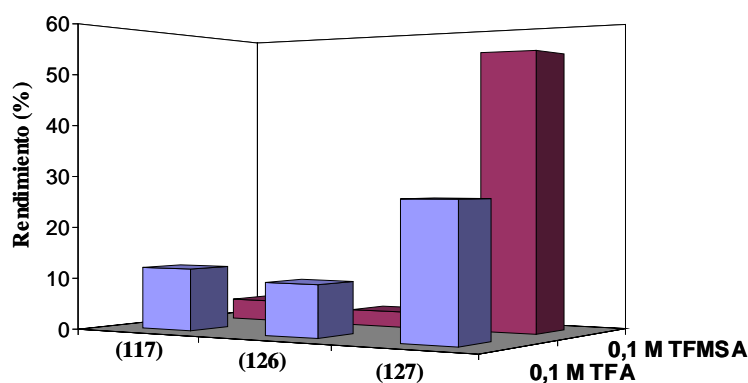
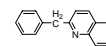


Figura 111. Comparación de rendimientos de los productos de irradiación de (124) en CH₂Cl₂ 0,1 M TFA y TFMSA

A la vista de los resultados anteriores, se llevó a cabo la irradiación de (125) en presencia de ácido 0,1 M TFA y TFMSA.



La irradiación con 0,1 M TFA permitió obtener varios productos. El examen del crudo de irradiación por CG-EM reflejó la formación de la bencilquinolina correspondiente (**119**) y de varios productos cuyo ión molecular coincidía con el producto de partida. La separación de los productos por cromatografía proporcionó, además de la bencilquinolina, un primer producto a $R_f = 0,50$ (AcOEt:Hex; 2:8) y un segundo producto, a $R_f = 0,38$.

El primer producto mostró un ión molecular m/z 265 correspondiente a un incremento de masa de 16 unidades respecto a la bencilquinolina (**121**) por lo que se presentó como un posible producto de hidroxilación. El espectro de RMN- ^1H mostró un espectro que mantenía la simetría en las señales de los protones bencénicos por lo que se deduce que la hidroxilación no se había dado en el anillo dador. Sí se observó que la señal correspondiente al puente metilénico aparecía a campo más bajo de lo normal ($\delta = 5,81$ ppm) e integraba por tan solo un protón. Según estos datos la hidroxilación se había dado en el puente metilénico.¹⁰⁵

El segundo producto aislado resultó ser claramente el producto de hidroxilación en el anillo dador.

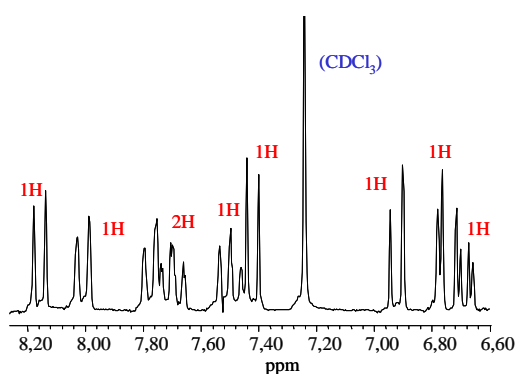
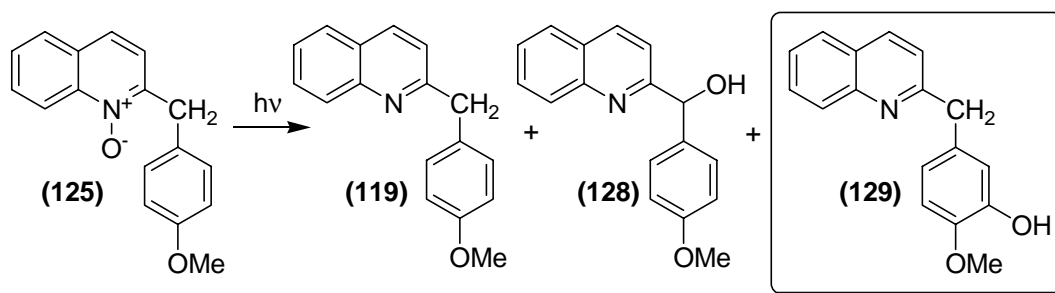


Figura 112. Ampliación del segundo producto de irradiación (**129**) en CH_2Cl_2 0,1 M TFA.

Los protones correspondientes al anillo bencénico presentaron una multiplicidad característica de un anillo trisustituido (un singlete y dos dobletes). Comparándolo con el espectro obtenido para su homólogo isoquinolínico (**70**) se puede deducir que la estructura del producto de hidroxilación es (**129**).



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento hidroxilación (%)		Conversión (%)
10 min	41	20		93
		(128)	(129)	
		8	12	
1 : 0,5				

La irradiación de (**125**) en 0,1 M TFMSA modificó la distribución de productos. No se aisló del crudo de irradiación el compuesto (**128**) así como productos que podrían proceder de la oxidación del mismo.

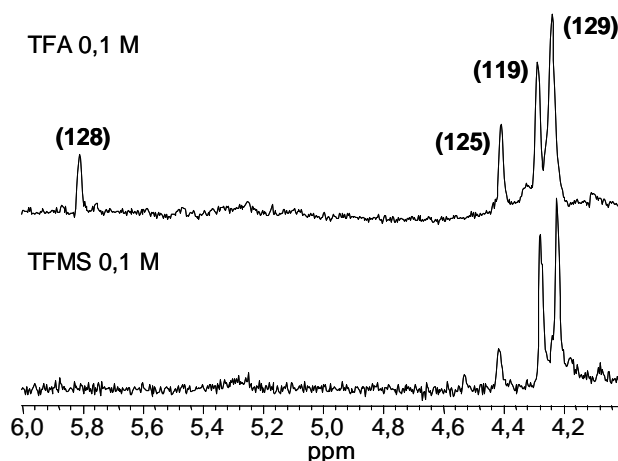
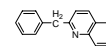


Figura 113. Comparación de los espectros RMN-¹H de los crudos de la irradiación **(125)** en 0,1 M TFA y TFMSA.

El rendimiento obtenido para **(129)** aumentó como ya ocurrió con el *N*-óxido **(124)**.

Tabla 27. Rendimientos obtenidos en CH₂Cl₂ y 0,1 M TFMSA.

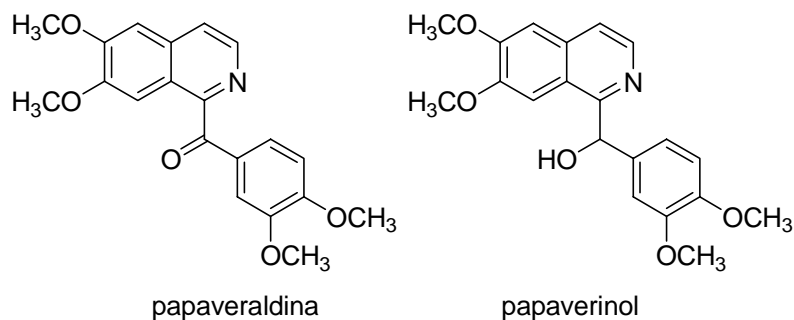
	Desoxigenación		Hidroxilación
	(119)	(128)	(129)
TFMSA 0,1 M	33	0	43

La no presencia de carbostirilo en 0,1 M TFA viene a indicar que además de que el problema resida en la protonación eficaz sino en el proceso de transferencia electrónica en sí. En el caso de **(125)** la transferencia electrónica está más favorecida como indica el espectro de fluorescencia por la disminución del potencial de reducción del anillo dador.

La introducción de hidroxilo en el puente no se ha observado en los casos de los *N*-óxidos derivados de isoquinolina. Este tipo de producto, además del caso citado de la irradiación de *N*-óxido 2-bencilpiridina³² se ha observado en la irradiación del *N*-óxido 2-metilpiridina.¹¹⁰ La exposición de papaverina a la luz solar en disolución de CHCl₃

¹¹⁰ G. G. Spence, E. C. Taylor, O. Buchardt, "The photochemical reactions of azoxy compounds, nitrones and aromatic amine *N*-oxides", *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 231-265.

provoca la oxidación a papaveraldina y papaverinol.¹¹¹ En este caso la hidroxilación se debe claramente a la presencia de oxígeno.

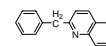


El hecho de que no se observe la formación del producto de hidroxilación en el puente metilénico en medio TFMS indica, así como en el caso de isoquinolina TFA, que este proceso no está relacionado con el proceso de hidroxilación. El aumento simultáneo del producto de hidroxilación viene a recalcar esta afirmación.

La irradiación de los *N*-óxidos (**124**) y (**125**) muestra la estrecha relación que los une con los *N*-óxidos isoquinolínicos. La similitud entre *N*-óxidos de quinolina e isoquinolinas²⁰ se traduce en un comportamiento fotoquímico homólogo cuando éstos se encuentran en sistemas A⁺-E-D.

La presencia de ácido TFA en el medio de reacción inhibe en parte la transposición del oxígeno de la función *N*-óxido (el rendimiento de transposición en el *N*-óxido (**124**) es 10%, con una relación 1:1,2 respecto al producto de hidroxilación). En medio TFMSA la cantidad formada de carbostirilo desciende en un 70% aunque continua observándose en el crudo de la reacción. Sin embargo, en el caso de (**125**) no se aprecia formación de carbostirilo y el producto de hidroxilación del puente (**128**) si es posible eliminarlo con el uso de TFMSA. Lo cual nos indica que la transferencia de oxígeno encontrada depende de la protonación del *N*-óxido (disminución del potencial de reducción), al mismo tiempo, el proceso de transferencia electrónica compite de forma paralela. Si este proceso es efectivo, se inhibe la formación de carbostirilo.

¹¹¹ S. P.Singh, V. I. Stenberg, S. S. Parmar, "Photochemistry of Alkaloids", *Chem. Rev.*, **1980**, 80, 269-283.



La hidroxilación se observa en todos los casos, con un valor de 26% para **(124)** y 12% para **(125)**. Estos valores son inferiores a los indicados para los *N*-óxidos de isoquinolina aunque con el uso de TFMSA los valores en el caso de **(124)** son equiparables, no así para **(125)** donde los rendimientos de hidroxilación son más elevados. El proceso de desoxigenación, común en cierta proporción en los *N*-óxidos aromáticos,²⁰ se observa en todos los casos con un rendimiento parejos 12-41%. De nuevo estos valores con comparables con aquellos mostrados para *N*-óxidos de isoquinolina.

El proceso de hidroxilación intermolecular de los sistemas A⁺-E-D donde A es un anillo *N*-óxido de quinolina puede describirse como un proceso radicalario de transferencia de hidroxilo del componente aceptor al componente dador iniciada por transferencia electrónica (figura 114).

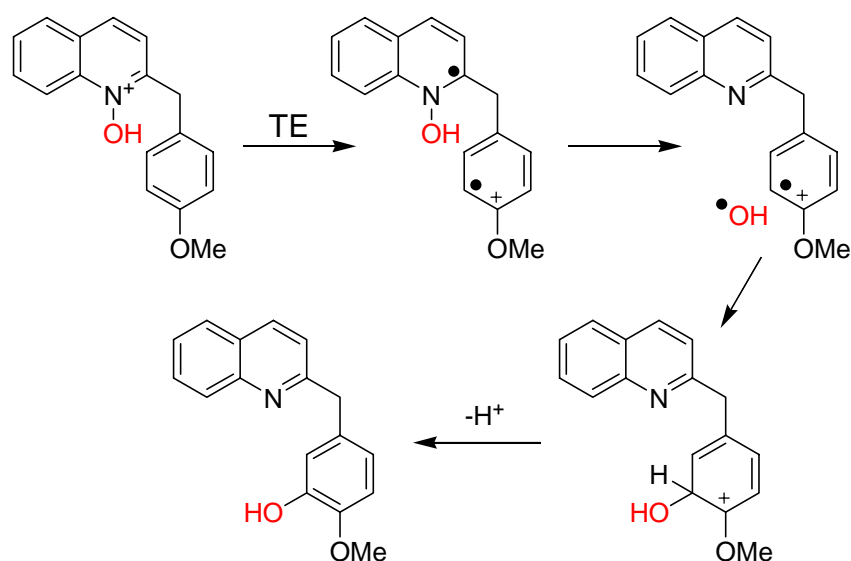


Figura 114. Mecanismo de hidroxilación.

7. Percloratos *N*-metoxi 2-bencilquinolinios

Mientras la reactividad del *N*-óxido de quinolina está muy estudiada,^{21,22} la reactividad fotoquímica del *N*-metoxiquinolinio está poco documentada y la escasa bibliografía encontrada data de la década de los años setenta del siglo pasado.

La irradiación del perclorato de *N*-etoxiquinolinio en metanol mostró un comportamiento inesperado; los productos obtenidos fueron 2 y 4-hidroximetilquinolinas.¹¹²

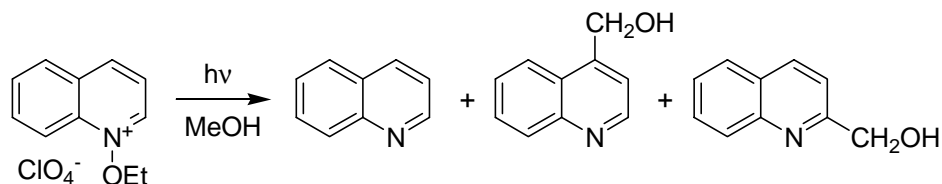
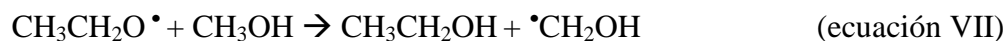
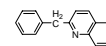


Figura 115. Reactividad del perclorato de *N*-etoxiquinolinio en metanol.

Estos productos vienen a indicar que la irradiación provoca la ruptura homolítica del enlace N⁺-OEt con la consiguiente liberación de radicales etoxilo, los cuales son capaces de capturar un hidrógeno del metanol. Este nuevo radical generado es el que se adiciona a quinolina.

¹¹² M. Hamana, H. Noda, "Photoreaction of *N*-ethoxyquinolinium perchlorate in methanol", *Chem. Pharm. Bull.*, **1969**, *17*, 2633-2634.



Dada la alta reactividad que presentan los radicales etoxilo sufren procesos de descomposición con β -fragmentación⁸⁰ por lo que la captura de hidrógeno puede deberse a radical metilo.



Sin embargo, no se indica la presencia de 2-metilquinolina (quinaldina) o su isómero en posición 4 (lepidina). La irradiación de perclorato de *N*-metoxiquinaldinio y *N*-metoxilepidinio confirmó la implicación del radical metoxilo (figura 116).¹¹³

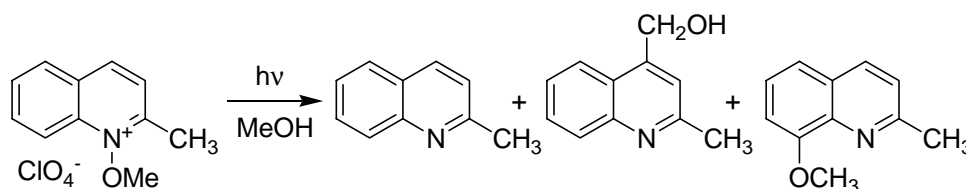


Figura 116. Reactividad de *N*-metoxiquinaldinio en metanol.

Algunos aspectos de la fotoquímica del perclorato de *N*-metoxiquinolinio (**126**) no son conocidos y no hay datos suficientes sobre el efecto del disolvente en este tipo de reacción. Por este motivo decidimos estudiar la fotoquímica del perclorato de *N*-metoxiquinolinio con mayor profundidad. La irradiación de la sal en varios disolventes mostró una gran dependencia de los productos de reacción con el medio (figura 117).

¹¹³ H. Noda, H. Ekimoto, M. Hamana, "Hydroxyalkylation of *N*-alkoxy-quinaldinium and *N*-alkoxy-lepidinium perchlorates", *Heterocycles*, **1976**, 5, 339-345.

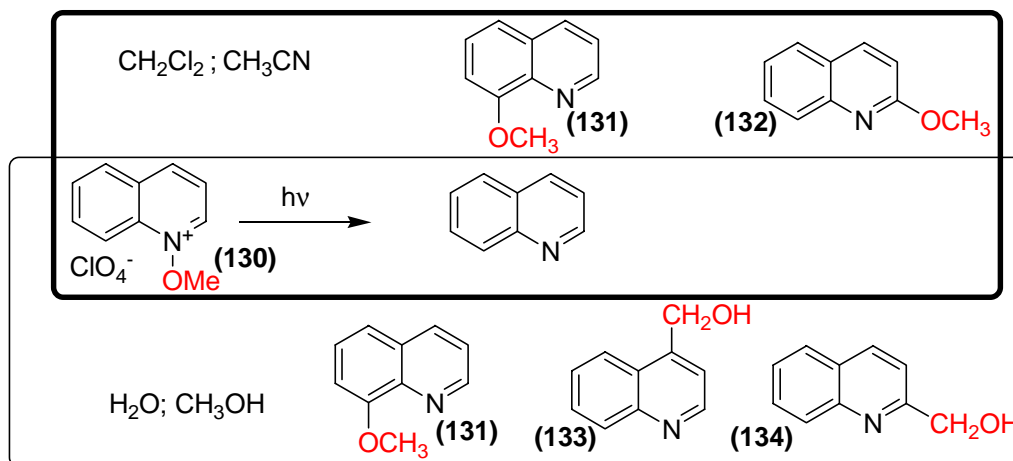


Figura 117. Fotoquímica de (130) en varios disolventes.

En disolvente apróticos, CH₂Cl₂ y CH₃CN, se observa la metoxilación en las posiciones 2 y 8 de quinolina. Mientras en disolvente próticos, CH₃OH y H₂O, se observa además del producto de metoxilación en posición 8, los derivados hidroximetilos en las posiciones 2 y 4 (figura 118). Los rendimientos son uniformes dentro de cada tipo de disolvente como se muestra en la tabla 28.

Tabla 28. Rendimientos de irradiación de (130) en varios disolventes.

CH₂Cl₂	31	15	-	-	38
CH₃CN	36	14	-	-	25
CH₃OH	-	-	28	36	27
H₂O	5	-	15	41	25

A partir de los datos de la tabla, se puede destacar dos hechos: la diferente reactividad mostrada en función del disolventes y la inversión en la distribución de los productos en función de la posición de adición. Esta reactividad de perclorato de *N*-metoxiquinolinio es diferente al *N*-metoxiisquinolinio donde el disolvente no afectaba ni al rendimiento ni al tipo de sustituyente (figura 116).

La reactividad mostrada concuerda con la observada en el caso de *N*-metoxiquinaldinio con la salvedad de que en ésta la posición 2 está ocupada con un sustituyente metilo.

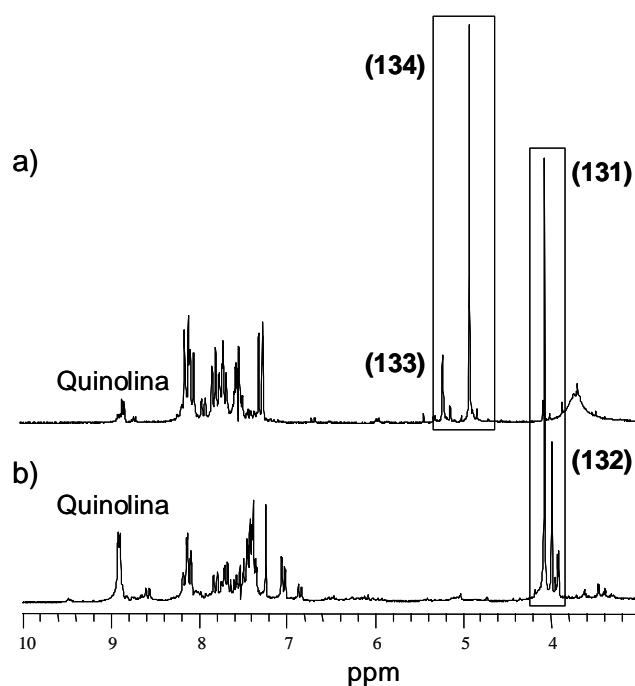
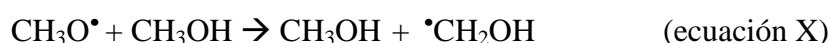


Figura 118. Comparación de los espectros RMN-¹H de los crudos de irradiación de **(130)** en a) MeOH y b) CH₂Cl₂.

La irradiación de **(130)** provoca la ruptura homolítica del enlace N⁺-OCH₃ liberando radicales metoxilo. En el caso de los modelos *N*-metoxiisquinolina, se comentó que el radical metoxilo podía isomerizar a hidroximetil radical y que este proceso era exotérmico. En estos sistemas no se detectó la adición de radical hidroximetilo. Sin embargo, en *N*-metoxiquinolina, **(130)**, si se observa la adición de este radical en medio próticos. En el caso de metanol puede considerarse dos posibles caminos: isomerización y captura de hidrógeno:



Las energías de activación calculadas para ambos caminos de reacción muestran valores para ecuación X, 14,7 kcal mol⁻¹, más favorables que para ecuación IX, 35 kcal mol⁻¹.¹¹⁴ Dado que la irradiación cuando se realiza en agua también proporciona

¹¹⁴ H. Tachikawa, "Reactions-mechanism of the radical isomerization form CH₃O to CH₂OH in frozen methanol – An AB-INITIO MO and RRKM study", *Chem. Phys. Lett.*, **1993**, 212, 27-31.

derivados hidroximetilos indica que no es necesaria la participación del metanol para que se origine la adición de hidroximetilos.

Interesante es la realización de las irradiaciones en disolventes deuterados. Así la fotólisis de **(130)** en CD_3OD , comparándola con la realizada en CH_3OH , muestra un menor número de señales como se aprecia en la figura 119. Esto debe atribuirse al hecho que la reacción X se ha dado con metanol deuterado generándose radicales hidroximetilos deuterados y obteniéndose los productos α -hidroximetilo correspondientes. Esto explicaría el hecho de que no se aprecien en los espectros las señales CH_2OH de **(133)** y **(134)** en el rango 4,6-5,2 ppm del espectro pero sí en la zona a campo bajo, por encima de la señal de cloroformo. A la vista del espectro, la reacción del radical metoxilo con el disolvente se da con un alto rendimiento.

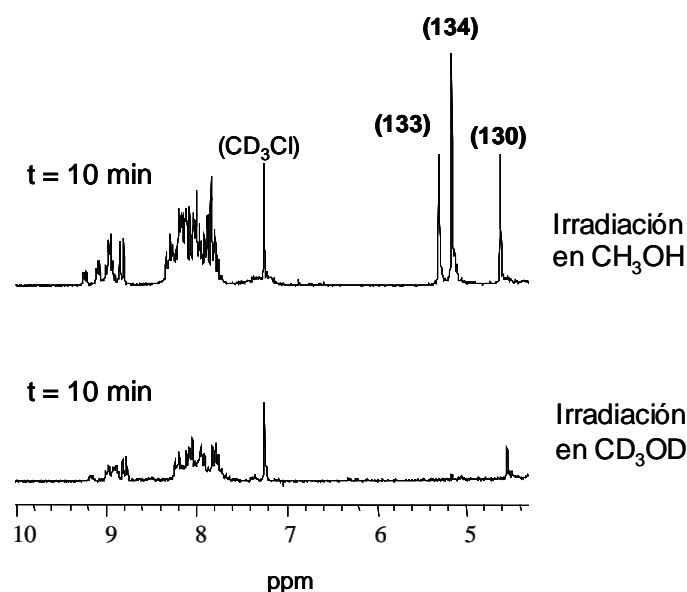


Figura 119. Comparación de los crudos de irradiación en CH_3OH y CD_3OD .

Al mismo tiempo, la irradiación en D_2O (figura 120a) confirma que la formación de los derivados hidroximetilos no implica la interacción con el disolvente como en CD_3OD , puesto que se observan las señales de protón de los compuestos **(133)** y **(134)**. La formación de α -hidroximetil radicales es consecuencia de la transposición del radical metoxilo (ecuación IX).

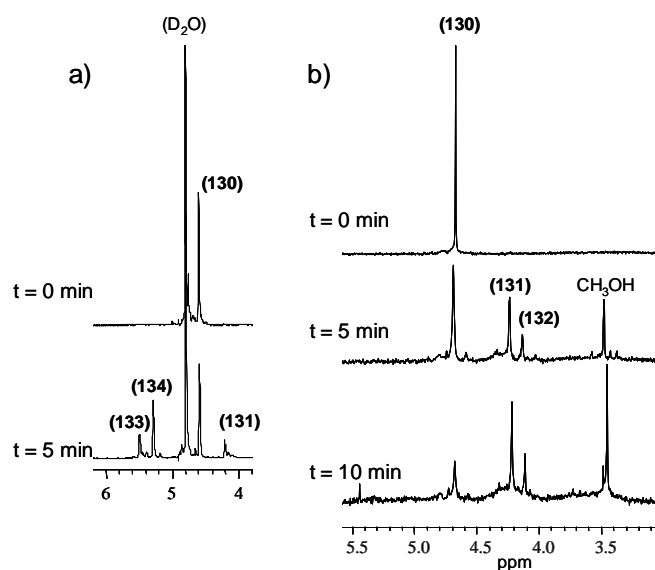
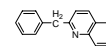


Figura 120. Comparación de los espectros de irradiación a diferentes tiempos en a) D_2O y b) $CDCl_3$.

Cálculos realizados predicen que CH_3O^\bullet es $5,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ más energético que $^\bullet CH_2OH$ con una energía de activación para la isomerización de $36,0 \text{ kcal mol}^{-1}$.¹¹⁵ Al mismo tiempo, estos cálculos muestran que la isomerización concertada es más favorable en $6,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ que el proceso por pasos, es decir, disociación y recombinación posterior. A pesar de la barrera de isomerización, el radical hidroximetilo es más reactivo que su isómero radical metoxilo.¹¹⁶ Estudios sobre el efecto del disolvente en la isomerización muestra el aumento de la polaridad del medio, en concreto en H_2O , la energía de activación sufre un cambio significativo descendiendo el valor esta energía.¹¹⁷

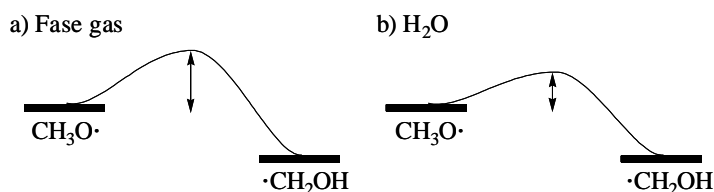


Figura 121. Influencia del disolvente en la energía de activación de la isomerización $CH_3O^\bullet \rightarrow ^\bullet CH_2OH$

¹¹⁵ S. Saebo, L. Radom, H. Schaefer, F. Henry III, "The weakly exothermic rearrangement of methoxy radical (CH_3O) to the hydroxymethyl radical (CH_2OH)", *J. Chem Phys.*, **1983**, *78*, 845-853.

¹¹⁶ V. Artistov, D. Conroy, H. Reisler, "Symmetry and lifetime of the hydroxymethyl radical in the 3p Rydberg state", *Chem. Physics Lett.*, **2000**, *318*, 393-401.

¹¹⁷ H. Tachikawa, S. Lunell, C. Toerkvist, A. Lund, "Theoretical study on solvation effects in chemical reactions: a vibrational coupling model", *Int. J. Quantum Chem.*, **1992**, *43*, 449-461.

Los radicales hidroximetilos pueden obtenerse a partir de la irradiación oxidativa de metanol en presencia de Hg. Dado que el enlace C-H en metanol es más débil que el enlace O-H, se favorece la formación pirolítica de $\bullet\text{CH}_2\text{OH}$ a partir de metanol.⁷⁹ Este radical también sufre reacción de descomposición de la misma forma que el radical metoxilo con una energía de activación menor.¹¹⁸

En el caso de CDCl_3 , la irradiación muestra la formación de los isómeros metoxilos (**131**) y (**132**), así como CH_3OH atribuible a la descomposición del radical metoxilo (figura 120b). La formación de formaldehído, producto de la descomposición, es difícil de apreciar durante la realización del experimento.

Al mismo tiempo puede plantearse un mecanismo alternativo en el cual la especie capaz de capturar hidrógenos es el catión radical quinolinio formado durante la ruptura homolítica del enlace N^+-OCH_3 .

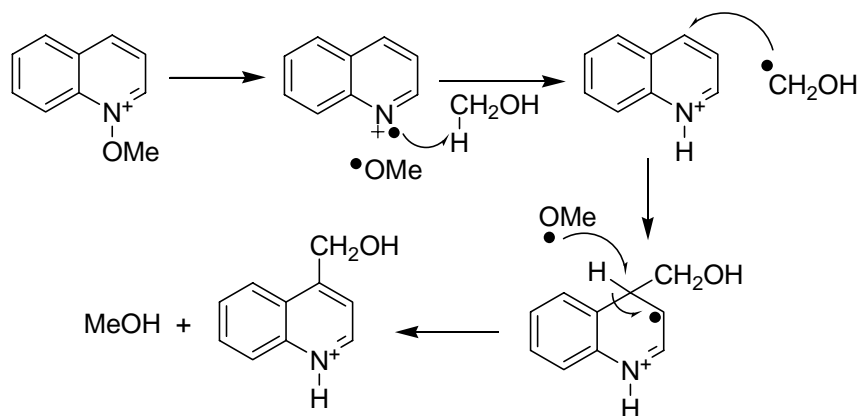


Figura 122. Mecanismo alternativo de formación de los productos (**133**) y (**134**).

Según el mecanismo propuesto la adición de radical α -hidroximetilo se realizaría sobre la quinolina protonada. Este tipo de reacciones radicalarias ya ha sido comentado en la introducción del capítulo. Aunque no hay que descartar ninguno de los dos mecanismos descritos.

¹¹⁸ L. Feng, X. Huang, H. Reisler, "Photodissociative spectroscopy of the hydroxymethyl radical (CH_2OH) in the 3s and 3px states", *J. Chem. Phys.*, **2002**, *117*, 4820-4824.

La irradiación de **(130)** usando como medio de reacción otros alcoholes muestra un comportamiento análogo al presentado con metanol con adición de moléculas de disolvente. Se llevó a cabo la irradiación en etanol y 2-propanol. En el caso de etanol se obtuvieron los derivados **(135)** y **(136)** correspondientes a la adición de 2-hidroxietilo (racémicos) además de quinolina.

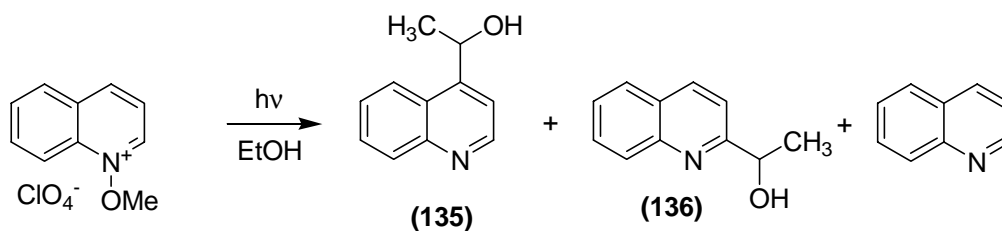
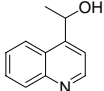
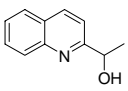



Tabla 29. Rendimientos de irradiación de **(130)** en EtOH

			
Rendimiento (%)	9	19	60

En el caso de 2-propanol, la reacción solo llevó a la formación de quinolina, y no se observó la formación de derivados hidroxilados. En estas reacciones, el mecanismo parece ser la captura, por parte del radical metoxilo, de hidrógenos en posición α al oxígeno (figura 123) y la posterior adición en posiciones 2 y 4.

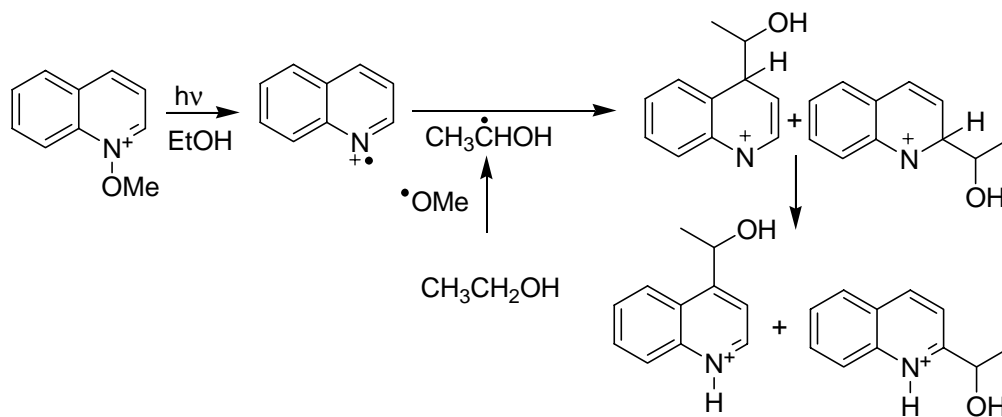


Figura 123. Mecanismo de adición de etanol.

El mecanismo propuesto para la adición de EtOH muestra que en el caso del uso de MeOH como disolvente, el mecanismo de captura de hidrógeno del disolvente también puede darse. El radical $\text{CH}_3(\text{CH}^\bullet)\text{OH}$ presenta los mismos caminos de reacción que el radical metoxilo con la acentuación de la reacción de descomposición.⁸⁰

Es conocido que los radicales alcoxi son capaces de capturar hidrógeno. Cuando los alcoxi radicales son generados en presencia de una molécula que posee un enlace hidrógeno débil entonces puede éstos pueden ser abstraído. Hay que tener en cuenta tres factores que contribuyen la velocidad de la reacción:

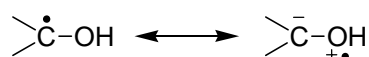
- 1) factores energéticos. Este depende de la fuerza X-H que debe ser disociado y la energía de formación RO-H.
- 2) factores estéricos. La accesibilidad del átomo de hidrógeno en la molécula dadora debe influir en la energía de activación
- 3) factores de repulsión. Sustituyentes en el compuesto dador puede repeler la aproximación de los radicales alcoxilos.

Las reacciones de captura de hidrógeno refleja la estabilidad de los alcoxi radicales. Los radicales metoxilo dan altas tasas de formación de alcohol tanto en fase gaseosa como en disolución, en contraste con *tert*-butoxi radical que descompone rápidamente a temperatura ambiente. En fase gas los metoxi radicales abstraen hidrógeno de ciclohexeno. Los metoxi radicales generados por pirólisis de peróxido de dimetilo son capaces de capturar hidrógenos de metanol y formaldehído, la diferencia de energía de activación para estas dos reacciones son 3 kcal mol^{-1} .

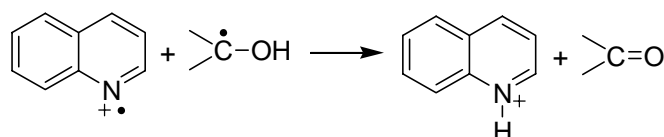
Tabla 30. Comparación de rendimientos de hidroxialquilación.

Radical	E_0 (V)	pKa	Rendimiento hidroxialquilación
$(\cdot\text{C})\text{H}_2\text{OH}$	-0,98	10,7	64
$\text{CH}_3(\cdot\text{C})\text{HOH}$	-1,18	11,5	28
$(\text{CH}_3)_2(\cdot\text{C})\text{OH}$	-1,30	12,03	0

Los radicales α -hidroxílicos tienen un particular carácter altamente nucleófilo como indican sus potenciales redox (tabla 30).¹¹⁹ Estas propiedades características son el resultado de la distribución de la densidad electrónica que puede ser describe con las estructuras resonantes:



El alto carácter nucleófilo permite una rápida oxidación de los radicales α -hidroxialquilo mediante una gran variedad de oxidantes, incluido la base heteroaromática, especialmente con los radicales *tert*- α -hidroxialquilo.

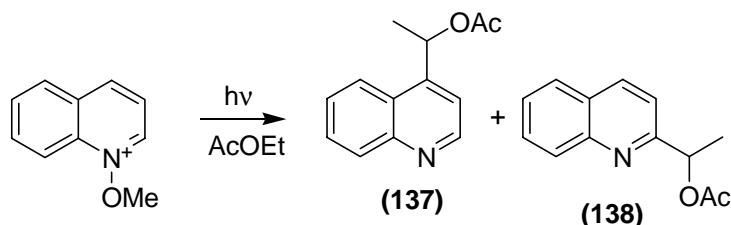


Las reacciones de α -hidroxialquilación homolítica de bases heteroaromáticas protonadas iniciadas por la captura de hidrógeno de alcoholes con radicales de oxígeno (H_2O_2 , $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$, *t*-BuOOH, perésteres, etc.) viene recogida en la bibliografía.¹²⁰ Se obtienen buenos resultados con metanol, escasos con etanol y no se observa sustitución con 2-propanol. Estos resultados son similares a los mostrados con *N*-metoxiquinolinio.

¹¹⁹ A. Citterio, A. Gentile, F. Minisci, M. Serravalle, S. Ventura, “ α -hydroxyalkylation of heteroaromatic bases by alcohols and hydroxylamine-O-sulphonic acid”, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 617-620.

¹²⁰ W. Buratti, G. P. Gardini, F. Minisci, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinunno, “Nucleophilic character of alkyl radicals V. Selective homolytic oxyalkylation of heteroaromatic bases”, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3655-3668.

Cuando la irradiación de **(130)** se lleva a cabo en presencia de acetato de etilo (mezcla AcOEt/CH₃CN, 5:1 debido a la solubilidad de la sal) proporciona los isómeros **(137)** y **(138)**. El mecanismo de adición puede interpretarse de la misma forma: captura de hidrógeno seguida de acoplamiento de radicales. En este caso, el acetato de etilo posee dos hidrógenos susceptibles de ser abstraídos, los protones CH₃- del acetato y los hidrógenos en α al oxígeno del alcohol esterificado. Los valores de energía de disociación de enlace (DBE) son similares, 95,4 y 94,6 kcal mol⁻¹ respectivamente.¹²¹ Sin embargo, la cercanía del heteroátomo provoca que el radical en α al oxígeno de la función alcohol sea más nucleófilo observándose los productos de adición por esta posición.⁹⁸



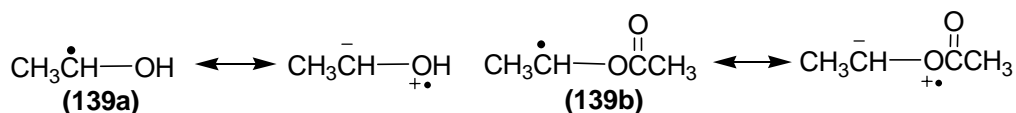
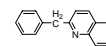
Los rendimientos obtenidos para esta reacción son mayores a los obtenidos con EtOH (tabla 31).

Tabla 31. Rendimientos de **(130)** en mezcla AcOEt/CH₃CN.

Rendimiento	31	33	9	16

La diferencia puede atribuirse no tanto a la diferencia de estabilidad de los radicales formados, estando menos estabilizado el radical **(139b)** debido a la presencia del sustituyente acilo unido al oxígeno, como a las reacciones paralelas (isomerización, desproporción, descomposición) accesible desde **(139a)** y no desde **(139b)**.

¹²¹ Yu Kan Luo, "Handbook of Bond Dissociation energies in Organic Compounds", CRC Press, USA, 2003.



Según lo visto anteriormente, la irradiación de **(130)** permite la adición de moléculas de disolvente si posee hidrógenos susceptibles de ser abstraídos.

El uso de DMF como disolvente presenta dos tipos de enlaces C-H, y ambos están involucrados en procesos de captura de hidrógeno. Ambos tienen carácter nucleófilo pero el efecto polar del nitrógeno en posición α es opuesto en los dos radicales. Así, los α -alcoxi y los α -*N*-amido radicales HO-C \cdot y CO-N-C \cdot son más nucleófilos que los correspondientes radicales alquilo, tanto el oxígeno como el nitrógeno tienen un efecto estabilizador (figura 124).¹²²

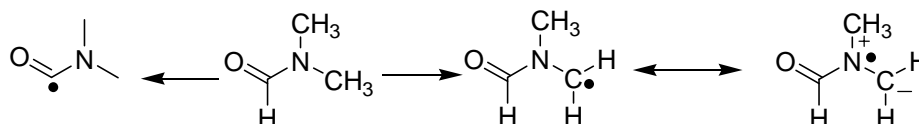


Figura 124.

Los radicales acilo son nucleófilos, y la estabilidad del mismo viene dado por la posibilidad de generar el catión acilo (figura 125a) y por las estructuras resonantes que presenta (figura 125b). Las contribuciones de los heteroátomos vecinos ya sean en las estructuras tipo RO(\cdot C)O o R₂N(\cdot C)O no son importantes dado que no permiten estructuras resonantes, y sólo intervienen los efectos inductivos de los nitrógenos y oxígenos.

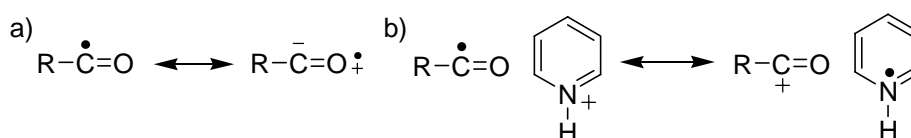
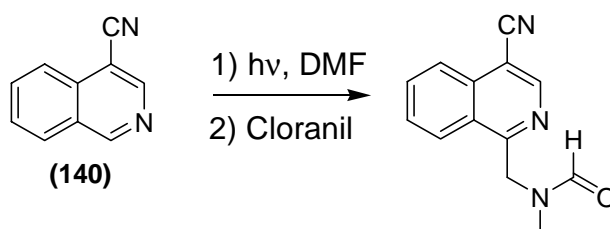


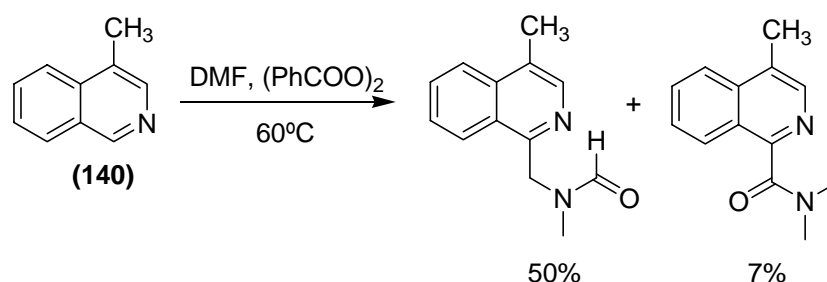
Figura 125. Estabilización del radical acilo.

¹²² A. Citterio, A. Gentile, F. Minisci, M. Serravalle, S. Ventura, "Polar effects in free radical reactions. Carbomoylation and α -*N*-amidoalkylation of heteroaromatic bases by amides and hydroxylamine-O-sulfonic acid", *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3364-3367.

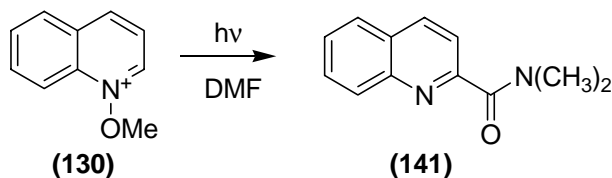
La adición de DMF es posible observarla en la irradiación de quinolina e isoquinolina. Cuando se hace reaccionar 4-cianoisoquinolina con DMF se obtiene un 15% de adición del radical α -amino.⁹⁸ En este caso no se indica la existencia del producto de adición de radical acilo como ocurre en el caso de **(130)**.



En el caso de uso de una fuente de radicales como peróxido de benzoilo se observa la formación de los dos productos posibles con una relación 1:7.¹²²



La irradiación de **(130)** en DMF proporcionó un producto mayoritario **(137)** que correspondió al derivado 2-carboxiamida con un 62 % de rendimiento. En el crudo de irradiación se observó la formación de otros productos minoritarios, los cuales no pudieron ser aislados y caracterizados.



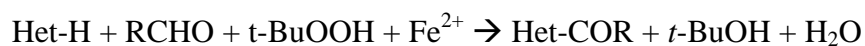
Dado que la irradiación de **(130)** permite la formación y adición de radicales acilo, la presencia de aldehídos en el medio de reacción debe permitir la adición de los mismos al anillo de quinolina. Por ello se irradió **(130)** en presencia de benzaldehído y

4-metoxibenzaldehído en relación molar 1:10 usando CH₃CN como disolvente. En ambos casos se obtuvo la adición de radical acilo en las posiciones 2 y 4 (tabla 32). Estos productos pueden ser usados como intermedios en la síntesis de bencilquinolinas como se comentó en el apartado de síntesis.

Tabla 32. Rendimientos de irradiación de (130) en presencia de aldehído.

	adición en 2	adición en 4
Benzaldehído	<p>(123)</p> <p>47</p>	<p>(142)</p> <p>18</p>
4-metoxibenzaldehído	<p>(143)</p> <p>42</p>	<p>(144)</p> <p>15</p>

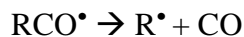
Cuando esta reacción se ha llevado a cabo térmicamente, mediante uso de iniciadores radicalarios se ha encontrado el problema de la poliadición restando eficacia a la reacción.¹²³ De esta forma cuando en la molécula se encuentran varias posiciones de alta reactividad nucleofílica (posiciones α y γ) se dan con predominancia las poliadiciones y es difícil detener la reacción en la etapa de monoadicción. La generación de radicales se llevaban a cabo mediante sistemas redox, *t*-BuOOH/Fe²⁺ o AgNO₄/NH₄S₄O₈.



La diferente solubilidad de reactivos y productos de partida hace necesaria el uso de disoluciones bifásicas, H₂O/CH₂Cl₂ o mezclas agua y ácido acético, debido a la baja

¹²³ F. Fontana, F. Minisci, M. C. N. Barbosa, E. Vismara, "Homolytic acylation of protonated pyridines and pyrazines with α -keto acids: the problem of monoacylation", *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2866-2869.

solubilidad de los aldehídos en el primero. Otro problema que presenta esta reacción es la competencia de la reacción de descarbonilación con la sustitución de anillos heteroaromáticos durante la generación de radicales acilo:



La irradiación de **(130)** provoca la generación de radicales metoxilo, los cuales en disolventes apróticos provocan la metoxilación del anillo de quinolina. Puede plantearse la cuestión de metoxilación de bases aromáticas en reacciones intermoleculares. Se estudio la presencia de benceno, tolueno, anisol, y 4-metoxitolueno. La irradiación de **(130)** en presencia de un exceso de estas moléculas no mostró la presencia de productos cuya masa molecular indicara la formación de los productos de metoxilación intermolecular.

La irradiación de **(130)** en presencia de 4-metilanisol usando metanol como disolvente, proporcionó además de los productos de irradiación en metanol, dos nuevos productos, 2 y 4-feniletilquinolina **(145)** y **(146)**.

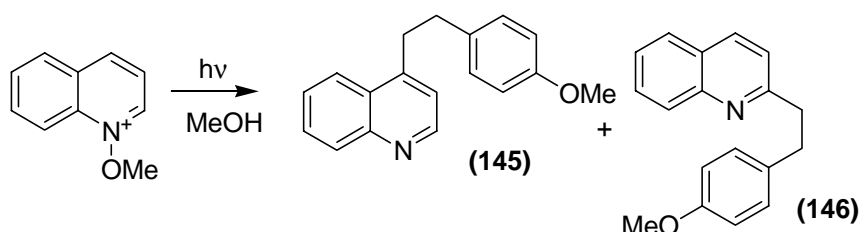


Tabla 33. Rendimientos de irradiación de **(130)** en presencia de 4-metianisol en diferentes disolventes.

	quinolina	(134)	(145)	(146)
MeOH	7	62	7	14
CH ₂ Cl ₂	38	-	-	-

4-Metilanisol posee hidrógenos que son susceptibles de ser abstraídos. La formación de radicales bencílicos se confirma por la aparición de dímero, bibencilos. El hecho observado de la inhibición de la reacción en CH₂Cl₂ viene a indicar que la reacción se inicia con la formación de hidroximetilos **(133)** y **(134)**. A su vez la formación de derivados feniletilos pueden darse en dos pasos: la formación de derivados

hidroximetilos seguido de transferencia electrónica y acoplamiento radicalario (figura 126).

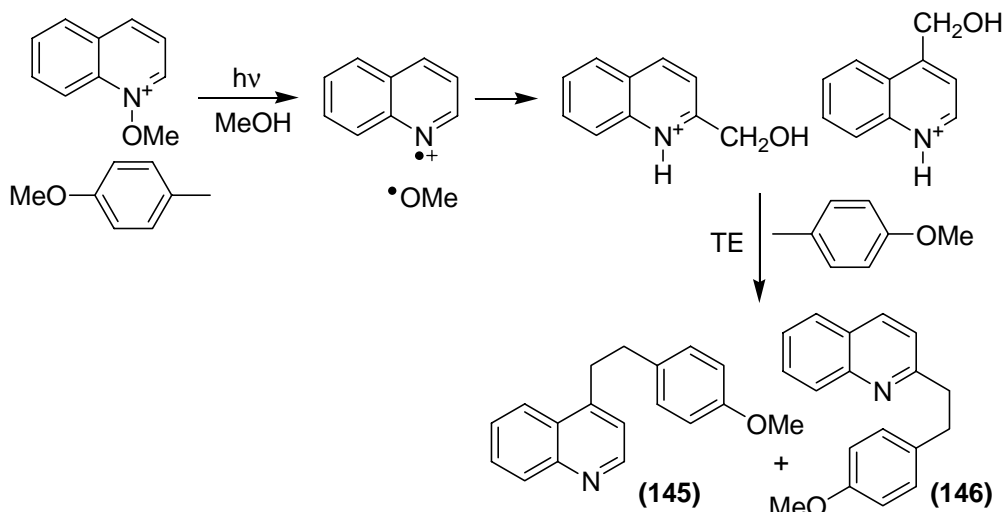


Figura 126. Mecanismo de reacción de (130) en presencia de 4-metilanol.

Este mecanismo se puede comprobar haciendo reaccionar el compuesto intermedio (134) en la reacción. Se sintetizó el compuesto 2-hidroximetilquinolina a partir del tratamiento de *N*-óxido de quinaldina con Ac_2O y la posterior hidrólisis.¹²⁴

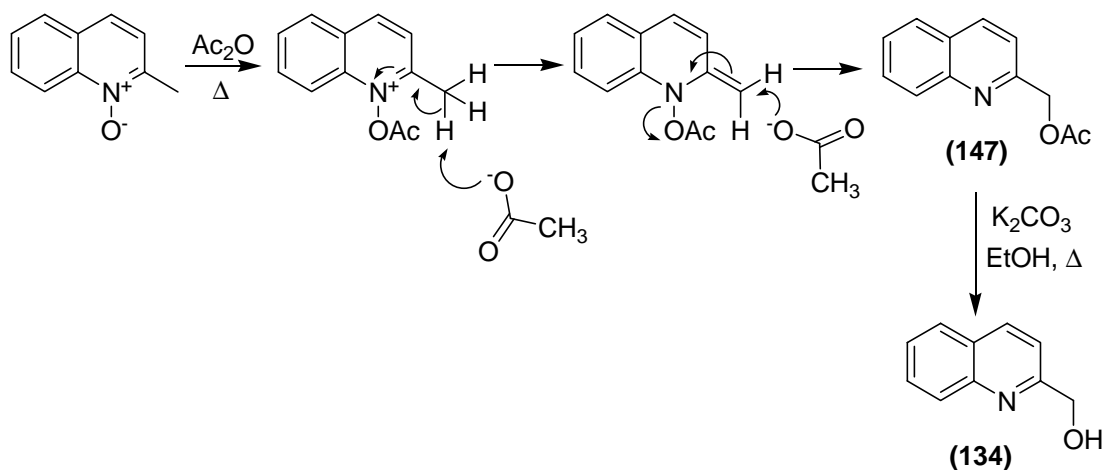


Figura 127. Mecanismo de síntesis de (147) y (134).

¹²⁴ G. R. Newkome, C. R. Marston, "Nicotinic acid lariat ethers: syntheses, complexation, and reduction", *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4238-4245.

Una vez sintetizado el compuesto (**134**) se irradió en presencia de 4-metilanisol en metanol. Se comprobó la presencia de (**146**) en el crudo de reacción así como el producto esperado de dimerización. Sin embargo, la cantidad formada del producto era mínima. En el proceso de reacción de (**130**) se libera protones al medio de reacción que son atrapados por las bases aromáticas, este hecho se aprecia en el espectro RMN del crudo donde las señales aromáticas de los derivados de quinolina están desplazados a campo bajo. Es posible suponer que la presencia de ácido influya en la reacción como se ha puesto de manifiesto en el mecanismo descrito (figura 126). Por ello se realizó la reacción en distintas concentraciones de ácido TFA mostrando una relación entre ácido y formación de producto.

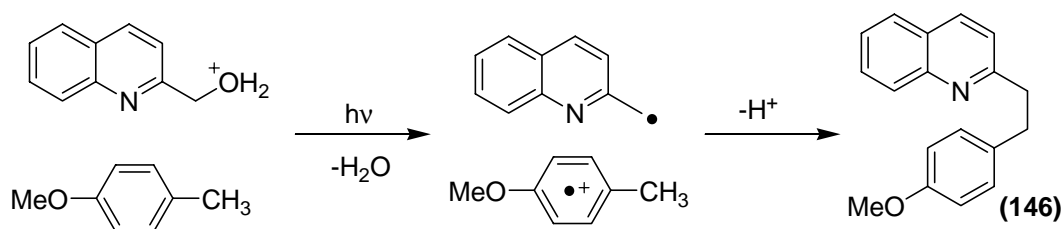


Figura 128. Mecanismo de irradiación de (**134**) en presencia de 4-metilanisol

La presencia de protón en el medio puede influir en dos sentidos, ya sea protonando la base aromática disminuyendo su potencial de reducción o bien protonando el sustituyente hidroxilo haciéndolo mejor grupo saliente. Este último factor a tener en cuenta puede ser estudiado en (**147**), el cual posee el sustituyente hidroxilo transformado en un grupo -OAc, buen grupo saliente dada la estabilidad del anión formado. En la tabla 34 puede compararse los rendimientos de formación de 2-feniletiquinolona en los diferentes métodos de obtención.

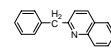

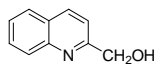
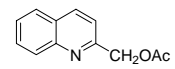
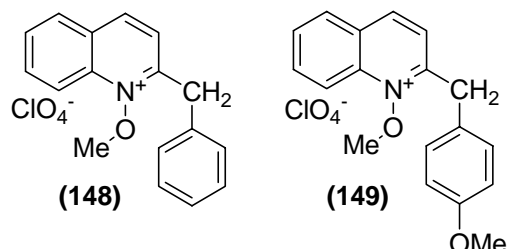


Tabla 34. Formación de **(146)** a partir de diferentes productos de partida y en función de la concentración añadida de ácido.

						
TFA [M]	0	0	0,001	0,01 M	0,1 M	0,1 M
Rendimiento (146)	14	0	6	12	35	46

Dados los resultados obtenidos para la reacción de hidroxilación en sistemas con anillos de quinolina, se extendió la reactividad a metoxilaciones intermoleculares.



7.1 SÍNTESIS

Para ello se sintetizaron los correspondientes *N*-metoxiquinolinios (**148**) y (**149**) según el método descrito para los derivados isoquinolínicos.

7.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS

Los problemas mencionados anteriormente relacionados con la protonación efectivas de los *N*-óxidos de quinolina quedan resueltos con los *N*-metoxilos (**148**) y (**149**) debido a la unión irreversible O-CH₃. No obstante también deben reflejar las diferencias mostradas entre los *N*-óxidos y *N*-metoxilos de isoquinolina.

7.2.1 Absorción electrónica.

Los *N*-metoxilos presentan un espectro de absorción electrónica muy similar al *N*-óxido protonado en TFA 0,1 M con máximo a 326 nm (tabla 35).

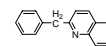


Tabla 35. Máximos de absorción de los *N*-metoxilos **(148)** y **(149)** en CH₂Cl₂.

	(148)	(149)
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	326	326
ϵ ($10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	114,2	104,8

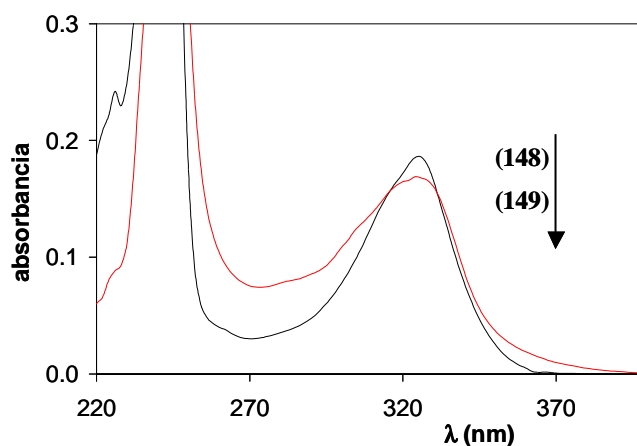


Figura 129. Comparación de los espectros de absorción de **(148)** y **(149)**.

La comparación del decaimiento de la banda con máximo a 326 nm en **(148)** y **(149)**, permite intuir la aparición de la banda de absorción de TC como se observó en la comparación de los espectros de absorción de los *N*-óxidos de isoquinolina.

7.2.2 Espectroscopía de Fluorescencia.

La pequeña diferencia en el espectro de absorción entre *N*-metoxilos y en TFA 0,1 M se ve reflejada en los espectros de emisión.

Tabla 36. Máximos de fluorescencia y rendimientos cuánticos en CH₂Cl₂.

	(148)	(149)
λ_{F} (nm) λ_{exc} 330 nm	400	405
ϕ (10^{-3})	24	8
λ_{F} (nm) λ_{exc} 360 nm	433	470
ϕ (10^{-3})	53	50

Los máximos de fluorescencia, según la tabla 36, son similares a los mostrados para los *N*-óxidos (124) y (125). Los compuestos (148) y (149) presentan la doble emisión característica ésta de los sistemas A-E-D estudiados, independientemente de si A este basado en un anillo quinolínico o isoquinolínico. La excitación a 360 nm provoca la emisión del estado TC cuyo máximo se desplaza $\Delta\lambda = 37$ nm respecto a (148) con la introducción de un metoxilo.

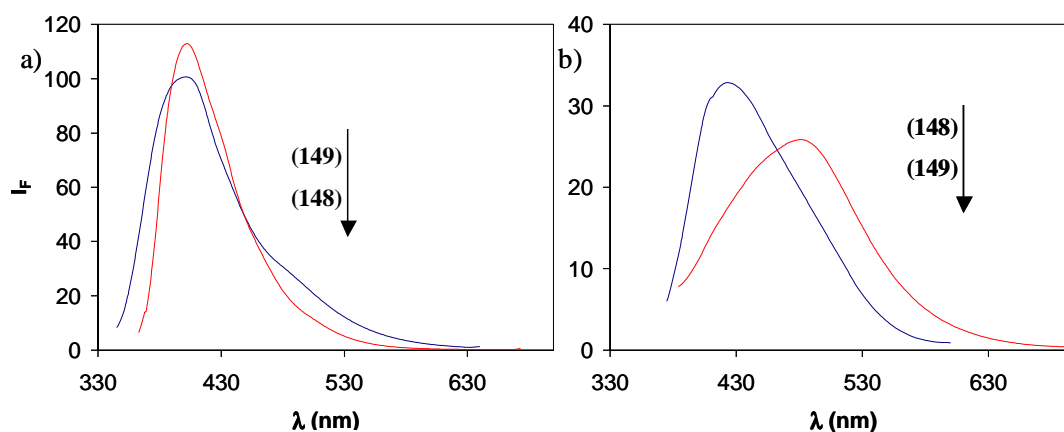


Figura 130. Comparación de los espectros de emisión de fluorescencia a diferente longitud de onda de excitación, a) $\lambda_{exc} = 330$ nm y b) $\lambda_{exc} = 360$ nm.

7.3 REACTIVIDAD FOTOQUÍMICA

Las irradiaciones de los *N*-metoxilos (148) y (149) se llevaron a cabo en CH_2Cl_2 . De manera análoga a las hidroxilaciones, se estudiaron los crudos de irradiación mediante CG-EM y RMN- ^1H . Los productos de irradiación se separaron, las fracciones obtenidas se analizaron y se cuantificaron.

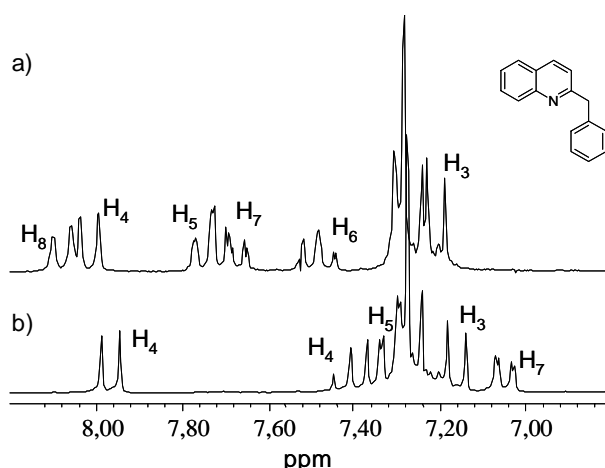
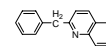
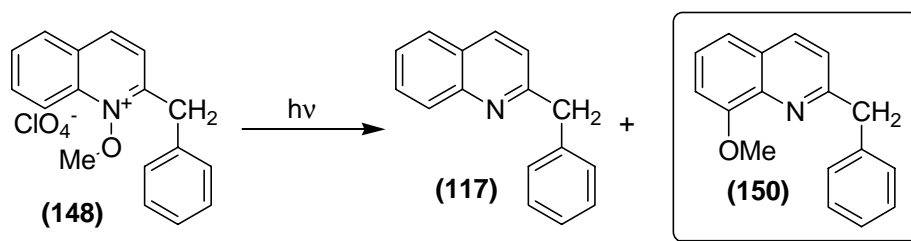
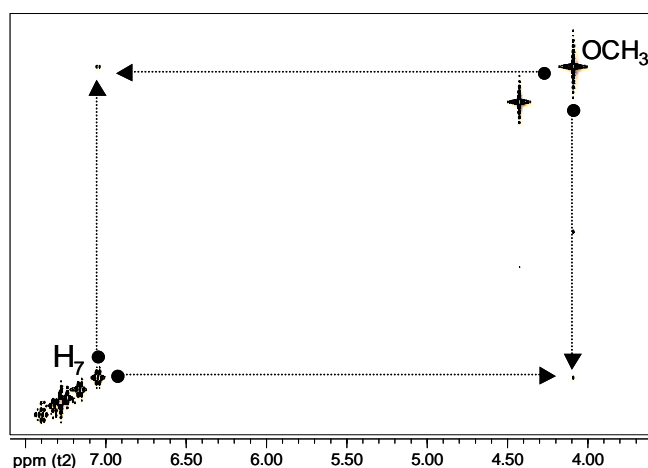


Figura 131. Comparación de los espectros RMN-¹H de a) 2-bencilquinolina (**117**) y b) el producto de irradiación (**150**).

La irradiación de (**148**) proporcionó varios productos. El análisis mediante CG-EM reveló la existencia de un producto cuyo ión molecular correspondía a la introducción de un grupo metoxilo. Al igual que en las irradiaciones de *N*-óxidos, se obtuvo la bencilquinolina correspondiente (**117**) derivado del proceso de desoxigenación. La purificación del crudo de reacción permitió separar el producto presumible de metoxilación. Según lo conocido por los *N*-metoxilos de isoquinolina puede darse la metoxilación en el anillo de quinolina o bien, en el anillo dador.

El producto aislado con $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8), presentó un espectro de RMN-¹H de difícil asignación (figura 131). La señal single a 4,09 ppm y que integra por tres protones confirma la existencia del sustituyente metoxilo. Las señales correspondientes a los protones bencénicos a parecen como un multiplete que integra por cinco protones por lo que parece claro que la metoxilación se había dado en el anillo de quinolina.

Sin embargo, las posibles posiciones de sustitución, 3 y 4 mantenían la multiplicidad esperada, dos dobletes a 7,16 y 7,97 ppm. En el caso de bases heteroaromáticas la mezcla de TFA/CDCl₃ permite una mayor separación entre las señales lo que permite una mejor identificación de las mismas. Sin embargo, en este caso no permitió diferenciar las señales. Se realizó un experimento NOESY buscando la posible existencia de efecto NOE entre los protones del sustituyente -OCH₃ y los protones aromáticos adyacentes.



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento metoxilación (%)	Conversión (%)
4 min	50	45	93
1:0,9			

La irradiación de **(148)** al igual que su homólogo isoquinolina, provoca la metoxilación del anillo isoquinolínico no en las posiciones 3 y 4. En el espectro CG-EM se aprecian otros isómeros de **(150)** aunque a nivel de trazas. El hecho significativo es que la metoxilación no se produce en el anillo dador.

El compuesto *N*-metoxi **(149)** dispone de un sustituyente metoxilo en posición *para*. Este hecho se refleja, en sus propiedades fotofísicas, y en la reactividad fotoquímica. La irradiación de **(149)** proporcionó la bencilquinolina correspondiente **(119)**, así como un único producto de metoxilación.

Los productos de irradiación se separaron por cromatografía en capa fina preparativa. Se obtuvo un primer producto con $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 3:7) que

correspondió a la bencilquinolina (**119**). El segundo producto aislado con $R_f = 0,18$ presentó en su espectro RMN- ^1H un multiplete a 6,78-6,84 ppm que integra por tres protones lo que indica la inserción del grupo metoxilo.

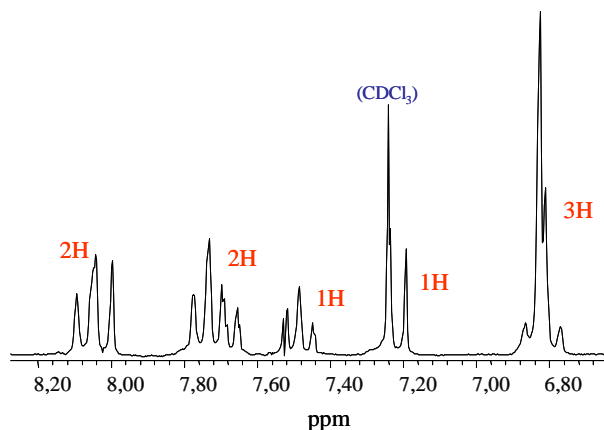
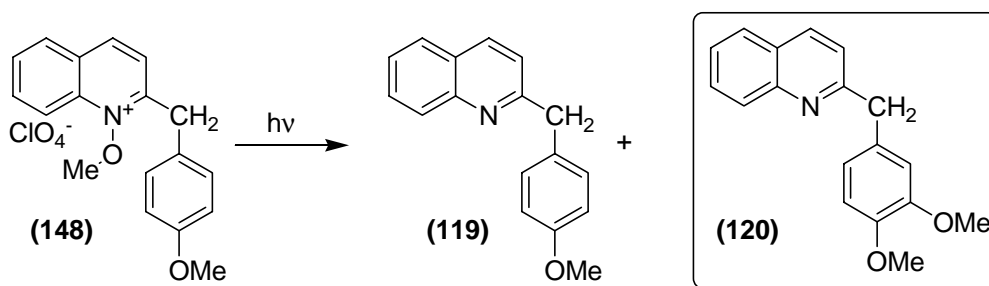


Figura 132. Espectro del producto de metoxilación intermolecular (**120**).

Las señales correspondientes al anillo bencénico carecen de la inicial simetría, se observa un multiplete que integran en total por tres protones. Estas señales indican que el grupo metoxilo se ha introducido en el anillo bencénico. Los datos espectroscópicos fueron comparados con una muestra de la posible estructura sintetizada, lo cual permitió la determinación inequívoca de la estructura como (**120**).



Tiempo irradiación	Rendimiento desoxigenación (%)	Rendimiento metoxilación (%)	Conversión (%)
4 min	52	32	90
1 : 0,62			

La irradiación de **(148)** provoca la metoxilación en el anillo dador con la misma sustitución obtenida en las hidroxilaciones y metoxilaciones de isoquinolina. De esta forma se puede suponer que el proceso de hidroxilación y metoxilación es un proceso general a quinolina e isoquinolina. Al mismo tiempo, comparando los rendimientos de metoxilación en ambos heterociclos se aprecia que éstos son similares.

Los resultados mostrados tanto para isoquinolina como para quinolinas son paralelos tanto en la reactividad mostrada como en los rendimientos obtenidos. Estos datos muestran una clara influencia de las propiedades dadoras del componente dador. En el caso de **(148)** el estado de separación de carga generado está cercano en energía al estado excitado S_1 , no estando favorecido el paso de transferencia de carga por lo que la reactividad observada corresponde a la reactividad propia del cromóforo *N*-metoxiquinolinio (figura 133). Sin embargo, para **(149)** introducción de un sustituyente metoxilo en el componente dador provoca que el proceso de transferencia de carga esté más favorecido. La consecuencia es la formación de un estado TC más estable con lo que la reactividad observada en este caso es la metoxilación intramolecular, propia de este estado.

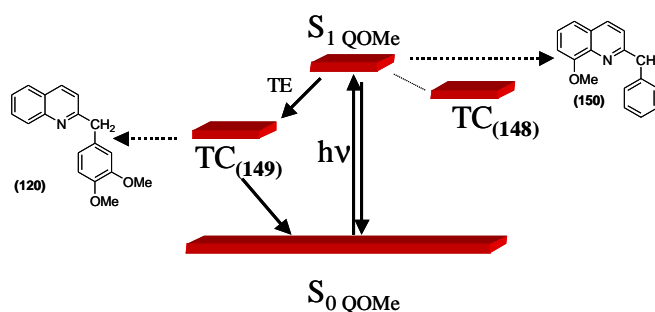


Figura 133. Reactividad comparada de **(148)** y **(149)**.

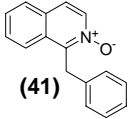
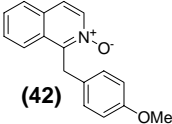
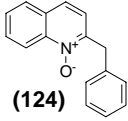
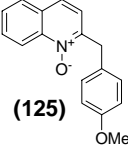
8. Comparación de los sistemas A-E-D basados en quinolina e isoquinolina

La síntesis y estudio de las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de los sistemas A-E-D basados tanto en anillos de quinolina como de isoquinolina nos permite hacer una comparación global del comportamiento de estos sistemas. Son dos tipos los estudiados, los basados en la función *N*-óxido y los basados en la función *N*-metoxi, estructuralmente similares.

Aspectos fotofísicos

Los sistemas A-E-D estudiados se caracterizan por poseer, en medio ácido, una emisión que depende de la longitud de onda de excitación, observándose una doble emisión. La excitación a longitudes de onda menores de 330 nm provoca la emisión desde el cromóforo *N*-óxido de (iso)quinolina o *N*-metoxi de (iso)quinolina. A su vez, la emisión a longitud de onda mayores permite observar una nueva emisión la cual procede del estado de transferencia de carga desde el componente dador al aceptor. Ambas emisiones pueden observarse en los *N*-óxidos isoquinolínicos **(41)** y **(42)** así como en los *N*-óxidos quinolínicos **(124)** y **(125)** (tabla 37). Debido a la naturaleza de las emisiones, la primera es igual en todos los sistemas basados en (iso)quinolina mientras la segunda depende del potencial de oxidación del componente dador, desplazándose a longitudes de onda mayores con el aumento del número de sustituyentes metoxilo en el dador.

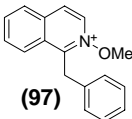
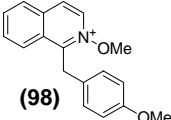
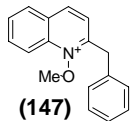
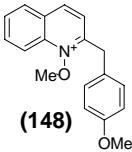
Tabla 37. Comparación de los datos fotofísicos de los sistemas A-E-D basados en *N*-óxidos de (iso)quinolina (CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 - TFA 0,1 M).

Estructura		Emisión de Fluorescencia ^a		
		<i>Medio neutro</i>	<i>Medio ácido</i>	
Isoquinolina		λ_{exc} 330 nm	396 (10)	384 (10)
	(41)	λ_{exc} 360 nm		449 (18)
		λ_{exc} 330 nm	394 (8)	380 (20)
	(42)	λ_{exc} 360 nm		479 (20)
Quinolina		λ_{exc} 330 nm	384 (17)	394 (13)
	(124)	λ_{exc} 360 nm		436 (43)
		λ_{exc} 330 nm	381 (30)	395 (15)
	(125)	λ_{exc} 360 nm		469 (60)

^a λ_{em} , nm y rendimientos cuánticos de fluorescencia entre paréntesis, 10^{-3} .

La primera diferencia que encontramos entre los sistemas A-E-D basados en isoquinolina y quinolina se deben a las propias propiedades fotofísicas de los heterociclos. La emisión de fluorescencia del *N*-óxido de isoquinolina sufre un desplazamiento hipsocrómico, $\Delta\lambda = 12\text{-}14$ nm, en el paso de medio neutro a ácido excitando a $\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm. En cambio, la emisión de fluorescencia del *N*-óxido de quinolina muestra un desplazamiento batocrómico de $\Delta\lambda = 10\text{-}14$ nm. En cuanto a la emisión de fluorescencia desde el estado TC se da en ambos heterociclos siendo el máximo de emisión ligeramente inferior en quinolina. Este hecho puede deberse a la diferencia de pKa entre ambos heterociclos. Esta diferencia se refleja en la reactividad de los derivados quinolínicos como se comentó en el apartado correspondiente.

Tabla 38. Comparación de los datos fotofísicos de los sistemas A-E-D basados en *N*-metoxi de (iso)quinolinio (CH₂Cl₂).

Estructura		Emisión de Fluorescencia ^a	
Isoquinolina		λ_{exc} 330 nm	380 (30)
		λ_{exc} 360 nm	415 (90)
		λ_{exc} 330 nm	376 (8)
		λ_{exc} 360 nm	488 (10)
Quinolina		λ_{exc} 330 nm	400 (24)
		λ_{exc} 360 nm	433 (53)
		λ_{exc} 330 nm	405 (8)
		λ_{exc} 360 nm	470 (50)

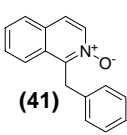
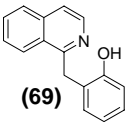
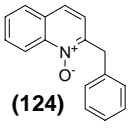
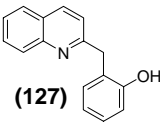
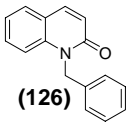
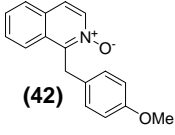
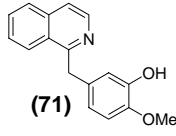
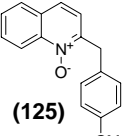
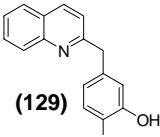
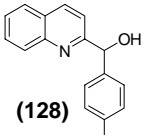
^a λ_{em} , nm y rendimientos cuánticos de fluorescencia entre paréntesis, 10⁻³

En los derivados *N*-metoxi el problema de protonación queda resuelto con la unión irreversible O-C. El comportamiento en general, es el mismo en los *N*-metoxilos que en los *N*-óxidos: presentan la emisión de fluorescencia del cromóforo aceptor coordinado y la emisión desde el estado TC. Sin embargo, en el caso de los sistemas A-E-D sin sustituyentes metoxilos en el componente dador, el máximo de emisión de fluorescencia del estado TC decae, $\Delta\lambda = 34$ nm en el caso de los derivados isoquinolínicos, y $\Delta\lambda = 7$ nm en el caso de quinolínicos. Al mismo tiempo, los rendimientos cuánticos aumentan por lo que este estado se desactiva de forma más efectiva con emisión de fluorescencia. Esta diferencia en el paso de *N*-óxido a *N*-metoxilo se traduce en un cambio en la fotoquímica asociada a estos sistemas.

Aspectos Fotoquímicos

La reactividad fotoquímica de la función *N*-óxido ha sido comentada extensamente en la introducción de esta memoria. Cuando la función *N*-óxido se dispone en sistemas A-E-D, la reactividad propia de esta función queda marcada por las propiedades electrónicas del sistema. La transferencia electrónica, propiedad del sistema A-E-D, provoca la aparición de una nueva reactividad, la hidroxilación o metoxilación del componente dador. En todos los casos donde se da hidroxilación o metoxilación, la regioselectividad del proceso es la misma, presentando tanto quinolina como isoquinolina la misma sustitución final. Este hecho viene dado por el proceso de transferencia electrónica y por la disposición del catión radical en el componente dador.

Tabla 39. Comparación de los rendimientos de irradiación de los sistemas A-E-D basados en *N*-óxidos de (iso)quinolina.

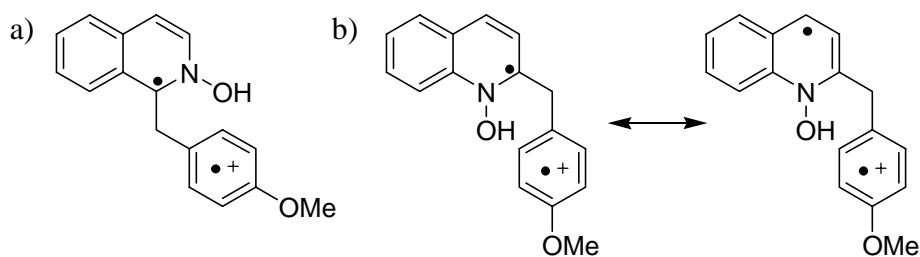
Isoquinolina	Fotoproductos	Quinolina	Fotoproductos	
	 (69)		 (127)	 (126)
	57% ^a		26% ^a 54% ^b	10% ^a 3% ^b
	 (71)		 (129)	 (128)
	14% ^a		12% ^a 43% ^b	8% ^a 0% ^b

^a irradiación llevada a cabo en CH₂Cl₂, 0,1 M TFA; ^b irradiación llevada a cabo en CH₂Cl₂, 0,1 M TFMSA

La diferencia entre quinolina e isoquinolina radica en el diferente valor de pKa que provoca que el *N*-óxido de quinolina no esté completamente protonado en presencia de 0,1 M TFA en CH₂Cl₂. Este hecho que ya se observó en la comparación de la emisión de fluorescencia, origina la formación de carbostirilo, producto típico de

transposición de *N*-óxido. Es en medio 0,1 M TFMSA en CH₂Cl₂ donde se aprecia un aumento del producto de hidroxilación intramolecular.

Los rendimientos obtenidos para quinolina e isoquinolina son comparables en cierta medida, debido a que no están realizados en las mismas condiciones. Sin embargo, si consideramos que los derivados *N*-óxidos de isoquinolina en 0,1 M TFA están protonados de la misma manera que los derivados de quinolina en 0,1 M TFMSA, tenemos rendimientos similares en el caso de **(69)** y **(127)**, cercanos al 60%. Sin embargo, en el caso de los derivados con un metoxilo en el componente dador, los rendimientos son mayores en el caso de **(125)**, con 43% frente a un valor de 14% para el compuesto **(42)**. El rendimiento de hidroxilación está influenciado por la estabilidad del catión radical generado en el componente dador, así como por la generación de radicales hidroxilos. Estos se producen en la rearomatización del componente aceptor. Dado que posee igual componente dador, la diferencia debe radicar en el componente aceptor.



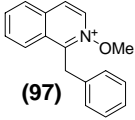
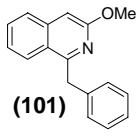
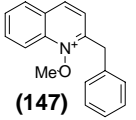
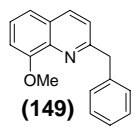
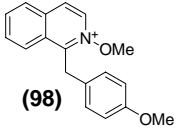
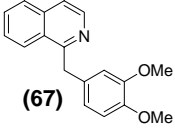
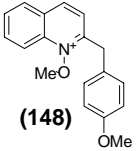
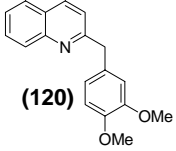
En el caso de isoquinolina, el radical más probable, formado en C1, es especialmente estable debido a ser posición bencílica además de ser un carbono cuaternario. En quinolina, dada la disposición del nitrógeno, se pueden describir dos estructuras resonantes lo que permite deslocalizar el radical entre los carbonos 2 y 4.

Una mayor estabilidad del radical favorece el proceso reversible de retrotransferencia electrónica, mientras un radical poco estabilizado tiene al proceso irreversible de rearomatización el anillo y la liberación del radical hidroxilo. La comparación de los radicales no permite discernir cual de ellos es más estable. En los sistemas A-E-D basados en derivados *N*-metoxilados de quinolina e isoquinolina se vuelve a observar la diferencia en los rendimientos de metoxilación de manera similar a las hidroxilaciones.

El comportamiento general es equivalente en ambos heterociclos. En los sistemas donde no hay sustituyentes metoxilos en el componte dador, se produce metoxilación de los heterociclos. Y es en los sistemas con metoxilos en el dador donde

se produce la metoxilación intermolecular entre componentes. En ambos casos la sustitución final es la misma lo que viene a indicar que las metoxilaciones e hidroxilaciones comparten el mismo mecanismo de reacción.

Tabla 40. Comparación de los rendimientos de irradiación de los sistemas A-E-D basados en *N*-metoxi de (iso)quinolinio (CH_2Cl_2).

Isoquinolina	Fotoproductos	Quinolona	Fotoproductos
 <p>(97)</p>	 <p>(101)</p>	 <p>(147)</p>	 <p>(149)</p>
	7%	22%	45%
 <p>(98)</p>	 <p>(67)</p>	 <p>(148)</p>	 <p>(120)</p>
	15%		32%

Capítulo IV

Aplicación de los sistemas
Aceptor-Espaciador-Dador
a reconocimiento de iones

9. Los sistemas Aceptor-Espaciador-Dador aplicados a reconocimiento de iones

El concepto de química supramolecular¹²⁵ fue introducido en 1978 por el francés Jean-Marie Lehn para unificar una serie de trabajos publicados años antes.¹²⁶ En una primera aproximación distinguía la química molecular, basada en enlaces covalentes, de la nueva química supramolecular basada en enlaces intermoleculares, no covalentes (interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, etc.). Se llegó de este modo a la definición más extendida en la actualidad: *la química supramolecular, la química más allá de la molécula, es la química del enlace intermolecular, mientras que la química molecular lo es del enlace covalente.*⁴⁵

Así como una especie molecular se define por los tipos de átomos que la constituyen, por la naturaleza de los enlaces que la ensamblan y sus características espaciales (geometría, topología) y termodinámicas, los objetos de estudio de la química supramolecular son entidades supramoleculares, las cuales también se caracterizan por los tipos de moléculas que la constituyen, la disposición espacial de sus componentes, su arquitectura o superestructura, y por la naturaleza de los enlaces intermoleculares que

¹²⁵ a) J.-M. Lehn, "Cryptates: macropolycyclic inclusion complexes", *Pure App. Chem.*, **1977**, *49*, 857-870 b) J.-M. Lehn, "Cryptates: the chemistry of macropolycyclic inclusion complex", *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 49-57.

¹²⁶ J.-M. Lehn, "Macrocyclic compounds", *Struct. Bonding*, **1973**, *16*, 1-66.

la ensamblan. Así mismo poseen propiedades estructurales, conformacionales, termodinámicas y dinámicas bien definidas.

El área de investigación de la química supramolecular puede dividirse en dos grandes dominios¹²⁷ atendiendo a los objetos de estudio:

- 1 las *supermoléculas*, especies oligomoleculares discretas y bien definidas que resultan de la asociación intermolecular de varios componentes (un receptor y uno o varios sustratos)
- 2 los *ensamblajes supramoleculares*, entidades moleculares resultantes de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes para formar una fase específica dotadas de una organización macroscópica propia de su naturaleza (fibras, vesículas, micelas, estructuras del estado sólido, etc.).

Toda supermolécula puede definirse como el resultado de la unión de un receptor y uno o varios sustratos, ya sean iones o moléculas, a través de interacciones intermoleculares en una relación fija y determinada. Esta terminología está más de acuerdo con los conceptos de receptor y sustrato de las interacciones biológicas. Vincenzo Balzani⁵ distingue una supermolécula de una "gran molécula" por la posibilidad de separar la supermolécula en subunidades individuales (componentes) capaces, tales cuales o con pequeñas modificaciones, de tener una existencia propia (figura 134). En esta definición, V. Balzani incluye, en la posibilidad de separar los componentes de una supermolécula, la ruptura de enlaces no covalentes como indica la definición de J.-M. Lehn ampliamente aceptada.¹²⁸ No obstante también incluye la posibilidad de la ruptura de enlaces covalentes. La definición se extiende a componentes enlazados covalentemente siempre que sus propiedades intrínsecas estén bien definidas e identificadas. De esta forma la supermolécula viene caracterizada, más que por los enlaces covalentes o no covalentes, por sus nuevas propiedades.

¹²⁷ J.-M. Lehn, "*La Chimie Supramoléculaire. Concepts et perspectives*". Ed. Boeck and Larquier, Bélgica, **1997**, p. 1-9.

¹²⁸ D. J. Cram, "The design of molecular host, guest and their complexes", *Angw. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1988**, 27, 1009-1012, (Nobel Lecture).

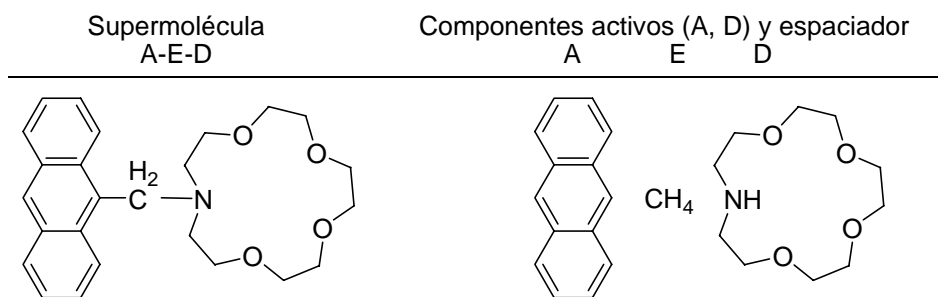


Figura 134. Supermolécula y sus componentes moleculares.

Aplicando la definición de V. Balzani, toda supermolécula estaría compuesta al menos por dos componentes. Definiéndose dos tipos de componentes: aquellos que realizan una acción determinada en la supermolécula (*componentes activos*) o aquellos que simplemente tienen como finalidad unir los componentes activos (*espaciadores*).

Las propiedades de la supermolécula no es la simple superposición de las propiedades de sus componentes. De hecho, es posible la aparición de interacciones entre uno o más de sus componentes. Las interacciones causan la desaparición de las propiedades propias de cada componente y la aparición de propiedades completamente *nuevas*, característica de la supermolécula formada.

La fijación de un sustrato a un receptor implica el paso del nivel molecular al supramolecular con la consiguiente aparición de las nuevas propiedades y funciones en la especie supramolecular resultante. El reconocimiento molecular junto con la transformación y el transporte constituyen las funciones fundamentales que las especies supramoleculares pueden realizar (figura 135).

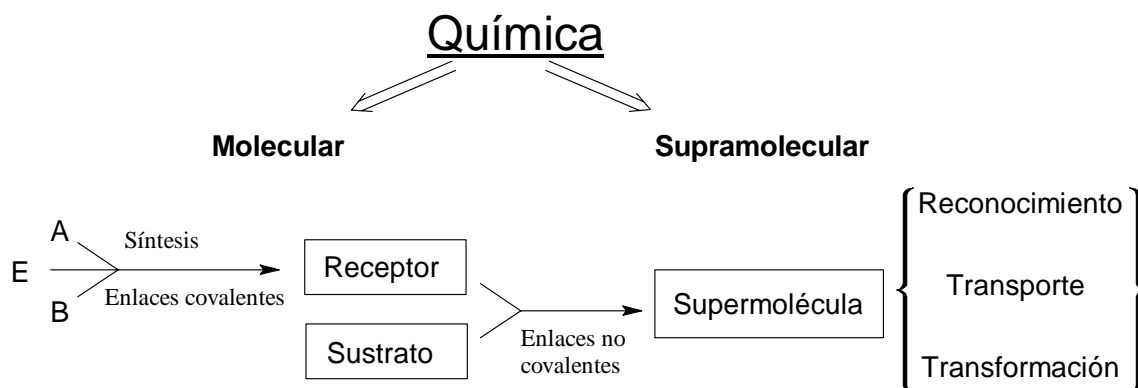


Figura 135. De la química molecular a la química supramolecular.

La química supramolecular constituye un dominio científico muy interdisciplinar cubriendo las características químicas, físicas y biológicas de especies químicas ensambladas y organizadas mediante interacciones intermoleculares. La característica más sobresaliente de las nuevas perspectivas que ofrece la química, radica precisamente en su localización en la intersección de la química, biología y física.

9.1 RECONOCIMIENTO MOLECULAR

Se define el reconocimiento molecular como *la energía y la información*¹²⁷ implicada en la unión y selección de un sustrato por un receptor molecular. La simple unión no es un reconocimiento; el reconocimiento molecular pone en juego el almacenamiento y la lectura a nivel supramolecular de la información molecular. La unión selectiva de un sustrato y un receptor se caracteriza por la estabilidad (parámetros termodinámicos) y selectividad (parámetros cinéticos) así como la cantidad de energía y de información puesta en juego en el proceso.

Un proceso de reconocimiento para que sea eficaz requiere que exista una gran diferencia de entalpía para la unión a un sustrato respecto a otro. Esta energía puesta en juego durante el proceso de reconocimiento depende de:

- ✓ *complementariedad estérica*. Complementariedad de forma y de tamaño.
- ✓ *complementariedad de interacción*. Requiere la presencia de sitios de unión complementarios, ya sean electrostáticos como positivo/negativo, carga/dipolo, dipolo/dipolo, dador/aceptor de enlace de hidrógeno, etc.
- ✓ *lugares de interacción múltiple*. Ya que las interacciones no covalentes son más débiles comparadas con los enlaces covalentes.
- ✓ *una unión global fuerte*. Es cierto que una gran estabilidad no implica una gran selectividad. De hecho las diferencias de energía libre de unión son habitualmente más grandes cuando la unión es más fuerte. Una gran eficacia de fijación, no obstante, exige una interacción fuerte. Por tanto, para realizar un reconocimiento eficaz, es decir, tener una gran estabilidad y selectividad, es necesario que la unión del receptor y el sustrato sean fuertes.

El reconocimiento molecular representa la base del *procesamiento de la información* a nivel supramolecular. Este puede dar origen a cambios en las propiedades electrónicas, iónicas, ópticas, y/o conformacionales los cuales se ponen de manifiesto en la generación de una *señal*. Se han desarrollado a este efecto, una gran variedad de receptores moleculares para el reconocimiento efectivo de una amplia gama de sustratos, según su naturaleza: orgánicos o inorgánicos; según su forma; según estén cargados o no, etc.

La generación de una señal como consecuencia del reconocimiento molecular entre receptor y sustrato, pone de manifiesto la información molecular almacenada en las especies interaccionantes. El uso de la información tridimensional como operación almacenamiento/lectura en el reconocimiento molecular, combinada con la transformación y transporte que sufre (o puede sufrir) el sustrato forman los *dispositivos moleculares*.¹²⁹ Puede definirse un dispositivo molecular como un ensamblaje de componentes moleculares (esto es, una supermolécula) construida para realizar funciones específicas. Cada componente molecular realiza uno o más acciones, mientras que el dispositivo entero (entidad supramolecular) lleva a cabo una o más funciones complejas, característica del ensamblaje. Estos pueden ser capaces de procesar la información a niveles moleculares y supramoleculares. Se abre así una nueva área de

¹²⁹ J.-M. Lehn, "Supramolecular Chemistry – Scope and perspectives", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 89-112, (Nobel Lecture).

investigación que J.-M. Lehn ha llamado *semioquímica*, la química de la generación molecular de la señal, procesamiento, transformación, conversión y detección de la misma.¹²⁷

Los dispositivos moleculares han sido definidos como sistemas químicos estructuralmente organizados y funcionalmente integrados en las estructuras supramoleculares. Estos están basados en el ensamblaje de componentes específicos mediante enlaces covalentes según métodos químicos convenientes en cada caso. La función desarrollada por un dispositivo resulta de la integración a nivel supramolecular de las propiedades elementales llevadas a cabo por sus componentes. Estos pueden ser fotoactivos, electroactivos o ionoactivos, dependiendo si operan con fotones, electrones o iones.

9.1.1 Receptores moleculares

Desde su comienzo, el desarrollo de la química supramolecular ha ido paralelo al desarrollo de los receptores moleculares y al estudio de los mecanismos de interacción no covalente receptor-sustrato. El sustrato se suele presentar como una entidad dada, ya existente, cuya importancia reside en el modo de interactuar con el receptor. En cambio, el receptor centra todo el interés sintético.

Los *receptores moleculares* se definen como moléculas orgánicas, naturales o sintéticas, ensambladas mediante enlaces covalentes capaces de unir selectivamente sustratos iónicos o moleculares (o los dos) mediante la formación de enlaces intermoleculares.

La descripción de la unión de un sustrato a un receptor sigue un cierto formalismo.¹²⁷ Al igual que en otras partes de la química se han empleado símbolos matemáticos para designar ciertas interacciones, los símbolos de inclusión \subset y de intersección \cap se han utilizado para describir respectivamente, la inclusión de un sustrato en un receptor [sustrato \subset receptor] y la penetración parcial de un sustrato en un receptor [sustrato \cap receptor].

La química de los receptores, en concreto los receptores sintéticos, constituye una química de la coordinación general que no se limita a iones metálicos de transición ampliamente estudiados en la química de la coordinación clásica, sino que se extiende a

otros tipos de sustratos, especies orgánicas y inorgánicas ya sean catiónicas, aniónicas o neutras.

Un receptor se caracteriza tanto por el número de sustratos al que puede unirse como por la orientación de dicha unión. Podemos tener así:

- ✓ *receptores monotópicos* los cuales poseen un único centro receptor para un único sustrato,
- ✓ *receptores politópicos* que poseen varios centros receptores para varios sustratos de igual o distinta naturaleza

Cuando el receptor es politópico es importante tener en cuenta la modificación que produce la entrada de un sustrato en el receptor, es decir, el efecto cooperativo o no de la unión de un sustrato respecto a la unión con otro sustrato.¹³⁰

9.2 RECONOCIMIENTO DE IONES

Dentro del reconocimiento molecular, el reconocimiento de iones es un motivo de considerable interés en diversos campos de estudio: química, biología, medicina (bioquímica clínica), medio ambiente, etc. Una atención especial recae en la detección selectiva de cationes metálicos implicados en procesos biológicos (sodio, potasio, calcio, magnesio), en diagnósticos clínicos (litio, potasio, aluminio), o en medidas de polución (plomo, mercurio, cadmio).

En el campo del reconocimiento de iones la nomenclatura difiere de la hasta ahora usada. En la bibliografía cuando el sustrato es un ión, el receptor molecular se denomina ionóforo (bioionóforo si se trata de un receptor natural). En concreto, si el sustrato es un catión, el receptor recibe el nombre de *ligando* y la supermolécula formada el nombre de *complejo*. Ambos términos se conservan de la química de

¹³⁰ a) E. Di Cera, "Site-specific thermodynamics: understanding cooperativity in molecular recognition", *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1563-1591 b) A. P. Bisson, C. A. Hunter, J. C. Morales, K. Joung, "Cooperative interactions ternary mixture", *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 845-851.

coordinación de metales de transición, ampliamente desarrollada en el campo de la Química Inorgánica.

Desde que Moore y Pressou notificaron en 1964 que el anticuerpo valinomicina induce el transporte de iones potasio a través de membranas mitocondriales mediante complejación,¹³¹ se discutieron multitud de otras estructuras naturales que podrían ser potenciales transportadoras de sustancias en membrana tanto artificiales como biológicas. Los éteres corona y los criptandos, sintetizados por C. J. Pedersen¹³² y J.-M. Lehn¹³³ respectivamente, representan un tipo de compuesto sintético capaz de unirse a metales alcalinos y alcalinotérreos. Estos compuestos prometían aplicaciones tanto en el campo de la química como en la biología. Se desarrollaron así, otros tipos de compuestos modelo para elucidar el mecanismo de complejación de cationes. Aparecieron nuevas familias de receptores con propiedades complejantes diferentes. La nomenclatura de estos receptores es particular y no sistemática. Cada autor proporcionaba al ligando por él sintetizado un nombre que generalmente, venía relacionado con el tipo de cavidad que poseía, llegando a obtener en la actualidad, una gran diversidad de nombres de ligandos.

Fritz Vögtle¹³⁴ propuso la siguiente regla en un intento de una nomenclatura sistemática:

✓ **coronando**, aquellos compuestos macrocíclicos con algún heteroátomo (**150**).

Eter corona, se aplica a todos aquellos coronandos con sólo oxígeno como heteroátomo (**151**).

✓ **criptando**, aquellos compuestos bi y policíclicos con algún heteroátomo (**152**)¹³⁴ cuyo cabeza de puente es siempre un átomo de nitrógeno.

¹³¹ B. Tümmeler, G. Maass, E. Weber, W. Wehner, F. Vögtle, "Noncyclic crown-type polyethers, piridinaphane, cryptands, and their alkali metal ion complexes: synthesis, complex, stability and kinetics", *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4683-4690.

¹³² C. J. Pedersen, "Cyclic polyethers and their complex with metal salt", *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2495-2496.

¹³³ B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, "Diaza-polyoxa-macrocyclic and macrobicyclic compounds", *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885-2888.

¹³⁴ F. Vögtle, E. Weber, "Multidentate acyclic neutral ligands and their complexation", *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 753-776.

- ✓ **podando**, coronando y criptando acíclicos de uno o más brazos complejantes (153).

Esta clasificación debe ampliarse para introducir tres nuevas familias:¹³⁵

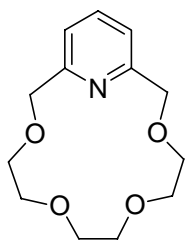
- ✓ **podando-coronando (154)** también llamados Lariat éteres,¹³⁶ son coronandos del que sobresalen, como brazos, podandos obteniéndose una cavidad tridimensional.
- ✓ **cavitando (155)** los esferandos y cavitandos fueron sintetizados inicialmente por D. J. Cram.¹³⁷ Los cavitandos son bloques estructurales interesantes en la construcción de receptores sintéticos porque son rígidos. Se sintetizan a partir de la condensación de diferentes benzaldehídos con resocinol, obteniéndose así diferentes conformaciones de resorcin[4]areno. La cavidad en forma de cuenco de los cavitandos está formada por la unión de pares de los ocho grupos fenólicos de un resorcin[4]areno.¹³⁸

¹³⁵ G. Gokel, *Monographs in Supramolecular Chemistry*. The Royal Society of Chemistry. Cambridge, **1991**.

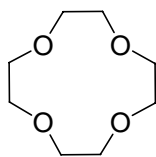
¹³⁶ G. W. Gokel, V. J. Gatto, "Synthesis of calcium selective, substituted diaza-crown ethers: a novel, one step formation of bibrachial Lariat ethers (bibles)", *J. Am. Chem Soc.*, **1984**, *106*, 8240-8244.

¹³⁷ D.J. Cram, "Preorganization – From Solvents to Spherands", *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1039-1034.

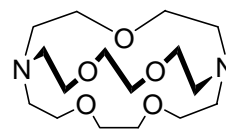
¹³⁸ O. Middlel, W. Verboon, R. Hulst, H. Kooijam, A. L. Spek, D. N. Reinhout, "Bridging of Resorcin[4]arenes in the chain conformation to cavitands having two pairs of axial and equatorial substituents", *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8259-8265.



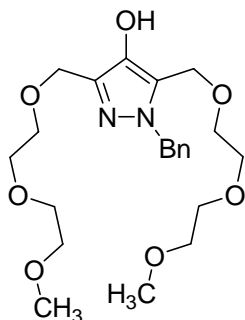
Coronando (150)
Compuestos cíclicos de poliéteres con algún heteroátomo.



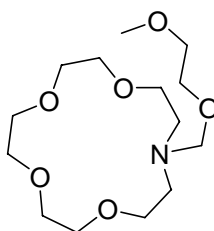
Éter corona (151)
Coronados con oxígenos como heteroátomo separados por grupos $(CH_2)_n$ o anillos aromáticos.



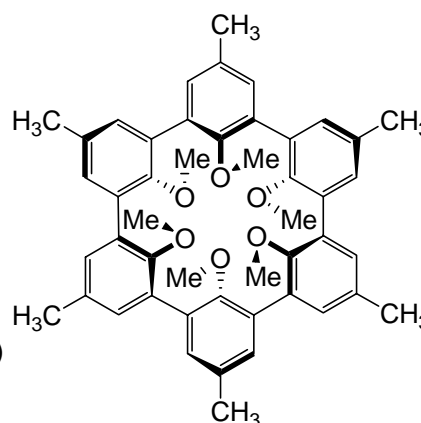
Criptando (152)
Compuestos bi y policíclicos con algún heteroátomo y con unidades $(CH_2)_3$ como cabeza de puenta



Podando (153)
Compuestos tipo coronando y criptando acíclicos



Podando-coronado (154)
Compuestos cíclicos con algún heteroátomo que presentan uno o más cadenas complejantes



Cavitando (155)
Macrociclo de cavidad esférica formados por la unión de anillos con cavidad esférica

Como puede observarse, es común el uso del sufijo *-ando*, tomado prestado de la palabra ligando, para nombrar las diferentes familias de receptores. Cuando se quiere hacer mención a los complejos formados con cada uno de los receptores, simplemente se sustituye el sufijo *-ando* por el sufijo *-ato* que podemos encontrarlos en términos cristalográficos como solvato, clatrato, etc. Los complejos con criptandos, coronandos y podandos se designan entonces como criptatos, coronatos, y podatos. Igualmente podemos encontrarlos el uso del sufijo *-aplejo*, introducido por D. J. Cram¹³⁷ y que procede de la palabra complejo, en sustitución de *-ato*. Tenemos así criptaplejos, coraplejos, podaplejos, etc. Sin embargo en la bibliografía consultada es más común el uso del sufijo *-ato*.

9.2.1 Aspectos termodinámicos de la complejación

En general, los procesos de complejación vienen determinados por dos principios: *preorganización* y *complementariedad*.

La preorganización, determinante central en la fuerza de enlace,¹³⁷ se define como la ausencia de una reorganización estructural después de la complejación. En otras palabras, a mayor rigidez estructural en el receptor, menor será la modificación conformacional dada en el proceso de complejación y, por lo tanto, más estable será el complejo formado. Para explicar este efecto hay que tener en cuenta no sólo factores entrópicos de disposición espacial, sino también factores entálpicos. La estructura del complejo depende de la cooperatividad entre los sitios de contacto en el centro receptor. Ciertas conformaciones complejantes en algunos casos, pueden encontrarse lejos de las conformaciones de mínima de energía y son por tanto, de un valor entálpico elevado.

Otro factor importante es la solvatación; las atracciones receptor-disolvente y sustrato-disolvente compiten con las interacciones receptor-sustrato. No obstante, este efecto viene limitado por factores estéricos. Así los sitios de contacto de los esferandos no pueden ser solvatados tan fácilmente como los de otros receptores como pueden ser los podandos.

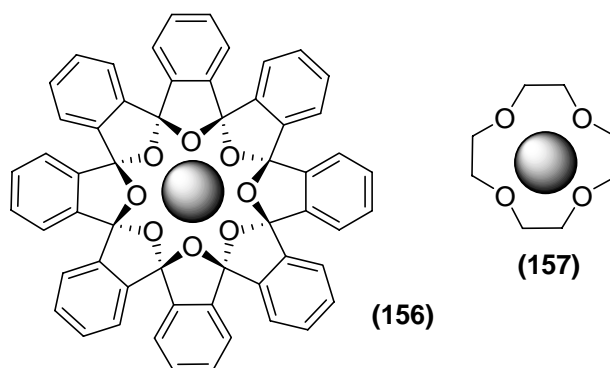
Cuando las familias de receptores son dispuestas en orden decreciente de preorganización para el enlace, se observa que coincide con el orden determinado de sus valores de energía libre de unión ($-\Delta G^0$):¹³⁷

Esferando > criptaesferando > criptando > hemisferando > coronando > podando

Puede comprobarse como a la vez que la preorganización del receptor decrece (de izquierda a derecha), la capacidad de solvatación del receptor crece.

El efecto de preorganización en el valor la constante de asociación (K_a) puede verse comparando el ligando [18]estarando (**156**) y el ligando 12-corona-4 (**157**) que

contiene el mismo número de oxígenos que participan en el enlace.¹³⁹ El receptor **(156)** dada su estructura de anillos de bencenos es más rígida y por ello forma complejos más fuertes con Li^+ comparado con 12-corona-4, el cual posee una mayor libertad conformacional.



La complementariedad tiene en cuenta principalmente, en el caso de ionóforos, la relación entre el tamaño del ión y la cavidad del receptor. Dado que la unión se debe a multitud de enlaces cooperativos, una peor acomodación del sustrato en el receptor como consecuencia de una diferencia grande de tamaño entre ambos, provoca que la interacción sea menor y en consecuencia, el valor de la energía libre de unión ($-\Delta G^\circ$) decrecerá. Este principio no es tan importante en el caso de los receptores tipo podando donde la flexibilidad del centro receptor permite un acomodamiento mejor del sustrato a costa de una menor preorganización.

9.3 PODANDOS

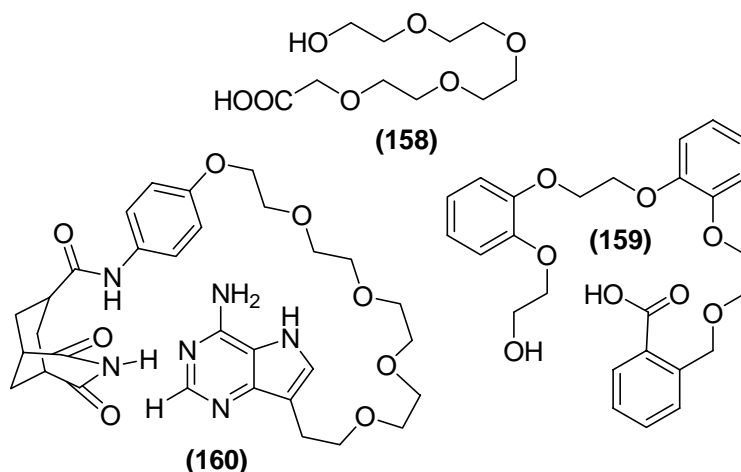
El estudio de los receptores tipo podando fue desarrollado inicialmente por F. Vögtle y colaboradores.¹⁴² Los podandos forman generalmente complejos con constantes de asociación menores que aquellos complejos macrociclos correspondientes y son, por ello, considerados ligandos pobres. Esta diferencia en la estabilidad se debe al llamado *efecto macrociclo* que se engloba en el principio enunciado anteriormente de

¹³⁹ S. Hwang, K. H. Lee, G.H. Ryu, "Relative binding affinities of alkali metal cations to [18]Starand in methanol: computational and experimental studies", *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 536-542.

preorganización. En contraste, hay excelentes podandos naturales con alta selectividad en la complejación de metales.

Nigericina y monensina son bionóforos acíclicos que se caracterizan por que presentan una función carboxílica. La monensina en concreto, está compuesta por tres unidades tetrahidrofurano y dos unidades tetrahidropirano que poseen grupos hidroxilo y un grupo carboxílico terminal.¹⁴⁰ En condiciones básicas, la monensina forma una estructura pseudocíclica a través de un enlace intermolecular cabeza-cola de puente de hidrógeno entre el grupo carboxílico y un grupo hidroxilo. Este compuesto pseudocíclico presenta ahora una fuerte interacción con Na^+ . Por otro lado, en condiciones ácidas la estructura pseudocíclica se rompe y el catión se libera.

A partir de este tipo de unión se desarrollaron podandos que también poseían esa interacción "cabeza-cola" (Figura 136a) como los podandos **(158)** y **(159)**¹⁴¹ y el podando **(160)**, donde la unión es debida simultáneamente a enlaces de hidrógeno e interacción π - π entre los anillos aromáticos.¹⁴²



Otro tipo de podando (figura 136b) donde la interacción entre los grupos terminales es diferente viene representado por el compuesto **(161)**, capaz de enlazar fuertemente iones K^+ mediante interacción electrostática tanto entre el catión y los oxígenos como los nitrógenos, así como la interacción π - π entre las dos quinolinas

¹⁴⁰ R. Tahara, T. Morozumi, Y Suzuki, "New Fluophores based on non-cyclic crown ether from alkali and alkaline earth metal cation", *J. Incl. Phenom. Mol.*, **1998**, 32, 283-294.

¹⁴¹ A. Ueno, T. Osa *Photochemistry in Organized and Constrained Media*, Ed. VCH Publishers Inc., Nueva York, **1991**, p. 739-782.

¹⁴² K.-S. Jeong, Y. L. Cho, S. Y. Pyun, "Podand ionophores capable of forming cation-binding cavities through intramolecular interactions between the terminal groups", *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2827-2830.

terminales.¹³¹ Su estudio determinó que dicha interacción entre quinolinas incrementan la preorganización alrededor de la parte oxietileno de la molécula, contribuyendo significativamente a incrementar la estabilidad del complejo con K^+ .

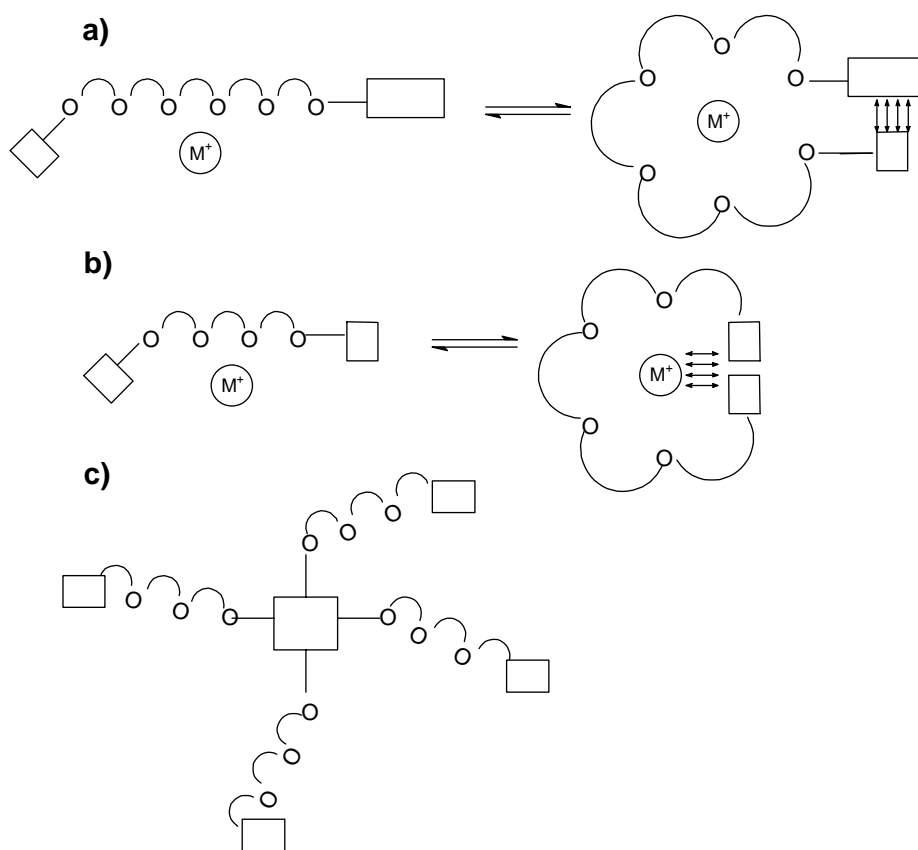
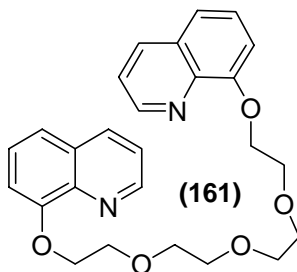


Figura 136. Tipos principales de podandos.

Este tipo de interacciones pone de manifiesto lo que se denomina el *concepto de grupo terminal*.¹³⁴ La unión de grupos terminales rígidos (por ejemplo, funciones aromáticas) con centros dadores a una cadena de oligoetilenglicol define este concepto. La función del grupo terminal es la de estabilizar el complejo ya sea proporcionando rigidez al mismo mediante centros dadores que actúen como puntos de anclaje a los

cuales el catión pueda unirse, o bien induciendo una cavidad pseudocíclica. En ambos casos se consigue aumentar la preorganización del receptor aumentando el valor de la energía libre de unión ($-\Delta G^0$).

Los podandos pueden presentar varios brazos complejantes. Se clasifican entonces como di-, tri-, tetra-, polipodandos según el número de brazos complejantes que posea (figura 136c).¹³⁴

El uso de receptores tipo podandos presenta una serie de ventajas frente al resto de otros tipos de ligandos. Como indicábamos en el apartado anterior, la menor rigidez de estos sistemas, que se traduce a valores de energía libre de enlace menores, permite no obstante, procesos de complejación y descomplejación más rápidos en estos sistemas acíclicos, así como la posibilidad de disponer de una cavidad que posee una flexibilidad conformacional mayor. El control en la estabilidad del complejo y su selectividad igualmente puede a menudo llevarse a cabo más fácilmente a través de poliéteres acíclicos¹⁴³ ya que permiten una aproximación sintética más accesibles que otros receptores. La elección de un grupo terminal con características adecuadas permite, al unirle poliéteres acíclicos, controlar las propiedades finales de los receptores y hacerlos así más específicos para una función dada.

9.4 SISTEMAS FOTOACTIVOS

Uno de los aspectos más interesantes de la química de los sistemas supramoleculares es su interacción con la luz, lo que conduce a la aparición de gran variedad de fenómenos. Es precisamente en los procesos de interacción con la luz donde se pone en relieve con mayor claridad las propiedades y características de las organizaciones supramoleculares. De este modo los sistemas fotoquímicos supramoleculares se ven involucrados en diversos propósitos. Uno de ellos es la mimetización de los procesos biológicos fotoinducidos, para lograr una mejor comprensión de tales procesos naturales como la fotosíntesis. También la de sintetizar *sistemas fotoactivos supramoleculares* dotados de propiedades fotoinducidas útiles. El

¹⁴³ S. Elshani, C. M. Wai, N. R. Natale, R. A. Bartsch, "Synthesis of new lipophilic acyclic di-ionizable polyethers, bis(crown ethers) and macrocyclic diamides", *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9425-9438.

reconocimiento de iones o moléculas (basados en métodos ópticos), fotocontrol de la asociación molecular, control de la reactividad fotoquímica, conversión de la energía luminosa, etc., son algunos de los campos de actuación de la fotoquímica supramolecular. Los procesos fotofísicos y fotoquímicos asociados a tales sistemas fotoactivos son principalmente cuatro: transformación fotoquímica, transferencia de energía, transferencia de carga, cambio conformacional (figura 137).

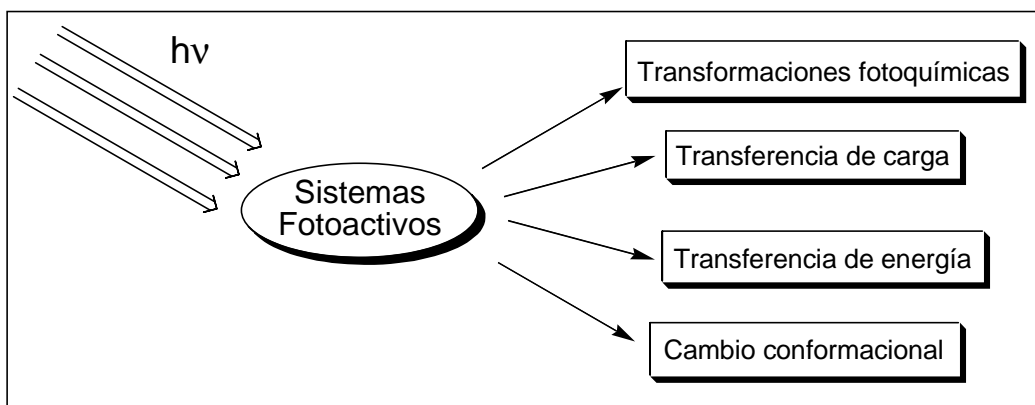


Figura 137. Fenómenos fotoinducidos en sistemas fotoactivos.

La utilidad de los sistemas fotoactivos en el reconocimiento de iones es especialmente atractiva puesto que entre los diversos métodos de detección desarrollados hoy en día, aquellos fundados en técnicas ópticas ofrecen una serie de ventajas importantes como son la selectividad, sensibilidad, tiempo de respuesta, observación local, determinación a distancia a través de fibras ópticas, etc.

La unión mediante enlace covalente de grupos fotosensibles, ya sean cromóforos o fluoróforos, a éteres corona o especies similares, como criptandos, podandos, etc., constituyen sistemas fotoactivos con propiedades como las ya enunciadas. Estos receptores fotosensibles pueden exhibir marcadas modificaciones en sus propiedades fotofísicas cuando se unen al sustrato, permitiendo la detección de éstos por medidas de absorción o de emisión de radiaciones electromagnéticas.

En el caso concreto de ser los sustratos iones, los receptores reciben el nombre de *cromoionóforos*, sistemas que cambian su espectro de absorción modificando así su

color cuando complejan iones, y *fluoroionóforos*, si lo que modifica profusamente es la emisión de fluorescencia.¹⁴¹

Los fluoroionóforos en concreto, ponen en juego fenómenos fotoinducidos muy variados: interacción catión-sistema π ,¹⁴⁴ inversión de los estados excitados $n\pi^* - \pi\pi$, efecto átomo pesado, y procesos como transferencia de energía electrónica y transferencia de electrón.¹⁴⁵ Desde un punto de vista práctico, permite el aprovechamiento de la alta sensibilidad de las técnicas fluorimétricas y la posibilidad de alta resolución temporal. Esto les hace especialmente interesantes en el reconocimiento de iones.

9.5 CROMOIONÓFOROS

La mayoría de los cromoinóforos desarrollados son sistemas aceptor-dador que exhiben bandas de transferencia de carga en el visible.⁵ Tanto la energía como la intensidad de estas bandas son modificadas por la coordinación con el ión metálico. La dirección del desplazamiento de las bandas depende de la posición relativa del sitio de unión del ión respecto al centro dador y aceptor. En los compuestos **(162)** y **(163)**, (figura 138) sintetizados por F. Vögtle, el desplazamiento de las bandas es distinto.¹⁴⁶ Así **(163)** presenta un desplazamiento hipsocrómico como consecuencia de que el ión metálico interacciona con el nitrógeno amino del centro dador haciendo que éste pierda parte de su capacidad dadora. En cambio, en la molécula **(162)** el ión interacciona con el oxígeno del grupo carbonilo del centro aceptor acentuando su propiedad aceptor. Se produce entonces un desplazamiento batocrómico de la banda de transferencia de carga. Dado que el desplazamiento de las bandas viene determinado por la disposición de la parte dadora o aceptor de la molécula es posible controlar, y predecir, dicho desplazamiento mediante una correcta elección de la ruta sintética. El hecho de hacer que el dador interaccione en la complejación produce un efecto hipsocrómico mensurable cuantitativamente. Mientras que si se consigue que la parte interaccionante sea el aceptor el efecto observado será opuesto. El reconocimiento, en este caso de

¹⁴⁴ J. C. Ma, D. A. Dougherty, "The cation- π interaction", *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1303-1324.

¹⁴⁵ A. Prasanna de Silva, H. Q. Gunarante, T. Gunnlaugsson, J. T. Rademacher, "Signalling recognition events with fluorescent sensors and switchers", *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1515-1566.

¹⁴⁶ H. G. Löhr, F. Vögtle, "Chromo- and fluoroinophores. A new class of dye reagents" *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 65-72.

iones, está determinado por la elección y disposición relativa de los componentes de la estructura supramolecular.

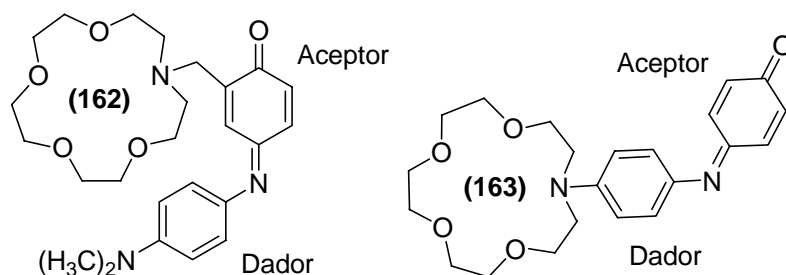


Figura 138.

9.6 FLUOROIONÓFOROS

El primer fluoroionóforo fue sintetizado por Sousa y colaboradores.¹⁴⁷ Sus estudios demostraron que el comportamiento fluorescente de la molécula depende críticamente de la orientación del fluoróforo con respecto al lugar de complejación. La presencia de un catión pesado como Cs^+ produce en el ligando (**164**) un aumento en el intercambio singlete-triplete lo que hace disminuir la intensidad de fluorescencia. La presencia de K^+ , un catión más ligero, inhibe el intercambio originando un aumento de la emisión de fluorescencia a su nivel inicial (figura 139).

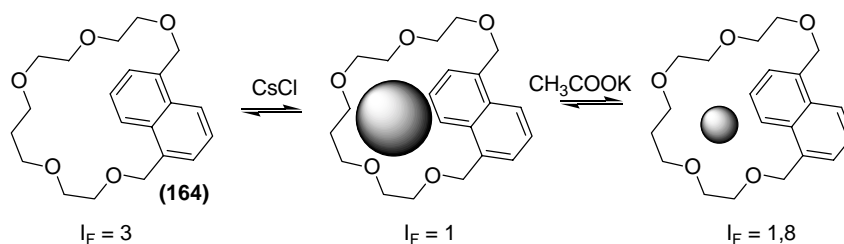


Figura 139. Variación de fluorescencia de (**164**) según el catión. I_F intensidad de fluorescencia relativa

¹⁴⁷ J. M. Larson, L.R. Sousa, "Crown ether model systems for the studies of photoexcited-state response to oriented perturbers", *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1943-1944.

Se han desarrollados diferentes tipos de fluoroionóforos basados en coronandos, éteres corona, y podandos aprovechando sus propiedades complejantes. La presencia de iones en el medio provoca la modificación en la emisión de fluorescencia lo que permite una cuantificación de la concentración de los iones que provocan dicha modificación espectral.

La molécula (**165**), que contiene un componente antraceno, cuando es excitada presenta una transferencia de electrón del grupo amino al estado excitado del antraceno lo cual produce un decaimiento de la fluorescencia del anillo aromático.¹⁴⁸ La entrada de un ión K^+ en el azacoronando provoca que los pares de electrones del nitrógeno se ocupen en la coordinación, con lo que aumenta el valor del potencial de ionización del grupo dador. Se inhibe así la transferencia de electrón provocando el aumento en la intensidad de fluorescencia de la supermolécula (figura 140).

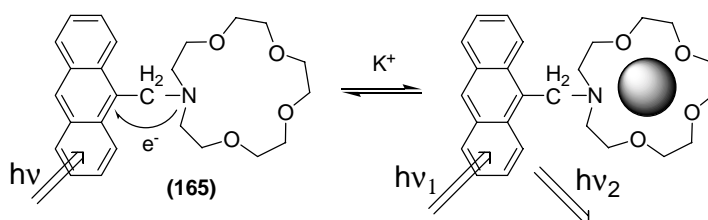
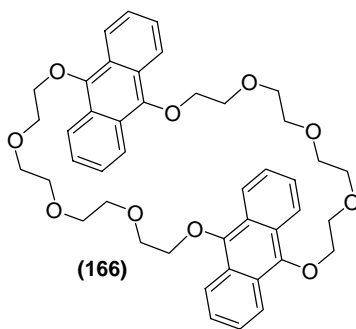


Figura 140.

Un sistema interesante con dos fluoróforos es (**166**). El receptor consiste en un sistema bis(antraceno)-éter corona y se caracteriza por ser ditópico y selectivo para el ión sodio.¹⁴⁹ Los sistemas con dos fluoróforos como este presentan una variación del espectro de emisión de fluorescencia por la formación de un excímero.

¹⁴⁸ A. P. de Silva, A. de Silva, "Fluorescent signalling crown ethers: switching on of fluorescence by alkali metal ion recognition and binding *in situ*", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1709-1710.

¹⁴⁹ H. Bouas-Laurent, A. Castellan, M. Daney, J.-P. Desverge, G. Guinand, P. Marsau, "Cation-detected photochemistry of an anthraceno-crown ether", *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 315-317.



10. Podando (167)

Los sistemas A-E-D unidos covalentemente a través de un espaciador en el que los componentes activos, A y D, son capaces de actuar, en sus estados fundamentales o excitados, como aceptores y dadores de electrones, respectivamente. En general, estos sistemas participan en procesos inducidos por la luz, del tipo: transferencia de electrón fotoinducidos, emisión de estados de transferencia de carga, y procesos térmicos de retrotransferencia electrónica.⁵

Los sistemas A-E-D sintetizados y estudiados lo han sido desde un punto de vista químico, en concreto las reacciones de hidroxilación y metoxilación intramoleculares. Las propiedades fotofísicas de estos sistemas presentan las características propias de cromóforos basados en sistemas aceptor-dador. Estos suelen exhibir bandas de transferencia de carga, comprendidas o cercanas a la región del visible. Tanto la energía como la intensidad de esas bandas se ven afectadas por el medio, en particular si el sistema puede participar en la coordinación de metales, lo que ha llevado a investigar numerosos sistemas de este tipo como cromoióforos.^{150,151}

Por ello se planteo la síntesis de moléculas que aplicaran los cromóforos sintetizados en estructuras capaces de involucrarlos en otros sistemas donde la interacción con cationes fuera efectiva con la consiguiente modificación en las

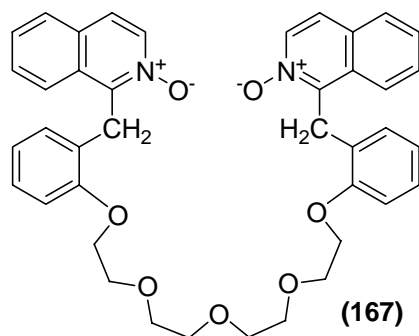
¹⁵⁰ A. Prasanna de Silva, H. Q. Gunarante, T. Gunnlaugsson, J. T. Rademacher, "Signalling recognition events with fluorescent sensors and switchers", *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1515-1566.

¹⁵¹ H. G. Löhr, F. Vögtle, "Chromo- and fluoroinophores. A new class of dye reagents" *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 65-72.

propiedades fotofísicas de los sistemas A⁺-E-D. Para tal estudio se planteó la molécula, *N,N'*-dióxido-1,11-bis[2'-(1-isoquinolilmetil)-fenoxi]-3,6,9-trioxaundecano (**167**), una estructura tipo podando. En su estructura posee varios componentes

1. una cadena de polietilenglicol
2. dos sistemas A⁺-E-D que actúan como grupos terminales

Las cadenas de polietilenglicol han sido extensamente usadas en la construcción de estructuras macrocíclicas debido a la habilidad del mismo para complejar cationes alcalino y alcalinotérreos.

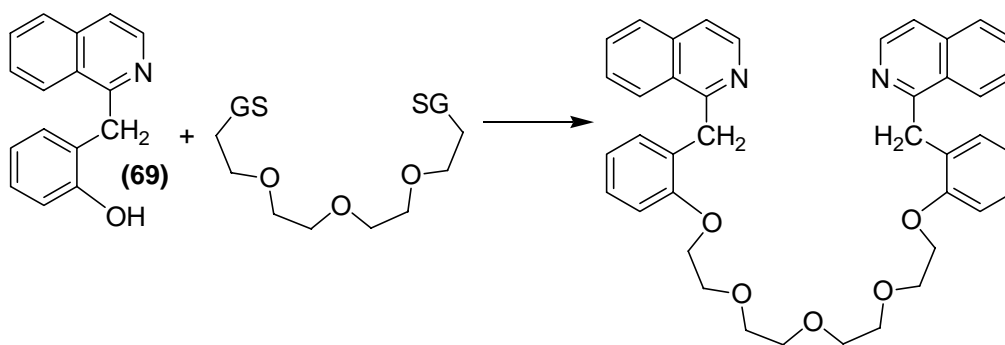


La participación de cada uno de los sitios de coordinación del podando ditópico, implicará cambios en las propiedades de los componentes aceptor y dador, lo que deberá poner de manifiesto modificaciones en las propiedades fotofísicas de la molécula.

10.1 SÍNTESIS DE (167)

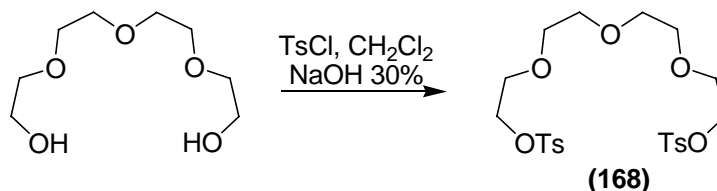
Una vez obtenidos los grupos terminales, la síntesis de (**167**) puede plantearse como una reacción S_N2 la cual implicaría una reacción de Williamson de síntesis de éteres.¹⁵²

¹⁵² J. March, *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*. Fourth Edition. USA **1992**, p. 386-387.



10.1.1 Obtención de 1,11-bis(*p*-toluensulfoniloxi)-3,6,9-trioxaundecano (168)

El grupo saliente más usado para el anclaje de las cadenas de polietilenglicol en las supermoléculas es el grupo tosilo. El 1,11-bis(*p*-toluensulfoniloxi)-3,6,9-trioxaundecano (**168**) se puede obtener fácilmente mediante una reacción de tosilación del correspondiente tetraetilenglicol comercial.¹⁵³ La reacción se lleva a cabo mediante el uso del catalizador de transferencia de fase, cloruro de bencil-trietilamonio (TEBA), entre la fase orgánica y la fase acuosa de hidróxido sódico con un rendimiento del 90%.



10.1.2 Obtención de *N,N'*-dióxido de 1,11-bis[2-(1-isoquinolilmetil)-fenoxi]-3,6,9-trioxa-undecano

Una vez obtenido el *N*-óxido (**83**) resta unir la cadena complejante para llegar al podando deseado. Para ello necesitamos realizar una reacción de formación de éter.

¹⁵³ I. Stibor, O. Koián, P. Holy, J. Zavada, "Procedure for large-scale preparations of oligoethylene glycol toluenesulphates", *Collec. Czech. Chem. Commun.*, **1978**, 32, 2027-2060.

Uno de los métodos más usados para sintetizar éteres es la reacción de alcóxidos con haluros de alquilo introducida por Williamson en 1852 y ha sido modificada considerablemente para mejorar los rendimientos.¹⁵² En el método original, el grupo saliente era un haluro pero también se han usado esteres sulfonatos, sulfatos o carboxilatos como grupos salientes.¹⁵⁴

La formación del alcóxido se puede hacer refluendo el alcohol con sodio o potasio en un hidrocarburo de alto punto de ebullición tal como xileno o tolueno, pero el alcóxido es poco soluble en estos disolventes. Es posible mejorar la reacción con el uso de amoniaco líquido y otros éteres como THF, pero los disolventes más eficaces son los polares apróticos tales como DMF y DMSO. El uso de NaH como base se ha extendido por su poder como base y su accesibilidad.

Según esto, se realizó la condensación con **(83)** usando NaH como base y THF y DMF como disolventes, dando el segundo mejores valores en los rendimientos de obtención de **(167)**, 29 y 50% respectivamente. Con posterioridad se purificó por cromatografía en columna a presión atmosférica obteniéndose un rendimiento del 50%.

El podando sintetizado resultó ser un aceite denso. Como podando simétrico que es, **(167)** ofrece un espectro de protón simplificado. Los protones de los metilenos de la cadena de tetraetilenglicol aparecen en tres grupos de señales. Los metilenos en α y β al oxígeno se muestran como dos tripletes acoplados ($J = 4,8$ Hz) a 3,84 y 4,15 ppm. El resto de metilenos aparecen agrupados entre 3,57 y 3,78 ppm. El metileno puente entre los anillos aromáticos apareció a 4,8 ppm. Los protones del anillo de benceno aparecen claramente por debajo de la señal de CDCl_3 así como los isoquinolínicos por encima de dicha señal, asignándose los protones H_3 , H_8 y H_5 , característicos de la isoquinolina.

¹⁵⁴ B. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*. Ed. John Wiley & Son, USA. 2ª Edición, **1989**, p. 889-910.

10.2.1 Alternativa sintética

Alternativamente a esta secuencia de reacciones se puede plantear fácilmente otra secuencia en la cual se invierta el orden de las reacciones (figura 141).

La segunda alternativa pasa primero por la formación de otro podando, 1,11-bis[2'-(1-isoquinolilmetil)-fenoxi]-3,6,9-trioxaundecano (**169**). Este se obtuvo de igual forma que (**167**), usando NaH como base en DMF con un rendimiento de 71%. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en columna a presión atmosférica, obteniéndose (**169**) como un aceite.

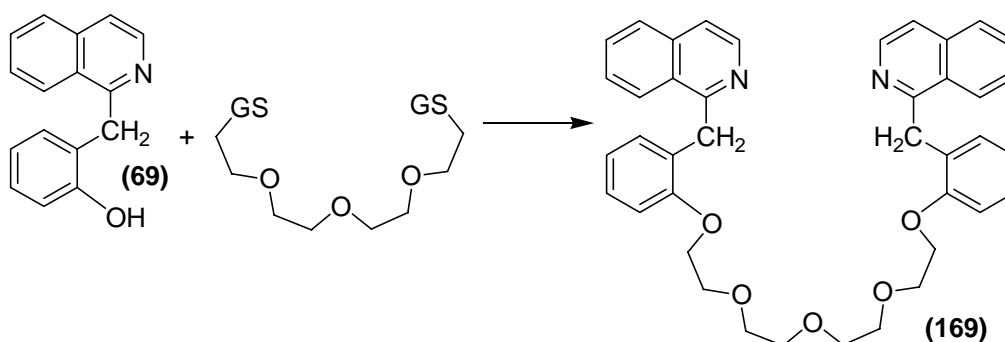


Figura 141.

El espectro CG-EM de (**169**) presentó el ión molecular a m/z 628 (1%) y la señal a m/z 218 como pico base, ya observado en (**69**), correspondiente a la rotura del enlace benceno y oxígeno fenólico. Al igual que (**167**), el podando (**169**) es simétrico y su espectro RMN- ^1H muestra las mismas señales de los metilenos de la cadena complejante. El metileno puente entre el anillo bencénico y isoquinolínico apareció como singlete a 4,65 ppm y los protones isoquinolínicos entre 7,43 y 8,45 ppm distinguiéndose con claridad H_8 , H_3 y H_5 . Los protones del anillo bencénico se observaron entre 6,75 y 7,11 ppm con la multiplicidad esperada, dos tripletes (H_5 , 6,75 ppm, H_4 , 7,11 ppm) y dos dobletes (H_3 , 6,83 ppm, H_6 , 6,95 ppm).

Por último, la oxidación de **(169)** con aMCPB en CHCl_3 proporcionó **(167)** con un rendimiento de 77%. El producto resultante se purificó por columna cromatográfica a presión atmosférica. La comparación de los espectros de RMN- ^1H nos permitió asignar la estructura del producto resultante como el podando buscado **(169)**.

A partir de las dos secuencias de reacción descritas podemos obtener el podando **(167)** (figura 142). No obstante, la comparación de los rendimientos nos permite decir que la segunda opción es la que proporciona mejores resultados, aunque la diferencia no es lo suficientemente grande como para resultar especialmente significativa. Así, con la primera secuencia (ruta primera) obtenemos **(167)** con un rendimiento de 45% a partir de **(169)**, mientras la segunda secuencia (ruta segunda) lo hace con un rendimiento de 55%.

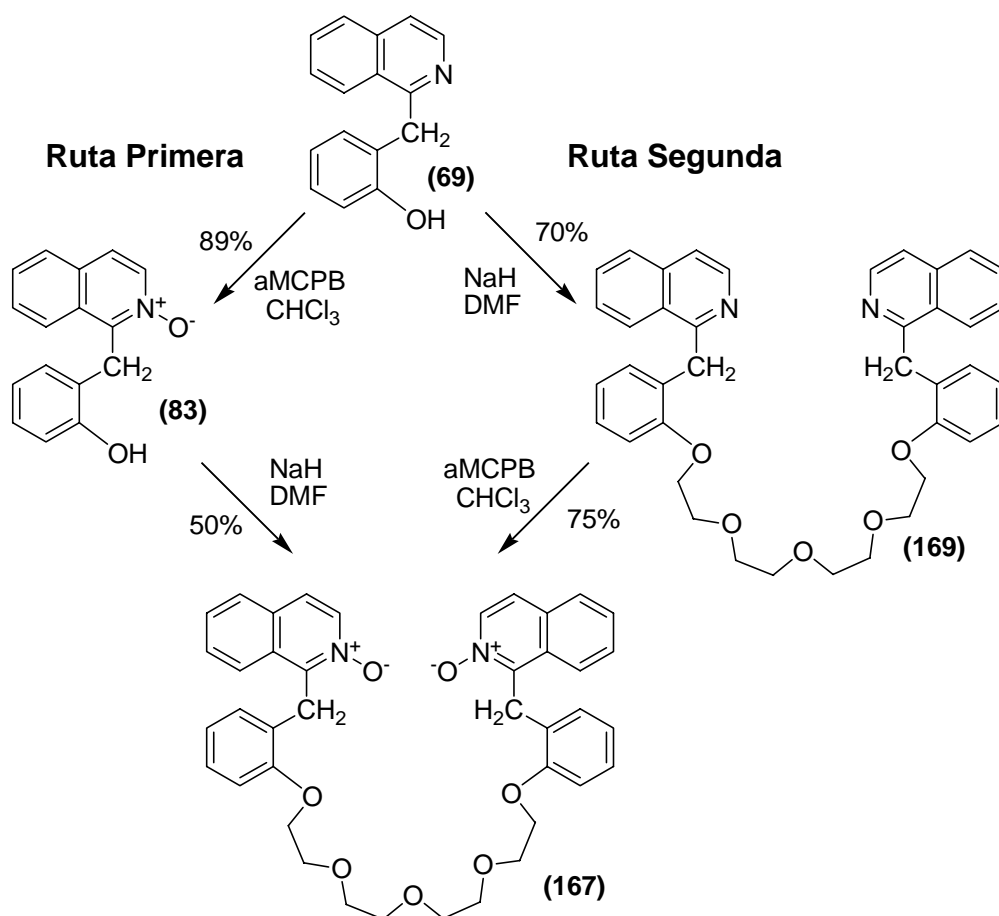


Figura 142.

10.2 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS

10.2.1 Absorción electrónica

Las propiedades fotofísicas del podando (**167**) vienen definidas por la presencia del sistema A⁺-E-D. Estos han sido estudiados con cierto detalle anteriormente. Cuando se registra los espectros de absorción de (**167**) en ciclohexano, acetonitrilo y agua se comprueba que todo el espectro de se desplaza hacia el azul cuando la polaridad del medio se modifica como se aprecia en la tabla 41. Igualmente, las bandas correspondientes a la función *N*-óxido sufren el mismo efecto pero de forma más marcada al aumentar la polaridad del medio, llegando incluso en el caso del agua a solaparse con el grupo de bandas entre 270 y 325 nm. Esto se explica tendiendo en cuenta la contribución de TC intramolecular de la función *N*-óxido. Vemos como (**167**) sufre la influencia de la polaridad del medio, y sobre todo, de la posibilidad de que el oxígeno de la función *N*-óxido interaccione con otros átomos, en este caso con los protones del agua.

Tabla 41. Desplazamiento de las bandas en los espectros de absorción de (**167**) en agua, acetonitrilo y ciclohexano.

nm	C ₆ H ₁₂								
λ	224	256	266	272	296	304	316	360	380
	CH ₃ CN								
λ	218	254	262	268	292	302	314	348	366
	H ₂ O								
λ	218			250	288	296	308		330

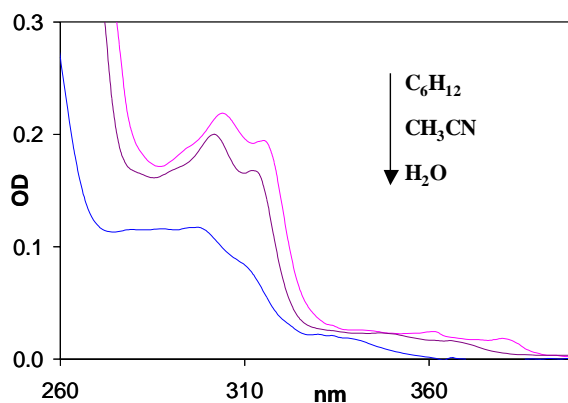


Figura 143. Espectro de absorción de (167) en C₆H₁₂, CH₃CN y H₂O.

10.2.1.1 Podando (167) en presencia de cationes

Desde el desarrollo de los éteres corona por Pedersen, la capacidad de coordinación de los ligandos ha sido estudiada con cationes alcalinos y alcalinotérreos. Estos cationes muestran una habilidad de coordinación baja debida a su pequeño tamaño y su baja carga por lo que la búsqueda de ligandos específicos para ellos ha tenido un especial interés. Los cationes alcalinos y alcalinotérreos muestran una serie de características:

- ✓ Son metales con baja tendencia a unirse con ligandos.
- ✓ Algunos tienen importancia biológica.
- ✓ Se conoce la habilidad de los oxígenos de éteres de coordinarlos.
- ✓ Los percloratos de metales alcalinos y alcalinotérreos no absorben en la zona de estudio.

Desde un punto de vista experimental, el estudio sistemático del comportamiento del podando con los metales alcalinos y alcalinotérreos nos proporciona información sobre la influencia del tamaño y de la carga del catión en el podando.

La elección del disolvente en el que se va a realizar el estudio del proceso de complejación de los cationes por el ligando es importante. Es necesario tener en cuenta tanto la solubilidad del ligando y los cationes como la de las posibles asociaciones ligando-catión, pero también hay que tener en cuenta otros factores como los termodinámicos. Es conveniente tener presente los procesos de interacción como catión-disolvente y ligando-disolvente que intervienen en el proceso de complejación. Como se indicó en la introducción, la energía puesta en juego en la solvatación influye en la constante de asociación de forma negativa, es decir, una energía de solvatación alta reduce el valor de la K_a . En el caso de podandos, al ser ligandos de cadena abierta, los centros complejantes están más disponibles a interactuar con el disolvente lo que les hace más sensible a la capacidad de solvatación del disolvente.

Dado que tanto el podando, como casi todas los percloratos alcalinos y alcalinotérreos utilizados, son solubles en CH_3CN y este disolvente presenta una baja solvatación se presentó como el más adecuado para el estudio.

En una primera aproximación, la variación del espectro absorción de **(167)** en presencia de un gran exceso de metal (condiciones de saturación) proporciona una aproximación cualitativa del poder complejante para dicho catión. La figura 144 muestran la modificación que sufre el espectro de absorción electrónica del ligando en presencia de diferentes cationes alcalinos.

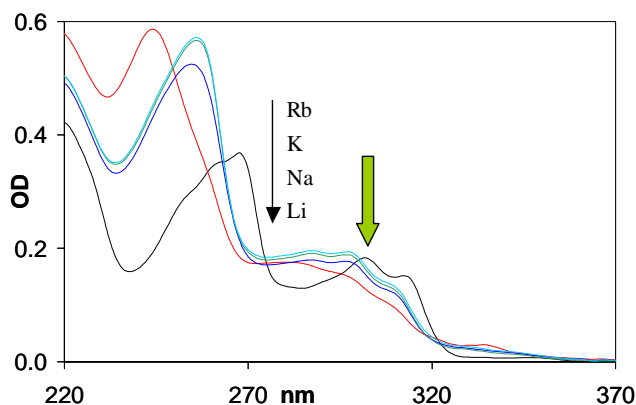


Figura 144. Variación del espectro de absorción de **(167)** en presencia de las sales LiClO_4 , NaClO_4 , KClO_4 y RbClO_4 en exceso.

Podemos observar como al añadir la sal metálica se produce un desplazamiento hipocrómico de las bandas entre 235 y 325 nm así como un descenso en la densidad óptica de las mismas. Esta tendencia se atenúa a medida que bajamos en el grupo (tabla 42).

Tabla 42. Desplazamiento de la banda con máximo a 302 nm de **(167)** al añadir metales alcalinos.

	λ (nm)	$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	$\Delta \bar{\nu}$ (cm^{-1})	Radio iónico (pm)
(167)	302	33,113	-	-
Li^+	294	34.014	901	76
Na^+	298	33.557	444	102
K^+	298	33.557	444	138
Rb^+	300	33.333	221	152

Las bandas entre 235 y 280 nm con máximo a 268 nm sufren un desplazamiento hipocrómico influenciado por la presencia del metal. En el caso del complejo $[\text{Li}^+\text{C}(\mathbf{167})]$ aparece un único máximo a 244 nm ($\Delta \bar{\nu} = 3.640 \text{ cm}^{-1}$) mientras que para $[\text{Na}^{2+}\text{C}(\mathbf{167})]$ el máximo se aprecia a 254 nm ($\Delta \bar{\nu} = 2.057 \text{ cm}^{-1}$). Tanto para K^+ y Rb^+ , el máximo se desplaza a 256 nm.

Las bandas entre 290 y 325 nm muestran una disminución en sus densidades ópticas al mismo tiempo que se observa una pérdida de la estructura fina de las mismas, siendo en el caso de $[\text{Li}^+\text{C}(\mathbf{167})]$ el efecto más acusado. El desplazamiento

hipsocrómico en esta zona del espectro no es tan notable como en la zona anteriormente descrita.

La zona del espectro entre 325 y 380 nm, que correspondía a la transición $\pi\pi^*$ de la función *N*-óxido, presenta una mayor modificación cuando se añade LiClO_4 al medio. El máximo que en **(167)** se aprecia a 348 nm se desplaza a 334 nm ($\Delta \bar{\nu} = 1.204 \text{ cm}^{-1}$) a la vez que aumenta la densidad óptica.

A partir de los datos de los espectros de absorción puede llegarse a la conclusión de que el catión Li^+ produce una mayor modificación en el espectro de absorción del podando.

La figura 145 muestra la variación del espectro de absorción de **(167)** frente a metales alcalinotérreos.

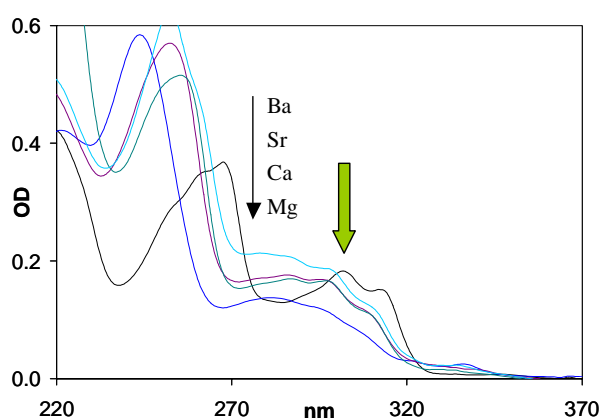


Figura 145. Espectro de absorción de **(167)** en presencia de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Sr}(\text{ClO}_4)_2$ y $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ en CH_3CN realizados a temperatura ambiente.

Tabla 43. Desplazamiento de la banda con máximo a 302 nm de **(167)** al añadir metales alcalinotérreos.

	λ (nm)	$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	$\Delta \bar{\nu}$ (cm^{-1})	Radio iónico (pm)
(167)	302	33.113	-	-
Mg^{2+}	292	34.014	1.134	72
Ca^{2+}	296	33.784	671	100
Sr^{2+}	296	33.784	671	118
Ba^{2+}	298	33.557	444	135

Como se aprecia en la figura 145 el comportamiento del podando con metales alcalinotérreos es muy similar al observado para alcalinos. Los cationes alcalinotérreos producen igualmente un desplazamiento hipsocrómico de las bandas entre 235 a 325 nm siendo el desplazamiento a 242 nm ($\Delta \bar{\nu} = 4.009 \text{ cm}^{-1}$) para el caso de $[\text{Mg}^{2+} \subset (\mathbf{167})]$, a 250 nm ($\Delta \bar{\nu} = 2.687 \text{ cm}^{-1}$) para $[\text{Ca}^{2+} \subset (\mathbf{167})]$ y $[\text{Ba}^{2+} \subset (\mathbf{167})]$. Las bandas entre 325 y 380 nm, con máximos 348 y 366 nm, sufren en el caso del magnesio un desplazamiento máximo encontrándose ahora los máximos a 336 y 322 nm.

La comparación de las figuras 144 y 145 nos permite afirmar que:

- ✓ la variación espectroscópica inducida por cationes alcalinos o alcalinotérreos sigue el mismo comportamiento.
- ✓ la mayor modificación es producida por los cabeza de grupo y sigue la tendencia: $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+$ y $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$.
- ✓ los alcalinotérreos producen una mayor modificación espectroscópica.

El podando (**167**) presenta dos tipos diferentes de centros de complejación: los oxígenos de la cadena de tetraetilenglicol y los oxígenos, parcialmente cargados, de las funciones *N*-óxido. Ambos tipos de oxígenos son diferentes y en principio deben complejarse de forma diferenciada. Se pueden plantear las posibilidades de que solo participe la cadena complejante, solo los oxígenos de la función *N*-óxido o bien participe ambos a la vez.

Ya que la contribución al espectro de (**167**) entre la zona de 275 y 325 nm es mayor para el cromóforo *ISQNO* es importante ver como se modifica el espectro del cromóforo en presencia del catión.

Cuando a una disolución de *ISQNO* se le añade percloratos de metales alcalinos y alcalinotérreos se aprecia una modificación que reproduce el comportamiento ya observado para el podando. Comparando las figuras 144, 145 y 146 podemos notar un desplazamiento hipsocrómico así como un descenso en la densidad óptica.

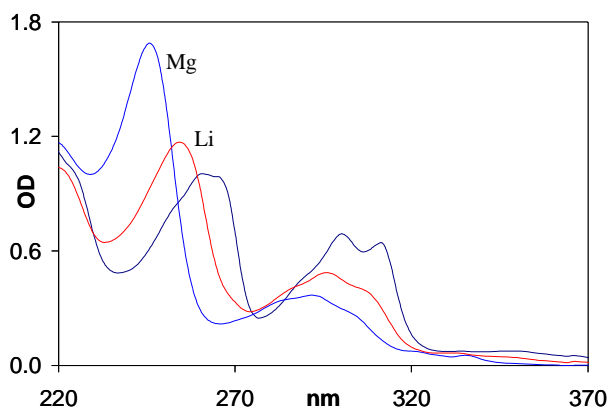


Figura 146. Espectro de absorción de *ISQNO* en CH_3CN en presencia de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ y LiClO_4 .

Como hemos indicado anteriormente, la función *N*-óxido es capaz de coordinar con metales, incluidos los metales alcalinos y alcalinotérreos. La bibliografía relacionada¹⁵⁵ con este tema se limita a estudios mediante espectros de infrarrojos. La variación de la frecuencia de vibración del enlace N^+-O^- proporciona información acerca de la fuerza de enlace entre el ligando y el ión metálico. Así, la formación de enlace entre el oxígeno de la función *N*-óxido y el ión metálico debilita el enlace N^+-O^- causando un descenso en la frecuencia de enlace. Los desplazamientos a frecuencias menores son más acusados para metales como Cu^{2+} , Cr^{2+} , Fe^{2+} y Ag^+ . Los metales alcalinos y alcalinotérreos producen en general pequeñas modificaciones y son el magnesio y el litio quienes dan mayor efecto.¹⁵⁵

Si la presencia de cationes modifica la frecuencia de vibración del enlace N^+-O^- se modificará igualmente el espectro de absorción. Esto plantea la cuestión de qué produce la modificación espectral observada para **(167)**, si se debe exclusivamente a la interacción del grupo *N*-óxido con los cationes o más bien interviene todo el ligando.

En la tabla 44 se muestran los desplazamientos que sufren las bandas de *ISQNO* al añadir percloratos de magnesio y litio en exceso (metales que más efecto producen en el ligando).

¹⁵⁵ J. Reedijk, "The ligand properties of pyridine *N*-oxide", *Trav. Chim. Pays-Bas.*, **1962**, 88, 499-512.

Tabla 44. Desplazamiento de la banda con máximo a 300 nm de *ISQNO* al añadir metales alcalinotérreos.

	λ (nm)	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta \bar{\nu}$ (cm ⁻¹)
<i>ISQNO</i>	300	33.113	0
Li ⁺	296	33.784	450
Mg ²⁺	292	34.247	913

Los desplazamientos ($\Delta \bar{\nu}$) calculados son menores que los mostrados en la tabla 42 y 43. Esta diferencia puede atribuirse al efecto de la cadena complejante presente en el podando (**167**). El aumento de los puntos de coordinación que proporciona la cadena de tetraetilenglicol, se traduce a una mayor eficacia en la complejación como indicamos en la introducción. Esto provoca una fijación del metal en la molécula lo que contribuye a una mayor interacción del catión con las funciones *N*-óxidos presentes en la supermolécula. La cadena de esta forma, entra en juego en la complejación de cationes alcalinos y alcalinotérreos. La modificación espectral observada está determinada por el cromóforo *ISQNO* y por la cadena de tetraetilenglicol. Si intervienen tanto los oxígenos de la cadena como de las funciones *N*-óxido, el ligando (**167**) entra dentro de la definición que hemos dado a ligandos ditópicos para cationes alcalinos y alcalinotérreos, es decir posee dos centros receptores formado por ambos tipos de oxígenos.

Otra evidencia de que la cadena entra en juego en la complejación puede obtenerse realizando espectros de resonancia magnética nuclear. Esta técnica se ha usado desde el comienzo de la química supramolecular como método para evidenciar y cuantificar la complejación de ligandos a partir de las modificaciones en los desplazamientos químicos de protones.^{156,157} La modificación que sufre la señal asignada a un protón permite determinar el valor de la constante de asociación.

¹⁵⁶ R. S. Macombu, "An introduction to RMN titration for studying rapid reversible complexation", *J. Chem. Educ.*, **1992**, 69, 375-378.

¹⁵⁷ T. Tjivkua, G. Deslongchamps, J. M. J. Rebek, "Convergent functional groups. 8. Flexible model receptors for adenine derivatives", *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8408-8414.

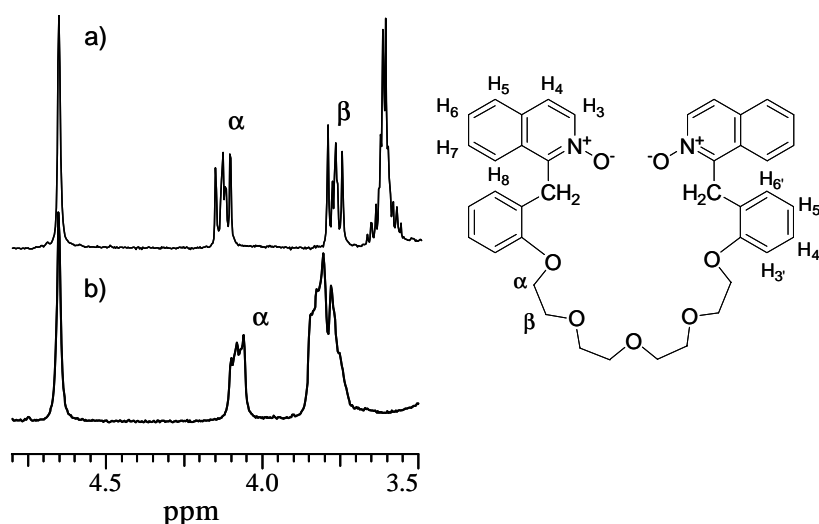


Figura 147. Espectro de RMN de a) (167) en CD_3CN y b) con Mg^{2+} en exceso.

De esta forma, si la cadena de tetraetilenglicol interviene en la complejación, los desplazamientos químicos asignados a los protones metilénicos deben sufrir una variación en el valor de δ . En el ligando libre, las señales de los metilenos aparecen entre 3,50 y 4,20 ppm en CD_3CN . El metileno en posición α al oxígeno fenólico se observa claramente a 4,13 ppm, acoplado con el metileno de la posición β situado a 3,77 ppm. El resto de señales de $-\text{CH}_2-$ están dispuestas en un multiplete entre 3,50 y 3,60 ppm. Cuando a la muestra se le añade $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ en exceso, puede observarse como estos metilenos se desplazan a campo bajo solapándose con el $-\text{CH}_2-$ en β . El $-\text{CH}_2-$ en posición α se desplaza ligeramente a campo alto observándose a 4,10 ppm (figura 147b).

Esto es concordante con que los oxígenos sean más electronegativos como consecuencia de tener sus electrones no enlazantes involucrados en la coordinación. Es destacable que la señal del metileno en α no se vea apenas modificada lo cual indica que el oxígeno fenólico participa menos en la coordinación. Dado que el oxígeno fenólico es más electronegativo al estar unido al anillo aromático, sus electrones no enlazantes están menos accesibles a la coordinación. Consecuencia de ello es que los protones del anillo bencénico apenas se modifican como se muestra en la tabla 45.

Tabla 45. Desplazamientos químicos de los protones bencénicos.

Protón	δ (ppm)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
	[Mg]= 0	[Mg]≠ 0	
H _{3'}	6,92	6,85	0,07
H _{4'}	7,13	7,14	0,01
H _{5'}	6,73	6,74	0,01
H _{6'}	6,87	6,65	0,22

El mayor $\Delta\delta$ se observa para el protón H_{6'}, el más cercano al anillo isoquinolínico. Esta modificación puede atribuirse a una reorganización del podando en el proceso de complejación debido a un cambio conformacional.

Hemos indicado que la función *N*-óxido entra en juego en la coordinación ya que su espectro de absorción se ve modificado. Esto también se ve reflejado en el espectro RMN. Las señales de los protones isoquinolínicos se desplazan en bloque a campo bajo como se aprecia de la tabla 46.

Tabla 46. Desplazamientos químicos de los protones isoquinolínicos.

Protón	δ (ppm)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
	[Mg] = 0	[Mg] ≠ 0	
H ₃	7,95	8,08	0,13
H ₅	7,81	7,91	0,10
H ₈	8,10	8,26	0,16

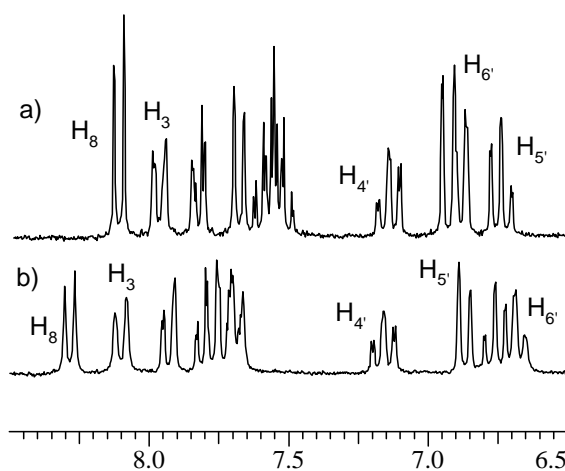


Figura 148. Espectro de RMN-¹H de a) (167) en CD₃CN y b) con Mg²⁺ en exceso.

10.2.1.2 Podando (167) en medio ácido

Dado que las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de los sistemas A⁺-E-D están muy influenciadas por la presencia de protones en el medio, es interesante estudiar el comportamiento del podando (**167**) en presencia de protones, a fin de poder realizar una comparación entre ambas moléculas.

La función *N*-óxido es capaz de interactuar inter o intramolecularmente a través de formación de enlace de hidrógeno con compuestos que contienen funciones ácidas como alcoholes, fenoles y ácidos carboxílicos. Esta capacidad se ha usado para la determinación indirecta de constantes de asociación de alcoholes con bases débiles mediante medidas de absorción electrónica.¹⁵⁸

El espectro de absorción de (**167**) en CH₃CN se ve modificado sustancialmente por la presencia de TFA (figura 149). Destaca del espectro una fuerte absorción a 218 nm, una banda con máximo a 334 nm y con un hombro a 322 nm. Esta banda procede de las bandas $\pi\pi^*$ de la función (**167**) que han sufrido un fuerte desplazamiento hipsocrómico junto con un aumento en la intensidad óptica (tabla 47).

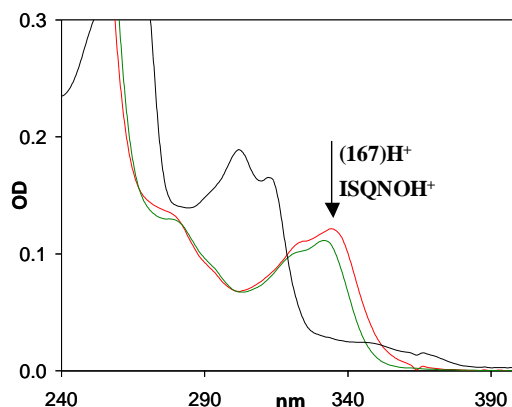


Figura 149. Espectro de absorción en CH₃CN de (**167**), y (**167**) con TFA y ISQNO con TFA.

¹⁵⁸ C. Benamou, L. Bellon, "Spectre électronique de *N*-oxide de pyridine utilisé comme inermédiaire dans le mesures de constants d'associations danmeurs de protons-bases faibles", *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, 321-326.

Tabla 47. Comparación de los espectros de absorción de **(167)** y *ISQNO* en CH₃CN en presencia de TFA.

(167)					
λ (nm)	218	276	290	324	334
ϵ	366.778	11.523	7.952	7.721	8.352
<i>ISQNO</i>					
λ (nm)	218	276	290	322	332
ϵ	193.041	3.695	2.764	2.933	3.185

10.2.1.3 Cálculo de las constantes de asociación

Una vez obtenida una aproximación cualitativa del comportamiento del podando **(167)** frente a cationes, es posible concretar en un estudio cuantitativo el valor de la asociación entre el ligando y el sustrato.

La adición gradual de una sal metálica a una disolución de concentración fija de **(167)** provoca el progresivo cambio en el espectro absorción (figura 150). Dicha modificación permite calcular, mediante es uso del adecuado software de tratamiento de datos, parámetros físicos como la estequiometría y la constante de formación del complejo ligando-catión. La resolución de los cálculos resulta interesante sobretodo para aquellos metales que produzcan el suficiente cambio espectroscópico. Así se realizaron las valoraciones tanto para el caso de las sales de litio, sodio como para magnesio, calcio, bario. El tratamiento matemático de los espectros de absorción se realizó con el programa LETAGROP-SPEFO,¹⁵⁹ y proporcionó las constantes indicadas en la tabla 48.

¹⁵⁹ L.G. Sillen, B. Warnqvits, "Equilibrium constant and model testing from spectrophotometric data using LETAGROP", *Acta Chem. Scand.*, **1968**, 22, 3032-3034.

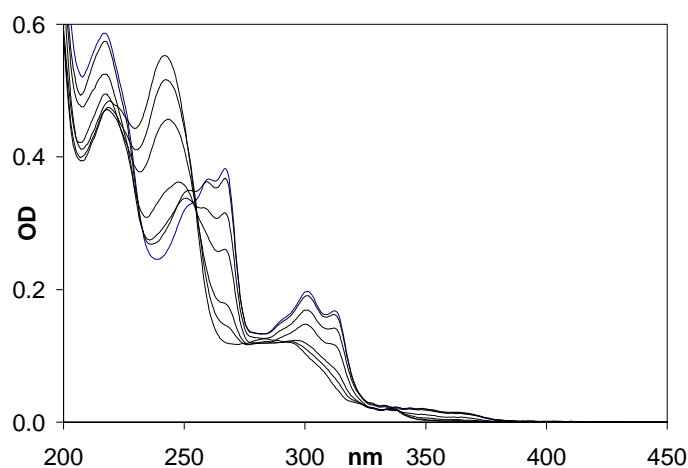


Figura 150. Valoración de (167) con $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ en CH_3CN a 20°C .

Se valoró una disolución de concentración determinada ($\approx 10^{-5}$ M) del podando (167) con cantidades crecientes de la sal $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$. En los espectros recogidos en la figura 150 pueden observarse la evolución del espectro con la adición de la sal. El resultado final del tratamiento de los datos por parte de LETAGROP-SPEFO es la obtención del valor de la constante de asociación recogido en la tabla 47 y la gráfica de la figura 151. En esta última se observa otra gráfica donde se muestra la desviación de los puntos teóricos con respecto a los puntos experimentales.

Para el resto de cationes metálicos estudiados se siguió el mismo procedimiento para el cálculo de las constantes de asociación.

Tabla 48. Valores de las constantes de formación de complejos metálicos con (167).

Catión	$\log K_{11}$	K_{11} (M^{-1})	Radio iónico (pm) ¹⁶⁰
Li^+	$3,6 \pm 0,2$	3.981	76
Na^+	$2,6 \pm 0,3$	398	102
Mg^{2+}	$5,14 \pm 0,05$	138.038	72
Ca^{2+}	$5,1 \pm 0,2$	125.892	100
Ba^{2+}	$4,94 \pm 0,08$	87.096	135

¹⁶⁰ N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, First Edition. Ed. Pergamon press, Inglaterra, 1984, 120-121.

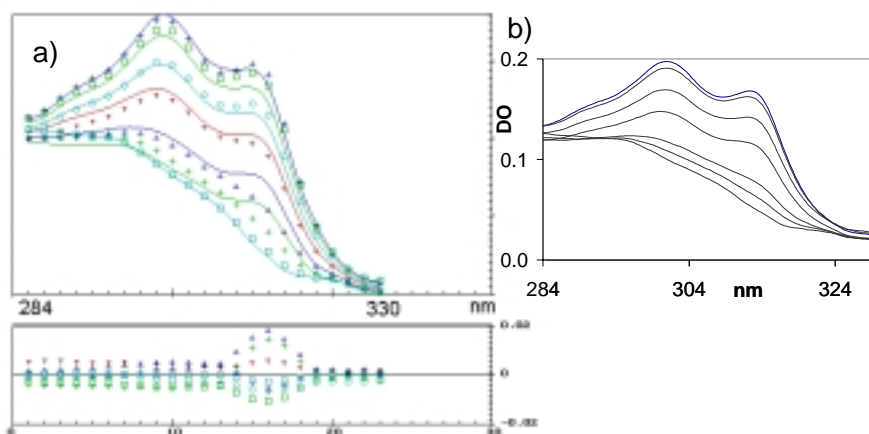


Figura 151. a) Gráfica resultante del programa LETAGROP comparada con b) el intervalo experimental estudiado.

El programa SPEFO-LETAGROP proporciona información acerca de la posible estequiometría del proceso de complejación, tanto para estequiometrías: 1:1 como 1:2 (ligando:cación). Los cálculos aplicados a **(167)** confirmaron la estequiometría 1:1, que parecía la más probable dada la longitud de la cadena complejante. Asimismo, los valores obtenidos confirman la preferencia ya mencionada:

- ✓ $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+$
- ✓ $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$

así como indican una mayor tendencia a la complejación de cationes alcalinotérreos.

Al ser **(167)** un ligando acíclico el factor radio iónico no se presenta tan importante como puede serlo en ligando cíclicos, ya sean éteres corona, esferandos o ligandos similares de otras familias. En estos casos dado que el centro receptor del ligando viene predeterminado por la molécula, el tamaño del catión es un factor altamente discriminante. Sin embargo, si el ligando es un podando la libertad conformacional de la molécula le permite "acomodarse" al catión, con el consiguiente gasto energético. Así, aunque la variación del radio iónico de Mg^{2+} a Ba^{2+} es de 63 pm el valor de $\log K_{11}$ sólo se modifica en 0,2 unidades. Los valores obtenidos para los alcalinotérreos demuestran que el radio iónico no es un factor discriminante en el caso de **(167)**. Igualmente la comparación entre los valores muy diferentes de $\log K_{11}$ de Na^+

y Ca^{2+} , ambos de radio iónico muy similar, indica la importancia de la carga, no obstante el podando posee separación de carga en el enlace $\text{N}^+ - \text{O}^-$.

Es conocido que la función *N*-óxido coordina otros cationes metálicos como cationes de transición (Fe^{3+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+), de postransición (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+})² y otros cationes metálicos (Sn^{2+} , Pb^{2+} , Sb^{3+} , Al^{3+}). Según esto, se probó el comportamiento del podando (**167**) en presencia de HgCl_2 y se comparó con el ya observado para alcalinos y alcalinotérreos. Como puede comprobarse a partir de la figura 152, el espectro de (**167**) en presencia de HgCl_2 presenta un comportamiento muy similar al estudiado en presencia de ácido.

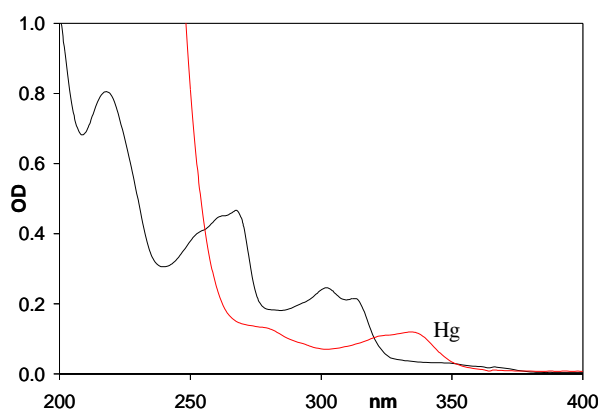


Figura 152. Comparación de los espectros de absorción de (**167**) y (**167**) en presencia de HgCl_2 en CH_3CN a temperatura ambiente.

La zona del espectro comprendida entre 200 y 280 nm se ve influenciada por la absorción de la propia sal de mercurio pero puede observarse claramente el desplazamiento de las bandas $\pi\pi^*$ de la función *N*-óxido. Los máximos de esta banda son similares a los de la misma banda generada por TFA (tabla 49).

Tabla 49. Comparación del espectro de absorción de (**167**) con HgCl_2 y TFA.

TFA		
λ (nm)	324	334
HgCl₂		
λ (nm)	322	334

De los espectros se deduce que HgCl_2 produce un comportamiento análogo a la función *N*-óxido protonada, es decir, la interacción con el oxígeno es mayor en relación con metales alcalinos y alcalinotérreos con lo que realmente se produce en el nitrógeno una carga positiva: $\text{N}^+\text{-OH}$ y $\text{N}^+\text{-OHg}$.

Es posible calcular la constante de formación del complejo $[\text{Hg}^{2+}\text{c}(\mathbf{167})]$ de la misma manera que los metales alcalinos y alcalinotérreos. El valor obtenido se recoge en la tabla 50.

Tabla 50. Valor de la constante de formación para $[\text{Hg}^{2+}\text{c}(\mathbf{167})]$.

Catión	$\log K_{11}$	$K_{11} (\text{M}^{-1})$	Radio iónico (pm)
Hg^{2+}	$2,99 \pm 0,01$	991	102

Sin embargo, cuando se trata de protón es de suponer que, dado que $(\mathbf{167})$ posee dos funciones *N*-óxido por molécula, la relación estequiométrica sea diferente. A partir del tratamiento matemático de los datos espectroscópicos obtenidos de $(\mathbf{167})$ en presencia de TFA, se comprueba que la valoración se ajusta más a una estequiometría de 1:2 (un ligando, dos protones) mejor que 1:1 (un ligando, un catión) como era el caso de cationes metálicos. La desviación de los datos teóricos respecto a los experimentales es mayor para el segundo caso.

Tabla 51. Valores de las constantes de formación para protón. ($\beta = K_{11} * K_{12}$)

Catión	$\log K_{11}$	$\log \beta$	$K_{11} (\text{M}^{-1})$	$K_{12} (\text{M}^{-1})$
H^+	$3,66 \pm 0,02$	$5,40 \pm 0,20$	4570	55

Si la estequiometría es 1:2, los *N*-óxidos presentes en la molécula interaccionan con un protón. Cuando un *N*-óxido reacciona en procesos intermoleculares con algunos ácidos minerales como HCl o HBr se han descrito dos tipos de aductos, el esperado, *N*-óxido·HA y la hemisal (*N*-óxido)₂·HA, y el resultado en algunos casos depende del método de preparación.¹⁶¹ La variación de la estabilidad del complejo en el caso de

¹⁶¹ J. F. Vozza, "Reactions of 2-picoline 3-oxide with reactive halides", *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3856-3860.

hidrohaluros diméricos sugiere que debe haber una diferencia significativa en la densidad electrónica en el átomo de oxígeno en este tipo de moléculas. Esto puede explicarse en términos del poder dador del ion haluro que es capaz de generar en el átomo de oxígeno la suficiente densidad electrónica para la formación del complejo.

Dada la estructura del podando, la hemisal podría estar formada por la contribución de las dos funciones *N*-óxidos en un proceso intramolecular.

Un análisis de la constante de asociación intermedias K_{11} y K_{12} revela que la complejación del protón viene acompañada de un **efecto cooperativo negativo**.¹³⁰ Este efecto se comprueba en que la relación $K_{12}/K_{11} > 0,25$ (en acetonitrilo $K_{12}/K_{11} = 0,013$) y que una gráfica del tipo Scatchard (de la forma $f(x)/x$ en función de x) tiene un valor dependiente a la curva en el origen negativo (figura 153).¹⁶²

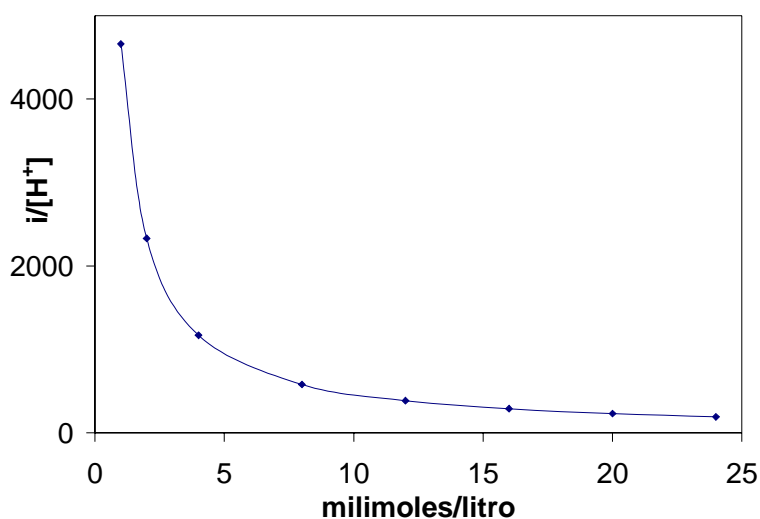


Figura 153. Gráfica de Scatchard: $i/[TFA]$ en función de concentración de TFA obtenida a partir de los valores de la valoración de **(167)** con TFA en CH_3CN a temperatura ambiente.

$$i = \frac{K_{11} + 2K_{11} + K_{12}[TFA]}{(1 + K_{11}[TFA] + K_{11} * K_{12}[TFA]^2)}$$

¹⁶² G. Scatchard, "The attraction of protein from small molecules and ions", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1949**, *51*, 660-672.

10.2.2 Espectros de emisión de fluorescencia

La emisión del podando (**167**) presenta un máximo de emisión a 397 nm con un rendimiento cuántico $\Phi_F = 0,003$ ($\lambda_{exc} = 330$ nm). Dada la existencia de dos unidades de cromóforos, es importante constatar el hecho de que no se observe una fluorescencia del tipo excímero dado que el podando posee dos fluoróforos en la misma molécula. La libertad de giro en la misma, así como la distancia que los separa, evita la formación del mismo. Esto se comprueba comparando los espectros normalizados de (**167**) y comparado con la molécula (**170**) que carece de la cadena complejante, (figura 154).

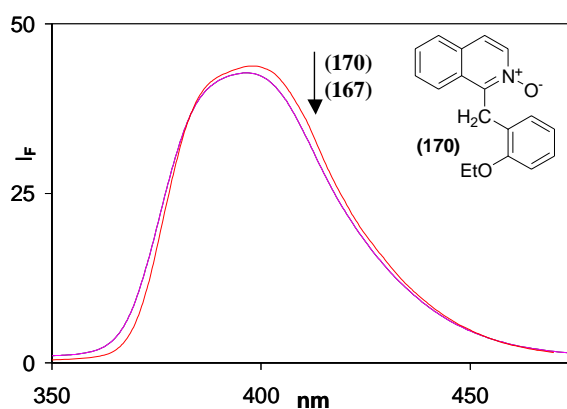


Figura 154. Espectros de fluorescencia normalizados de (**170**) y (**167**).

10.2.2.1 Podando (**167**) en presencia de cationes

Como se comentó, el espectro de absorción de *N*-óxido de isoquinolina se ve modificado por la presencia de cationes en el medio. Es de esperar que se modifique igualmente su espectro de fluorescencia.

El espectro de emisión de *ISQNO* en CH_3CN consiste en una única banda con un máximo a 384 nm ($\lambda_{em} = 330$ nm). La presencia de LiClO_4 no modifica la emisión del cromóforo. Sin embargo, el catión Mg^{2+} sí modifica la emisión desplazándola a longitudes de onda menores hasta 378 nm.

La presencia de cationes metálicos en exceso, en el caso de **(167)**, provoca que la banda de emisión centrada a 399 nm ($\lambda_{exc}= 330$ nm) sufra un desplazamiento hipsocrómico tanto para alcalinos como para alcalinotérreos. El rendimiento fluorescencia se ve igualmente influenciada con una disminución como consecuencia de la complejación (tabla 52).

Tabla 52. Longitudes de onda de los máximos de los espectros de fluorescencia y rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_F) de **(167)** ($\cong 10^{-5}$ M) en ausencia y en presencia de las sales (percloratos) en CH_3CN a temperatura ambiente.

Catión	Li ⁺	Na ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Ba ²⁺	Libre
$\lambda_{m\acute{a}x}$	388	389	371	379	379	399
$\Phi_F(10^{-3})$	2	2,7	1	1	1,1	3

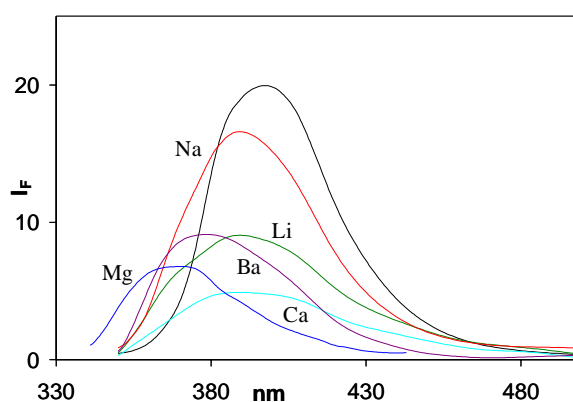


Figura 155. Espectros de fluorescencia de **(167)** libre ($\cong 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc}=330$ nm) y en presencia de exceso de las sales de Na⁺, Li⁺, Ba²⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ en CH_3CN a temperatura ambiente.

El mayor efecto hipsocrómico observable se aprecia en el caso de $[Mg^{2+} \subset (167)]$ (que también posee un K_{11} más elevado) donde el desplazamiento es de $\Delta\lambda = 28$ nm. La gran desactivación de la banda de emisión del cromóforo localmente excitado, sobretodo para metales alcalinotérreos, indica la presencia de procesos de desactivación diferentes.

Para metales alcalinotérreos (Mg^{2+} y Ca^{2+}) se observa como a longitudes de excitación mayores la emisión del cromóforo excitado decae y aparece una débil banda con máximo entorno a 430 nm ($\lambda_{em} = 360$ nm). Esto se ve con mayor claridad en la figura 156, donde se muestra el espectro de emisión a diferentes longitudes de excitación.

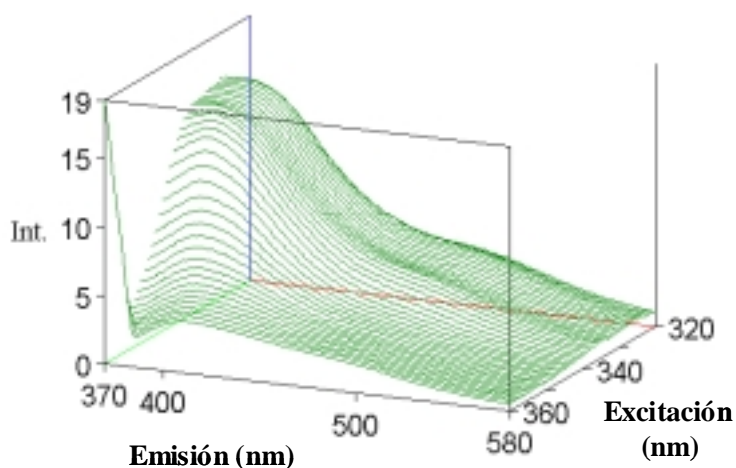


Figura 156. Espectro tridimensional de emisión de fluorescencia a distinta longitud de excitación de **(167)** en presencia de $Mg(ClO_4)_2$.

Esta banda puede atribuirse a la formación de un estado de separación de carga en el sistema aceptor-dador durante la complejación. Puede comprobarse la influencia de la cadena complejante si se compara el comportamiento del podando con la molécula **(170)**.

Tabla 53. Longitudes de onda de los máximos de emisión ($\lambda_{exc}=360$) y Φ_F de **(167)** ($\cong 10^{-5}$ M) en presencia de las sales en CH_3CN a temperatura ambiente.

	Libre	Mg^{2+}	Ca^{2+}
$\lambda_{m\acute{a}x}$	399	431	431
$\Phi_F (10^{-3})$	-	5,4	6

En presencia de $Mg(ClO_4)_2$ vemos como el espectro de **(170)** coincide bien con la especie libre (figura 157) y no se observa la aparición de otra emisión desplazada a longitudes de onda mayores.

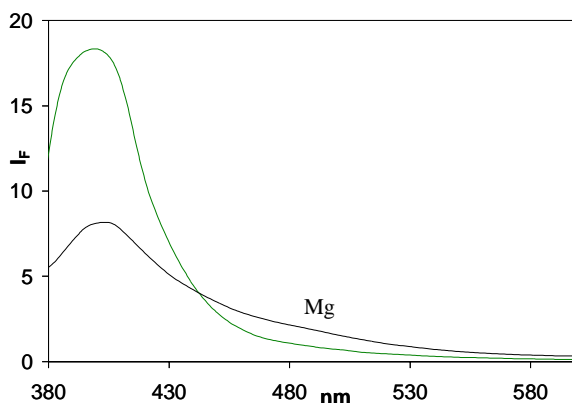


Figura 157. Comparación de la emisión de fluorescencia en CH_3CN de **(170)** en presencia de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ excitando a $\lambda = 360 \text{ nm}$.

La nueva banda observada aparece como consecuencia de la interacción a nivel supramolecular del ligando con el sustrato. Esta nueva banda es una característica de la supermolécula formada dado que no se observa en la interacción de sus componentes aislados con los sustratos.

10.2.2.2 Podando (167) en medio ácido

La fluorescencia en medio ácido es una característica de los sistemas $\text{A}^+\text{-E-D}$ como se ha comentado. La interacción con el protón (o con catión) favorece la formación de un estado de transferencia de carga generado por la cesión de carga del dador hacia el componente aceptor.

El espectro de fluorescencia de *ISQNO* en CH_3CN consiste en una banda con un máximo a 386 nm ($\lambda_{\text{exc}} = 330 \text{ nm}$). Esta banda se desplaza en presencia de TFA a 377 nm con un aumento en el rendimiento cuántico de fluorescencia, aumentando de $0,022$ a $0,056$ en presencia del ácido. La capacidad aceptora de ISQNOH^+ se pone de manifiesto si añadimos 2-metoxitolueno (*MT*) al medio.

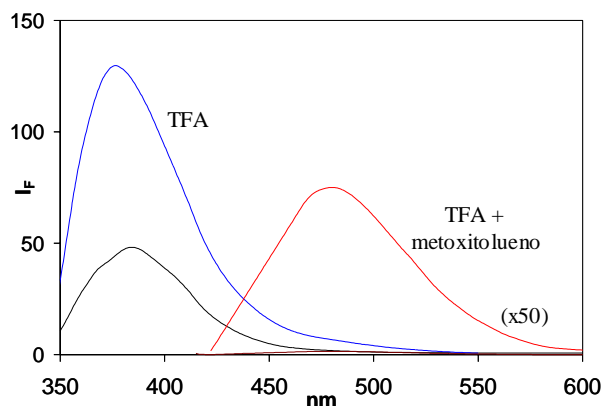


Figura 158. Espectros de fluorescencia de *ISQNO* en medio ácido y en presencia de exceso de *MT*.

La adición en exceso del dador *MT* provoca, la aparición de una nueva banda de emisión de fluorescencia con máximo a 480 nm (figura 158) en medio ácido. Al mismo tiempo, los espectros de excitación permiten apreciar la absorción correspondiente a la emisión señalada correspondiente al estado TC. Esta banda es apreciable en el espectro a una longitud de onda de excitación de 500 nm (figura 159). A menores longitudes de onda, la banda queda oculta por las correspondientes al cromóforo $ISQNOH^+$. Esta banda, muy diferente al espectro de $ISQNOH^+$, corresponde a la emisión de especie nueva formado por el complejo de transferencia de carga.

La presencia de *MT* en exceso, provoca la aprecia que la emisión del aceptor no se ve modificada mostrando de nuevo el máximo a 377 nm excitando la mezcla a 330 nm. Si aumentamos la longitud de emisión a la cual medimos el espectro de excitación, se observa la aparición de un hombro a 364 nm (figura 159b) que no pertenece al cromóforo $ISQNOH^+$ y que puede atribuirse a la formación de una banda TC.

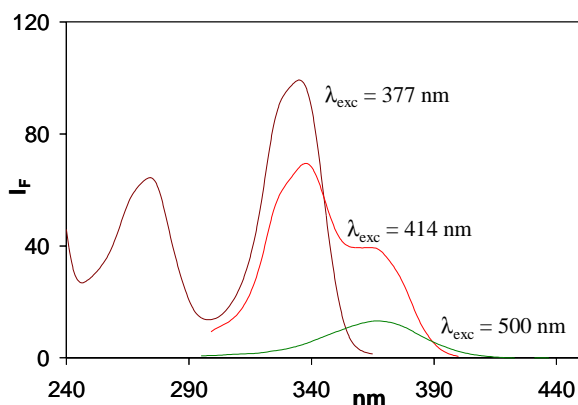


Figura 159. Espectro de excitación de *ISQNO* en medio ácido $\lambda_{em} = 377$ nm, y en presencia de *MT* en exceso a $\lambda_{em} = 414$ nm, y $\lambda_{em} = 500$ nm

En el caso del podando (**167**) existe una unión covalente entre el aceptor y el dador y la interacción entre ambos no viene controlada por difusión como en el caso de *ISQNOH*⁺ y *MT*. Esto origina que se requiera un exceso grande de *MT* para poder superar la capa de solvatación que genera el disolvente en torno al aceptor cargado positivamente. Para (**167**) la unión covalente entre los componentes dador y aceptor posibilita la interacción electrónica entre los orbitales con más o menos efectividad tanto en el estado fundamental como en el excitado. Se elimina la dificultad de procesos de colisión entre componentes y la solvatación de los mismos.

La presencia de ácido en el medio también provoca, en (**167**), un desplazamiento hipsocrómico de la banda de emisión local del cromóforo de 399 nm a 380 nm a una longitud de excitación de 330 nm (figura 160). A diferencia de lo que ocurre con *ISQNOH*⁺, en la emisión de (**167**) protonado se aprecia una desactivación de la banda, $\Phi_f = 0,0004$ ($\lambda_{exc} = 330$ nm), lo que induce a pensar en la posible presencia de un estado TC generado por transferencia electrónica.¹⁶³

Para observar la emisión del estado TC es necesario excitar la molécula a longitudes de onda mayores. Así a $\lambda_{exc} = 365$ nm puede apreciarse una banda ancha y no estructurada centrada a 454 nm (figura 160b) que se debe a la emisión desde el estado TC generado en el podando. Al igual que se hizo con *ISQNOH*⁺, los espectros de excitación nos permiten diferenciar las especies presentes. El espectro de excitación de

¹⁶³ J. M. Warman, M. P. de Hass, M. N. Paddon-Row, E. Cotsaris, N. S. Hush, H. Oevering, J. W. Verhoeven, "Light-induced giant dipoles in simple-model compounds for photosynthesis", *Nature*, **1986**, 320, 615-616.

la emisión a 380 nm corresponde a la figura 160, mientras que el espectro de excitación de la emisión atribuida al estado TC corresponde a la figura 160a. La comparación de los espectros de excitación en las dos diferentes emisiones observadas para **(167)** en presencia de TFA, nos permite ver como ha aparecido una nueva banda en el espectro de excitación de la emisión a 454 nm, que no está en el espectro de la emisión a 380 nm. Esto nos indica que las emisiones proceden de dos especies diferentes, una de ellas es el complejo de transferencia de carga.

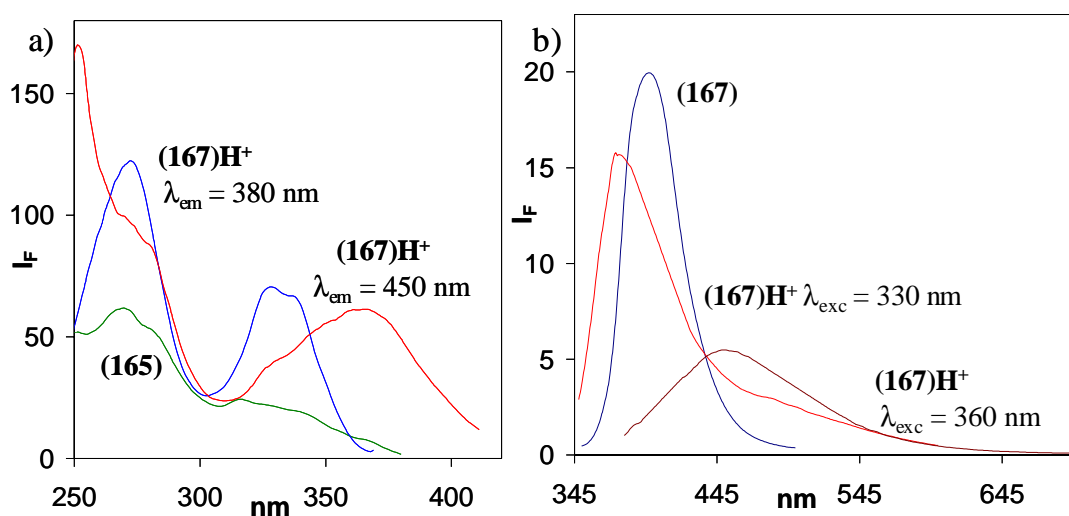


Figura 160. a) Espectros de excitación de **(167)** en CH₃CN, λ_{em} = 400 nm y en medio ácido, λ_{em} = 380 nm, y λ_{em} = 450 nm, b) Espectros de emisión de **(167)** en CH₃CN, λ_{exc} = 330 nm, y en medio ácido, λ_{exc} = 330 nm y λ_{exc} = 360 nm.

La emisión correspondiente al estado TC se observa con más claridad en la figura 161 donde se representa la emisión de fluorescencia del podando a diferentes longitudes de excitación. Se aprecia como a longitud de excitación entorno a 325-340 nm la emisión local del cromóforo domina el espectro de emisión de fluorescencia. Sin embargo, progresivamente va apareciendo una emisión nueva a la vez que decrece la emisión de *ISQNOH*⁺. Esta zona representa la emisión tanto desde S₁ como del estado TC. Por encima de 365 nm la emisión corresponde principalmente al estado TC formado por la transferencia electrónica (figura 161).

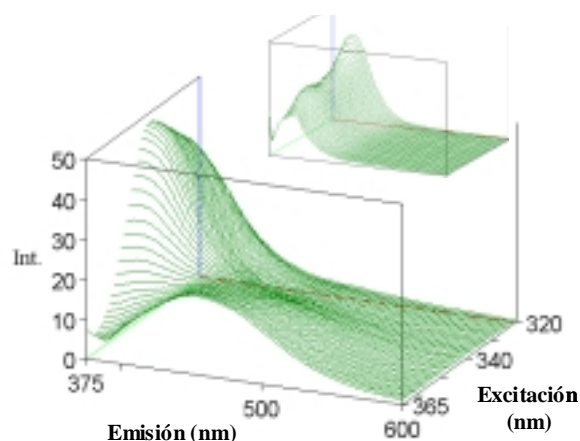


Figura 161. Espectro tridimensional de emisión de fluorescencia a distinta longitud de onda de excitación de **(167)** en presencia de TFA. Comparación con el espectro de emisión de fluorescencia en medio neutro.

Los estados TC dada su naturaleza, se ven modificados por la polaridad del medio de tal forma que el desplazamiento que sufre el máximo de fluorescencia de la banda TC es función del disolvente.¹⁶⁴ El aumento de polaridad provoca que la banda sufra un efecto batocrómico, apareciendo el máximo a mayor longitud de onda, como consecuencia de la estabilización del estado de separación de cargas. Cuando se modifica el disolvente de CH₃CN a H₂O, se observa que misma banda TC aparece a la longitud de onda de 480 nm (tabla 54).

Tabla 54. Efecto del disolvente sobre el máximo de emisión de fluorescencia de la banda TC.

	λ (nm)	Φ
CH ₃ CN	454	0,150
H ₂ O	480	0,074

¹⁶⁴ H. Oevering, M. N. Paddon-Row, M. Heppener, A. M. Oliver, E. Cotsaris, J. W. Verhoeven, N. S. Hush, "Long-range photoinduced through reconnected bridges: distance and solvent dependence", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3258-3269.

El descenso en el valor del rendimiento cuántico es usual en este tipo de emisión¹¹ dado que una mayor polaridad del medio se traduce en una mayor solvatación favoreciendo la desactivación de los estados excitados mediante procesos no radiativos.

En general, los complejos formados entre un aceptor y un dador presentan bandas de absorción propias de cada componente más o menos modificadas así como una o más bandas de absorción del complejo como tal. Estas bandas se deben a transiciones de transferencia de carga entre el dador y el aceptor. En muchos casos, las bandas TC son difíciles de ver por varias razones:⁵

- ✓ la concentración de complejo suele ser muy pequeña dado que el equilibrio está muy desplazado a los componentes neutros
- ✓ las bandas CT son débiles porque suele haber poco solapamiento entre los orbitales
- ✓ las bandas CT pueden darse en zonas del espectro de fuerte absorción de los componentes

Para el podando (**167**) debería observarse una banda de absorción TC centrada a 365 nm aproximadamente. Sin embargo, en el espectro de (**167**) protonado no se observa claramente dicha banda. Al igual que ocurría con los sistemas A⁺-E-D isoquinolínicos, la banda de absorción TC queda enmascarada por el decaimiento de la banda a 336 nm. En el caso del *N*-óxido (**43**) con el cual podría compararse (**167**), esta banda comenzaba a diferenciarse y es comparándolo con los demás espectros cuando se podía percibir la banda de absorción TC.

Dado el comportamiento de los sistemas A-E-D en presencia de ácido donde el único modo de interacción es con la función *N*-óxido, y dado que **(167)** en presencia de cationes Ca^{2+} y Mg^{2+} tiene un comportamiento similar, se puede deducir que la función *N*-óxido entra en juego en el proceso de complejación y el podando **(167)** es un podando del tipo señalado en la figura en el cual las funciones *N*-óxido participan en el proceso de complejación, anclando el catión en la cavidad inducida (figura 162).

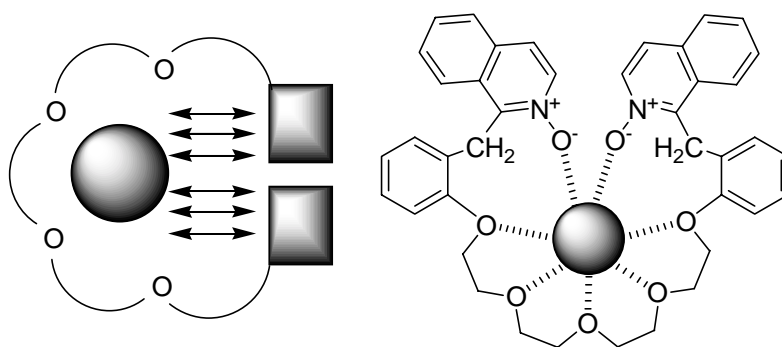


Figura 162.

Conclusiones

1. De la síntesis de los *N*-óxidos de 2-bencilquinolinas y 1-bencilisoquinolinas descritos en la memoria, se deduce que estos sistemas bicromofóricos se comportan como compuestos fluorescentes de doble canal, donde las emisiones del estado excitado singlete del componente Aceptor y del estado de transferencia de carga (TC), pueden ser moduladas simplemente por modificaciones de la capacidad redox del componente Dador. La emisión del estado de TC se pone de manifiesto por la protonación reversible o la metoxilación irreversible del grupo *N*-óxido.
2. El proceso fotoquímico que deriva de la transferencia electrónica intramolecular fotoinducida en la reactividad de estos sistemas, es la hidroxilación o metoxilación del componente Dador aromático. Esta reactividad conlleva la desactivación de los procesos químicos del estado excitado singlete del componente Aceptor. El cruce intersistémico al estado triplete del Aceptor compete con la transferencia electrónica y es responsable de la desoxigenación al correspondiente azaheterociclo. La hidroxilación o metoxilación fotoquímica aromática se ha demostrado que es un proceso radicalario que está regioquímicamente controlado por el espin residual del correspondiente catión-radical. Los experimentos de sensibilización y desactivación de triplete nos permiten identificar los estados excitados involucrados en el proceso de reacción, siendo el estado de TC el responsable de la formación de las especies intermedias tipo oxil-radical (hidroxil o metoxil) en un mecanismo por etapas, antes que en un proceso concertado de transferencia desde el componente Aceptor al Dador.
3. Los diferentes *N*-óxidos de azaheterociclos estudiados se comportan de forma similar en cuanto a las propiedades fotofísicas y a la reactividad fotoquímica de los sistemas $A^+ - E - D$. La sustitución de los grupos metoxilos por hidroxilos en el componente Dador, mantiene el mismo modelo de emisión de fluorescencia y de

reactividad química, a pesar de los diferentes intermedios que pueden postularse para el catión-radical resultante de la transferencia electrónica.

4. Del estudio de la reactividad fotoquímica de *N*-metoxiquinolinio se deduce que ésta es muy dependiente del disolvente y se ha observado la adición de moléculas que poseen hidrógenos susceptibles de ser capturados radicalariamente como etanol, acetato de etilo, dimetilformamida, 4-metilanol y aldehídos aromáticos.
5. La inserción de estos sistemas A-E-D en estructuras supramoleculares tipo podando ha permitido diseñar una sonda luminiscente cuyas propiedades se ven modificadas por la presencia de cationes alcalinos y alcalinotérreos en disolución. Esta variación se ha podido cuantificar y se observa una mayor tendencia a la unión con los cationes cabeza de grupo (Mg^{2+} y Li^+) y, especialmente, con metales alcalinotérreos. Seleccionando la longitud de onda de excitación, se obtienen dos bandas de emisión de fluorescencia independientes, por lo que este podando se comporta como un quimiosensor fluorescente de doble canal, lo que permite la normalización de la señal, ampliando el rango dinámico de aplicación y posibilitando la autocorrección sobre los factores externos.

Experimental

Consideraciones Generales

Los reactivos comerciales fueron usados tal cual, se almacenaron de la manera especificada por la casa comercial y se emplearon sin purificación previa. Cuando se necesitó eliminar el H₂O de los disolventes se utilizaron los procedimientos ya descritos.¹⁶⁵

TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS

Cromatografía

Las cromatografías en capa fina (ccf) se realizaron utilizando placas de gel de sílice (Merck, 60 F_{4/254}). Las señales se visualizaron con luz UV (250 nm) o utilizando reveladores químicos como el I₂.

La purificación mediante cromatografía en columna se han llevado a cabo a presión atmosférica con un relleno de gel de sílice (Merck, silicagel 60, 0,063-0,2 mm). El eluyente empleado se indica en cada caso.

¹⁶⁵ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*. Ed. Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, **1980**.

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C fueron realizados en un aparato Bruker WP-200 SY a 200 MHz en ¹H y a 50,3 MHz en ¹³C. Los desplazamientos químicos se describen en partes por millón (δ , ppm), en RMN-¹H están referenciados a la señal residual del disolvente deuterado empleado en cada caso: CHCl₃ residual (7,24 ppm) en cloroformo deuterado, CH₃CN residual (quintuplete, 1,94 ppm) en acetonitrilo deuterado. Los valores de las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hz. Los desplazamientos químicos en RMN-¹³C están referenciados al CHCl₃ (77,00 ppm) en cloroformo deuterado. La multiplicidad de las señales se indica por las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuadruplete, (q) quintuplete, (dd) doble doblete, (dt) doble triplete, (m) multiplete.

Espectrometría de Masas

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas con ionización química por impacto electrónico (70 eV) Hewlett-Packard-MS 5988A. Los espectros se describen en unidades de relación masa/carga (*m/z*) y entre paréntesis se indican las intensidades relativas de cada pico con respecto al pico base, considerado como 100%.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Gallenkamp y están sin corregir.

Absorción electrónica

Los espectros de ultravioleta fueron realizados en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 8452A del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Málaga y

en un espectrómetro Hitachi U-3300 del “Laboratoire de Chimie Organique et Organometallique” (LCOO) de la Universidad Bordeaux I. Los valores de coeficiente de absorción molar, ϵ , se obtuvieron aplicando la fórmula general Lambert-Beer y están expresados en $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$.

Espectros de Fluorescencia

Los espectros de emisión fueron registrados en un espectrofluorímetro Jasco FP-750 del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga y en un aparato Hitachi F-4500 del LCOO.

Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se determinaron por comparación con sulfato de quinina en H_2SO_4 1N, y usando la fórmula de determinación de rendimiento cuántico:

$$\Phi_F = \frac{S}{S_s} \cdot \frac{DO_s}{DO} \cdot \frac{n^2}{n_s^2} \cdot \Phi_{Fs}$$

S = área del espectro fluorescencia del compuesto a estudiar.

S_s = área del espectro fluorescencia del compuesto referencia.

DO = densidad óptica de la solución estudiada a la λ de excitación.

DO_s = densidad óptica de la solución referencia a la λ de excitación.

n = índice de refracción del disolvente del compuesto estudiado a 350 nm.

n_s = índice de refracción H_2SO_4 1N a 350 nm.

Φ_{Fs} = rendimiento cuántico de sulfato de quinina en H_2SO_4 1N ($\Phi_{Fs} = 0,55$)

Análisis Elemental

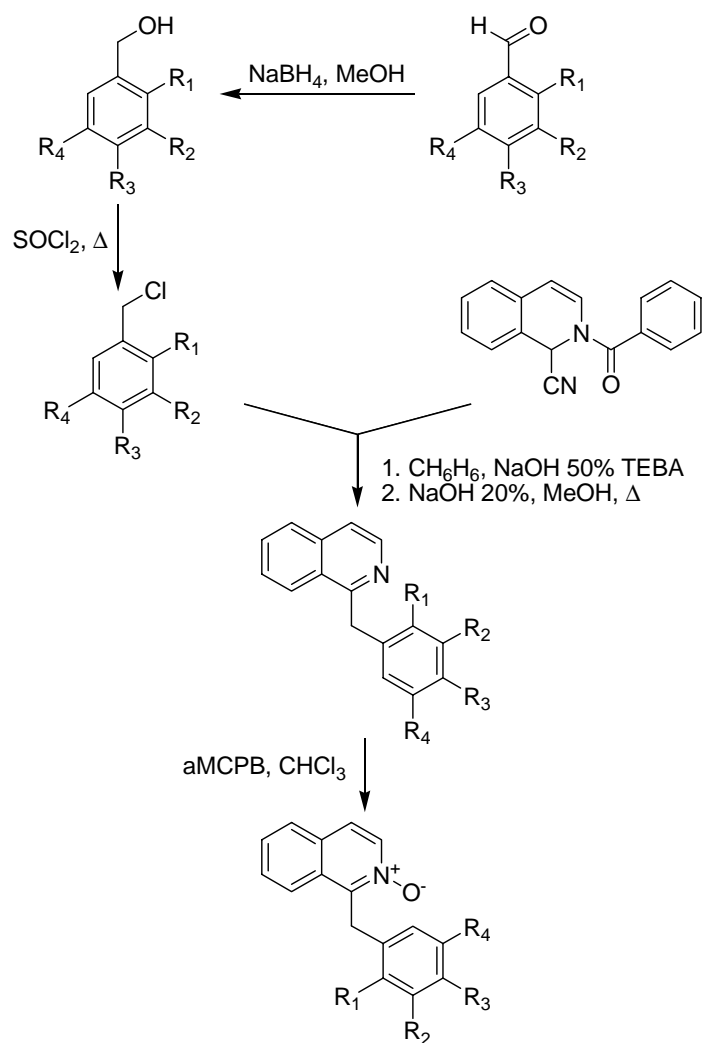
Los análisis elementales se realizaron en el servicio de Análisis Elemental de la Universidad de Málaga. Los espectros HRMS (FAB) se realizaron en un espectrómetro VG Autospec del servicio C.A.C.T.I. de la Universidad de Vigo.

Síntesis

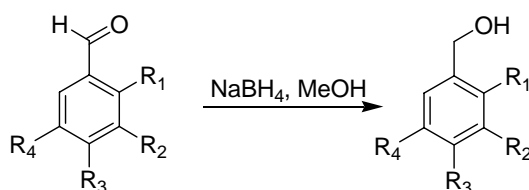
SÍNTESIS DE LOS *N*-ÓXIDOS DE 1-BENCILISOQUINOLINA

Los *N*-óxidos bencilisoquinolinas se sintetizaron en cuatro etapas, una reacción de reducción de aldehído, cloración, condensación del cloruro derivado con el Reissert de isoquinolina y por último, *N*-oxidación de la base nitrogenada.

Esquema sintético general



► Método general de reducción de aldehído (MG-I)



(52) R₃=OMe; R₁=R₃=R₄=H

(53) R₂=OMe; R₁=R₃=R₄=H

(54) R₁=OMe; R₂=R₃=R₄=H

(55) R₂=R₃=OMe; R₁=R₄=H

(56) R₂=R₃=R₄=OMe; R₁=H

En un matraz de 100 mL que contiene una disolución 11 mmol de aldehído en 50 mL de MeOH refrigerada con un baño de agua-hielo, se añade en cuatro porciones 11 mmol de NaBH₄. Después de agitar durante 3 horas, se reduce el volumen a un cuarto a presión reducida. Se añade 100 mL de CH₂Cl₂ y se lava con H₂O hasta pH neutro. La fase CH₂Cl₂ se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se usó sin posterior purificación.

3-Metoxibencilalcohol, (53).¹⁶⁶ Número de registro CAS: 6971-51-3. Líquido; rendimiento 80%; $R_f = 0,23$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 1,77 (t, 1H, -OH, $J = 6,1$ Hz), 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 4,65 (d, 2H, -CH₂-), 6,80-6,93 (m, 3H, H₂, H₃, H₆), 7,25 (t, 1H, H₅, $J = 7,9$ Hz).

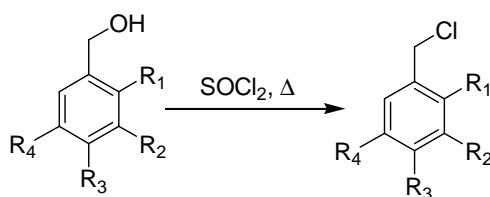
¹⁶⁶ H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, "Selective reductions. 30. Effect of cation and solvent on the reactivity of saline borohydrides for reduction of carboxylic esters. Improved procedures for the conversion of esters to alcohols by metal borohydrides", *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4702-4708.

2-Metoxibencilalcohol, (54).¹⁶⁷ Número de registro CAS: 612-16-8. Líquido; rendimiento 84%; $R_f = 0,30$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,41 (s, 1H, -OH), 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 4,67 (s, 2H, -CH₂-), 6,85-6,97 (m, 2H, H₃, H₅), 7,24-7,3 (m, 2H, H₄, H₆).

3,4-Dimetoxibencilalcohol, (55).¹⁶⁸ Número de registro CAS: 93-03-8. Líquido; rendimiento 82%; $R_f = 0,12$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 1,98 (s, 1H, -OH), 3,83 (s, 6H, -OCH₃), 4,47 (s, 2H, -CH₂-), 6,81-6,87 (m, 3H, H₂, H₅, H₆).

3,4,5-Trimetoxibencilalcohol, (56).¹⁶⁹ Número de registro CAS: 3840-31-1. Aceite; rendimiento 97%; $R_f = 0,46$ (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,78 (s, 3H, -OCH₃), 3,80 (s, 6H, -OCH₃), 4,57 (d, 2H, -CH₂-, $J = 4,9$ Hz), 6,54 (s, 2H, H₂, H₆).

► Método general de cloración de alcoholes (MG-II)



(57) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

(58) $R_3=OMe$; $R_1=R_3=R_4=H$

(59) $R_2=OMe$; $R_1=R_3=R_4=H$

(60) $R_1=OMe$; $R_2=R_3=R_4=H$

(61) $R_2=R_3=OMe$; $R_1=R_4=H$

(62) $R_2=R_3=R_4=OMe$; $R_1=H$

En un balón de 50 mL que contiene 6 mmol de alcohol se añade mediante un embudo de adición compensada 7 mmol de SOCl₂ en un baño de agua-hielo. La mezcla se calienta en un baño de aceite durante 6 horas. El exceso de SOCl₂ se elimina a vacío,

¹⁶⁷ M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, J. L. Buchwald, "Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Aliphatic Alcohols", *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 973-976.

¹⁶⁸ J. L. Charlton, M. M. Alauddin, "Asymmetric lignan synthesis. Isolariciresinol dimethyl ether", *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3490-3493.

¹⁶⁹ S. Narasimhan, S. Madhavan, K. G. Prasad, "Facile reduction of carboxylic acids to alcohols by zinc borohydride", *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5314-5315.

el residuo se disuelve en 200 mL de CH₂Cl₂ y lavado con H₂O hasta pH neutro. Posteriormente se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se usó sin posterior purificación.

Cloruro de 3-metoxibencilo, (59).¹⁷⁰ Número de registro CAS: 824-98-6. Líquido; rendimiento 86%; $R_f = 0,61$ (AcOEt:Hex,2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H, -OCH₃), 4,57 (d, 2H, -CH₂-), 6,87-7,01 (m, 3H, H₂, H₃, H₆), 7,29 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅).

Cloruro de 2-metoxibencilo, (60).¹⁷¹ Número de registro CAS: 7035-02-1. Líquido; rendimiento 85%; $R_f = 0,64$ (AcOEt:Hex,2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 4,65 (s, 2H, -CH₂-), 6,87-6,98 (m, 2H, H₃, H₅), 7,26-7,36 (m, 2H, H₄, H₆).

Cloruro de 3,4-dimetoxibencilo, (61).¹⁷² Número de registro CAS: 7306-46-9. Sólido. **Punto de fusión** (hexano): 50-51 °C (bibliografía: 48-51 °C, éter); rendimiento 77%; $R_f = 0,51$ (AcOEt:Hex,3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 4,54 (s, 2H, -CH₂-), 6,79 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₅), 6,87-6,92 (m, 2H, H₂, H₆).

Cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo, (62).¹⁷³ Número de registro CAS: 3840-30-0. Sólido. **Punto de fusión** (dietiléter): 60-61 °C (bibliografía: 60-62 °C, éter); rendimiento 86%; $R_f = 0,75$ (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,82 (s, 3H, -OCH₃), 3,85 (s, 6H, -OCH₃), 4,52 (s, 2H, -CH₂-), 6,59 (s, 2H, H₂, H₆).

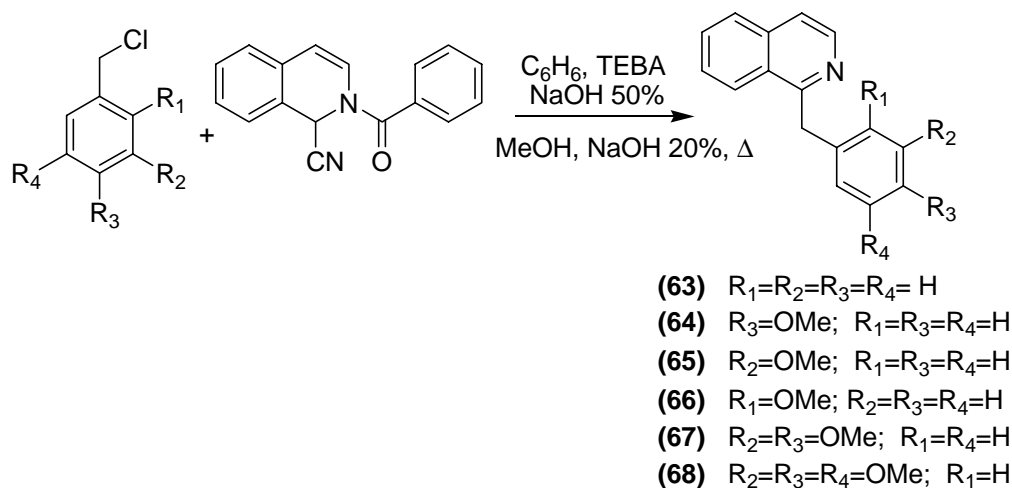
¹⁷⁰ S. Amin, S. S. Hecht, D. Hoffman, "Synthesis of angular ring methoxy-5-methylchrysenes and 5-methylchrysenols", *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2394-2398.

¹⁷¹ D. C. Palmer, E. C. Taylor, "Thietane alkylations. A general synthesis of 3-halopropyl benzyl sulfides", *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 846-850.

¹⁷² J. Z. Ginos, "Precursors to apomorphine and morphinan analogs. Catalytic reduction of quinoline and isoquinolina", *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1191-1195.

¹⁷³ N. L. Drake, W. B. Tuemmler, "Podophyllotoxin and picropodophyllin. II. The synthesis of an open-chain analog", *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1204-1209.

► **Método general de condensación de Reissert (MG-III)**



En un matraz de 100 mL que contiene 10 mL de una disolución acuosa NaOH 50% desgasifica con Ar, se introduce una disolución que contiene 3,3 mmol de cloruro de bencilo y 3,3 mmol de Reissert de isoquinolina y 200 mg de TEBA en 20 mL de benceno. Se mantiene en agitación energética baja atmósfera de Ar durante 6 horas transcurridas las cuales las fases se decantan. Se añaden 100 mL de CH_2Cl_2 a la fase orgánica y se lava con 50 mL de H_2O y se concentra a presión reducida.

El crudo así obtenido se disuelve en 10 mL de metanol y se le añade 10 mL de una disolución acuosa NaOH 20%. La disolución se mantiene a reflujo durante 2 horas bajo atmósfera de Ar. Una vez enfriada se añaden 50 mL de H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

1-Bencilisoquinolina, (63).¹⁷⁴ **Número de registro CAS:** 6907-59-1. Líquido incoloro; rendimiento 79%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex,2:8); **RMN-¹H** (CDCl_3): δ 4,69 (s, 1H, $-\text{CH}_2-$), 7,12-7,29 (m, 5H, -Ar), 7,50-7,68 (m, 3H, $\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_7$), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_5), 8,15

¹⁷⁴ a) V. Boekeheide, J. Weinstock, "Reissert compounds. Further alkylation studies and a novel rearrangement" *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 660-663. b) A. Beth, J. T. Lorschach, R. Bagdanoff, M. Bryan, J. M. Kurth, "Isoxazolinoisoquinoline Heterocycles via Solid-Phase Reissert and Suzuki Reactions" *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2244-2250.

(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 8,48 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 42,1, 119,8, 125,8, 126,2, 127,2, 127,3, 128,5, 128,6, 128,6, 129,8, 136,6, 139,4, 142,0, 160,1; **EM-IE** m/z (%): 219 (13) [M]⁺, 218 (100).

1-(4-Metoxibencil)isoquinolina, (64).¹⁷⁵ **Número de registro CAS:** 10172-49-3. Sólido marrón; **Punto de fusión** (diel éter): 68-69 °C (bibliografía:¹⁷⁶ 69-70 °C, éter); rendimiento 68%; $R_f = 0,28$ (AcOEt:Hex,2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H, -OCH₃), 4,60 (s, 2H, -CH₂-), 6,55 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,18 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,46-7,55 (m, 2H, H₄, H₇), 7,61 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆), 7,79 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,14 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,47 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 40,7, 54,6, 113,5, 119,4, 125,4, 126,6, 126,8, 126,9, 129,2, 129,4, 131,1, 136,1, 141,6, 157,7, 160,1; **EM-IE** m/z (%) 249 (42) [M]⁺, 248 (100), 234 (25); **Análisis elemental:** calculado para C₁₇H₁₅NO (249,31): C, 81,90; H, 6,06; N, 5,62; encontrado: C, 81,89; H, 6,08; N, 5,59.

1-(3-Metoxibencil)isoquinolina, (65). **Número de registro CAS:** 30615-78-2. Aceite; rendimiento 76%; $R_f = 0,36$ (AcOEt:Hex,3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,69 (s, 3H, -OCH₃), 4,63 (s, 2H, -CH₂-), 6,70 (dd, 1H, $J = 7,9, 2,4$ Hz, H_{4'}), 6,84-6,88 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7,14 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_{5'}), 7,43-7,62 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,76 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,13 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,48 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 41,9, 54,9, 111,3, 114,4, 118,9, 119,7, 120,9, 122,7, 125,7, 127,1, 127,2, 129,3, 129,7, 136,4, 140,9, 141,8, 159,5; **EM-IE** m/z (%) 249 (41) [M]⁺, 248 (100); **Análisis elemental:** calculado para C₁₇H₁₅NO (249,31): C, 81,90; H, 6,06; N, 5,62; encontrado: C, 81,92; H, 6,07; N, 5,60.

1-(2-Metoxibencil)isoquinolina, (66). **Número de registro CAS:** 98237-13-9. Aceite; rendimiento 74%; $R_f = 0,41$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, -OCH₃), 4,64 (s, 2H, -CH₂-), 6,75 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H_{5'}), 6,86-6,90 (m, 2H, H_{3'}, H_{6'}), 7,61 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H_{4'}), 7,74-7,54 (m, 2H, H₄, H₇), 7,61 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆),

¹⁷⁵ J. L. Neumeyer, W. P. Dafeldecker, "Aporphines. 21. Dopamine activity of aporphine and benzyloquinoline derivatives. Synthesis of 8-hidroxyaporphines and 1-(hidroxybenzil)-2-*n*-propil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolines", *J. Med. Chem.*, **1977**, *20*, 190-196.

¹⁷⁶ P. Vouros, B. Petersen, W. P. Dafeldecker, J. L. Neumeyer, "Aporphines. 19. Mass spectrometry of nitrobenzylisquinolines. Influence of positional isomerism on fragmentation and evidence for an ionically induced intramolecular migration process", *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 744-50.

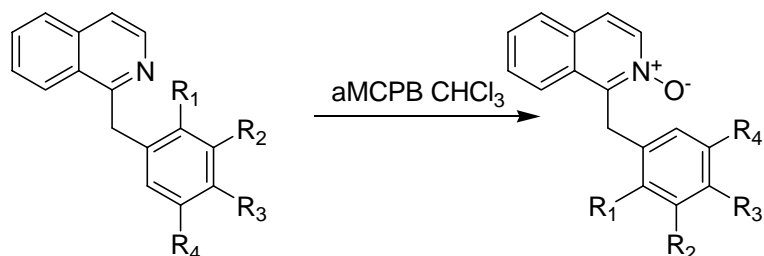
7,78 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,15 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,46 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 35,0, 55,4, 110,3, 119,5, 120,5, 126,0, 127,0, 127,1, 127,4, 127,9, 129,8, 129,8, 136,3, 142,0; **EM-IE** m/z (%) 249 (2) [M]⁺, 218 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₁₇H₁₅NO (249,31): C, 81,90; H, 6,06; N, 5,62; encontrado C, 81,94; H, 6,01; N, 5,64.

1-(3,4-Dimethoxibencil)isoquinolina, (67).¹⁷⁷ **Número de registro CAS:** 21965-92-4. Sólido blanco; **Punto de fusión** (MeOH): 118-120 °C; rendimiento 60%; $R_f = 0,13$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 4,60 (s, 2H, -CH₂-), 6,70-6,83 (m, 3H, H_{2'}, H_{5'}, H_{6'}), 7,48-7,66 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,80 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₅), 8,17 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,51 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 40,7, 54,6, 113,5, 119,4, 125,4, 126,7, 126,8, 126,9, 129,2, 129,4, 131,1, 136,1, 141,6, 157,7, 160,1; **EM-IE** m/z (%) 279 (77) [M]⁺, 278 (100), 264 (43); **Análisis elemental**: calculado para C₁₈H₁₇NO₂ (279,33): C, 74,40; H, 6,13; N, 5,01; encontrado: C, 77,43; H, 6,15; N, 5,00.

1-(3,4,5-Trimetoxibencil)isoquinolina, (68). **Número de registro CAS:** 61972-54-1. Líquido incoloro; rendimiento 81%; $R_f = 0,14$ (AcOEt:Hex,3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,74 (s, 9H, -OCH₃), 4,59 (s, 2H, -CH₂-), 6,49 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7,52-7,68 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,78 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H₅), 8,01 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₈), 8,23 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 42,0, 56,1, 60,8, 105,8, 120,1, 122,9, 125,8, 127,2, 127,4, 130,2, 134,8, 136,4, 141,4, 153,2, 159,9; **EM-IE** m/z (%) 309 (100) [M]⁺, 308 (78), 294 (62); **Análisis elemental**: calculado para C₁₉H₁₉NO₃ (309,36): C, 73,77; H, 6,19; N, 4,53; encontrado C, 73,75; H, 6,21; N, 4,56.

¹⁷⁷ J. Z. Ginos, "Precursors to apomorphine and morphinan analogs. Catalytic reduction of quinoline and isoquinolina", *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1191-1195.

► Método general de *N*-oxidación¹⁸ (MG-IV)



- (41) R₁=R₂=R₃=R₄= H
(42) R₃=OMe; R₁=R₃=R₄=H
(43) R₂=OMe; R₁=R₃=R₄=H
(44) R₁=OMe; R₂=R₃=R₄=H
(45) R₂=R₃=OMe; R₁=R₄=H
(46) R₂=R₃=R₄=OMe; R₁=H

A una disolución de 3,4 mmol de bencilisoquinolina en 50 mL de cloroformo se añade 4,8 mmol de aMCPB (70%) y se mantiene en agitación durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción se añaden otros 50 mL de cloroformo y se lava con 50 mL de disolución saturada de NaHCO₃ y 20 mL de H₂O, se elimina el disolvente y el sólido obtenido se recrystaliza en AcOEt.

***N*-óxido de 1-bencilisoquinolina, (41).** Número de registro CAS: 23974-79-0. Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 102-104 °C (bibliografía:¹⁷⁸ 104-105 °C, AOEt); rendimiento 74%; *R_f* = 0,20 (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 4,79 (s, 2H, -CH₂-), 7,14-7,33 (m, 5H, -Ar), 7,51-7,59 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H₅), 7,97 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 8,20 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 31,7, 122,5, 123,9, 126,5, 127,4, 128,1, 128,6, 128,8, 129,6, 136,8, 136,9, 146,8; **EM-IE** *m/z* (%) 235 (7) [*M*]⁺, 219 (25), 218 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₁₆H₁₃NO (235,28): C, 81,68; H, 5,57; N, 5,95; encontrado: C, 81,80; H, 5,60; N, 6,00.

***N*-óxido de 1-(4-metoxibencil)isoquinolina, (42).** Número de registro CAS: 23974-81-4. Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 67-69 °C; rendimiento 78%; *R_f* = 0,10

¹⁷⁸ A. Ohsawa, T. Kawaguchi, H. Igeta, "Application of flash vacuum pyrolysis to the synthesis of 1,2-condensed indoles", *Synthesis*, **1983**, 1037-1040.

(AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,70 (s, 3H, -OCH₃), 4,71 (s, 2H, -CH₂-), 6,76 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,48-7,63 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,73 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₅), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 8,19 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 30,6, 55,0, 113,8, 122,3, 123,8, 127,2, 128,1, 128,4, 128,5, 128,8, 128,8, 129,2, 136,5, 147,1, 158,0; **EM-IE** m/z (%) 235 (15) [*M*]⁺, 219 (39), 218 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₁₇H₁₅NO₂ (265,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 76,90; H, 5,82; N, 5,35.

N-óxido de 1-(3-metoxibencil)isoquinolina, (43). Número de registro CAS: 529502-36-1. Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 73-75 °C; rendimiento 78%; *R_f* = 0,16 (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, -OCH₃), 4,78 (s, 2H, -CH₂-), 6,71 (dd, 1H, H_{4'}, *J* = 7,3, 2,4 Hz), 6,86-6,89 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7,15 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz, H_{5'}), 7,48-7,59 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,74 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₅), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 8,21 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 31,7, 55,0, 111,7, 114,5, 120,9, 122,6, 122,7, 124,0, 126,5, 127,4, 128,3, 128,6, 128,8, 128,9, 129,4, 129,5, 136,7, 138,4, 159,7; **EM-IE** m/z (%) 265 (43) [*M*]⁺, 248 (100), 217 (91); **Análisis elemental**: calculado para C₁₇H₁₅NO₂ (265,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 77,00; H, 5,74; N, 5,33.

N-óxido de 1-(2-metoxibencil)isoquinolina, (44). Número de registro CAS: 529502-35-0. Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 80-82 °C; rendimiento 70%; *R_f* = 0,23 (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H), 4,78 (s, 1H), 6,74 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, H_{5'}), 6,86 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H_{3'}), 6,97 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H_{6'}), 6,99 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz, H_{4'}), 7,51-7,57 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,74 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H₅), 7,97 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 8,23 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 25,6, 55,2, 110,1, 120,5, 122,4, 124,4, 124,9, 127,0, 127,5, 128,2, 128,8, 128,9, 129,2, 136,5, 147,3, 156,7; **EM-IE** m/z (%) 265 (7) [*M*]⁺, 219 (25), 218 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₁₇H₁₅NO₂ (265,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 77,02; H, 5,80; N, 5,32.

N-óxido de 1-(3,4-dimethoxibencil)isoquinolina, (45). Número de registro CAS: 529502-37-2. Sólido amarillo pálido; **Punto de fusión** (AcOEt): 128-130 °C; rendimiento 81%; *R_f* = 0,12 (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 4,73 (s, 2H, -CH₂-), 6,69 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H_{5'}), 6,77 (dd, 1H, *J* = 8,5, 1,6 Hz, H_{6'}), 7,02 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, H_{2'}), 7,5-7,64 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,98 (d, 1H, *J* =

8,5 Hz, H₅), 8,0 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₈), 8,21 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 31,2, 55,7, 111,1, 112,2, 120,4, 122,4, 123,8, 127,3, 128,1, 128,8, 128,9, 129,2, 129,5, 129,6, 136,8, 146,9, 147,7, 149,0; **EM-IE m/z (%)** 295 (18) [M]⁺, 279 (24), 278 (100), 262 (37), 247 (45); **Análisis elemental**: calculado para C₁₈H₁₇NO₃ (295,33): C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74; encontrado: C, 73,40; H, 5,86; N, 4,81.

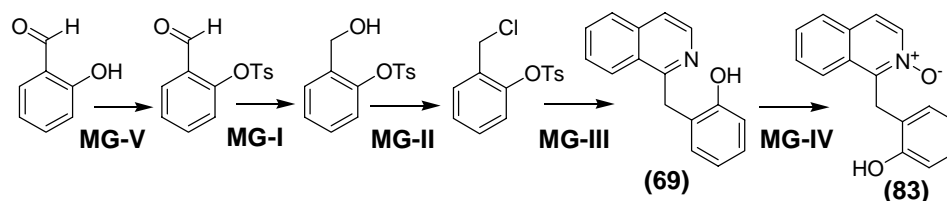
N-óxido de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)isoquinolina, (46). Número de registro CAS: 529502-38-3. Sólido marrón; **Punto de fusión** (AcOEt): 72-74 °C; rendimiento 60%; $R_f = 0,07$ (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,65 (s, 9H, -OCH₃), 4,65 (s, 2H, -CH₂-), 6,51 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7,55-7,71 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,78 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H₅), 8,00 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₈), 8,23 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 28,5, 57,4, 60,8, 61,1, 110,3, 116,5, 123,1, 124,7, 127, 8, 128,4, 129,8, 130,7, 133,1, 135,6, 145,2, 145,7, 147,7; **EM-IE m/z (%)** 325 (20) [M]⁺, 308 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₁₉H₁₉NO₄ (325,36): C, 70,14; H, 5,98; N, 4,31; encontrado: C, 71,01; H, 6,02; N, 4,29.

SÍNTESIS GENERAL DE *N*-ÓXIDOS CON SUSTITUYENTE HIDROXILO

► Método general de tosilación de fenoles (MG-V)

A una mezcla de 20 mL de una disolución acuosa de NaOH 30% y 50 mL de CH₂Cl₂ se le añade 13 mmol del correspondiente fenol y 200 mg de TEBA agitada vigorosamente. Mediante embudo de adición compensada se añade gota a gota una disolución de 13 mmol de cloruro de tosilo en 50 mL de CH₂Cl₂ durante 30 min. Transcurridas 3 horas en agitación, las fases se decantan y la fase orgánica se la lava con 20 mL NaOH 30% y 20 mL de H₂O. Posteriormente se seca con MgSO₄ anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida. El producto obtenido es lo suficientemente puro para ser usado en la siguiente reacción sin otra purificación.

Síntesis de (83)



2-Formilfenil-4-metilbencenosulfonato, (83.1).¹⁷⁹ Número de registro: 19820-56-5. Sólido blanco. **Punto de fusión** (MeOH): 62-63 °C (bibliografía:¹⁸⁰ 63-64 °C, MeOH); rendimiento 93%; $R_f = 0,22$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 2,40 (s, 3H, -CH₃), 7,12 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₃), 7,29 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,35 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₅), 7,54 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H₄), 7,66 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,82 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₆), 9,98 (s, 1H, CHO); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 21,6, 123,6, 127,5, 128,4, 128,5, 129,1, 130,0, 131,1, 135,3, 146,3, 151,0, 187,2; **EM-IE** m/z (%): 276 (13) [M]⁺, 155 (85), 121 (56), 91 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₁₄H₁₂O₄S (276,30): C, 60,86; H, 4,38; encontrado: C, 60,82; H, 4,48.

2-(Hidroximetil)fenil-4-metilbencenosulfonato, (83.2). Número de registro: 210688-98-5. Sirupo; rendimiento 94%; $R_f = 0,18$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 2,40 (s, 3H, -CH₃), 4,53 (s, 2H, -CH₂-), 6,88 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₃), 7,16-7,23 (m, 2H, H₄, H₅), 7,3 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,47 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₆), 7,71 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H_{6'}, H_{2'}); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 21,3, 58,8, 121,7, 127,2, 127,9, 128,2, 129,2, 129,6, 131,8, 134,2, 145,6, 146,3; **EM-IE** m/z (%): 278 (1) [M]⁺; 155 (18), 123 (83), 106, (100), 91 (99); **Análisis elemental**: calculado para C₁₄H₁₄O₄S (278,32): C, 60,42; H, 5,07; encontrado: C, 60,40; H, 5,10.

2-(Clorometil)fenil-4-metilbencenosulfonato, (83.3). Agujas blancas. **Punto de fusión** (hexano): 49-51 °C; rendimiento 92%; $R_f = 0,54$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H**

¹⁷⁹ W. B. Motherwell, S. Vazquez, "A concise approach to the preparation of 2-hydroxy diaryl ketones by an intramolecular acyl radical ipso substitution", *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9667-9671.

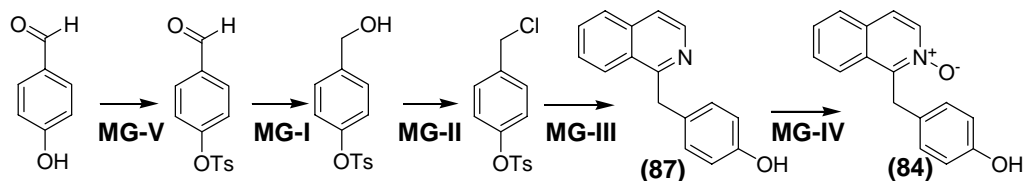
¹⁸⁰ I. Heilbron, H. M. Bunbury, *Dictionary of Organic Compounds*, vol. 4. Ed. Eyre & Sottswode, Londres (Inglaterra), **1953**, p. 341.

(CDCl₃) δ 2,44 (s, 3H, -CH₃), 4,46 (s, 2H, -CH₂-), 7,06 (dd, 1H, *J* = 5,8, 3,6 Hz, H₅), 7,25 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, H₆), 7,26 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, H₃), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,46 (dd, 1H, *J* = 5,9, 3,6 Hz, H₄), 7,76 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{2'}, H_{6'}); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 21,7, 40,2, 122,5, 127,4, 128,4, 129,6, 129,7, 130,9, 131,0, 132,4, 145,8; **EM-IE** *m/z* (%): 298 (7, M⁺+2), 296 (18) [M]⁺, 155 (59), 106, (50), 91 (100), **Análisis elemental**: calculado para C₁₄H₁₃ClO₃S (296,77): C, 56,66; H, 4,42; encontrado: C, 56,45; H, 4,45.

1-(2-Hidroxibencil)isoquinolina (69). Número de registro: 406933-90-2. Sólido amarillo. **Punto de fusión** (MeOH): 154-155 °C; rendimiento 77%; *R_f* = 0,5 (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 4,57 (s, 2H, -CH₂-), 6,80 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz, H_{5'}), 6,97 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, H_{3'}), 7,12 (t, 1H, *J* = 7,35 Hz, H_{4'}), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H_{6'}), 7,54 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H₄), 7,64-7,84 (m, 3H, H₇, H₆, H₅), 8,34 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H₃), 8,43 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 36,7, 118,4, 119,8, 120,2, 125,1, 125,2, 127,6, 127,9, 128,6, 130,1, 136,9, 157,1, 161,0; **EM-IE** *m/z* (%): 235 (39) [M]⁺, 218 (100), 204 (14), 77 (23); **Análisis elemental**: calculado para C₁₆H₁₃NO (235,28): C, 81,68; H, 5,57; N, 5,95; encontrado: C, 81,76; H, 5,85; N, 5,97.

N-óxido de 1-(2-hidroxibencil)isoquinolina (83). Número de registro: 406933-92-4. Sólido marrón. **Punto de fusión** (MeOH) 187-188 °C; rendimiento 89%; **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 4,74 (s, 2H, -CH₂-), 6,78 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H_{5'}), 6,88 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H_{3'}), 7,11 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, H_{4'}), 7,44 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H_{6'}), 7,55 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz, H₄), 7,75-7,6 (m, 3H, H₇, H₆, H₅), 8,18 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz, H₃), 8,31 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 27,0, 106,9, 117,4, 119,1, 121,7, 123,1, 124,5, 127,7, 128,1, 128,9, 129,8, 130,5, 131,2, 135,2, 147,5, 156,9; **EM-IE** *m/z* (%): 251 (34) [M]⁺, 234 (100), 204 (43); **Análisis elemental**: calculado para C₁₆H₁₃NO₂ (251,28): C, 76,48; H, 5,21; N, 5,57; encontrado: C, 76,49; H, 5,23; N, 5,58.

Síntesis de (84)



4-Formilfenil-4-metilbencenosulfonato, (84.1). Número de registro: 80459-48-9. Sólido blanco. **Punto de fusión** (hexano): 72-73 °C; rendimiento 82%; $R_f = 0,49$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H, -CH₃), 7,15 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, H₃, H₅), 7,30 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,70 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H₂, H₆), 7,81 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H₂, H₆), 9,95 (s, 1H, -CHO); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 21,4, 122,7, 128,1, 129,8, 131,0, 131,7, 134,6, 145,7, 153,5, 190,4; **EM-IE** m/z (%): 276 (4) [M]⁺, 155 (25), 91 (100), 65 (72); **Análisis elemental:** calculado para C₁₄H₁₂O₄S (276,32): C, 60,86; H, 4,38. encontrado: C, 60,88; H, 4,40.

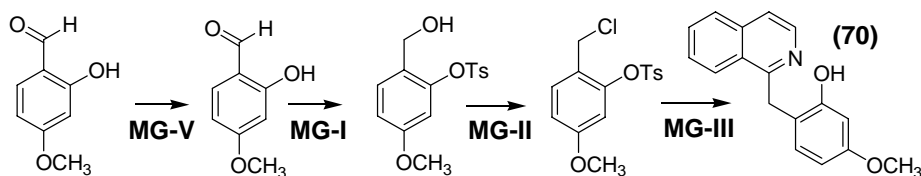
4-(Hidroximetil)fenil-4-metilbencenosulfonato, (84.2). Número de registro: 109103-16-4. Sirupo; rendimiento 78%; $R_f = 0,19$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H, -OCH₃), 4,61 (s, 2H, -CH₂-), 6,93 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H₃, H₅), 7,22-7,67 (m 4H, H₂, H₃, H₅, H₆), 7,67 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H₂, H₆); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 21,0, 63,5, 121,6, 127,3, 127,7, 129,1, 139,2, 144,7, 148,1; **EM-IE** m/z (%): 278 (6) [M]⁺, 155 (24), 107 (11), 106, (100), 91 (100), 65 (64); **Análisis elemental:** calculado para C₁₄H₁₄O₄S (278,32): C, 60,42; H, 5,07; encontrado: C, 60,40; H, 5,10.

4-(Clorometil)fenil-4-metilbencenosulfonato, (84.3). Agujas blancas. **Número de registro CAS:** 169308-96-7. **Punto de fusión** (hexano): 80-82 °C; rendimiento 88%; $R_f = 0,47$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H, -CH₃), 4,51 (s, 2H, -CH₂-), 6,95 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H₃, H₅), 7,27-7,31 (m, 4H, H₂, H₃, H₅, H₆), 7,67 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H₂, H₆); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 21,5, 45,0, 122,5, 128,3, 129,7, 132,1, 136,3, 145,4, 149,3; **EM-IE** m/z (%): 298 (M⁺+2, 2), 296 (4) [M]⁺, 155 (33), 106, (50), 91 (100), 65 (46); **Análisis elemental:** calculado para C₁₄H₁₃ClO₃S (296,77): C, 56,66; H, 4,42; encontrado: C, 56,67; H, 4,45.

1-(4-Hidroxibencil)isoquinolina (87). Número de registro CAS: 10172-48-2. Sólido amarillo. **Punto de fusión** (AcOEt): 185-187 °C; rendimiento 72%; $R_f = 0,36$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 4,57 (s, 2H, -CH₂-), 6,63 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,03 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,49-7,57 (m, 2H, H₄, H₇), 7,64 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆), 7,80 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,16 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈), 8,45 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃, CD₃OD) δ 40,4, 115,2, 120,1, 125,9, 126,9, 127,1, 127,3, 129,2, 129,8, 130,1, 136,5, 140,5, 155,0, 160,4; **EM-IE** m/z (%) 236 (4) [M]⁺, 235 (33), 234 (100), 233 (19), 204 (15), 75 (36); **Análisis elemental:** calculado para C₁₆H₁₃NO (235,28): C, 81,68; H, 5,57; N, 5,95; encontrado: C, 81,76; H, 5,85; N, 5,97.

N-óxido de 1-(4-hidroxibencil)isoquinolina (84). Sólido marrón. **Punto de fusión** (AcOEt) 203-204 °C; rendimiento 83%; **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 4,69 (s, 2H, -CH₂-), 6,57 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,05 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,54-7,68 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,78 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,03 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈), 8,21 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 30,5, 115,1, 122,9, 124,4, 126,9, 127,2, 128,2, 129,2, 129,4, 129,9, 135,4, 148,3, 155,3; **EM-IE** m/z (%): 251 (34) [M]⁺, 234 (100), 204 (43); **Análisis elemental:** calculado para C₁₆H₁₃NO₂ (251,28): C, 76,48; H, 5,21; N, 5,57; encontrado: C, 76,21; H, 5,28; N, 5,80.

Síntesis de (70)



2-Formil-5-metoxifenil-4-metil-bencenosulfonato, (70.1). Número de registro: 329235-36-1. Sólido blanco. **Punto de fusión** (hexano): 81-83 °C; rendimiento 94%; $R_f = 0,42$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,43 (s, 3H, -CH₃), 3,82 (s, 3H, -OCH₃), 6,73 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H₆), 6,87 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,5$ Hz, H₄), 7,32 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,75 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,78 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 9,76 (s, 1H, -

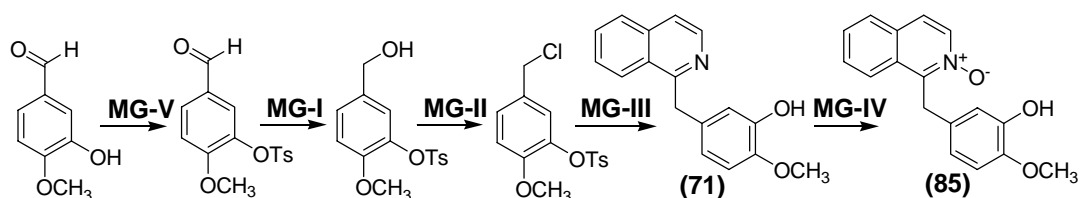
CHO); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,60, 55,82, 108,46, 113,68, 122,35, 128,34, 129,61, 129,91, 184,29, 130,01, 131,14, 146,24, 152,73, 164,97, 186,09; **EM-IE** m/z (%) 306 (24) [M]⁺, 155 (49), 91 (100), 65 (81); **Análisis elemental**: calculado para C₁₅H₁₄O₅S (306,33): C, 58,81; H, 4,61; encontrado: C, 58,86; H, 4,65.

2-Hidroximetil-5-metoxifenil-4-metilbencenosulfonato, (70.2). Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 63-65 °C; rendimiento 70%; *R_f* = 0,28 (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,46 (s, 3H, -CH₃), 3,65 (s, 3H, -OCH₃), 4,65 (s, 2H, -CH₂-), 6,51 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H₆), 6,82 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,4 Hz, H₄), 7,14-7,19 (m, 3H, H₃[′], H₅[′], H₃), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₂[′], H₆[′]); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,72, 55,42, 59,31, 108,1, 113,5, 126,5, 128,6, 129,9, 131,3, 132,2, 145,9, 147,6, 159,7; **EM-IE** m/z (%) 308 (12) [M]⁺, 155 (27), 95 (43), 91 (100), 65 (98); **Análisis elemental**: calculado para C₁₅H₁₆O₅S (308,35): C, 58,43; H, 5,23; encontrado: C, 58,40; H, 5,25.

2-Clorometil-5-metoxifenil-4-metilbencenosulfonato, (70.3). Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 86-88 °C; rendimiento 80%; *R_f* = 0,66 (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,41 (s, 3H, -CH₃), 3,51 (s, 3H, -OCH₃), 4,54 (s, 2H, -CH₂-), 6,65 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H₆), 6,78 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,4 Hz, H₄), 7,14-7,19 (m, 3H, H₃[′], H₅[′], H₃), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₂[′], H₆[′]); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,7, 40,2, 55,5, 108,1, 113,3, 113,8, 122,6, 128,4, 128,6, 129,9, 130,0, 131,6, 132,4, 145,8, 147,9, 160,3; **EM-IE** m/z (%) 326 (4) [M]⁺, 91 (100), 65 (90); **Análisis elemental**: calculado para C₁₅H₁₅O₄ClS (326,80): C, 55,13; H, 4,63; encontrado: C, 55,15; H, 4,65.

1-(2-Hidroxi-4-metoxibencil)isoquinolina, (70). Número de registro CAS: 529502-41-8. Sólido blanco; **Punto de fusión** (MeOH): 184-186 °C; rendimiento 70%; *R_f* = 0,27 (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,72 (s, 3H, -OCH₃), 4,51 (s, 2H, -CH₂-), 6,37 (dd, 1H, *J* = 8,5, 3,0 Hz, H₅[′]), 6,54 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H₃[′]), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₆[′]), 7,54 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H₄), 7,63-7,75 (m, 2H, H₆, H₇), 7,82 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₅), 8,33 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H₃), 8,41 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 36,0, 55,2, 103,7, 105,8, 117,3, 118,7, 120,1, 122,8, 125,2, 126,1, 127,6, 127,8, 130,5, 130,8, 136,9, 139,7, 158,2, 160,1, 161,3; **EM-IE** m/z (%) 265 (100) [M]⁺, 248 (86); **Análisis elemental**: calculado para C₁₇H₁₅NO₂ (265,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 76,99; H, 5,73; N, 5,27.

Síntesis de (85)



5-Formil-2-metoxifenil-4-metilbencenosulfonato, (85.1). Sólido blanco; **Punto de fusión** (hexano): 136-138 °C; rendimiento 85%; $R_f = 0,30$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,44 (s, 3H, -CH₃), 3,68 (s, 3H, -OCH₃), 6,96 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 7,31 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,59 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H₂), 7,72-7,76 (m, 3H, H_{2'}, H_{6'}, H₆), 9,80 (s, 1H, -CHO); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,64, 55,97, 112,43, 124,79, 128,47, 129,40, 129,50, 129,66, 130,41, 132,81, 138,71, 145,44, 156,92, 189,62; **EM-IE** m/z (%) 306 (2) [M]⁺, 155 (34), 91 (100), 65 (69); **Análisis elemental:** calculado para C₁₅H₁₄O₅S (306,33): C, 58,81; H, 4,61; encontrado: C, 58,83; H, 4,64.

5-Hidroximetil-2-metoxifenil-4-methylbencenosulfonato, (85.2). Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 88-90 °C; rendimiento 90%; $R_f = 0,18$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,46 (s, 3H, -CH₃), 3,66 (s, 3H, -OCH₃), 4,48 (s, 2H, -CH₂-), 6,38 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₂), 6,81 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 7,33-7,34 (m, 3H, H_{3'}, H_{5'}, H₆), 7,78 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{2'}, H_{6'}); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,63, 55,58, 64,20, 112,57, 122,82, 122,91, 126,61, 128,53, 129,29, 133,14, 133,60, 138,15, 145,02, 151,08; **EM-IE** m/z (%) 308 (3) [M]⁺, 155 (17), 91 (100), 65 (47); **Análisis elemental:** calculado para C₁₅H₁₆O₅S (308,35): C, 58,43; H, 5,23; encontrado: C, 58,45; H, 5,25.

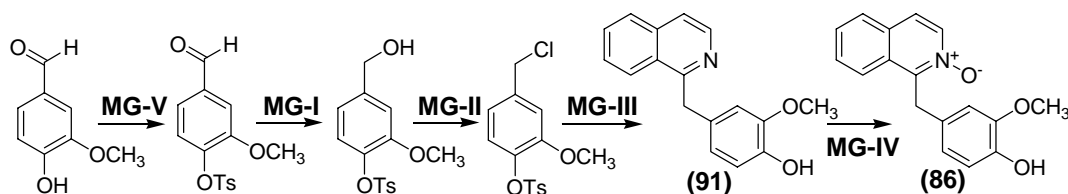
5-Clorometil-2-metoxifenil-4-metilbencenosulfonato, (82.3). Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 110-112 °C; rendimiento 86%; $R_f = 0,60$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,43 (s, 3H, -CH₃), 3,55 (s, 3H, -OCH₃), 4,47 (s, 2H, -CH₂-), 6,79 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₆), 7,12 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H₂), 7,25 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,5$ Hz, H₅), 7,33 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,73 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{2'}, H_{6'}); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,66,

45,31, 55,68, 112,61, 124,43, 128,23, 128,60, 129,38, 129,97, 133,01, 138,16, 145,14, 151,88; **EM-IE** m/z (%) 326 (6) $[M]^+$, 91 (100), 65 (66); **Análisis elemental**: calculado para $C_{15}H_{15}O_4ClS$ (326,79): C, 55,13; H, 4,63; encontrado: C, 55,13; H, 4,65.

1-(3-Hidroxi-4-metoxibencil)isoquinolina, (71). Número de registro CAS: 529502-46-3. Sólido blanco; **Punto de fusión** (MeOH): 165-167 °C; rendimiento 73%; $R_f = 0,30$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** ($CDCl_3$): δ 3,78 (s, 3H, $-OCH_3$), 4,55 (s, 2H, $-CH_2-$), 6,72-6,77 (m, 3H, $H_{2'}$, $H_{5'}$, $H_{6'}$), 7,46-7,54 (m, 2H, H_4 , H_7), 7,62 (dt, 1H, $J = 5,5, 1,2$ Hz, H_6), 7,78 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_5), 8,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_8), 8,38 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_3); **RMN-¹³C** ($CDCl_3$): δ 41,1, 55,8, 109,9, 110,9, 115,0, 116,7, 119,8, 119,9, 122,1, 124,6, 126,0, 127,3, 128,1, 130,0, 130,6, 132,4, 136,6, 141,2, 145,4, 145,9, 160,3; **EM-IE** m/z (%) 265 (53) $[M]^+$, 264 (100), 102 (34); **Análisis elemental**: calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$ (265,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 76,98; H, 5,71; N, 5,29.

N-óxido de 1-(3-hidroxi-4-metoxibencil)isoquinolina, (85). Sólido marrón; **Punto de fusión** (AcOEt): 195-196 °C; rendimiento 73%; $R_f = 0,26$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** ($CDCl_3$): δ 3,79 (s, 3H, $-OCH_3$), 4,71 (s, 2H, $-CH_2-$), 5,65 (s, 1H, OH), 6,71 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $H_{5'}$), 6,80-6,86 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7,50-7,65 (m, 3H, H_4 , H_6 , H_7), 7,76 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_8), 8,22 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H_3); **RMN-¹³C** ($CDCl_3$): δ 53,0, 55,4, 111,4, 115,0, 119,4, 120,3, 122,9, 124,2, 124,4, 127,2, 128,3, 129,1, 129,1, 129,4, 129,8, 135,4, 146,0, 148,1; **EM-IE** m/z (%) 281 (30) $[M]^+$, 280 (60), 264 (100); **Análisis elemental**: calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$ (281,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 76,99; H, 5,72; N, 5,29.

Síntesis de (86)



4-Formil-2-metoxifenil-4-metilbenzenosulfonato, (86.1). Número de registro CAS: 246224-09-9. Sólido blanco; **Punto de fusión** (hexano): 116-117°C; rendimiento 85%;

$R_f = 0,31$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,44 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 7,25-7,44 (m, 5H, H₂, H₅, H₆, H_{3'}, H_{5'}), 7,75 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{2'}, H_{6'}), 9,91 (s, 1H, -CHO); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,6, 55,7, 111,1, 124,1, 128,4, 129,4, 132,9, 135,7, 142,9, 145,4, 152,5, 190,7; **EM-IE** m/z (%) 306 (2) [M]⁺, 155 (34), 91 (100), 65 (69); **Análisis elemental**: calculado para C₁₅H₁₄O₅S (306,33): C, 58,81; H, 4,61; encontrado: C, 58,83; H, 4,64.

4-Hidroximetil-2-metoxifenil-4-metilbencenosulfonato, (86.2). Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 90-91 °C; rendimiento 90%; $R_f = 0,20$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 1,97 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz, -OH), 2,43 (s, 3H, -CH₃), 3,51 (s, 3H, -OCH₃), 4,62 (s, 2H, -CH₂-), 6,80-6,87 (m, 2H, H₂, H₆), 7,08 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 7,28 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,73 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, H_{2'}, H_{6'}); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,5, 55,4, 64,4, 111,02, 118,5, 123,7, 128,5, 129,3, 133,1, 137,4, 141,2, 145,0, 151,7; **EM-IE** m/z (%) 308 (3) [M]⁺, 155 (17), 91 (100), 65 (47); **Análisis elemental**: calculado para C₁₅H₁₆O₅S (308,35): C, 58,43; H, 5,23; encontrado: C, 58,46; H, 5,24.

4-Clorometil-2-metoxifenil-4-metilbencenosulfonato, (86.3). Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 110-112 °C; rendimiento 86%; $R_f = 0,62$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,43 (s, 3H, -CH₃), 3,57 (s, 3H, -OCH₃), 4,50 (s, 2H, -CH₂-), 6,85-6,89 (m, 2H, H₂, H₆), 7,08 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H₅), 7,28 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,74 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{2'}, H_{6'}); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,5, 45,5, 55,5, 112,8, 120,5, 123,9, 128,4, 129,3, 133,0, 137,4, 138,1, 145,1, 151,8; **EM-IE** m/z (%) 326 (6) [M]⁺, 91 (100), 65 (66); **Análisis elemental**: calculado para C₁₅H₁₅O₄ClS (326,80): C, 55,13; H, 4,63; encontrado: C, 55,14; H, 4,65.

1-(4-Hidroxi-3-metoxibencil)isoquinolina, (91). Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 139-140 °C; rendimiento 73%; $R_f = 0,26$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,70 (s, 3H, -OCH₃), 4,57 (s, 2H, -CH₂-), 6,77-6,79 (m, 3H, H₂, H₅, H₆), 7,48-7,59 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,79 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,16 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,47 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 41,6, 55,7, 111,3, 114,4, 119,8, 121,3, 125,8, 127,1, 127,3, 129,2, 129,9, 131,2, 136,6, 141,8, 144,2, 146,7, 160,4; **EM-IE** m/z (%) ; **Análisis elemental**: calculado para C₁₇H₁₅NO₂ (265,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 76,98; H, 5,73; N, 5,29.

***N*-óxido de 1-(4-hidroxi-3-metoxibencil)isoquinolina, (86).** Sólido blanco; **Punto de fusión** (AcOEt): 204-205 °C; rendimiento 73%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H, -OCH₃), 4,55 (s, 2H, -CH₂-), 5,60 (s, 1H, -OH), 6,74 (s, 2H, H₂, H₅'), 7,04 (s, 1H, H₆), 7,50-7,64 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,76 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₅), 8,02 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 8,20 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 31,2, 55,8, 111,9, 114,6, 120,5, 121,0, 122,5, 124,1, 127,3, 128,7, 129,2, 129,3, 136,6, 144,7, 147,0, 147,5; **EM-IE** m/z (%) 281 (13) [*M*]⁺, 280(20), 264 (100); **Análisis elemental:** calculado para C₁₇H₁₅NO₃ (281,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 76,99; H, 5,73; N, 5,30.

► Método general de *N*-metoxilación¹⁸¹ (MG-VI)

En un matraz de 50 mL que contiene 2 mmol de *N*-óxido se añade 3 mmol de Me₂SO₄ bajo atmósfera de N₂. Después de la adición se mantiene la disolución a una temperatura de 80 °C en un baño de aceite durante 24 horas. (*Me₂SO₄ es tóxico y debe ser usado con cuidado. Un antídoto específico es amoníaco y debe estar a mano para destruir cualquier vertido accidental*)¹⁸²

El exceso de Me₂SO₄ se elimina a presión reducida. El crudo obtenido se disuelve 0,5 mL de EtOH y en agitación se añaden 0,2 mL de HClO₄ 70 %, posteriormente se añade AcOEt hasta que precipite el perclorato de *N*-metoxiisoquinolina. El sólido obtenido se recristaliza en EtOH.

Perclorato de *N*-metoxi 1-bencilisoquinolinio, (97). Sólido blanco; **Punto de fusión** (EtOH): 141-143 °C; rendimiento 62 %; **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 4,33 (s, 3H, N-OCH₃), 5,02 (s, 2H, -CH₂-), 7,12-7,28 (m, 5H, -Ar), 7,99 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, H₇), 8,11 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₆) 8,20 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₅), 8,39 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₄), 8,52 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, H₈), 8,75 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃, CD₃OD) δ 32,9, 68,9, 127,3, 127,9, 128,2, 128,3, 128,7, 129,3, 131,0, 132,2, 133,8, 136,4, 136,6, 136,9, 156,5; **EM-IE m/z (%)** 249 (18, M⁺-ClO₄⁻), 235 (60), 218 (100); **Análisis elemental:** calculado para C₁₇H₁₆ClNO₅ (349,76): C, 58,38; H, 4,61; N, 4,00; encontrado C, 58,42; H, 4,68; N 4,19.

Perclorato de *N*-metoxi 1-(4-metoxibencil)isoquinolinio, (98). Sólido marrón; **Punto de fusión** (MeOH): 89-91 °C; rendimiento 55%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,72 (s, 3H, -OCH₃), 4,41 (s, 3H, N-OCH₃), 4,97 (s, 2H, -CH₂-), 6,81 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, H₃, H₅), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₂, H₆), 7,93-8,18 (m, 3H, H₆, H₇, H₅), 8,38 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₄), 8,52 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₈), 8,75 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃, CD₃OD): δ 31,7, 54,7, 68,6, 114,3, 124,4, 125,5, 126,8, 128,1, 128,2, 128,3, 129,2,

¹⁸¹ R. Eisenthal, A. R. Katritzky, "The ring-opening of *N*-methoxyppyridinium perchlorate by hydroxide ion", *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2205-2213.

¹⁸² E. Wayne, G. Evanega, E. Beavers, "2-cyano-6-methylpyridine", *Organic Synthesis*, vol. 5, p. 269-276.

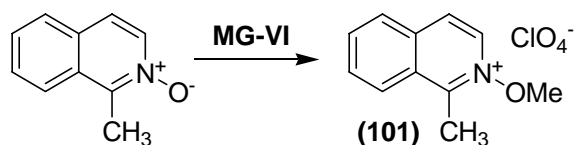
129,4, 130,6, 132,0, 136,2, 136,4, 156,7; **EM-IE** m/z (%) 279 (19, M⁺-ClO₄⁻), 251 (70), 218 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₁₈H₁₈NO₆ (379,79): C, 56,92; H, 4,78; N, 3,69; encontrado: C, 56,94; H, 4,79; N, 3,68.

Perclorato de N-metoxi 1-(3,4-dimetoxibencil)isoquinolinio, (99). Sólido blanco; **Punto de fusión** (EtOH): °C; rendimiento 90%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H, -OCH₃), 3,81 (s, 3H, -OCH₃), 4,45 (s, 3H, N-OCH₃), 4,98 (s, 2H, -CH₂-), 6,52 (dd, 1H, J = 8,5, 1,5 Hz, H₆), 6,71 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H₅), 6,84 (d, 1H, J = 1,5 Hz, H₂), 7,94 (t, 1H, J = 6,7 Hz, H₆), 8,07 (t, 1H, J = 7,3 Hz, H₇), 8,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H₅), 8,46-8,53 (m, 2H, H₄, H₈), 8,93 (d, 1H, J = 7,3 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃, CD₃OD): δ 31,2, 55,7, 68,3, 112,1, 112,8, 120,9, 122,3, 123,4, 126,3, 127,1, 127,6, 129,8, 129,2, 128,5, 130,3, 136,8, 144,3, 146,5, 147,7; **EM-IE** m/z (%) 309 (10, M⁺-ClO₄⁻), 297 (69), 278 (100), 247 (40); **Análisis elemental**: calculado para C₁₉H₂₀ClNO₇ (409,82): C, 55,68; H, 4,92; N, 3,42; encontrado: C, 55,70; H, 4,99; N, 3,45.

El N-óxido de papaverina se sintetizó según bibliografía.⁴¹ **Punto de fusión** (acetona): 137-138 °C (bibliográfico: 137-138 °C).

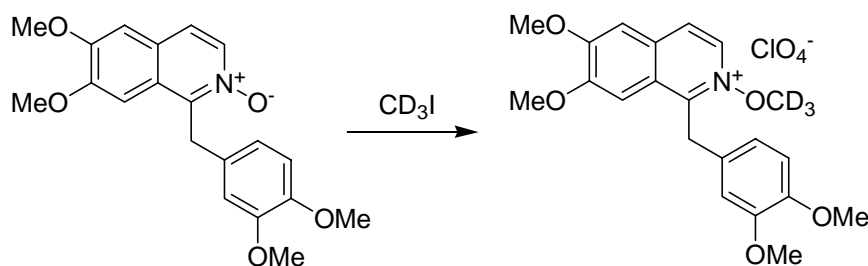
Perclorato de N-metoxi 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxiisoquinolinio, (100). Sólido marrón; **Punto de fusión** (EtOH): 174-175 °C; rendimiento 77%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 3,86 (s, 3H, -OCH₃), 3,96 (s, 3H, -OCH₃), 4,08 (s, 3H, -OCH₃), 4,30 (s, 3H, N-OCH₃), 4,87 (s, 2H, -CH₂-), 6,49 (dd, 1H, J = 1,8, 7,9 Hz, H₆), 6,66 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H₅), 6,82 (d, 1H, J = 2,4 Hz, H₂), 7,45 (s, 1H, H₅), 7,49 (s, 1H, H₈), 8,18 (d, 1H, J = 7,3 Hz, H₄), 8,49 (d, 1H, J = 6,7 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 32,11, 55,64, 55,85, 56,52, 57,00, 68,84, 105,35, 106,61, 111,45, 120,02, 124,39, 126,82, 129,32, 135,25, 148,36, 149,34, 153,53, 151,82, 157,61; **EM-IE** m/z (%) 385 (1, M⁺-ClO₄⁻), 355 (35), 284 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₂₁H₂₄ClNO₉ (469,87): C, 53,68; H, 5,15; N, 2,98; encontrado: C, 53,7; H, 5,10; N, 3,01.

Síntesis de (101)



Perclorato de *N*-metoxi 1-metilisoquinolina, (101). Sólido blanco. **Punto de fusión** (EtOH): 76-78 °C; rendimiento 77%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H, -CH₃), 4,26 (s, 3H, N-OCH₃), 7,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₇), 7,87-7,90 (m, 2H, H₅, H₆), 8,03 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₄), 8,22 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₈), 8,36 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 24,1, 68,5, 119,1, 123,9, 126,3, 127,7, 127,6, 129,4, 137,8, 148,4; **EM-IE** m/z (%) 173 (2, M⁺-ClO₄⁻), 143 (20), 128 (100); **Análisis elemental:** calculado para C₁₁H₁₂ClNO₅ (273,67): C, 48,28; H, 4,42; N, 5,12; encontrado: C, 48,32; H, 4,45; N, 5,14.

Síntesis de (109)



En un matraz de 25 mL que contiene 0,8 g (2,2 mmol) de *N*-óxido de papaverina se añade 0,4 mL (6,4 mmol) de CD₃I y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas tras las cuales se adiciona otra porción de 0,1 mL de CD₃I. El progreso de la reacción se sigue por RMN-¹H, transcurridas 6 horas se observa la desaparición del producto de partida. Se elimina el exceso de yoduro a presión reducida. El sólido obtenido se disuelve en 0,5 ml de EtOH en caliente, posteriormente se añade 0,2 mL de

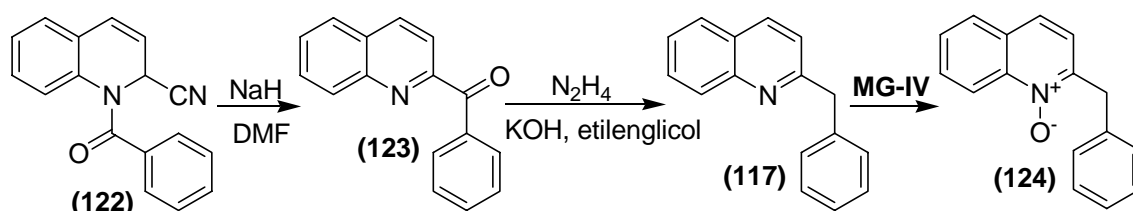
HClO₄ (70%) en agitación. A la disolución se agregan cantidades de AcOEt hasta la aparición de un sólido marrón. Este sólido se filtra y se recristaliza en EtOH.

Perclorato de *N*-metoxi-*d*₃ 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxiisoquinolinio, (109).

Sólido blanco; **Punto de fusión** (EtOH): 174-175 °C; rendimiento 60%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 3,81 (s, 3H, -OCH₃), 3,98 (s, 3H, -OCH₃), 4,10 (s, 3H, -OCH₃), 4,89 (s, 2H, -CH₂-), 6,51 (dd, 1H, *J* = 8,5, 1,8 Hz, H_{6'}), 6,72 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H_{5'}), 6,83 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H_{2'}), 7,47 (s, 1H, H₅), 7,50 (s, 1H, H₈), 8,21 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₄), 8,50 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H₃); **EM-IE** m/z (%) 388 (2, M⁺-ClO₄⁻), 355 (26), 284 (100).

SÍNTESIS DE LOS N-ÓXIDOS DE 2-BENCILQUINOLINA

Síntesis de (124)



En un matraz de 50 mL que contiene 0,75 g (3 mmol) de Reissert de quinolina y 385 mg (9,6 mmol, suspensión 60% en aceite mineral) de NaH en atmósfera de N₂ se adiciona 4 mL. La disolución de color rojo se mantiene en agitación durante 2,5 horas, tras las cuales se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna usando eluyente AcOEt:Hex, 1:9.

Reissert de quinolina.⁵⁴ Número de registro CAS: 100907-19-5. Punto de fusión (EtOH): 141-142 °C.

2-Benzoylquinolina, (123).¹⁸³ Número de registro CAS: 16576-25-3. Sólido blanco; Punto de fusión (AcOEt): 106-108 °C (bibliográfico:¹⁸⁴ 106-107 °C, AcOEt); rendimiento 80%; *R_f* = 0,64 (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): 7,46-7,69 (m, 4H), 7,78 (dt, 1H, *J* = 7,6, 1,2 Hz, H₇), 7,90 (dd, 1H, *J* = 7,9, 1,2 Hz, H₅), 8,09 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₃), 8,16-8,25 (m, 3H, H₈, H₂, H₆), 8,34 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 128,9, 136,1, 120,7, 127,6, 128,1, 128,4, 130,0, 130,5, 131,4, 133,0, 137,1,

¹⁸³ A) Z. Yin, Z. Zhang, J. F. Kadow, N. A. Meanwell, T. Wang, "Acetonitrile derivatives as carbonyl synthons. One-pot preparation of diheteroaryl ketones via a strategy of sequential S_NAr substitution and oxidation", *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1364-1367. b) I. Gomez, E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, "Naphthalene-catalysed lithiation of chlorinated nitrogenated aromatic heterocycles and reaction with electrophiles", *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4043-4052.

¹⁸⁴ K. Funakoshi, M. Mizuoka, K. Wada, S. Saeki, M. Hamana, "Studies on tertiary amine oxides. LXXX. Reaction of quinoline 1-oxide with phenylacetic anhydride", *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 3886-3891.

137,1, 146,8, 154,6, 193,7; **EM-IE** m/z (%) 234 (4, M^{+1}), 233 (25) $[M]^+$, 204 (52), 105 (68), 77 (100).

A una disolución de 1,5 g de KOH en 10 mL de dietilenglicol, se añaden 0,43 g (1,8 mmol) de (**123**) y 1 mL de hidrato de hidracina (55%).¹⁸⁵ Se calienta la disolución a 150 °C hasta que KOH esté disuelto y luego se mantiene a 165 °C durante 8 horas. Consumido todo el producto de partida se adicionó 50 mL de H₂O y se extrajo con 100 mL de CH₂Cl₂ dos veces. La fase orgánica se seca, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente AcOEt:Hex, 2:8.

2-Bencilquinolina, (117).¹⁸⁶ **Número de registro CAS:** 1745-77-3. Aceite; rendimiento 60 %; $R_f = 0,53$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 4,33 (s, 2H, -CH₂-), 7,18-7,24 (m, 6H, H₃, -Ar), 7,47 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₆), 7,64-7,75 (m, 2H, H₅, H₇), 8,00 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄), 8,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 45,27, 121,23, 125,66, 126,22, 126,45, 127,14, 128,35, 128,55, 128,71, 128,94, 129,04, 129,18, 136,16, 138,95, 147,54, 160,89; **EM-IE** m/z (%) 219 (49) $[M]^+$, 218 (100).

La *N*-oxidación de (**117**) se llevó a cabo según el método general de oxidación de bases nitrogenadas.

***N*-óxido de 2-bencilquinolina, (124).** **Número de registro CAS:** 23974-78-9. Sólido marrón; **Punto de fusión** (AcOEt): 114-115 °C (bibliográfico:¹⁸⁷ 114-115 °C); rendimiento 78%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 4,39 (s, 2H, -CH₂-), 6,96 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 7,20-7,25 (m, 5H, -Ar), 7,49-7,53 (m, 2H, H₅, H₆), 7,73-7,62 (m, 2H, H₇, H₄), 8,71 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 37,3, 119,7, 121,9, 125,4, 126,9, 127,9, 128,8, 129,0, 129,6, 130,4, 136,4, 141,4, 148,3, 157,2; **EM-IE** m/z (%) 235 (39) $[M]^+$,

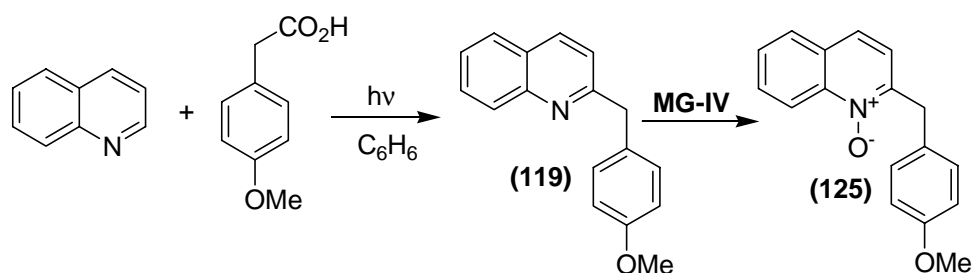
¹⁸⁵ G. M. Anstead, J. L. Ensign, C. S. Peterson, J. A. Katzenellenbogen, "2-arylindenes and 2-arylindenones: synthesis of probes to study the binding orientation of unsymmetrical nonsteroidal ligands to the estrogen receptor", *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1485-1491.

¹⁸⁶ a) H. Gilman, J. A. Beel, "Reactions of some organometallic compounds with 2-substituted quinolinas", *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 774-777. b) M. Haase, W. Günter, H. Görts, E. Anders, "*N*-Heteroarylphosphonates. Part II. Synthesis and reactions of 2- and 4-phosphonatoquinolines and related compounds", *Synthesis*, **1999**, 2071-2081.

¹⁸⁷ A. Ohsawa, T. Kawaguchi, H. Igeta, "Application of Flash Vacuum Pyrolysis to the Synthesis of 1,2-Condensed Indoles", *Synthesis*, **1983**, 1037-1040.

218 (100); **Análisis elemental:** calculado para C₁₆H₁₃NO (235,28): C, 81,68; H, 5,57; N, 5,95; encontrado: C, 81,73; H, 5,59; N, 6,03.

Síntesis de (125)



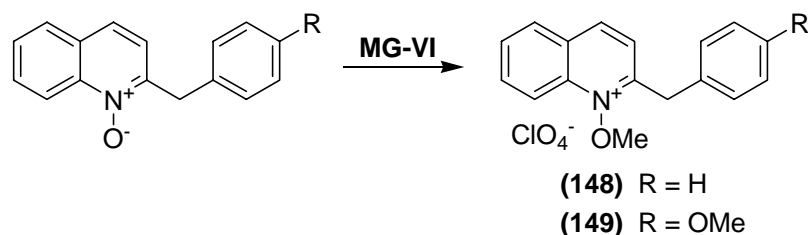
La síntesis de (119) se sintetizó mediante la irradiación de quinolina en presencia de 4-metoxifenilacético siguiendo el método general descrito para este tipo de reacción en el apartado de irradiaciones.

2-(4-Metoxibencil)quinolina, (119). Número de registro CAS: 343226-89-1. Aceite; rendimiento 55%; $R_f = 0,53$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,76 (s, 3H, -OCH₃), 4,27 (s, 2H, -CH₂-), 6,83 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,18-7,22 (m, 3H, H₃, H_{2'}, H_{6'}), 7,48 (t, 1H, $J = 7,32$ Hz, H₆), 7,65-7,76 (m, H₅, H₇, 2H), 8,00 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄), 8,07 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 44,5, 55,2, 114,0, 121,4, 125,9, 125,9, 126,7, 127,5, 128,8, 129,4, 130,1, 131,2, 133,9, 136,5, 147,6, 158,2, 161,6; **EM-IE** m/z (%) 250 (16, M⁺+1), 249 (90) [M]⁺, 248 (100), 234 (67); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO [M]⁺: 249,1154; encontrado 249,1161.

N-óxido de 2-(4-metoxibencil)quinolina, (125). Sólido marrón; **Punto de fusión** (AcOEt): 120-121 °C; rendimiento 75%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,78 (s, 3H, -OCH₃), 4,40 (s, 2H, -CH₂-), 6,87 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,04 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, H₄), 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,53-7,61 (m, 2H, H₆, H₃), 7,70-7,81 (m, 2H, H₇, H₅), 8,78 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 36,5, 55,2, 119,7, 121,8, 125,3, 127,9, 128,4, 128,9, 130,4, 130,7, 141,4, 148,6, 158,6; **EM-IE** m/z (%) 265 (14), 248 (100), 234 (27); **Análisis elemental:** calculado para C₁₇H₁₅NO₂ (265,31): C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28; encontrado: C, 77,01; H, 5,75; N, 5,30.

Síntesis de (148) y (149)

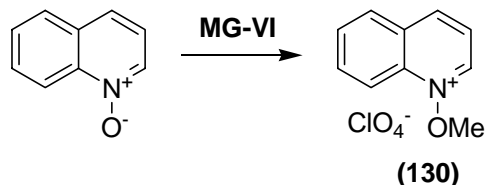
Los *N*-metoxilos de 2-bencilquinolinio se sintetizaron llevándose a cabo mediante el método general descrito para esta reacción en isoquinolinas.



Perclorato de *N*-metoxi 2-bencilquinolina, (148). Sólido marrón. **Punto de fusión** (EtOH): 88-89 °C; rendimiento 77%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 4,33 (s, 3H, N-OCH₃), 4,99 (s, 2H, -CH₂-), 7,09-7,25 (m, 5H, -Ar), 7,83 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₆), 8,05-8,20 (m, 2H, H₇, H₅), 8,38 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₃), 8,51 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 8,71 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 45,6, 56,1, 107,8, 119,4, 121,9, 126,0, 126,4, 127,8, 128,6, 128,6, 129,4, 136,3, 139,2, 139,3, 139,5, 155,1, 160,5; **EM-IE** m/z (%) 249 (9, M⁺-ClO₄⁻), 218 (100); **Análisis elemental:** calculado para C₁₇H₁₆ClNO₅ (349,77): C, 58,38; H, 4,61; N, 4,00; encontrado: C, 58,40; H, 4,66; N, 4,02.

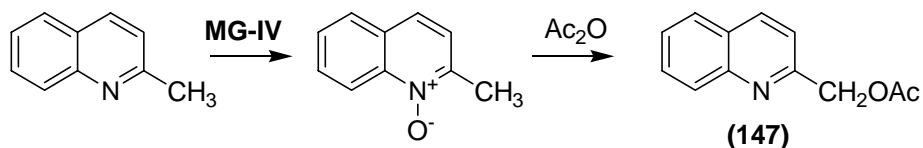
Perclorato de *N*-metoxi 2-(4-metoxibencil)quinolina, (149). Sólido blanco. **Punto de fusión** (EtOH): 106-108 °C; rendimiento 60%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H, -OCH₃), 4,37 (s, 3H, N-OCH₃), 4,72 (s, 3H, N-OCH₃), 4,60 (s, 2H, -CH₂-), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₆), 8,08-8,24 (m, 2H, H₇, H₅), 8,27-8,39 (m, 2H, H₈, H₄), 8,81 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 44,5, 55,2, 56,1, 116,6, 119,7, 121,4, 125,9, 125,9, 126,7, 127,5, 128,8, 129,4, 130,1, 131,2, 133,9, 136,5, 147,6, 158,2, 161,6; **EM-IE** m/z (%) 279 (10, M⁺-ClO₄⁻), 248 (100), 234 (67); **Análisis elemental:** calculado para C₁₈H₁₈ClNO₆ (379,79): C, 56,92; H, 4,78; N, 3,69; encontrado: C, 56,93; H, 4,80; N, 3,67.

Síntesis de (130)



Perclorato de *N*-metoxi quinolinio, (130).¹⁸⁸ Número de registro: 19411-52-0. Sólido blanco. Punto de fusión (MeOH): 101-103 °C; rendimiento 74%; **RMN-¹H** (CDCl₃, CD₃OD): δ 4,51 (s, 3H, N-OCH₃), 7,94 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₇), 8,09-8,39 (m, 4H, H₃, H₄, H₅, H₆), 9,01 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 9,58 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, H₂); **RMN-¹³C** (CDCl₃, CD₃OD): δ 69,4, 115,6, 121,9, 130,0, 130,7, 130,9, 135,5, 136,8, 143,1, 146,4.

Síntesis de (147)



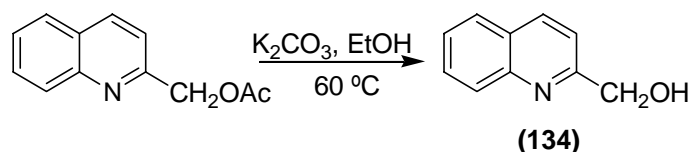
En un matraz de 50 mL que contiene 1g (6,3 mmol) de *N*-óxido de quinaldina se le añaden 16 mL de Ac₂O y se mantiene a en agitación durante 3 horas. Posteriormente se elimina el Ac₂O a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hex; 3:7) y se obtiene un aceite que correspondió al producto buscado.

2-Acetoximetilquinolina, (147). Aceite; rendimiento 60%; *R_f* = 0,47 (AcOEt:Hex; 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,18 (s, 3H, -CH₃), 5,38 (s, 2H, -CH₂-), 7,46 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₄), 7,53 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₆), 7,71 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₇), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz,

¹⁸⁸ A. R. Katritzky, E. Lunt, “*N*-oxides and related compounds. XXXV. Reactions of 1-alkoxy-pyridinium and -quinolinium cations with nucleophiles”, *Tetrahedron*, **1969**, 25, 4291-4305.

H₅), 8,07 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₈), 8,17 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 20,8, 67,2, 119,3, 126,5, 127,4, 127,5, 128,8, 129,7, 136,9, 147,4, 155,9, 170,6; **EM-IE** m/z (%) 201 (5, M⁺), 159 (58), 158 (100), 128 (46); **Análisis elemental**: calculado para C₁₂H₁₁NO₂: C, 71,63; H, 5,51; N, 6,69; encontrado, C, 71,70; H, 5,59, N, 6,77.

Síntesis de (134)



En matraz que contiene 0,5 g (2,5 mmol) de (**147**) disuelto en 30 mL EtOH se le adicionan 4 g de K₂CO₃ y se mantiene a 60 °C durante 2 horas tras las cuales se reduce el volumen de la disolución a un tercio a presión reducida, se añaden 100 mL de CH₂Cl₂ y 50 mL de H₂O. Se decantan las fases y la fase orgánica se seca y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica (AcOEt:Hex; 3:7) obteniéndose 0,31 g de un sólido naranja.

2-Hidroximetilquinolina, (134). Número de registro: 1780-17-2. Sólido naranja; **Punto de fusión** (MeOH): 61-62 °C (bibliográfico:¹⁸⁹ 66-67 °C); rendimiento 80%; *R_f* = 0,21 (AcOEt:Hex; 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 4,50 (s, 1H, -OH), 4,90 (s, 2H, -CH₂-), 7,00-7,27 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₃), 7,53 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₆), 7,71 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₇), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₅), 8,06 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₈), 8,13 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 64,1, 118,3, 126,3, 127,5, 127,6, 128,6, 129,8, 136,8, 146,7, 158,9; **EM-IE** m/z (%) 161 (16, M⁺+1), 159 (48) [M]⁺, 158 (48), 130 (100), 129 (52); **Análisis elemental**: calculado para C₁₀H₉NO (159,18): C, 75,45; H, 5,70; N, 8,80; encontrado, C, 75,51; H, 5,83, N, 8,88.

¹⁸⁹ C. E. Kaslow, W. R. Clark, "Quinolinemethanols", *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 55-58.

Irradiaciones

Las irradiaciones se llevaron a cabo con dos tipos de lámparas. Una lámpara (lámpara I) de mercurio de media presión de 150 W con refrigeración de agua. Con esta lámpara, las reacciones internas se llevaron en un reactor de inmersión con una capacidad de 130 mL. Las irradiaciones externas se llevaron a cabo en tubos pyrex con un volumen máximo de 20 mL. La lámpara II es una lámpara de media presión de 400 W refrigerada con un circuito de agua. Con esta lámpara se usó tan sólo reactores de inmersión con un volumen de 250 mL.

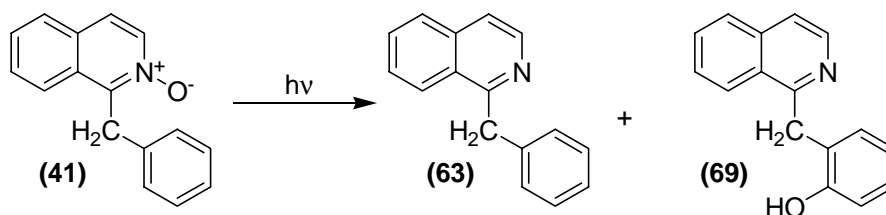
DERIVADOS DE BENCILISOQUINOLINAS

► Método general de irradiación de *N*-óxidos³⁹

Una disolución 10^{-3} M del correspondiente *N*-óxido en CH_2Cl_2 y 0,1 M TFA se desgasifica con Ar durante 10 min. La disolución se irradió usando la lámpara I con reactor de inmersión durante el tiempo indicado en cada caso.

Las disoluciones irradiadas se lavan con disolución 5% NaHCO_3 , se seca con MgSO_4 anhidro, se elimina mediante presión reducida. Los productos resultantes se separan mediante cromatografía en columna a presión atmosférica con eluyente que se indica en cada caso. Los rendimientos se indican en base del producto de partida consumido.

Productos obtenidos de la irradiación de (41)

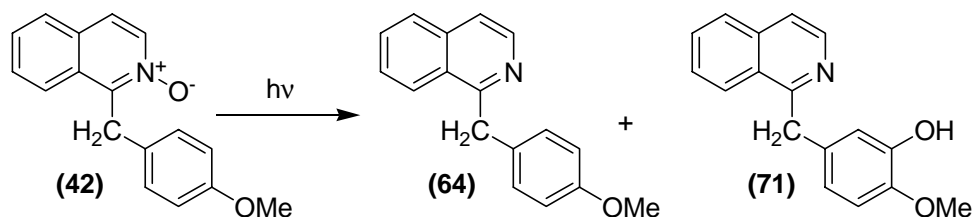


Tiempo de irradiación: 10 min.

1-Bencilisoquinolina, (63). Producto sintetizado; rendimiento 16%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8).

1-(2-Hidroxibencil)isoquinolina, (69). Producto sintetizado; rendimiento 57%; $R_f = 0,50$ (AcOEt:Hex; 2:8).

Productos obtenidos de la irradiación de (42)

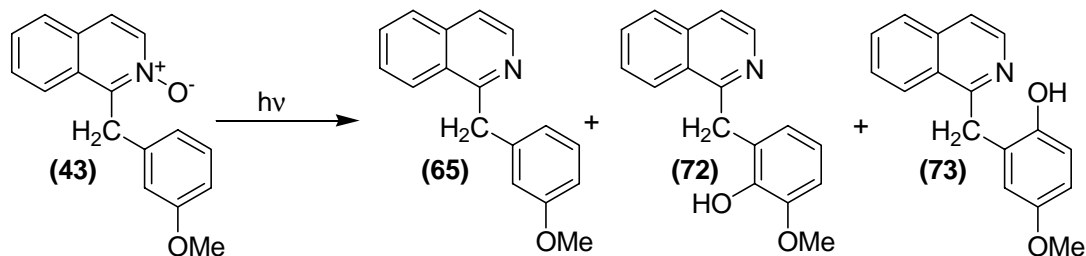


Tiempo de irradiación: 6 min.

1-(4-Metoxibencil)isoquinolina, (64). Producto sintetizado; rendimiento 67%; $R_f = 0,42$ (AcOEt:Hex; 3:7).

1-(3-Hidroxi-4-metoxibencil)isoquinolina, (71). Producto sintetizado; rendimiento 14%; $R_f = 0,30$ (AcOEt:Hex; 3:7).

Productos obtenidos de la irradiación de (43)



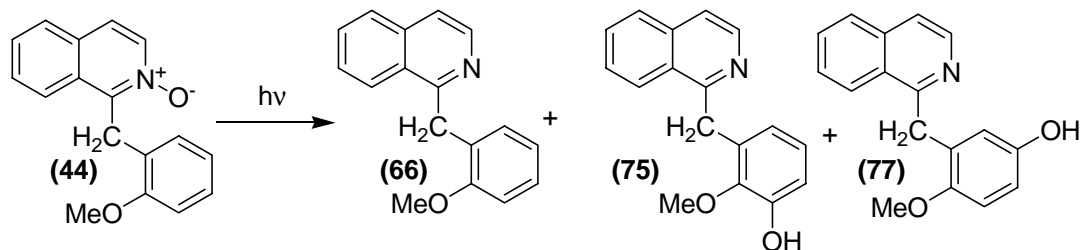
Tiempo de irradiación: 10 min.

1-(3-Metoxibencil)isoquinolina, (65). Producto sintetizado; rendimiento 7%; $R_f = 0,36$ (AcOEt:Hex; 3:7).

1-(2-Hidroxi-3-metoxibencil)isoquinolina, (72). Número de registro: 529502-45-2. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión (MeOH): 129-131 °C; rendimiento 12%; $R_f = 0,33$ (AcOEt:Hex;3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 4,60 (s, 2H, -CH₂-), 6,72-6,75 (m, 2H, H_{4'}, H_{6'}), 6,88 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz, H_{5'}), 7,54 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₄), 7,61-7,73 (m, 2H, H₆, H₇), 7,81 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₅), 8,33-8,42 (m, 2H, H₃, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 35,3, 61,4, 114,1, 120,04, 121,5, 124,7, 124,9, 125,9, 127,3, 127,4, 130,1, 132,6, 136,5, 141,5, 144,7, 149,1, 159,9; **EM-IE** m/z (%) 265 (43) [M]⁺, 248 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₂ [M]⁺: 265,1102; encontrado 265,1093.

1-(2-Hidroxi-5-metoxibencil)isoquinolina, (73). Número de registro: 529502-44-1. Sólido amarillo pálido; Punto de fusión (MeOH): 139-142 °C; rendimiento 41%; $R_f = 0,43$ (AcOEt:Hex;3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,73 (s, 3H, -OCH₃), 4,54 (s, 2H, -CH₂-), 6,68 (dd, 1H, $J = 5,8, 1,2$ Hz, H_{4'}), 6,68-6,92 (m, 2H, H_{3'}, H_{6'}), 7,56 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₄), 7,68-7,84 (m, 3H, H₅, H₆, H₇), 8,34 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₃), 8,41 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 36,1, 55,9, 110,5, 119,4, 120,2, 122,1, 125,5, 126,4, 127,6, 127,8, 130,8, 137,0, 140,0, 146,0, 149,4, 161,0; **EM-IE** m/z (%) 265 (100) [M]⁺, 248 (69); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₂ [M]⁺: 265,1102; encontrado 265,1105.

Productos obtenidos de la irradiación de (44)



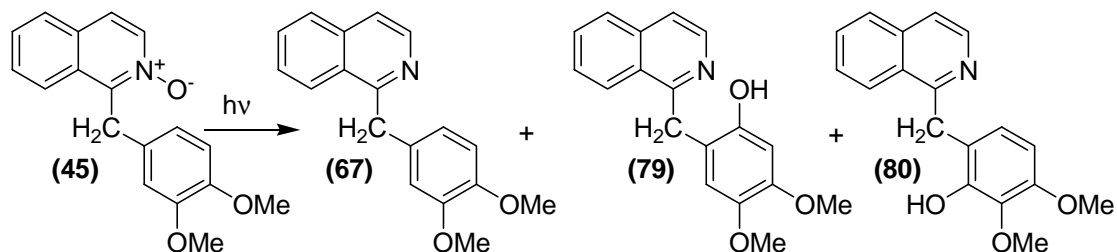
Tiempo de irradiación: 10 min.

1-(2-Metoxibencil)isoquinolina, (66). Producto sintetizado; rendimiento 12%; $R_f = 0,41$ (AcOEt:Hex; 3:7).

1-(2-Metoxi-3-hidroxi-bencil)isoquinolina, (75). Número de registro: 529502-43-0. Aceite; rendimiento 17%; $R_f = 0,22$ (AcOEt:Hex;3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 4,68 (s, 2H, -CH₂-), 6,49 (t, 1H, $J = 4,3$ Hz, H_{3'}), 6,77 (m, 2H, H_{4'}, H_{6'}), 7,46-7,66 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,79 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₅), 8,10 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,46 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 36,6, 55,6, 112,9, 116,3, 118,7, 120,3, 122,8, 125,2, 126,0, 127,6, 127,9, 130,8, 137,0, 140,0, 150,9, 152,93, 160,89; **EM-IE** m/z (%) 265 (4) [M]⁺, 234 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₂ [M]⁺: 265,1102; encontrado 265,1091.

1-(2-Metoxi-5-hidroxi-bencil)isoquinolina, (77). Número de registro: 529502-42-9. Aceite; rendimiento 26%; $R_f = 0,13$ (AcOEt:Hex; 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H, -OCH₃), 4,52 (s, 2H, -CH₂-), 6,19 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, H_{6'}), 6,63 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,4$ Hz, H_{4'}), 6,76 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}), 7,21 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H₄), 7,51 (dt, 1H, $J = 7,6, 1,2$ Hz, H₆), 7,65-7,77 (m, 2H, H₃, H₅, H₇), 8,05 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 34,1, 56,3, 112,2, 114,1, 116,5, 120,3, 126,6, 126,96, 127,2, 127,6, 128,3, 130,6, 136,5, 139,5, 149,4, 151,5, 160,8; **EM-IE** m/z (%) 265 (1) [M]⁺, 234 (100), 84 (44); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₂ [M]⁺: 265,1102; encontrado 265,1097.

Productos obtenidos de la irradiación de (45)



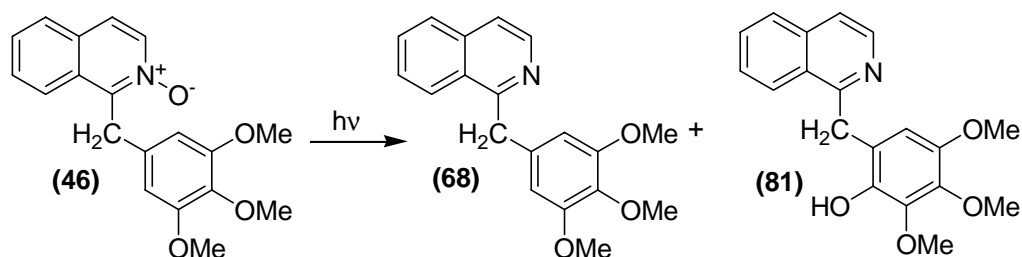
Tiempo de irradiación: 10 min.

1-(3',4'-Dimetoxibencil)isoquinolina, (67). Producto sintetizado; rendimiento 18%; $R_f = 0,13$ (AcOEt:Hex; 3:7).

1-(2-Hidroxi-4,5-dimetoxibencil)isoquinolina, (79). Número de registro: 529502-47-4. Aceite; rendimiento 31%; $R_f = 0,30$ (AcOEt:Hex; 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 3,81 (s, 3H, -OCH₃), 4,49 (s, 2H, -CH₂-), 6,58 (s, 1H, H_{3'}), 6,80 (s, 1H, H_{6'}), 7,55 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₄), 7,67-7,85 (m, 3H, H₅, H₆, H₇), 8,33 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₃), 8,41 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 36,6, 56,4, 57,6, 103,6, 114,8, 116,2, 120,8, 125,8, 125,9, 128,2, 128,5, 131,4, 137,6, 139,6, 140,4, 142,8, 149,8, 152,0, 162,0; **EM-IE** m/z (%) 295 (97) [M]⁺, 294 (89), 280 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₈H₁₇NO₃ [M]⁺: 295,1208; encontrado 295,1200.

1-(2-Hidroxi-3,4-dimetoxibencil)isoquinolina, (80). Número de registro: 529502-48-5. Aceite; rendimiento 10%; $R_f = 0,26$ (AcOEt:Hex; 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 3,89 (s, 3H, -OCH₃), 4,55 (s, 2H, -CH₂-), 6,36 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 6,94 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₆), 7,55 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H₄), 7,62-7,73 (m, 2H, H₆, H₇), 7,81 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,33-8,41 (m, H₃, H₈, 2H); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 35,6, 55,9, 60,8, 103,3, 109,9, 118,9, 120,4, 124,2, 125,6, 126,9, 127,6, 127,9, 130,7, 131,1, 137,1, 139,4, 150,3, 160,9; **EM-IE** m/z (%) 295 (22) [M]⁺, 293 (27), 280 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₈H₁₇NO₃ [M]⁺: 295,1208; encontrado 295,1222.

Productos obtenidos de la irradiación de (46)



Tiempo de irradiación: 10 min.

1-(3',4',5'-Trimetoxibencil)isoquinolina, (68). Producto sintetizado; rendimiento 31%; $R_f = 0,14$ (AcOEt:Hex; 2:8).

1-(2-Hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)isoquinolina, (81). Número de registro: 529502-49-6. Aceite; rendimiento 41%; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,76 (s, 3H, -OCH₃), 3,82 (s, 3H, -OCH₃), 3,94 (s, 3H, -OCH₃), 4,53 (s, 2H, -CH₂-), 6,58 (s, 1H, H_{6'}), 7,56 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H₄), 7,64-7,85 (m, 3H, H₅, H₆, H₇), 8,36-8,43 (m, 2H, H₃, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 31,6, 55,8, 60,4, 122,5, 123,6, 127,2, 128,1, 128,5, 128,8, 129,1, 129,3, 132,5, 136,3, 136,4, 146,5, 152,9; **EM-IE** m/z (%) 325 (100) [M]⁺, 168 (72), 167 (79); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₉H₁₉NO₄ [M]⁺: 325,1314, encontrado 325,1325.

► Irradiación de N-óxidos sensibilizada

Una disolución 10⁻³ M de (41) en CH₂Cl₂ y 0,1 M TFA se añade 2,4 g (0,1 M) de benzofenona. Se desgasifica con Ar durante 10 min y la disolución se irradia usando la lámpara I en el reactor de inmersión durante 1 hora.

La disolución irradiada se lava 20 mL de una disolución 10% NaHCO₃, se seca con MgSO₄ anhidro, se elimina mediante presión reducida. El crudo obtenido mayoritariamente benzofenona, se purifica mediante cromatografía en columna a presión atmosférica usando inicialmente como eluyente hexano subiendo la polaridad posteriormente con el eluyente AcOEt:Hex, 1:9. Se obtuvo varias fracciones, la amina

correspondiente (**63**) con un rendimiento 80% así como producto de partida, recuperado en un 20%.

► Irradiación de *N*-óxidos en presencia de desactivador

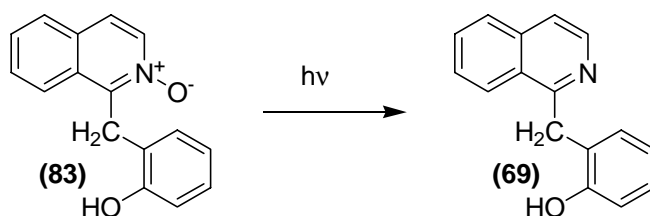
Las experiencias con piperileno se llevaron a cabo con los *N*-óxidos (**41**), (**42**) y (**46**). Para cada uno de ellos se prepararon tres alícuotas de concentración 10^{-3} M de *N*-óxido y 0,1 M TFA a las cuales se añaden volúmenes de piperileno para obtener concentraciones 0, 0,001 y 0,1 M. Las tres disoluciones se irradian al mismo tiempo mediante irradiación externa usando la lámpara I durante 15 minutos.

Las disoluciones irradiadas se lavan con disolución 5% NaHCO₃, se seca con MgSO₄ anhidro, se elimina mediante presión reducida. Los productos resultantes se separan mediante cromatografía en columna a presión atmosférica con el mismo eluyente usado en las irradiaciones sin desactivador.

► Irradiación de *N*-óxidos en sustituyente hidroxilo

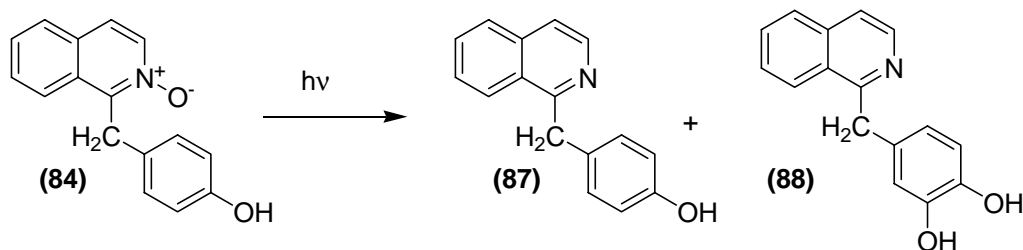
Estos *N*-óxidos se irradian usando el método general descrito para la irradiación de *N*-óxidos.

Irradiación (83)



1-(2-Hidroxibencil)isoquinolina, (69). Producto sintetizado; rendimiento 85%; $R_f = 0,5$ (AcOEt:Hex, 2:8)

Irradiación (84)

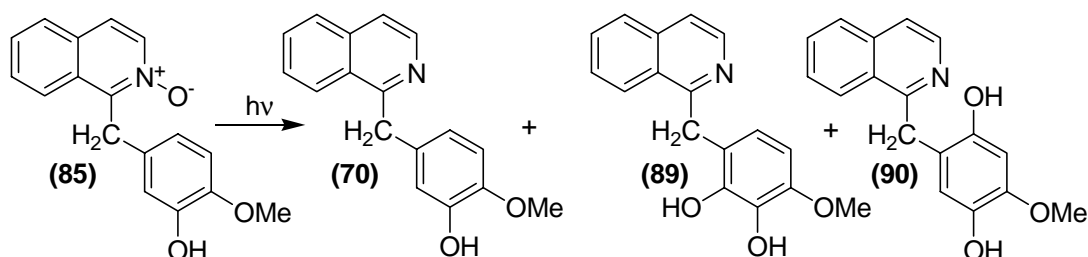


1-(4-Hidroxibencil)isoquinolina, (87). Producto sintetizado; rendimiento 50%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8).

1-(3,4-Dihidroxibencil)isoquinolina, (88).¹⁹⁰ Número de registro CAS: 321863-86-9. Sólido blanco. **Punto de fusión** (MeOH): 139-140 °C (bibliográfico: 139-141 °C, MeOH, éter); rendimiento 21%; $R_f = 0,64$ (CH₂Cl₂:MeOH 47:3); **RMN-¹H** (CDCl₃, CD₃OD): δ 4,38 (s, 2H, -CH₂-), 6,48-6,61 (m, 3H, H₂, H₅, H₆), 7,39-7,58 (m, 3H, H₄, H₆, H₇), 7,70 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,08 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,22 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₃); (CDCl₃, TFA): δ 4,83 (s, 2H, -CH₂-), 6,74 (dd, 1H, $J = 7,9, 2,4$ Hz, H₆), 6,87 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H₂); 6,95 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,01-8,26 (m, 5H, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇), 8,56 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 40,5, 115,0, 115,2, 119,9, 120,1, 126,0, 127,1, 127,4, 130,2, 130,6, 136,6, 140,3, 143,0, 144,4, 160,4; **EM-IE** m/z (%) 251 (100) [M]⁺, 250 (72), 235 (79).

¹⁹⁰ H. Kawai, Y. Kotake, S. Ohta, "Dopamine Transporter and Catechol-O-methyltransferase Activities Are Required for the Toxicity of 1-(3',4'-Dihydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline", *Chem. Res. Toxicol.*, **2000**, *13*, 1294-1301.

Irradiación (85)

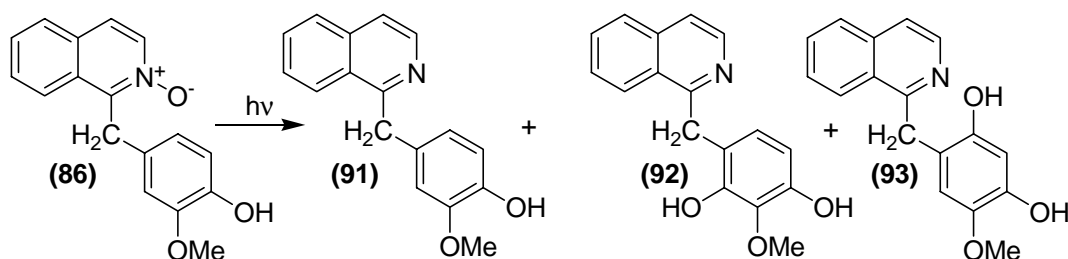


1-(3-Hidroxi-4-metoxibencil)isoquinolina, (70). Producto sintetizado; rendimiento 32%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8).

1-(2,3-Dihidroxi-4-metoxibencil)isoquinolina, (89). Aceite; rendimiento 15%; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN-¹H** (CDCl₃, CD₃OD): δ 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 4,53 (s, 2H, -CH₂-), 6,36 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_{5'}), 6,91 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_{6'}), 7,53 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, H₄), 7,62-7,69 (m, 2H, H₆, H₇), 7,79 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₅), 8,33-8,40 (m, 2H, H₃, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 36,1, 56,3, 108,2, 122,8, 125,8, 126,5, 126,9, 127,2, 128,5, 131,6, 136,6, 138,5, 141,0, 144,0, 148,1, 157,5; **EM-IE** m/z (%) 281 (100) [M]⁺, 168 (72), 167 (79); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₃ [M]⁺: 281,1052, encontrado 281,1060.

1-(3,6-Dihidroxi-4-metoxibencil)isoquinolina, (90). Aceite; rendimiento 30%; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H, -OCH₃), 4,48 (s, 2H, -CH₂-), 6,59 (s, 1H, H_{5'}), 6,77 (s, 1H, H_{2'}), 7,55 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, H₄), 7,20-7,60 (m, 2H, H₆, H₇), 7,82 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₅), 8,34 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H₃), 8,40 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃, CD₃OD): δ 36,1, 56,2, 101,4, 122,8, 122,8, 125,9, 126,5, 126,9, 128,6, 131,6, 140,9, 144,2, 147,6, 153,6, 156,7; **EM-IE** m/z (%) 281 (10) [M]⁺, 280 (72), 167 (79); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₃ [M]⁺: 281,1052, encontrado 281,1059.

Irradiación (86)



1-(4-Hidroxi-5-metoxibencil)isoquinolina, (91). Producto sintetizado; rendimiento 28%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8).

1-(2,4-Dihidroxi-3-metoxibencil)isoquinolina, (92). Aceite; rendimiento 13%; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN- ^1H** (CDCl_3): δ 3,98 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,51 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6,41 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_5), 6,91 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_6), 7,56 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_4), 7,68-7,76 (m, 2H, H_6 , H_7), 7,83 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H_5), 8,34 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H_3), 8,40 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_8); **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , CD_3OD): δ 36,2, 57,4, 111,4, 122,7, 123,6, 125,2, 125,8, 126,8, 128,6, 129,0, 131,6, 136,5, 136,6, 140,9, 145,9, 148,1, 158,3; **EM-IE** m/z (%) 281 (100) $[M]^+$, 168 (72), 167 (79); **HRMS (FAB)** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[M]^+$: 281,1052, encontrado 281,1060.

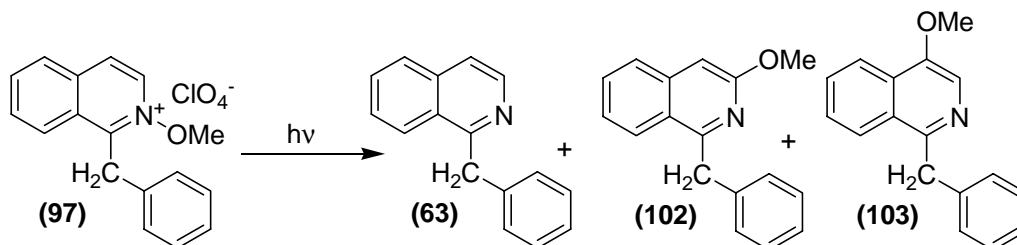
1-(2,4-Dihidroxi-5-metoxibencil)isoquinolina, (93). Aceite; rendimiento 35%; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN- ^1H** (CDCl_3): δ 3,81 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,48 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6,60 (s, 1H, H_5), 6,77 (s, 1H, H_2), 7,55 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H_4), 7,64-7,76 (m, 2H, H_6 , H_7), 7,83 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_5), 8,34 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H_3), 8,40 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H_8); **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , CD_3OD): δ 31,2, 55,8, 111,9, 114,6, 120,9, 122,8, 124,3, 127,4, 128,3, 128,6, 128,8, 129,5, 129,6, 136,1, 144,5, 146,9, 147,9; **EM-IE** m/z (%) 281 (100) $[M]^+$, 168 (72), 167 (79); **HRMS (FAB)** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[M]^+$: 281,1052, encontrado 281,1060.

► Método general de Irradiación de *N*-metoxilos

Una disolución 10^{-3} M del correspondiente *N*-metoxilo en CH_2Cl_2 se desgasifica con Ar durante 10 min. La disolución se irradia usando la lámpara I en un reactor de inmersión durante 4 minutos.

Las disoluciones irradiadas se lavan con disolución 5% NaHCO_3 , se seca con MgSO_4 anhidro, se elimina mediante presión reducida. Los productos resultantes se separan mediante cromatografía en columna a presión atmosférica con eluyente que se indica en cada caso.

Irradiación de (97)



1-Bencilisoquinolina, (63). Producto sintetizado; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8).

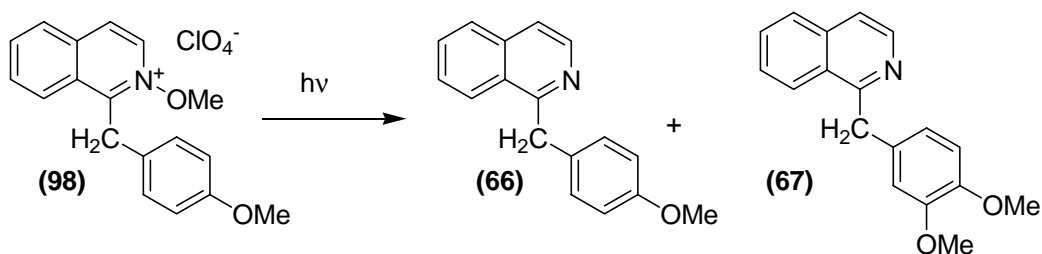
1-Bencil-3-metoxiisoquinolina, (102). Aceite; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN- ^1H** (CDCl_3): δ 4,00 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,58 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6,86 (s, 1H, H_4), 7,11-7,32 (m, 6H), 7,49 (t, 1H, $J = 6,8, 1,2$ Hz, H_7), 7,66 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H_5), 8,05 (d, 1H, $J = 8,1, 1,0$ Hz, H_8); **RMN- ^{13}C** (CDCl_3): δ 41,5, 54,3, 99,0, 121,0, 123,8, 124,3, 125,83, 126,2, 126,4, 127,6, 127,9, 128,4, 128,7, 129,9, 131,0; **EM-IE** m/z (%) 249 (61) $[M]^+$, 248 (100), 233 (23); **HRMS (FAB)** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[M]^+$: 249,1154, encontrado 249,1159.

1-Bencil-4-metoxiisoquinolina, (103). Aceite; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 4,05 (s, 3H, -OCH₃), 4,57 (s, 2H, -CH₂-), 7,13-7,24 (m, 5H), 7,51 (t, 1H, $J = 8,5, 1,9$ Hz, H₇), 7,62 (t, 1H, $J = 8,2, 1,3$ Hz, H₆), 8,03-8,06 (m, 2H, H₃, H₅), 8,20 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 41,5, 55,9, 103,8, 119,6,121,56, 121,68, 122,7, 125,5, 126,1, 127,5, 128,4, 128,5, 129,1, 139,8, 140,0, 149,7, 152,4; **EM-IE** m/z (%) 249 (35) [M]⁺, 248 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₃ [M]⁺: 249,1154, encontrado 249,1156.

Rendimientos en diferentes disolventes

	CH ₂ Cl ₂	H ₂ O
(101)	7	11
(102)	22	19
(63)	38	42

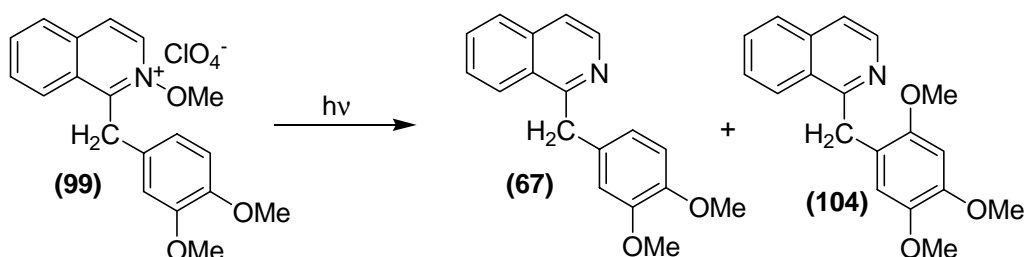
Irradiación de (98)



1-(4-Metoxibencil)isoquinolina, (66). Producto sintetizado; rendimiento 47%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 3:7).

1-(3,4-Dimetoxibencil)isoquinolina, (67). Producto sintetizado; rendimiento 15%; $R_f = 0,13$ (AcOEt:Hex; 3:7).

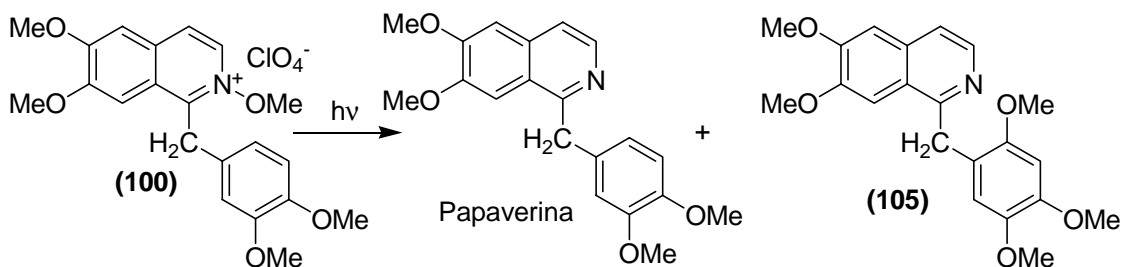
Irradiación de (99)



1-(3,4-Dimetoxibencil)isoquinolina, (67). Producto sintetizado; rendimiento 72 %; $R_f = 0,13$ (AcOEt:Hex; 3:7).

1-(2,4,5-Trimetoxibencil)isoquinolina, (104). Sólido; rendimiento 19%; $R_f = 0,13$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,61 (s, 3H, -OCH₃), 3,83 (s, 3H, -OCH₃), 3,88 (s, 3H, -OCH₃), 4,58 (s, 2H, -CH₂-), 6,54 (s, 1H, H₅), 6,64 (s, 1H, H₂), 7,46-7,54 (m, 2H, H₄, H₆), 7,53 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₇), 8,24 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,44-8,49 (m, 2H, H₃, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 40,7, 54,6, 56,1, 56,3, 112,9, 116,2, 120,2, 125,2, 126,0, 127,9, 130,7, 136,1, 141,6, 157,7, 158,1; **EM-IE** m/z (%) 309 (4) [M]⁺, 279 (21), 278 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₉H₁₉NO₃ [M]⁺: 309,1365, encontrado 309,1369.

Irradiación de (100)



1-(3,4-Dimetoxibencil)-6,7-dimetoxiisoquinolina (papaverina). Número de registro CAS: 58-74-2. Sólido blanco; Punto de fusión (AcOEt): °C; rendimiento 58%; $R_f = 0,40$ (CH₂Cl₂:MeOH; 9,6:0,4); RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,74 (s, 3H, -OCH₃), 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 3,97 (s, 3H, -OCH₃), 4,50 (s, 2H, -CH₂-), 6,70-6,80 (m, 3H, H₂, H₅, H₆), 7,02 (s, 1H, H₅), 7,31 (s, 1H, H₈), 7,39 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H₄), 8,34 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H₃).

1-(2,4,5-Trimetoxibencil)-6,7-dimetoxiisoquinolina, (105). Sólido; Punto de fusión (MeOH): 128-129 °C; rendimiento 6%; $R_f = 0,35$ (CH₂Cl₂:MeOH; 9,6:0,4); RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,63 (s, 3H, -OCH₃), 3,83 (s, 3H, -OCH₃), 3,89 (s, 3H, -OCH₃), 3,92 (s, 3H, -OCH₃), 3,97 (s, 3H, -OCH₃), 4,50 (s, 2H, -CH₂-), 6,53 (s, 1H, H₃), 6,73 (s, 1H, H₆), 6,99 (s, 1H, H₅), 7,38 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H₄), 7,55 (s, 1H, H₈), 8,32 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, H₃); RMN-¹³C (CDCl₃): δ 34,1, 55,8, 56,0, 56,1, 56,3, 56,9, 97,6, 104,6, 105,0, 113,7, 118,7, 118,9, 122,8, 133,5, 139,8, 143,3, 148,1, 149,9, 149,9, 152,8, 158,4; EM-IE m/z (%) 369 (23) [M]⁺, 338 (100), 280 (39); HRMS (FAB) m/z calculado para C₂₁H₂₃NO₅ [M]⁺: 369,1576, encontrado 369,1581.

Irradiación en otros disolventes

Las irradiaciones se llevaron a cabo en otros disolventes: H₂O y H₂O:glicerina, 1:1 (v/v). Las irradiaciones en H₂O se llevaron de manera similar al método general descrito para *N*-metoxilos en CH₂Cl₂.

Los irradiaciones de *N*-metoxilos (**98**), (**99**) y (**100**) en H₂O:glicerina se llevaron a cabo preparando alícuotas de concentración 10⁻³ M de los *N*-metoxilos en 10 mL de H₂O y 10 mL de glicerina. Las disoluciones se irradian al mismo tiempo mediante irradiación externa usando una lámpara de mercurio de media presión con una potencia de 150 W durante 10 minutos con conversión total del producto de partida.

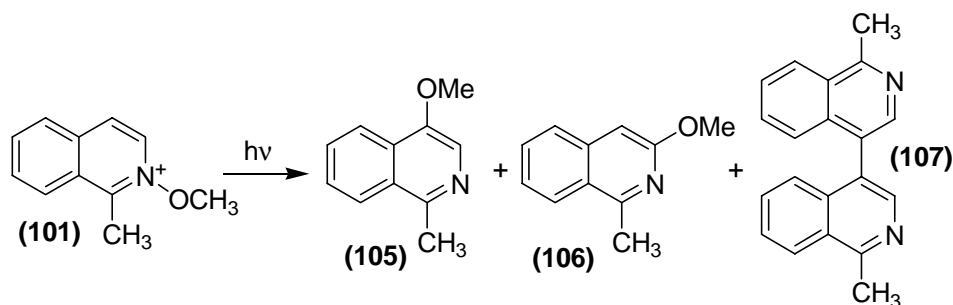
Las disoluciones irradiadas se basifican con 10 mL de una disolución 5% NaHCO₃ y se extraen con 50 mL de CH₂Cl₂ tres veces. Las fases orgánicas se unen, se lavan con, se seca con MgSO₄ anhidro, se elimina mediante presión reducida. Los productos resultantes se separan mediante cromatografía en capa fina preparativa.

Rendimientos de metoxilación en diferentes disolventes

	Rendimiento metoxilación		
	CH ₂ Cl ₂	H ₂ O	Glicerina:H ₂ O
(98)	15	24	30
(99)	-	19	25
(100)	6	21	35

Irradiación de (101)

La irradiación de (101) se llevo a cabo según el método general descrito para *N*-metoxilos con la excepción de la modificación del disolvente (H₂O, CH₃OH, CH₃CN, CH₂Cl₂).



1-Metil-4-metoxiisoquinolina, (106). Número de registro CAS: 181872-61-7. Aceite; $R_f = 0,20$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,86 (s, 3H, -CH₃), 4,03 (s, 3H, -OCH₃), 7,56-7,75 (m, 2H, H₆, H₇), 7,92 (s, 1H, H₃), 8,04 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₅), 8,20 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 23,4, 56,5, 92,0, 120,9, 122,2, 126,1, 127,4, 129,1, 129,6, 131,9, 159,1; **EM-IE** m/z (%) 174 (8, M⁺+1), 173 (66) [M]⁺, 130 (100), 103 (48).

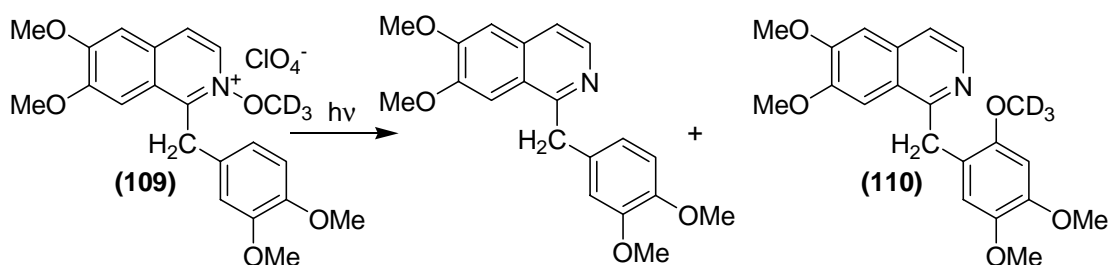
1-Metil-3-metoxiisoquinolina, (107). Número de registro CAS: 23832-77-1. Aceite; $R_f = 0,75$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,89 (s, 3H, -CH₃), 3,98 (s, 3H, -OCH₃), 6,80 (s, 1H, H₄), 7,61-7,77 (m, 2H, H₆, H₇), 7,99 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₅), 8,21 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 24,4, 53,5, 99,8, 119,9, 125,1, 125,5, 130,2, 132,9, 135,2, 161,0, 162,2; **EM-IE** m/z (%) 174 (10, M⁺+1), 173 (36) [M]⁺, 143 (62), 128 (100).

1-Metil-4-(1-metilisoquinolin-4-il)isoquinolina, (108).¹⁹¹ Número de registro CAS: 134021-25-3. Aceite; $R_f = 0,09$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 2,86 (s, 3H, -CH₃), 3,07 (s, 3H, -OCH₃), 7,38 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 7,48-7,65 (m, 2H, H₆, H₇), 8,22 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,40 (s, 1H, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 23,4, 123,6, 125,8, 126,7, 130,2, 130,9, 135,6, 148,5, 160,9; **EM-IE** m/z (%) 285 (22, M⁺+1), 284 (100), [M]⁺, 283 (49), 269 (27).

Rendimientos de irradiación de **(101)** en diferentes disolventes

	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ OH	H ₂ O	H ₂ O:Glicerina 1:1
(105)	23	15	19	35
(106)	9	8	11	10
(107)	-	17	11	-
isoquinolina	44	49	42	48

Irradiación de **(109)**



¹⁹¹ H. Uno, S. Okada, H. Suzuki, "A novel method for the synthesis of 4-isoquinolinols", *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 341-346.

La irradiación de **(109)** se realizó de manera análoga a **(100)**, en H₂O y durante 4 minutos.

1-(2-Metoxi-*d*₃-4,5-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxiisoquinolina, (110). Sólido; rendimiento 22%; **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,63 (s, 3H, -OCH₃), 3,83 (s, 3H, -OCH₃), 3,92 (s, 3H, -OCH₃), 3,97 (s, 3H, -OCH₃), 4,50 (s, 2H, -CH₂-), 6,53 (s, 1H, H_{3'}), 6,73 (s, 1H, H_{6'}), 6,99 (s, 1H, H₅), 7,38 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H₄), 7,55 (s, 1H, H₈), 8,32 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, H₃); **EM-IE** m/z (%) 372 (26) [*M*]⁺, 338 (100), 280 (42).

DERIVADOS DE BENCILQUINOLINAS

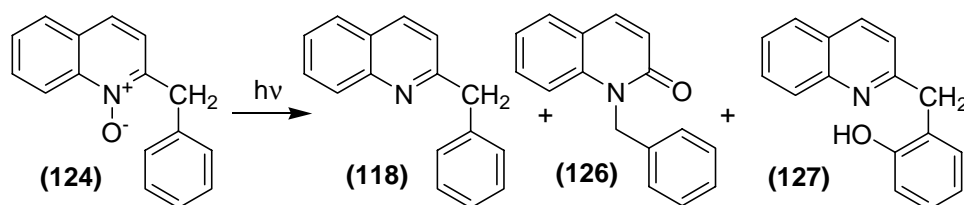
► Irradiación de los *N*-óxidos de quinolina

Las irradiaciones de los *N*-óxidos derivados de bencilquinolinas (**107**) y (**108**) fueron irradiados en presencia de TFA 0,1 M, como se describe en el método general de irradiación de *N*-óxidos, y en presencia de ácido TFMS 0,1 M. En este último caso se procedió de forma diferente.

A una disolución 10^{-3} M del correspondiente *N*-óxido en CH_2Cl_2 desgasificada con Ar durante 10 min, se añade 1,3 mL de TFMS y se irradia inmediatamente en el reactor de inmersión con la lámpara I durante 6 min.

Las disoluciones irradiadas se lavan con disolución 5% NaHCO_3 , se seca con MgSO_4 anhidro, se elimina mediante presión reducida. Los productos resultantes se separan mediante cromatografía en columna a presión atmosférica con eluyente que se indica en cada caso.

Irradiación de (124)



Tiempo de irradiación: 6 minutos.

2-Bencilquinolina, (117). Producto sintetizado; $R_f = 0,50$ (AcOEt:Hex; 2:8).

1-Bencil-2-quinolinona, (126).¹⁹² Número de registro: 65745-74-6. Sólido. Punto de fusión (etanol): 49-50 °C (bibliográfico:¹⁹³ 50-51 °C, etanol); $R_f = 0,64$ (AcOEt:Hex; 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 5,55 (s, 2H, -CH₂-), 6,79 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, H₃), 7,13-7,30 (m, 7H, -Ar, H₆, H₈), 7,41 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₇), 7,54 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 7,72 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 51,7, 116,4, 120,8, 121,3, 122,1, 125,1, 126,7, 128,1, 129,0, 132,5, 136,7, 139,2, 147,0, 160,0; **EM-IE** m/z (%) 236 (4) [M]⁺, 235 (22) [M]⁺, 129 (37), 91 (100).

2-(2-Hidroxibencil)quinolina, (127). Aceite; $R_f = 0,27$ (AcOEt:Hex; 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 4,26 (s, 2H, -CH₂-), 6,80 (dt, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz, H₅'), 6,99 (dd, , $J = 7,9, 1,2$ Hz, H₃'), 7,10-7,21 (m, 2H, H₆', H₅'), 7,42 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 7,50 (t, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz, H₆), 7,66-7,79 (m, 2H, H₅, H₇), 8,01 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,15 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 44,6, 114,0, 121,4, 125,9, 126,7, 127,6, 128,9, 129,4, 130,1, 131,3, 136,5, 146,9, 147,7; **EM-IE** m/z (%) 236 (10) [M]⁺, 235 (80) [M]⁺, 129 (56), 128 (46), 77 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₉H₁₉NO₄ [M]⁺: 325,1314, encontrado 325,1325.

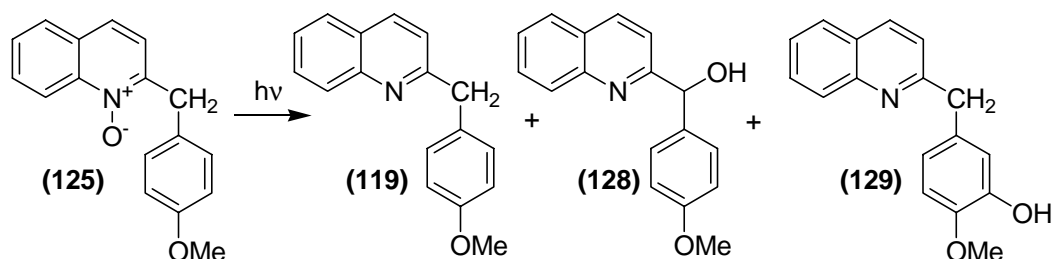
Tabla de rendimientos comparados: 0,1 M TFA y TFMS.

	(117)	(126)	(127)
TFA	12	7	25
TFMS	4	3	54

¹⁹² A. P. Venkov, S. M. Statkova-Abeghe, "Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolines, 2-alkyl(acyl)-1(2H)-3,4-dihydroisoquinolinones, 2-alkyl-1(2H)-isoquinolinones and 1-alkyl-2(2H)-quinolinones by oxidation with potassium permanganate", *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1451-1460.

¹⁹³ S. A. G. F. Angelino, B. H. Van Valkendged, D. J. Buurman, H. C. Vand der Plas, F. Mueller, "The oxidation of 1-alkyl(aryl)quinolinium chlorides with rabbit liver aldehyde oxidase", *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, 21, 107-112.

Irradiación de (125)



Tiempo de irradiación: 6 minutos.

2-(4-Metoxibencil)quinolina, (119). Producto sintetizado; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8).

α -(4-Metoxifenil)-2-quinolinametanol, (128). Número de registro: 18937-12-7. Sólido amarillo pálido. **Punto de fusión** (AcOEt): °C; $R_f = 0,64$ (AcOEt:Hex; 2:8); **RMN- ^1H** (CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 5,81 (s, 1H, -CHOH-), 6,85 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz, H₃, H₅), 7,14 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄), 7,29 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H₂, H₆), 7,54 (t, 1H, $J = 7,6, 1,2$ Hz, H₆), 7,64-7,81 (m, 2H, H₅, H₇), 7,04 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 8,13 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈); **RMN- ^{13}C** (CDCl₃): δ 55,2, 69,9, 114,4, 116,7, 125,6, 126,2, 127,2, 127,9, 129,4, 129,8, 131,6, 133,6, 135,7, 159,4, 159,8; **EM-IE** m/z (%) 266 (M⁺+1, 10), 265 (74) [M]⁺, 250 (100), 167 (72); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₂ [M]⁺: 265,1102; encontrado 265,1098.

2-(3-Hidroxi-4-metoxibencil)quinolina, (129). Aceite; $R_f = 0,71$ (AcOEt:Hex; 2:8); **RMN- ^1H** (CDCl₃): δ 3,73 (s, 3H, -OCH₃), 4,22 (s, 2H, -CH₂-), 6,42 (dd, 1H, $J = 8,5, 3,1$ Hz, H₆), 6,77 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, H₂), 6,92 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 7,42 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄), 7,50 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₆), 7,70 (dt, 1H, $J = 8,5, 1,2$ Hz, H₇), 7,77 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,01 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈), 8,16 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄); **RMN- ^{13}C** (CDCl₃): δ 42,3, 55,8, 113,3, 116,0, 118,9, 120,9, 121,2, 126,5, 126,6, 126,9, 127,6, 127,8, 130,3, 138,4, 150,5, 161,3; **EM-IE** m/z (%) 266 (M⁺+1, 15), 265 (58) [M]⁺, 264 (59), 135 (80), 102 (50), 101 (67), 77 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₅NO₂ [M]⁺: 265,1103, encontrado 265,1112.

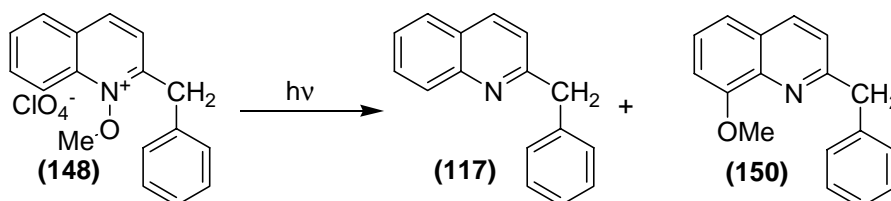
Tabla de rendimientos comparados: 0,1 M TFA y TFMS.

	(119)	(128)	(129)
TFA	41	8	12
TFMSA	33	-	43

► Irradiación de los *N*-metoxilos de quinolina

La irradiación de los *N*-metoxilos derivados de quinolina se irradiaron según lo descrito en el método general de irradiación de sales de *N*-metoxilos de isoquinolina.

Irradiación de (148)



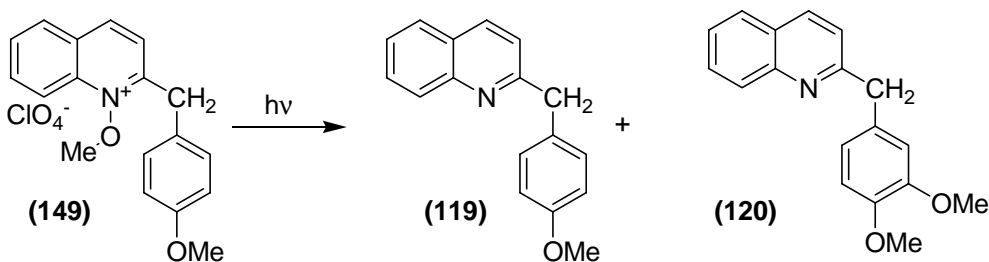
Tiempo de irradiación: 4 minutos.

2-Bencilquinolina, (117). Producto sintetizado; rendimiento 50%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 2:8).

1-Bencil-8-metoxiquinolina, (150). Líquido. Rendimiento 45%; $R_f = 0,64$ (CH_2Cl_2 :MeOH 47:3); **RMN- ^1H** (CDCl_3): δ 4,09 (s, 2H, $-\text{OCH}_3$), 4,43 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7,05 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz, H_5), 7,16 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_3), 7,31 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,8$ Hz, H_7), 7,41 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_6), 7,97 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_4); ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$): δ 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,66 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7,29 (dd, 1H, $J = 7,9, 3,1$ Hz, H_7), 7,37-7,45 (m, 5H, $-\text{Ar}$), 7,65-7,70 (m, 2H, H_5, H_3), 7,84 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, H_6), 8,75 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H_4); **RMN- ^{13}C** (CDCl_3): δ 45,6, 56,1, 107,8, 119,4, 121,9, 126,0, 126,4, 127,9, 128,6, 129,4, 136,4, 139,3, 155,1, 160,5; **EM-IE** m/z (%) 250 (8, $\text{M}^+ + 1$), 249 (71)

$[M]^+$, 248 (100), 234 (37), 205 (33); **HRMS (FAB)** m/z calculado para $C_{17}H_{15}NO$ $[M]^+$: 249,1154, encontrado 249,1168.

Irradiación de (149)



Tiempo de irradiación: 4 minutos.

2-(4-Metoxibencil)quinolina, (121). Producto sintetizado; rendimiento 52%; $R_f = 0,38$ (AcOEt:Hex; 3:7).

2-(3,4-Dimetoxibencil)quinolina, (120). Producto sintetizado; rendimiento 32%; $R_f = 0,18$ (AcOEt:Hex; 3:7).

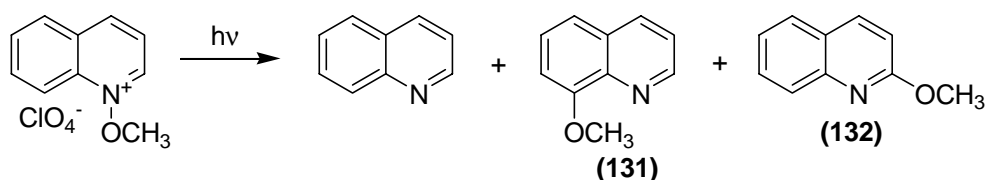
Irradiación de (130)

La irradiación del perclorato de *N*-metoxiquinolina (**130**) se realizó en varios disolventes, CH_2Cl_2 , CH_3CN , MeOH, EtOH, isopropanol, H_2O , AcOEt, DMF, en presencia de moléculas con hidrógenos susceptibles de ser capturados radicalariamente: 4-metilanol y aldehídos (benzaldehído y 4-metoxibenzaldehído). Las irradiaciones se clasifican según los productos obtenidos.

En general, para las irradiaciones del perclorato de *N*-metoxiquinolina se prepararon disoluciones de concentración 10^{-3} M en el disolvente correspondiente. Las disoluciones fueron desgasificadas con Ar durante 10 min y posteriormente se irradiaron en el reactor de inmersión con la lámpara I durante el tiempo indicado según el disolvente empleado. En cada caso de las irradiaciones en presencia de moléculas con

hidrógenos susceptibles de ser capturados radicalariamente, se prepararon concentraciones $9 \cdot 10^{-3}$ M.

1) Irradiación en disolventes apróticos: CH_2Cl_2 y CH_3CN .



8-Metoxiquinolina, (131).¹⁹⁴ Número de registro CAS: 607-31-8. Sólido. **Punto de fusión** (hexano): 49-50 °C (bibliográfico:¹⁹⁵ 49-50 °C); $R_f = 0,35$ (AcOEt:Hex; 3:7); **RMN-¹H** (CDCl_3): δ 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 7,04 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz, H_7), 7,25-7,49 (m, 3H, $\text{H}_3, \text{H}_5, \text{H}_8$), 8,12 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,8$ Hz, H_4), 8,91 (dd, 1H, $J = 4,3, 1,2$ Hz, H_2).

2-Metoxiquinolina, (132).¹⁹⁶ Número de registro CAS: 6931-16-4. Líquido; $R_f = 0,11$ (AcOEt:Hex; 3:7); **RMN-¹H** (CDCl_3): δ 4,06 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6,87 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_3) 7,36 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H_6), 7,60 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_7), 7,69 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_5), 7,85 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_3), 7,98 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_8).

Rendimientos obtenidos según el disolvente

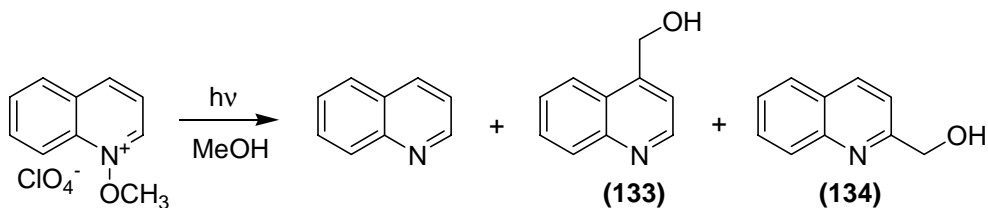
	Quinolina	(131)	(132)
CH_2Cl_2	38	38	15
CH_3CN	25	36	14

¹⁹⁴ J. Ouyang, Y. Xu, L. E. Khoo, "Reactions of 8-methoxyquinoline [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}$] and diorganotin dichlorides. Crystal structures of [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON} \cdot \text{H}$] $_2\text{Ph}_2\text{SnCl}_4$ and [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON} \cdot \text{H} \cdot \text{NOH}_9\text{C}_{10}$] Ph_2SnCl_3 ", *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 561, 143-152.

¹⁹⁵ J. P. Phillips, L. Jr. Merritt, "Ionization constants of some substituted 8-hydroxyquinolines", *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 410-411.

¹⁹⁶ D. Hebel, S. Rozen, Shlomo, "Utilizing acetyl hypofluorite for chlorination, bromination, and etherification of the pyridine system", *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6298-6301.

2) Irradiación en disolventes próticos: MeOH, EtOH, isopropanol y H₂O.

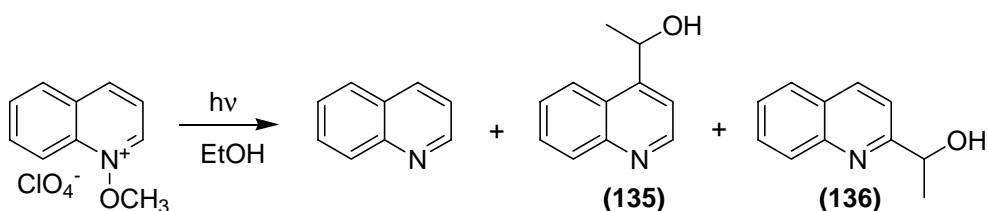


4-Hidroximetilquinolina, (133). Número de registro CAS: 6281-32-9. Sólido. **Punto de fusión** (MeOH): 96-98 °C (bibliográfico:¹⁹⁷ 97-98 °C); $R_f = 0,12$ (AcOEt:Hex, 4:6); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 5,22 (s, 2H, -CH₂-), 7,52-7,59 (m, 2H, H₃, H₇), 7,71 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆), 7,94 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,12 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈), 8,86 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, H₂); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 64,4, 118,5, 118,9, 126,1, 126,2, 127,4, 127,8, 129,6, 129,7, 136,9, 137,1, 160,3; **EM-IE** m/z (%) 160 (14, M⁺ + 1), 159 (37) [M]⁺, 130 (100).

2-Hidroximetilquinolina, (134). Producto sintetizado; $R_f = 0,32$ (AcOEt:Hex; 4:6).

Rendimientos obtenidos según el disolvente

		Quinolina	(133)	(134)
MeOH	1 mM	25	28	36
H ₂ O		27	15	41



4-(1-Hidroxietil)quinolina, (135).¹⁹⁸ Número de registro CAS: 55908-34-4. Sólido. **Punto de fusión** (MeOH): 124-125 °C (bibliográfico: 125 °C); rendimiento 9%; $R_f = 0,49$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 1,63 (d, 3H, -CH₃, $J = 6,1$ Hz), 5,65 (c, 1H, $J = 6,7$ Hz, -CHOH), 7,60-7,59 (m, 2H, H₃, H₇), 7,68 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆), 8,00

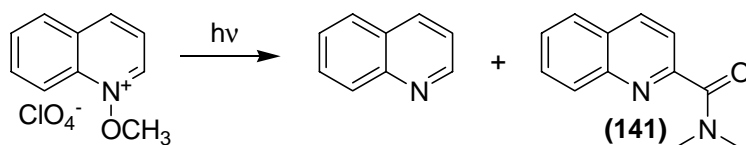
¹⁹⁷ C. E. Kaslow, W. R. Clark, "Quinolinemethanols", *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 55-58.

¹⁹⁸ O. H. Johnson, C. S. Hamilton, "Syntheses in the quinoline series. II. Some derivatives of 4-methylquinoline and a study of their structures", *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2864-2867.

(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,10 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,83 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, H₂); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 24,6, 66,1, 116,6, 122,9, 125,3, 126,5, 127,9, 129,1, 130,2, 150,5, 151,3; **EM-IE** m/z (%) 174 (3, M⁺+1), 173 (24) [M]⁺, 130 (100).

2-(1-Hidroxietil)quinolina, (136).¹⁹⁹ Número de registro CAS: 19020-29-2. Sólido. **Punto de fusión** (hexano): 82-83 °C (bibliográfico:²⁰⁰ 82-83 °C, hexano); rendimiento 19%; $R_f = 0,25$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 1,57 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, -CH₃), 5,02 (c, 1H, $J = 6,7$ Hz, -CHOH), 7,33 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 7,52 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆), 7,71 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₇), 7,81 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,06 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,14 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 24,1, 68,7, 117,9, 126,4, 127,6, 128,7, 129,8, 137,1, 159,3; **EM-IE** m/z (%) 174 (2, M⁺+1), 173 (12) [M]⁺, 158 (100), 156 (41), 129 (62), 128 (79).

3) Irradiación en DMF



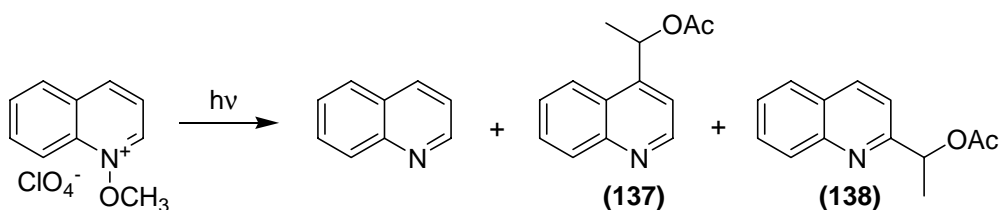
N,N-Dimetilquionilna-2-carboxiamida, (141).²⁰¹ Número de registro CAS: 30721-91-6. Líquido ; rendimiento 62%; $R_f = 0,7$ (AcOEt:Hex, 1:1); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,13 (s, 3H, -CH₃), 3,17 (s, 3H, -CH₃), 7,57 (dt, 1H, $J = 6,7, 1,2$ Hz, H₆), 7,68 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 7,73 (dt, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz, H₇), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,08 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₈), 8,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 35,7, 39,0, 120,5, 127,5, 127,6, 127,9, 129,6, 130,0, 137,1, 146,5, 154,2, 169,0; **EM-IE** m/z (%) 201 (2, M⁺+1), 200 (15) [M]⁺, 129 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₂H₁₂N₂O [M]⁺: 200,0950 encontrado 200,0961.

¹⁹⁹ F. R. Stermitz, C. C. Wei, C. M. O'Donnell, "Photochemistry of N-heterocycles. V. Photochemistry of quinoline and some substituted quinoline derivatives", *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2745-2752.

²⁰⁰ O. Kocian, M. Ferles, "Quinoline and isoquinoline derivatives. IV. Reduction of 2-, 3-, and 4-acetylquinolines by triethylammonium formate", *Collec. Czech. Chem. Comm.*, **1979**, *44*, 1167-1172.

²⁰¹ G. P. Gardini, F. Minisci, P. G. Francesco; A. Arnone, R. Galli, "Homolytic amidation of heteroaromatic bases: a new selective process", *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 59-62.

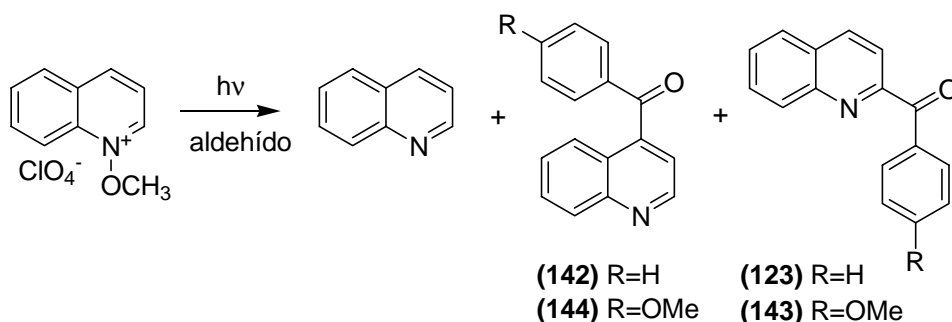
4) Irradiación en AcOEt



4-(1-Acetoxietil)quinolina, (137). Número de registro CAS: 35651-58-2. Líquido; rendimiento 41%; $R_f = 0,25$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 1,66 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, -CH₃), 2,14 (s, 3H, COCH₃), 6,56 (c, 1H, $J = 6,1$ Hz, -CHOAc), 7,44 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, H₃), 7,57 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆), 7,71 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₇), 8,01 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,12 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈), 8,88 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, H₂); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 21,7, 30,9, 68,2, 121,6, 122,8, 126,8, 130,4, 137,7, 156,9, 170,3; **EM-IE** m/z (%) 215 (21) [M]⁺, 215 (21), 173 (56), 154 (100), 130 (48), 128 (59), 101 (59), 75 (62); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₃H₁₃NO₂ [M]⁺: 215,2478; encontrado 215,2481.

2-(1-Acetoxietil)quinolina, (138). Número de registro CAS: 35651-56-0. Líquido; rendimiento 35%; $R_f = 0,34$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 1,66 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, -CH₃), 2,14 (s, 3H, COCH₃), 6,05 (c, 1H, $J = 6,1$ Hz, -CHOAc), 7,43-7,54 (m, 2H, H₃, H₆), 7,69 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H₇), 7,78 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₅), 8,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₈), 8,15 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 20,8, 30,8, 73,7, 118,1, 126,4, 127,5, 129,2, 129,6, 136,9, 147,4, 160,6, 170,8; **EM-IE** m/z (%) 215 (2) [M]⁺, 173 (22), 172 (100), 156 (68), 129 (54), 128 (73), 101 (35), 77 (47); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₃H₁₃NO₂ [M]⁺: 215,2478; encontrado 215,2485.

5) Irradiación en presencia de aldehído



4-Benzoilquinolina, (142). Número de registro CAS: 54885-00-6. Líquido; rendimiento 11%; $R_f=0,37$ (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN- ^1H** (CDCl_3): δ 6,92 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$), 7,37 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H_2), 7,51 (t, 1H, $J=7,3$ Hz, H_6), 7,70-7,80 (m, 4H, H_5 , H_7 , H_2' , H_6'), 8,18 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, H_8), 9,00 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H_2); **RMN- ^{13}C** (CDCl_3): δ 55,7, 114,0, 119,2, 125,5, 127,5, 129,6, 129,9, 130,0, 132,7, 149,5, 164,5, 194,6; **EM-IE** m/z (%) 233 (11) $[M]^+$, 135 (100), 92 (42), 77 (68); **HRMS (FAB)** m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[M]^+$: 233,2546; encontrado 233,2558.

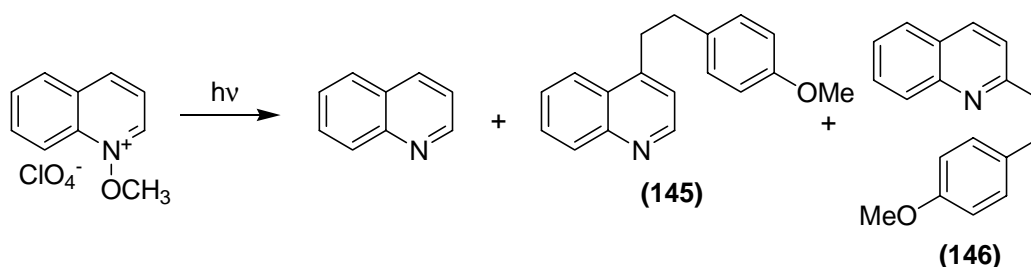
2-Benzoilquinolina, (123). Producto sintetizado; rendimiento 51%; $R_f = 0,64$ (AcOEt:Hex; 2:8).

4-Metoxifenil-(quinolin-2-il)metanona, (143). Número de registro CAS: 16576-27-5. Líquido; rendimiento 42%; $R_f=0,65$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN- ^1H** (CDCl_3): δ 3,89 (d, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6,98 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$), 7,64 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, H_6), 7,77 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, H_7), 7,89 (d, 1H, $J=7,3$ Hz, H_5), 8,04 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, H_3), 8,19 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, H_8), 8,26 (d, 1H, $J=9,2$ Hz, H_2' , H_6'), 8,32 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, H_4); **RMN- ^{13}C** (CDCl_3): δ 55,5, 113,5, 120,9, 127,6, 128,2, 128,7, 130,0, 130,1, 130,4, 133,9, 137,0, 155,3, 163,7, 183,8; **EM-IE** m/z (%) 263 (19) $[M]^+$, 135 (100), 92 (27), 77 (38). **HRMS (FAB)** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[M]^+$: 263,2906; encontrado 263,2918.

4-Metoxifenil-(quinolin-4-il)metanona, (144). Líquido; rendimiento 19%; $R_f = 0,26$ (AcOEt:Hex, 3:7); **RMN- ^1H** (CDCl_3): δ 3,87 (d, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6,92 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$), 7,37 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H_2), 7,51 (t, 1H, $J=7,3$ Hz, H_6), 7,70-7,80 (m, 4H,

H₅, H₇, H_{2'}, H_{6'}), 8,18 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₈), 9,00 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, H₂); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 55,7, 114,0, 119,2, 125,5, 127,5, 129,6, 129,9, 130,0, 132,7, 149,5, 164,5, 194,6; **EM-IE** m/z (%) 263 (11) [M]⁺, 135 (100), 92 (42), 77 (68); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₇H₁₃NO₂ [M]⁺: 263,2906; encontrado 263,2919.

6) Irradiación en presencia de 4-metilanisol



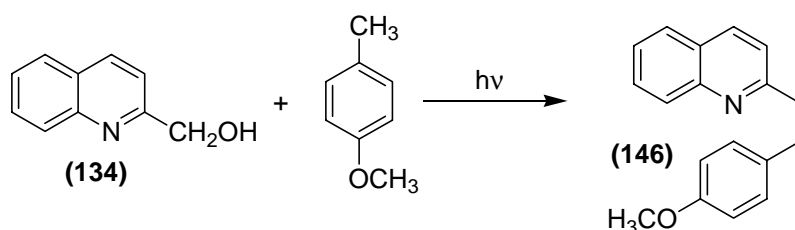
4-(4-Metoxifeniletil)quinolina, (145). Número de registro CAS: 6285-79-6. Sólido. **Punto de fusión** (AcOEt): 92-94 °C (bibliográfico: 92,5-93,5 °C, éter petróleo); rendimiento 7%; *R_f* = 0,10 (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,00 (t, 2H, -CH₂-), 3,54 (t, 2H, -CH₂-), 3,78 (s, 3H, -OCH₃), 6,82 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,11 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,14 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, H₃), 7,55 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₆), 7,70 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz, H₇), 8,04-8,14 (m, 2H, H₈, H₅), 8,76 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, H₂); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 55,3, 113,9, 120,9, 123,4, 126,4, 129,3, 129,9, 130,3, 133,0, 147,5, 150,1, 158,1; **EM-IE** m/z (%) 264, (M⁺ +1, 2), 263 (8) [M]⁺, 121 (100); **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₈H₁₇NO [M]⁺: 263,3337; encontrado 263,3347.

2-(4-Metoxifeniletil)quinolina, (146).²⁰² Número de registro CAS: 95742-49-7. Sólido. **Punto de fusión** (éter dietílico): 56-57 °C (bibliográfico: 57,5-58,5 °C, éter petróleo); rendimiento 14%; *R_f* = 0,21 (AcOEt:Hex, 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,09 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, -CH₂-), 3,25 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, -CH₂-), 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 6,80 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7,20 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H₃), 7,48 (dt, 1H, *J* = 7, 9, 1,2 Hz, H₆), 7,68 (dt, 1H, *J* = 7,3, 1,2 Hz, H₇), 7,8 (dd, 1H, *J* =

²⁰² F. W. Bergstrom, T. R. Norton, R. A. Seibert, "The arylalkylation of pyridines and quinolines methylated in the 2- and 4-positions", *J. Org. Chem.*, **1945**, *10*, 452-457.

7,9; 1,2 Hz, H₅), 8,00-8,07 (m, 2H, H₈, H₄); **RMN-¹³C** (CDCl₃): δ 34,3, 35,3, 55,3, 113,9, 120,9, 123,4, 126,4, 129,3, 129,9, 130,3, 133,0, 147,5, 150,1, 158,1; **EM-IE** m/z (%) 264, (M⁺ +1, 7), 263 (30) [M]⁺, 121 (100). **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₈H₁₇NO [M]⁺: 263,3337; encontrado 263,3346.

► Irradiación de 2-hidroximetilquinolina

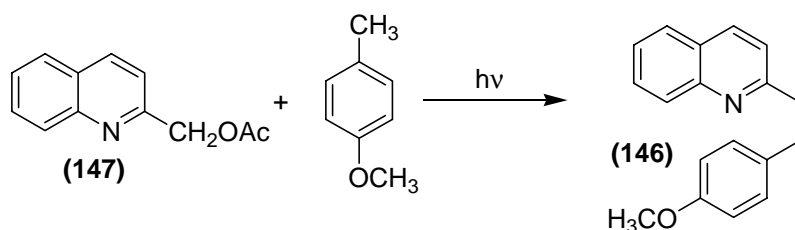


Una disolución de 1 mM (132) en MeOH y 9 mM de 4-metilanisol se desgasifica la disolución con Ar durante 15 min y se irradia durante 25 min. Después la disolución se concentra hasta casi sequedad, se añaden 100 mL de CH₂Cl₂ y se lava con una disolución NaHCO₃ 5%. La fase orgánica se seca, se elimina el disolvente a presión reducida y los productos de la irradiación se separan en cromatografía en capa fina preparativa con eluyente AcOEt:Hex; 3:7. El estudio de la influencia de protones en el medio se estudio irradiando en presencia de TFA en concentraciones 1 mM, 10 mM y 100 mM para lo cual se precedió de manera similar a la descrita.

Tabla de rendimientos comparados

	0 mM	1 mM	10 mM	100 mM
(143)	-	6	12	35

► Irradiación de 2-acetoximetilquinolina



Una disolución de 1 mM de (147), 9 mM de 4-metilanisol en MeOH y 0,1 M TFA se desgasifica la disolución con Ar durante 15 min y se irradia durante 25 min. Después la disolución se concentra hasta casi sequedad, se añaden 100 mL de CH₂Cl₂ y se lava con una disolución NaHCO₃ 5%. La fase orgánica se seca, se elimina el disolvente a presión reducida y los productos de la irradiación se purifican en cromatografía en capa fina preparativa con eluyente AcOEt:Hex; 3:7.

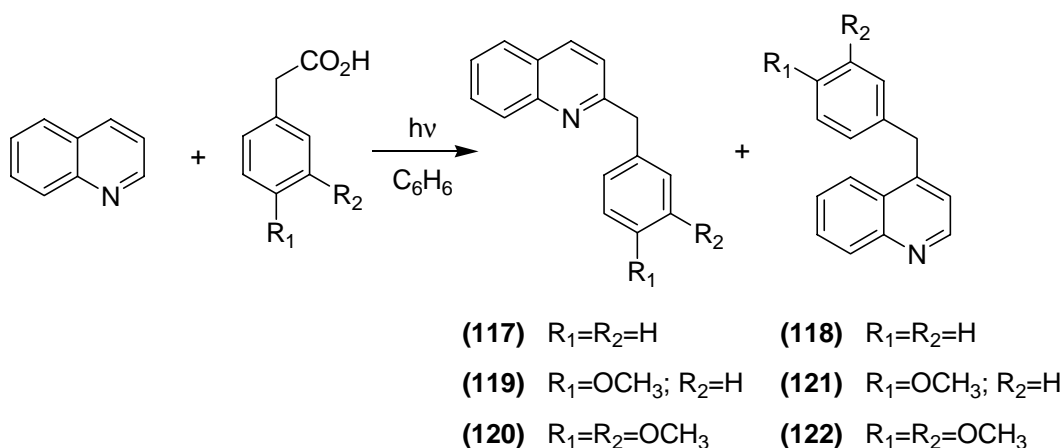
2-(4-Metoxifeniletil)quinolina, (146). Producto sintetizado; rendimiento 43%; $R_f = 0,21$ (AcOEt:Hex; 2:8).

► Irradiación de quinolina e isoquinolina en presencia de ácidos

Una disolución que contiene 0,01 moles de (iso)quinolina y 0,01 moles del derivado fenilacético en 250 mL de benceno se desgasifica en Ar durante 15 minutos. La disolución se irradia en un reactor con filtro Seuve 3408, refrigerado con agua a una temperatura 8-10 °C, y una lámpara de mercurio de media presión con una potencia de 400 W durante 3 horas.

La disolución irradiada se lavan con disolución 5% NaHCO₃, se seca con MgSO₄ anhidro, se elimina mediante presión reducida. Los productos resultantes se separan mediante cromatografía en columna a presión atmosférica con eluyente que se indica en cada caso.

Irradiación de quinolina

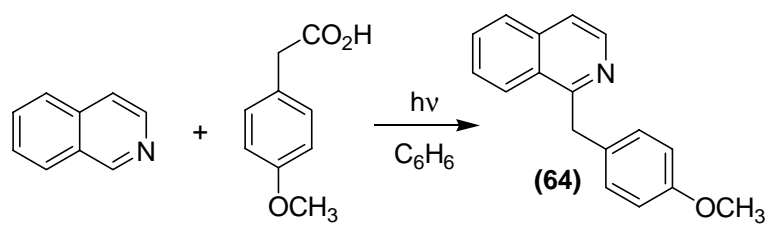


2-Bencilquinolina, (117). Producto sintetizado; rendimiento 43%; $R_f = 0,42$ (AcOEt:Hex; 3:7).

2-(4-Metoxibencil)quinolina, (119). Producto sintetizado; rendimiento 43%; $R_f = 0,42$ (AcOEt:Hex; 3:7).

2-(3,4-Dimetoxibencil)quinolina, (120). Aceite; rendimiento 37%; $R_f = 0,27$ (AcOEt:Hex; 2:8); **RMN-¹H** (CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 4,27 (s, 2H, -CH₂-), 6,81-6,82 (m, 3H, H₂, H₅, H₆), 7,21 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₃), 7,49 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H₆), 7,70 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H₇), 7,75 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₅), 8,00-8,09 (m, 2H, H₄, H₈); **RMN-¹³C** δ 45,1, 55,8, 55,9, 111,2, 112,3, 121,2, 121,4, 125,9, 126,8, 127,5, 128,9, 129,5, 131,7, 136,5, 147,7, 149,0, 161,5; **EM-IE** m/z (%) 280 (20, M⁺+1), 279 (100) [M]⁺, 278 (56), 264 (68), 204 (14). **HRMS (FAB)** m/z calculado para C₁₈H₁₇NO₂ [M]⁺: 279,1259, encontrado 279,1268.

Irradiación de isoquinolina

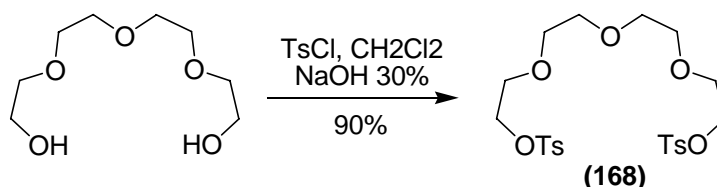


1-(4-Metoxibencil)isoquinolina, (64). Producto sintetizado; rendimiento 51%; $R_f = 0,42$ (AcOEt:Hex; 3:7).

Síntesis del Podando (167)

La síntesis del podando (**167**) se llevó a cabo según el esquema siguiente siguiendo las dos rutas señaladas en la parte teórica.

SÍNTESIS DE 1,11-BIS(P-TOLUENSULFONILOXI)-3,6,9-TRIOXAUNDECANO



En un matraz de 250 mL introducido en un baño de hielo-agua, que contiene 11 ml de una disolución de NaOH al 30%, se añaden 2 g (10,3 mmol) de tetraetilenglicol y 200 mg de TEBA disueltos en 25 mL de CH₂Cl₂. Posteriormente se adiciona lentamente mediante un embudo de adición compensada 4,3 g (22,6 mmol) de cloruro de tosilo disueltos en 20 mL de CH₂Cl₂. La reacción se sigue mediante ccf usando como eluyente AcOEt:Hexano 1:1.

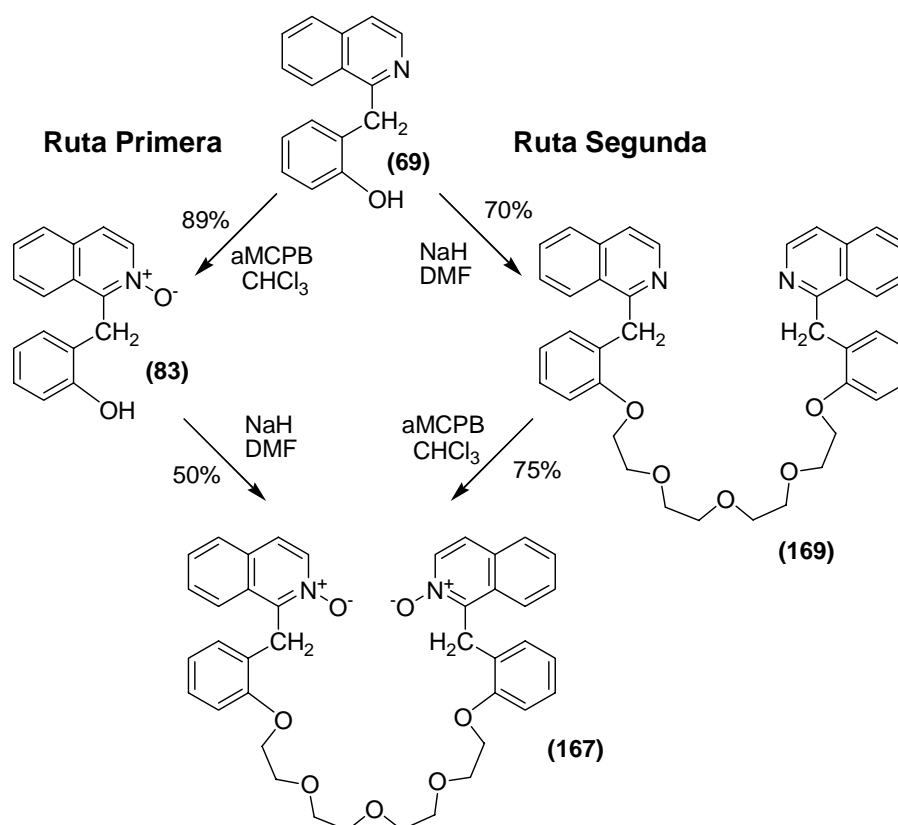
Transcurridas 24 h, se decantan las fases y la fase orgánica se lava tres veces con agua, se seca con MgSO₄ anhidro y finalmente se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite denso que se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente AcOEt:Hex;1:1. De esta manera se tuvo (**166**) como un

aceite con un rendimiento de 90%. Las propiedades espectroscópicas coincidieron con las descritas.

SÍNTESIS DE *N,N'* DIÓXIDO DE 1,11-BIS[2'-(ISOQUINOLILMETIL)FENILOXI]-3,6,9-TRIOXAUNDECANO (**167**).

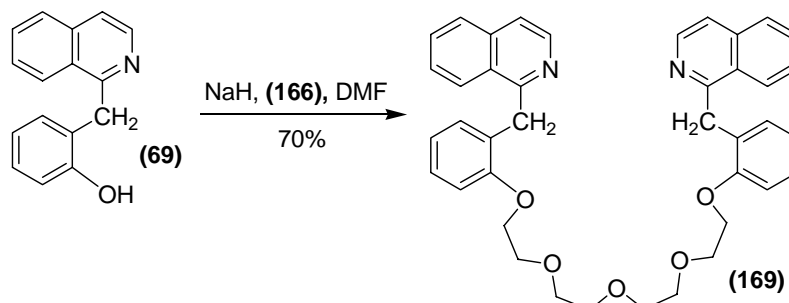
Para la síntesis de (**167**) se partió de (**69**) así como su *N*-óxido (**83**) según las rutas sintéticas señaladas.

Esquema sintético general



Ruta segunda

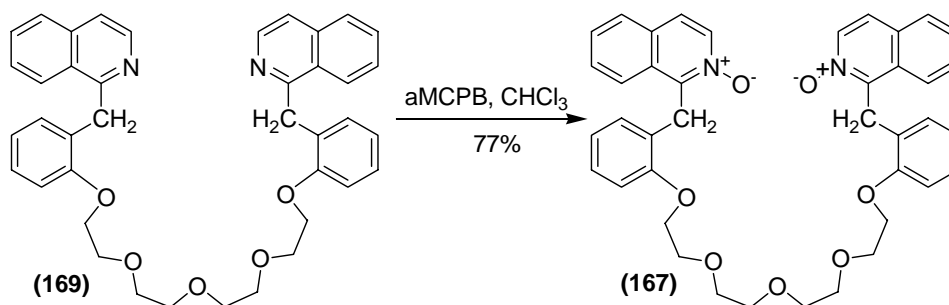
Síntesis de 1,11-bis[2-(isoquinolilmetil)fenoxi]-3,6,9-trioxaundecano (**169**).



A una mezcla de 380 mg (1,62 mmol) de **(69)** y 75 mg (1,88 mmol, suspensión 60% en aceite mineral) se adiciona 400 mg (0,8 mmol) de **(168)** disuelto en 7 mL de DMF. Se deja en agitación continua a 85 °C durante 24 horas después de las cuales ha reaccionado todo el compuesto **(168)**. Se añade 3 mL de MeOH para destruir el exceso de NaH y posteriormente, se elimina la DMF mediante presión reducida. El aceite obtenido se disuelve en 100 mL CH₂Cl₂ y se lava dos veces con 50 mL de H₂O. Una vez secado la fase orgánica y eliminado el disolvente se realiza una cromatografía en columna con AcOEt como eluyente para obtener 356 mg de **(169)**.

1,11-Bis[2-(isoquinolilmetil)fenoxi]-3,6,9-trioxaundecano (169**)**. Aceite; rendimiento 70%; $R_f = 0,33$ (AcOEt); **RMN-¹H** (CDCl₃) δ 3,55-3,72 (m, 4H), 3,79 (t, 2H, CH₂, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz, -CH₂-), 4,65 (s, 2H, -CH₂-), 6,75 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H₅), 6,83 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H₃), 6,95 (t, 1H, $J = 7,35$ Hz, H₆), 7,11 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H₄), 7,43-7,61 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H₅), 8,20 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H₈), 8,45 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, H₃); **RMN-¹³C** (CDCl₃) δ 35,1, 67,7, 69,7, 70,6, 70,8, 11,5, 119,8, 120,8, 126,1, 127,0, 127,3, 127,9, 128,1, 129,8, 129,9, 136,3, 141,8, 151,4, 155,6, 160,8; **EM-IE m/z (%)** 628 (M⁺, 1), 217 (17), 218 (100); **Análisis elemental**: calculado para C₄₀H₄₀N₂O₅ (628,76): C, 76,41; H, 6,41; N, 4,46; encontrado: C, 76,39; H, 6,38; N, 4,40.

N-óxidación de (**169**)



En un matraz de 50 mL se disuelven 356 mg (0,56 mmol) de (**169**) en 15 mL de CHCl₃ y se añaden dos porciones de 190 mg (0,77 mmol) de aMCPB (70%) en 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se sigue por ccf (AcOEt:MeOH, 9:1) hasta que, transcurridas 24 horas, todo el producto de partida ha reaccionado.

La solución se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ y a continuación con agua, se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente mediante presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH, 23:2, obteniéndose 288 mg (77 %) del producto (**167**).

Valoración UV

La estequiometría de los complejos y las constantes de asociación en CH₃CN se determinaron a partir de datos de ultravioleta. Estos datos se obtuvieron tanto en el Departamento de Química Orgánica (UMA) como en el LCOO (U-Bordeaux I).

Se prepararon disoluciones de (**167**) en matraces aforados de 100 mL tal que la concentración fuera 10⁻⁵ M en CH₃CN. Las disoluciones de los metales fueron

realizadas también en matraces aforados de 100 mL y la concentración dependió de cada metal. Se añadió 1 (o 5 mL) de la disolución de **(167)** en varios matraces aforados de 5 (o 25 mL) así como un volumen creciente de la disolución preparada de la sal correspondiente, obteniendo en todas ellas una disolución final de **(167)** de 10^{-6} M. Una vez obtenidas las disoluciones se realizaron los espectros UV. Los espectros a saturación se realizaron añadiendo la sal directamente a la cubeta de ultravioleta hasta saturación.

Las sales metálicas y disolventes usados en las valoraciones se indican a continuación:

LiClO ₄ ≥98%	Fluka	Mg(ClO ₄) ₂ ≥98%	Fluka
NaClO ₄ 99%	Aldrich	Na(ClO ₄) ₂ ·4H ₂ O 99%	Aldrich
KClO ₄ >99%	Fluka	Sr(ClO ₄) ₂ ·xH ₂ O	Aldrich
RbClO ₄	Fluka	Ba(ClO ₄) ₂ ≥98%	Fluka
CsClO ₄ 97%	Aldrich		
CH ₃ CN SDS (HPLC)			
MeOH SDS (HPLC)		TFA ≥98%	Fluka

Una vez realizados todas las curvas de UV, los datos se introdujeron en el programa LETAGROP-SPEFO.

Constantes de Asociación

Existen hoy en día una gran variedad de técnicas que permiten el estudio de procesos de complejación. En el estudio de sistemas complejantes supramoleculares, la espectroscopía de absorción, la potenciometría, la solubilidad, la extracción líquido-

líquido, la resonancia magnética nuclear y la fluorimetría son las técnicas más usadas. Sin embargo, las técnicas basadas en procesos ópticos (absorción o fluorescencia) son preferidas ya que cuentan con las ventajas de ser rápidas, sensibles y selectivas. En consecuencia, pequeñas moléculas complejantes que posean cromóforos constituyen excelentes sondas para la complejación de una entidad iónica que produzca una modificación cuantificable de las propiedades ópticas del receptor.

Los datos obtenidos de las modificaciones en los espectros de las sondas, permiten la obtención de datos concretos como son los valores de las constantes de asociación en un disolvente dado. El uso del apropiado software se convierte en una herramienta muy útil para la realización de estos cálculos. En la literatura científica actual existe el software LETAGROP-SPEFO que se ajusta a los requerimientos de nuestro estudio. Este programa se ha impuesto en los últimos años como referencia en materia de cálculo de constantes de asociación a partir de datos espectroscópicos.

LETAGROP-SPEFO permite trabajar con registros de espectros, tanto de absorción como de fluorescencia, de un ligando a diferentes concentraciones de sustrato. En la práctica, los datos que son usados corresponden a aquella parte del espectro que evidencia una mayor modificación por efecto de la coordinación con el sustrato. Los datos obtenidos del espectrómetro se transforman en datos manejables por el programa y se adecua los parámetros iniciales para el cálculo al número y tipo de datos introducidos. Con estos datos el programa obtiene una constante de formación de complejos para una determinada estequiometría, de la cual resulta una gráfica teórica que simula la real. Cuanto más se aproxime la curva simulada a la real menos error habrá en el cálculo de la constante de formación.

LETAGROP-SPEFO

El resultado del programa es el cálculo de los mejores valores de constantes de asociación de varias especies a partir de medidas de absorbancia de disoluciones a varias longitudes de onda.*

* Manual de Letagrop-Spefo.

Dos o más componentes, forman un número de complejos en disolución. Si la ley de Beer es válida, la absorbancia de la disolución, a cualquier longitud de onda, viene dada por la ecuación (1):

$$E = \sum c_i \cdot \epsilon_i \quad (1)$$

donde c_i es la concentración de la especie i -ésima y ϵ_i es su coeficiente de extinción molar, extendida esta suma, a todas las especies incluidos los componentes. Se define el coeficiente molar de extinción relativo de un componente como (2):

$$\epsilon_{b,i} = \frac{E}{c_i} \quad (2)$$

Para N disoluciones se conocen las concentraciones de A y B así como los valores de E a cada N_{λ} longitud de onda. Con estos valores el programa puede calcular las constantes de asociación K_i . El cálculo que realiza Letagrop se lleva a cabo en dos niveles. En un nivel superior se calculan las constantes K_i y las correspondientes c_i de las especies en cada disolución a partir de los cuales se puede obtener un valor de E_{exp} o ϵ_{exp} . Con estos valores se obtiene un error llamado U definido como (3) y (4):

$$U = \sum (\text{fel}[\text{val}])^2 \quad (3)$$

donde val adquiere el valor de 1 para el error absoluto ($\text{val} = 1$) y de 2 para error relativo ($\text{val} = 2$):

$$\text{fel}[1] = E_{\text{calc}} - E_{\text{exp}} \quad (4)$$

$$\text{fel}[2] = \frac{E_{\text{calc}} - E_{\text{exp}}}{E_{\text{exp}}} \quad \text{si } E_{\text{exp}} > E_{\text{lim}}$$

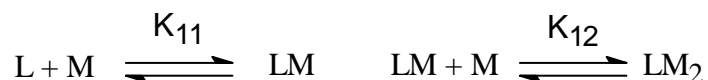
$$\text{fel}[2] = \frac{E_{\text{calc}} - E_{\text{exp}}}{E_{\text{lim}}} \quad \text{si } E_{\text{exp}} \leq E_{\text{lim}}$$

El valor de U también puede venir definido en función de los coeficientes de extinción molar sustituyendo E por ϵ .

La suma de los valores de U a todas las longitudes de onda proporciona el menor valor de U total posible para un valor de K_i , y es usado para el cálculo en el nivel

superior. En un proceso reiterativo se calculan de nuevo valores de K_i y de U hasta que permanezcan constantes.

En general, el podando (**167**) en presencia de iones puede formar complejos de estequiometría 1:1 y 1:2 (ligando:cación) por lo que presenta una o dos constantes de asociación:



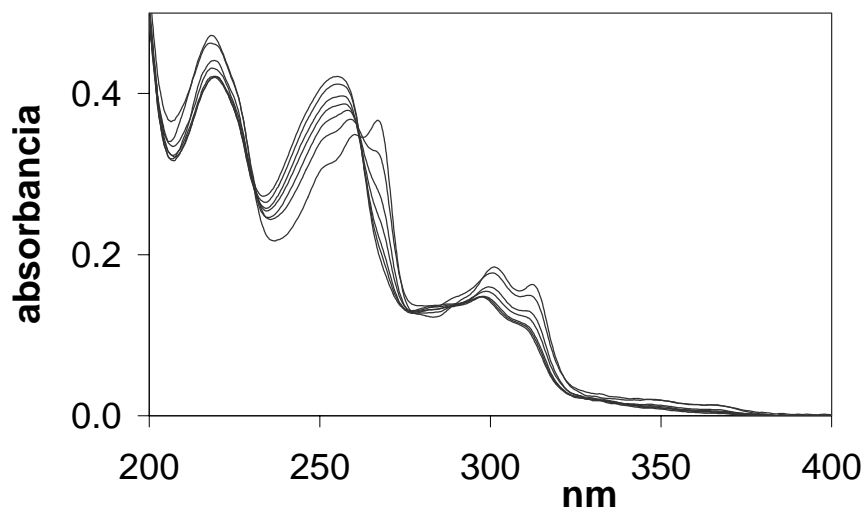
$$K_{11} = \frac{[LM]}{[L] \cdot [M]} \quad K_{12} = \frac{[LM_2]}{[LM] \cdot [L]} \quad \beta = K_{11} \cdot K_{12} = \frac{[LM_2]}{[L] \cdot [M]^2}$$

Dada la complejidad de la molécula, una estequiometría 2:1 parece complicada.

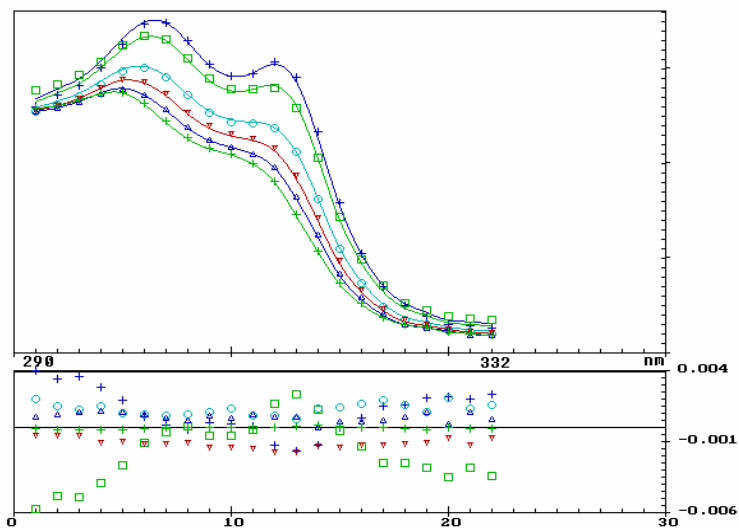
Para un ligando con un determinado sustrato, tanto la estequiometría 1:1 como 1:2 se pueden calcular con el programa LETAGROP a partir de los mismos datos de absorbancia. Si la estequiometría indicada no concuerda con la obtenida a partir de los datos experimentales por el programa se consigue un valor de U muy alto o simplemente no alcanza un valor constante. Ambas estequiometrías se probaron con (**167**) con los percloratos de alcalinos y alcalinotérreos.

Cálculo de K_{11} para LiClO_4

Valoración con LiClO_4



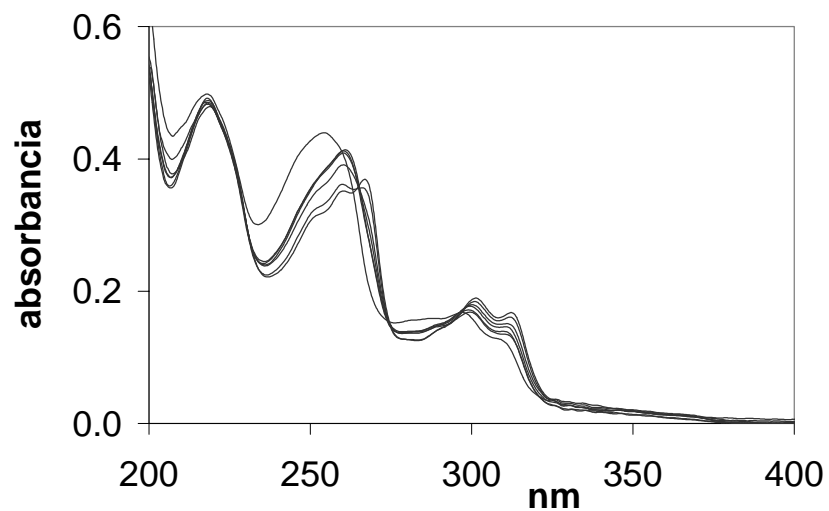
Valoración de una disolución de **(167)** ($6 \cdot 10^{-6}$ M) en CH_3CN a 20°C con:
1, 0 M; 2, $4,5 \cdot 10^{-5}$ M; 3, $0,14 \cdot 10^{-4}$ M; 4, $4,48 \cdot 10^{-4}$ M; 5, $8,96 \cdot 10^{-4}$ M; 6, $2,96 \cdot 10^{-3}$ M.



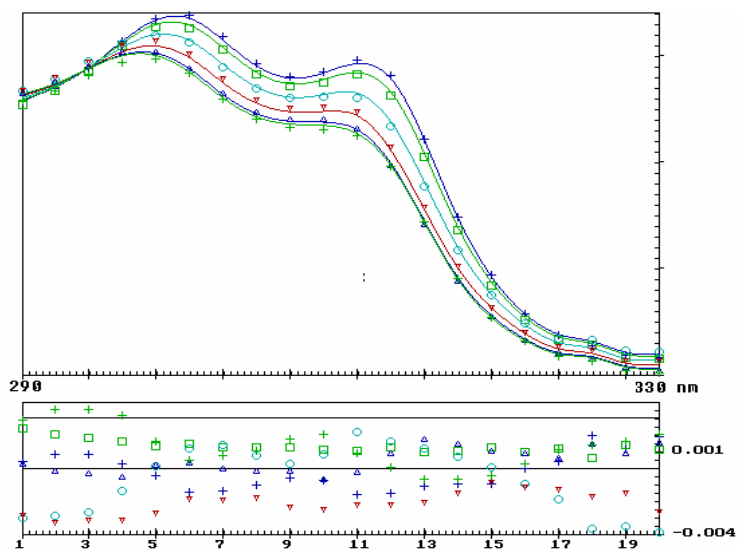
Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO y puntos experimentales (símbolos).

Cálculo de K_{11} para NaClO_4

Valoración con NaClO_4



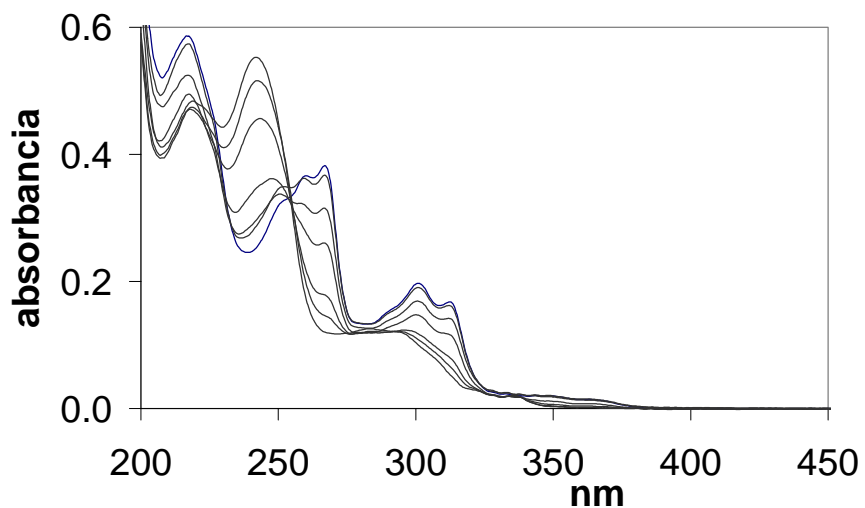
Valoración de una disolución de **(167)** ($1,03 \cdot 10^{-6}$ M) en CH_3CN a 20°C con:
1, 0 M; **2**, $2,73 \cdot 10^{-6}$ M; **3**, $5,45 \cdot 10^{-6}$ M; **4**, $8,18 \cdot 10^{-6}$ M; **5**, $1,36 \cdot 10^{-5}$ M; **6**, $2,73 \cdot 10^{-5}$ M.



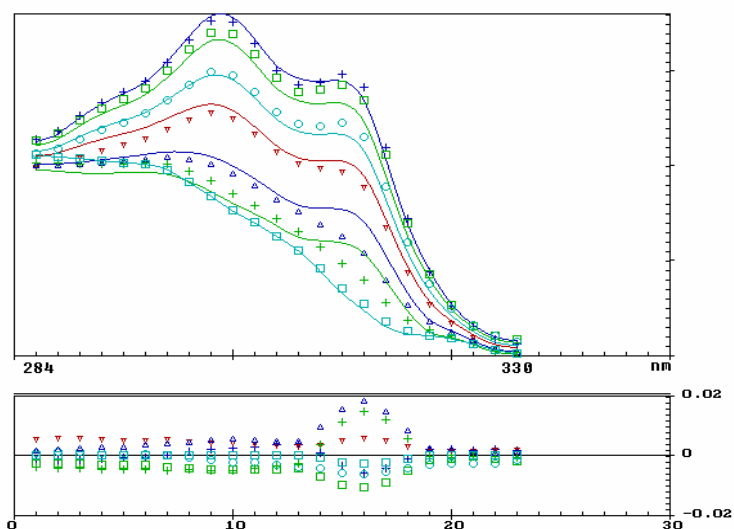
Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO
y puntos experimentales (símbolos).

Cálculo de K_{11} para $Mg(ClO_4)_2$

Valoración con $Mg(ClO_4)_2$



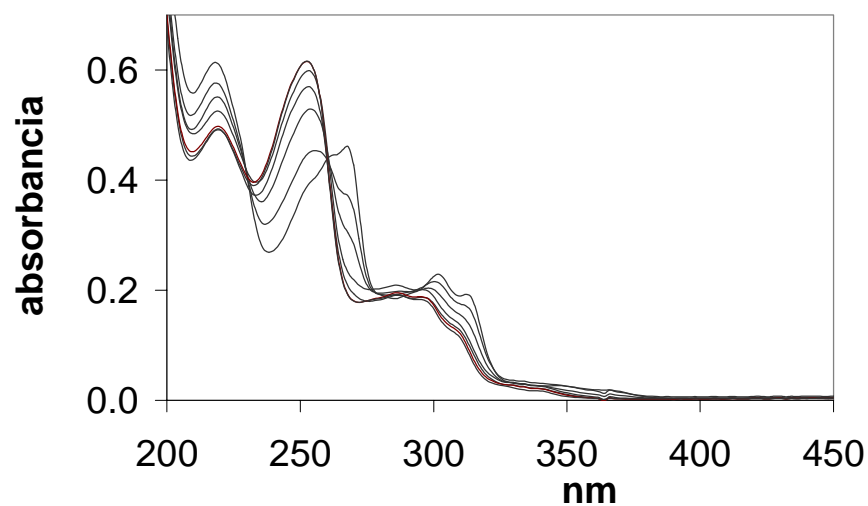
Valoración de una disolución de **(167)** ($9 \cdot 10^{-6}$ M) en CH_3CN a $20^\circ C$ con:
1, 0 M; 2, $1,24 \cdot 10^{-6}$ M; 3, $3,14 \cdot 10^{-6}$ M; 4, $5 \cdot 10^{-6}$ M; 5, $9,3 \cdot 10^{-6}$ M; 6, $1,36 \cdot 10^{-5}$ M; 7, $8,96 \cdot 10^{-5}$ M.



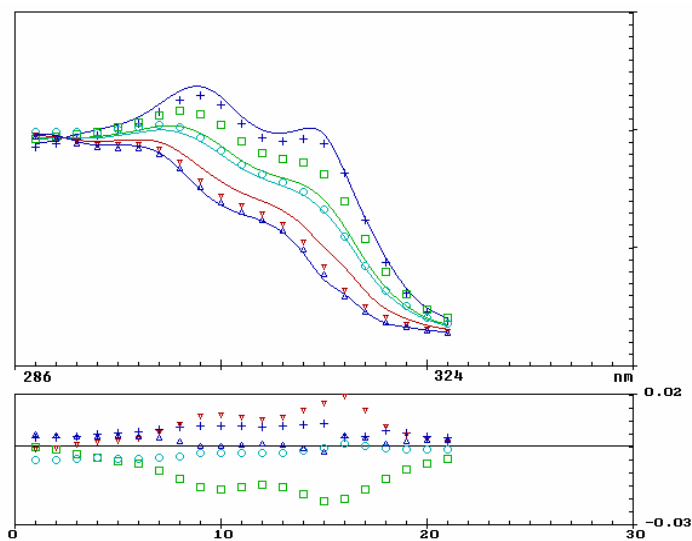
Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO
y puntos experimentales (símbolos).

Cálculo de K_{11} para $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$

Valoración con $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$



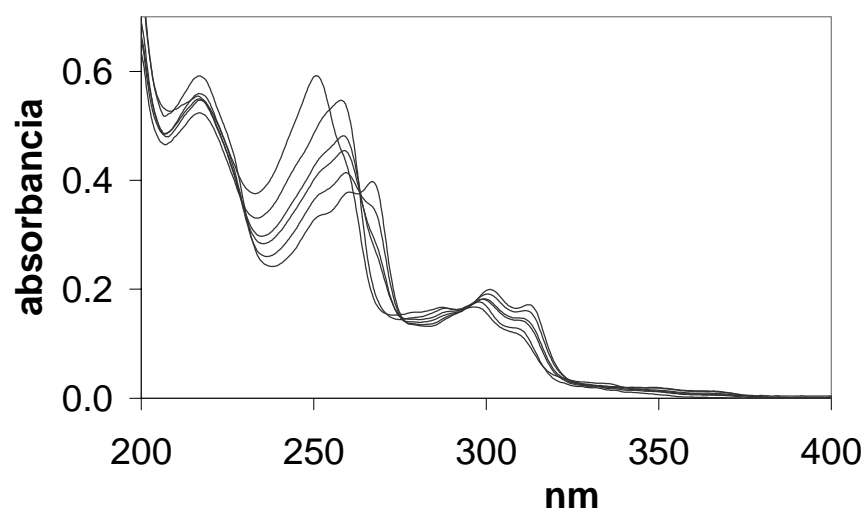
Valoración de una disolución de **(167)** ($9 \cdot 10^{-6}$ M) en CH_3CN a 20°C con:
1, 0 M; 2, $2 \cdot 10^{-3}$ M; 3, $8,2 \cdot 10^{-4}$ M; 4, $2 \cdot 10^{-4}$ M; 5, $3,4 \cdot 10^{-3}$ M; 6, $4 \cdot 10^{-3}$ M.



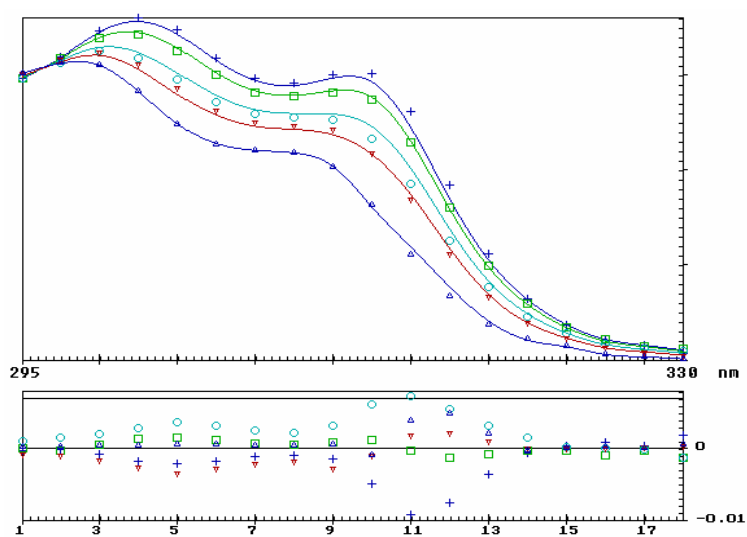
Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO
y puntos experimentales (símbolos).

Cálculo de K_{11} para $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$

Valoración con $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$

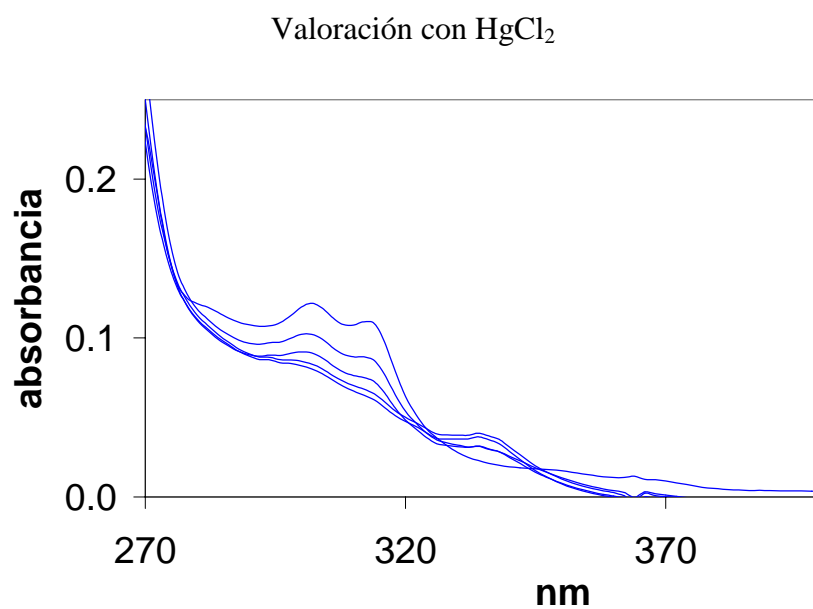


Valoración de una disolución de **(167)** ($9 \cdot 10^{-6}$ M) en CH_3CN a 20°C con:
1, 0 M; **2**, $1,08 \cdot 10^{-6}$ M; **3**, $3,4 \cdot 10^{-6}$ M; **4**, $6 \cdot 10^{-6}$ M; **5**, $1,3 \cdot 10^{-3}$ M.

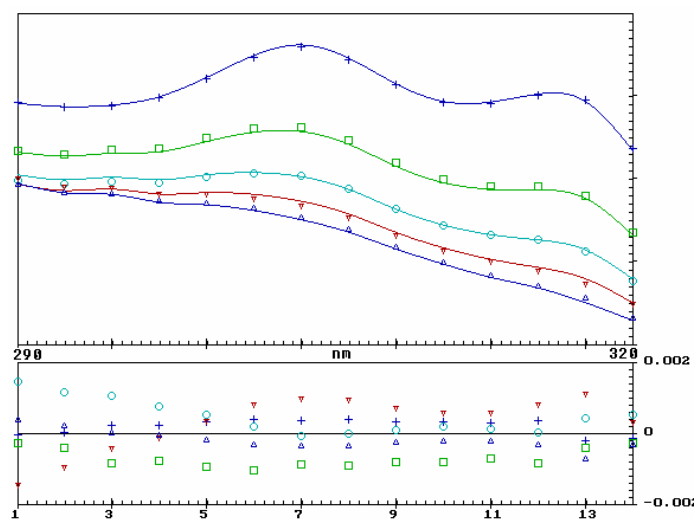


Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO
y puntos experimentales (símbolos).

Cálculo de K_{11} para HgCl_2

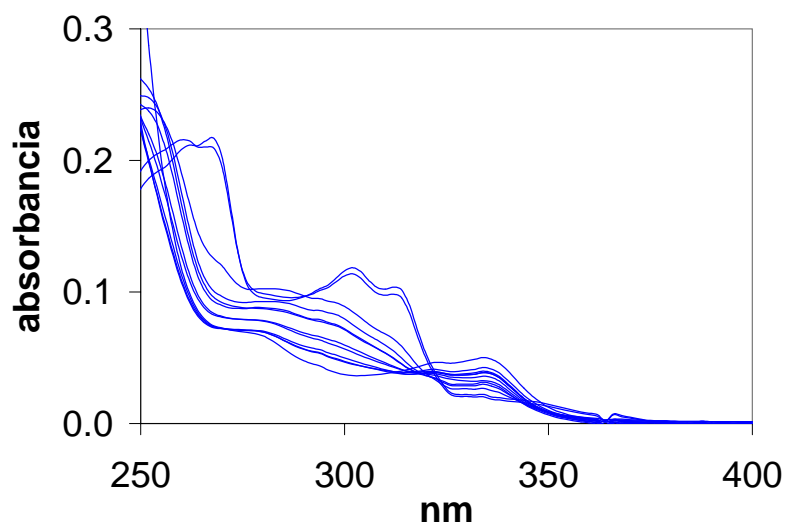


Valoración de una disolución de **(167)** ($6,6 \cdot 10^{-6}$ M) en CH_3CN a temperatura ambiente con:
1, 0 M; 2, $3,4 \cdot 10^{-4}$ M; 3, $6,8 \cdot 10^{-4}$ M; 4, $1,02 \cdot 10^{-3}$ M; 5, $1,7 \cdot 10^{-3}$ M.



Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO
y puntos experimentales (símbolos).

Cálculo de constantes para TFA

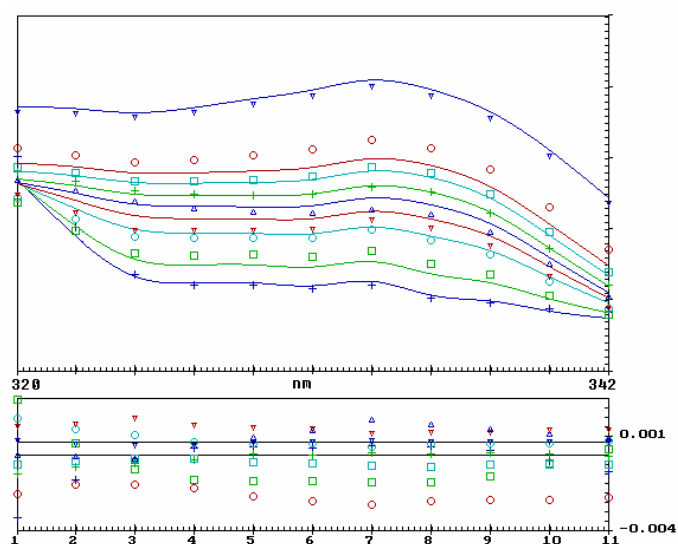


Valoración de una disolución de **(167)** ($6 \cdot 10^{-6}$ M) en CH_3CN a temperatura ambiente con:

1, 0 M; **2**, $2 \cdot 10^{-4}$ M; **3**, $1 \cdot 10^{-3}$ M; **4**, $2 \cdot 10^{-3}$ M; **5**, $4 \cdot 10^{-3}$ M; **6**, $8 \cdot 10^{-3}$ M;

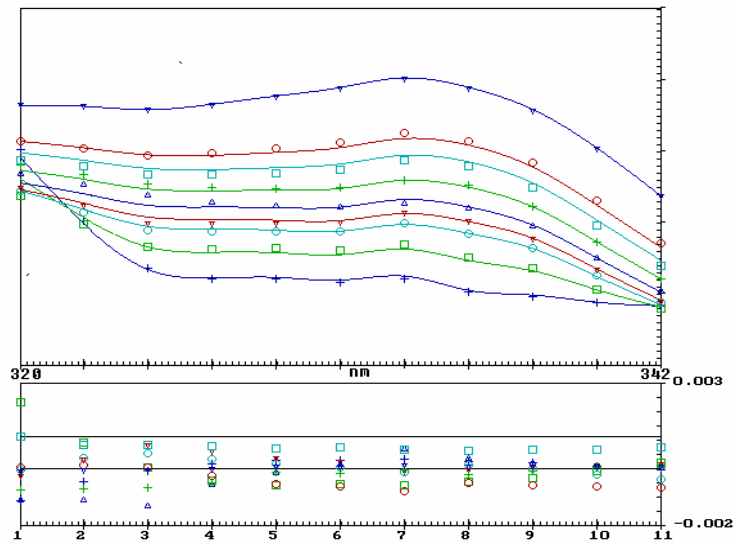
7, $1,6 \cdot 10^{-2}$ M, **8**, $2,4 \cdot 10^{-2}$ M; **9**, $8 \cdot 10^{-2}$ M.

Estequiometría 1:1



Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO
y puntos experimentales (símbolos).

Estequiometría 1:2



Espectro calculado (curvas) por el programa LETAGROP-SPEFO
y puntos experimentales (símbolos).

Espectros RMN

Índice de espectros

Número de figura

Intermedios síntesis de N-óxidos de 1-bencilisoquinolinas

Espectros de (53)	1
Espectros de (59)	1
Espectros de (54)	2
Espectros de (60)	2
Espectros de (55)	3
Espectros de (61)	3
Espectros de (56)	4
Espectros de (62)	4

1-Bencilisoquinolinas

Espectros de (63)	5
Espectros de (64)	6
Espectros de (65)	7
Espectros de (66)	8
Espectros de (67)	9
Espectros de (68)	10

N-óxidos de 1-bencilisoquinolinas

Espectros de (41)	11
Espectros de (42)	12
Espectros de (43)	13
Espectros de (44)	14
Espectros de (45)	15

Espectros de (46)	16
--------------------------------	----

Productos de irradiación de N-óxidos de 1-bencilisoquinolinas

Espectros de (72)	17
Espectros de (73)	18
Espectros de (75)	19
Espectros de (77)	20
Espectros de (79)	21
Espectros de (80)	22
Espectros de (81)	23

Síntesis de (83)

Espectros de (83.1)	24
Espectros de (83.2)	25
Espectros de (83.3)	26
Espectros de (69)	27
Espectros de (83)	28

Síntesis de (70)

Espectros de (70.1)	29
Espectros de (70.2)	30
Espectros de (70.3)	31
Espectros de (70)	32

Síntesis de (84)

Espectros de (84.1)	33
Espectros de (84.2)	34
Espectros de (84.3)	35
Espectros de (87)	36
Espectros de (84)	37

Síntesis de (85)

Espectros de (85.1)	38
Espectros de (85.2)	39
Espectros de (85.3)	40
Espectros de (71)	41
Espectros de (85)	42

Síntesis de (86)

Espectros de (86.1)	43
Espectros de (86.2)	44
Espectros de (86.3)	45
Espectros de (91)	46
Espectros de (86)	47

Productos de polihidroxilación

Espectros de (88)	48
Espectros de (92)	49
Espectros de (93)	50
Espectros de (89)	51

Espectros de (90).....	52
------------------------	----

Percloratos de N-metoxiisoquinolinios

Espectros de (97).....	53
Espectros de (98).....	54
Espectros de (99).....	55
Espectros de (100).....	56
Espectros de (101).....	57
Espectros de (109).....	58

Productos de metoxilación

Espectros de (102).....	59
Espectros de (103).....	60
Espectros de (104).....	61
Espectros de (105).....	62
Espectros de (106).....	63
Espectros de (107).....	63
Espectros de (108).....	64
Espectros de (110).....	65

Síntesis de N-óxidos de 2-bencilquinolinas

Espectros de (123).....	66
Espectros de (117).....	67
Espectros de (124).....	68
Espectros de (119).....	69
Espectros de (125).....	70

Productos de hidroxilación de N-óxidos de 2-bencilquinolinas

Espectros de (126).....	71
Espectros de (127).....	72
Espectros de (128).....	73
Espectros de (129).....	74

Percloratos de N-metoxiquinolinios

Espectros de (148).....	75
Espectros de (149).....	76
Espectros de (130).....	77

Productos de metoxilación

Espectros de (150).....	78
Espectros de (120).....	79
Espectros de (131).....	80
Espectros de (132).....	80
Espectros de (133).....	81
Espectros de (134).....	82
Espectros de (135).....	83
Espectros de (136).....	84
Espectros de (137).....	85
Espectros de (138).....	86
Espectros de (141).....	87
Espectros de (143).....	88
Espectros de (145).....	89
Espectros de (146).....	90

Síntesis de (147)

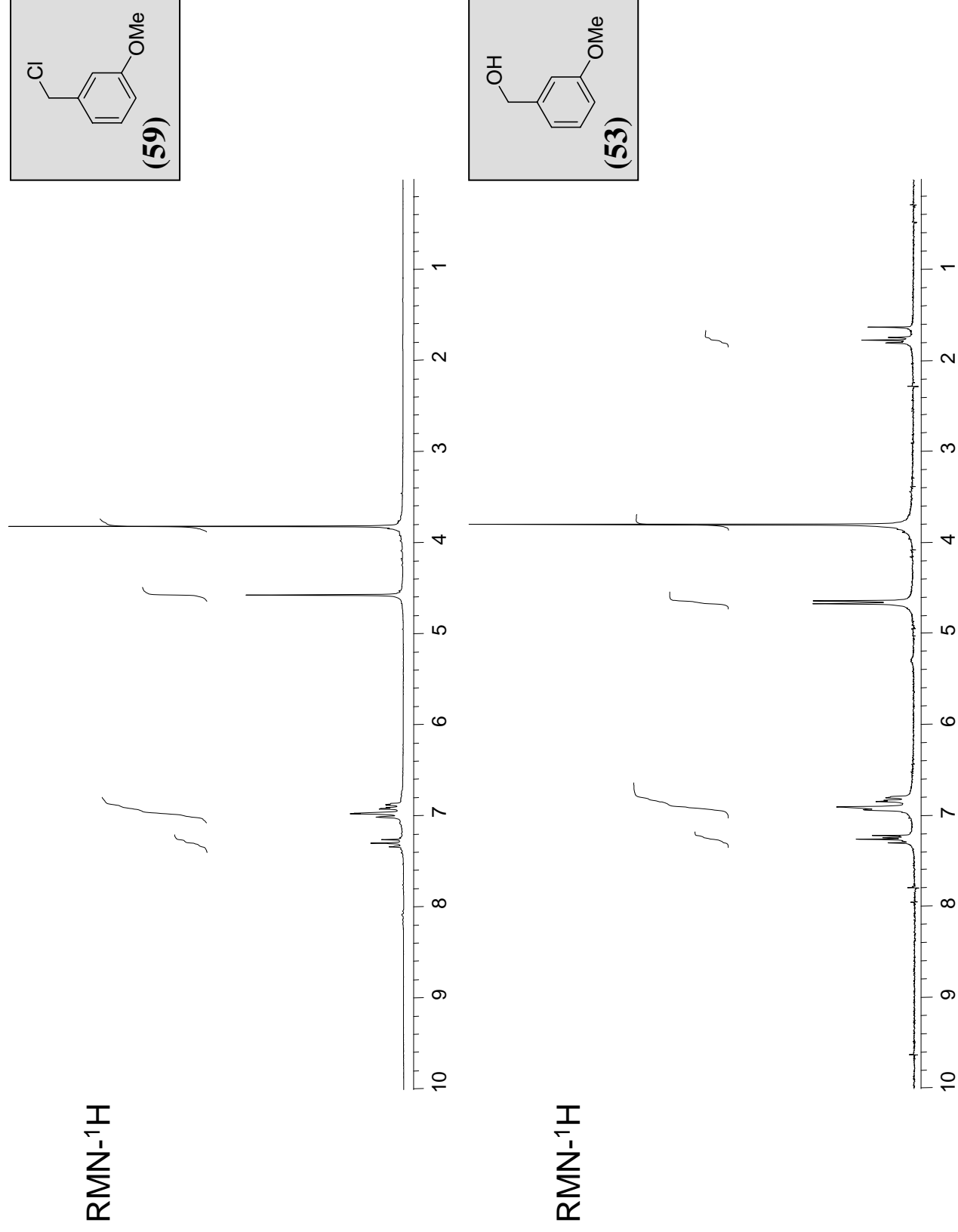
Espectros de **(147)**.....91

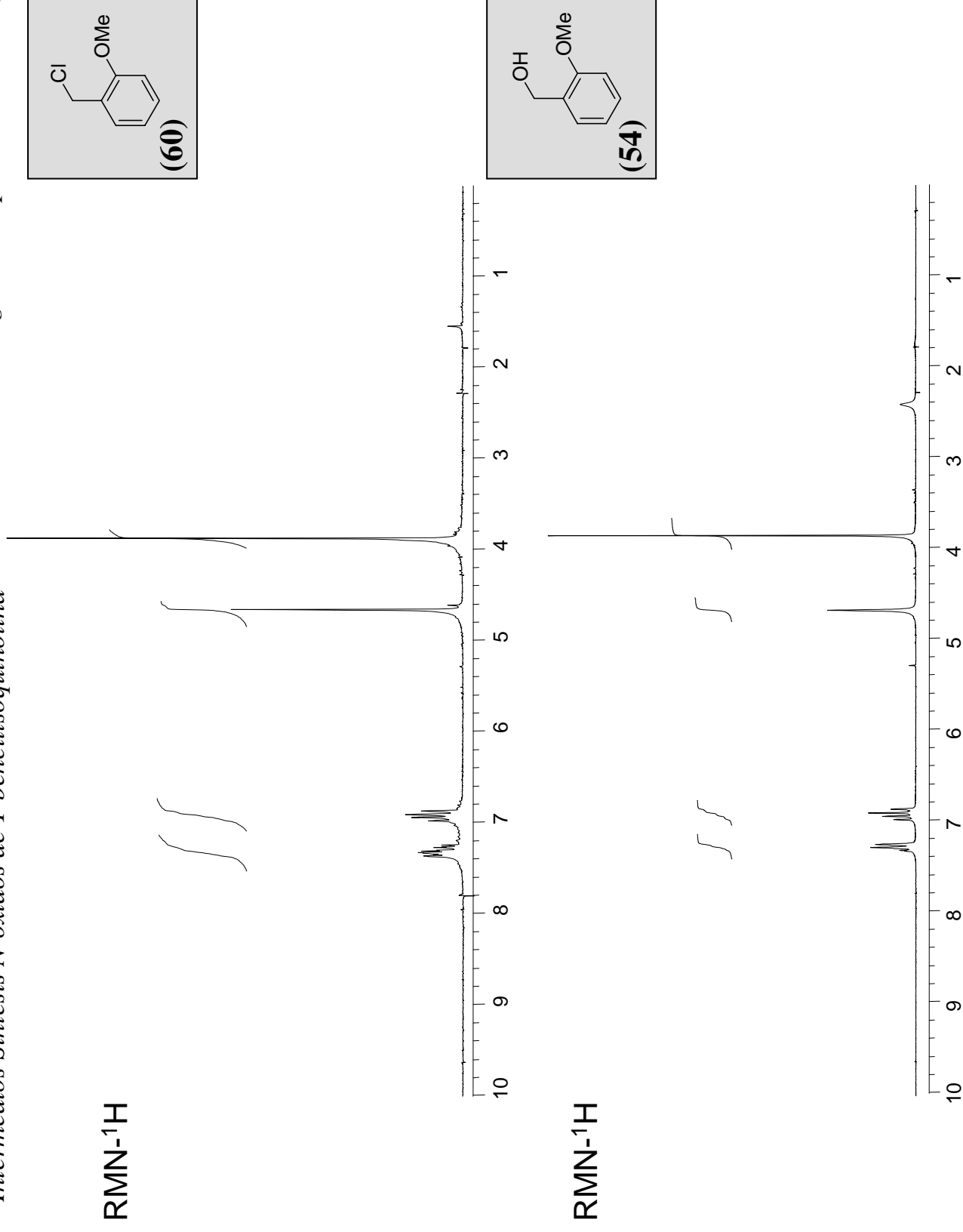
Síntesis de (167)

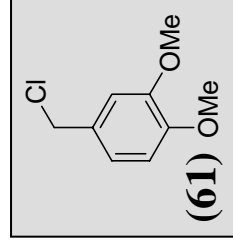
Espectros de **(169)**.....92

Espectros de **(167)**.....93

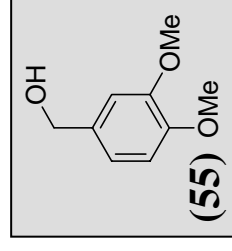
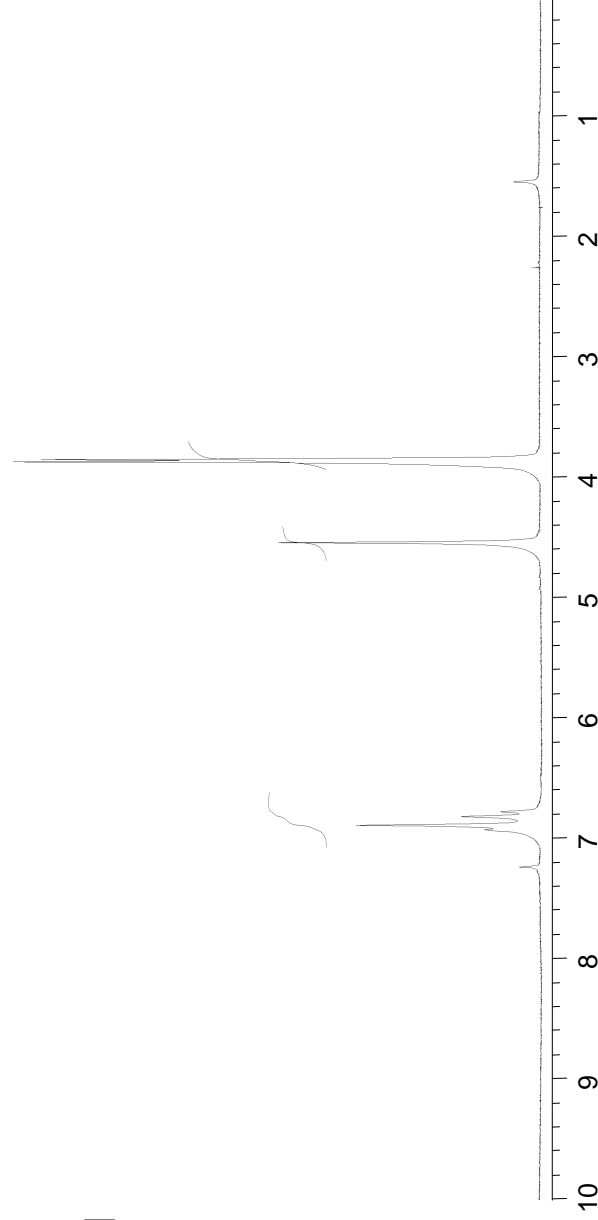
Espectros de **(167)** con $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 94



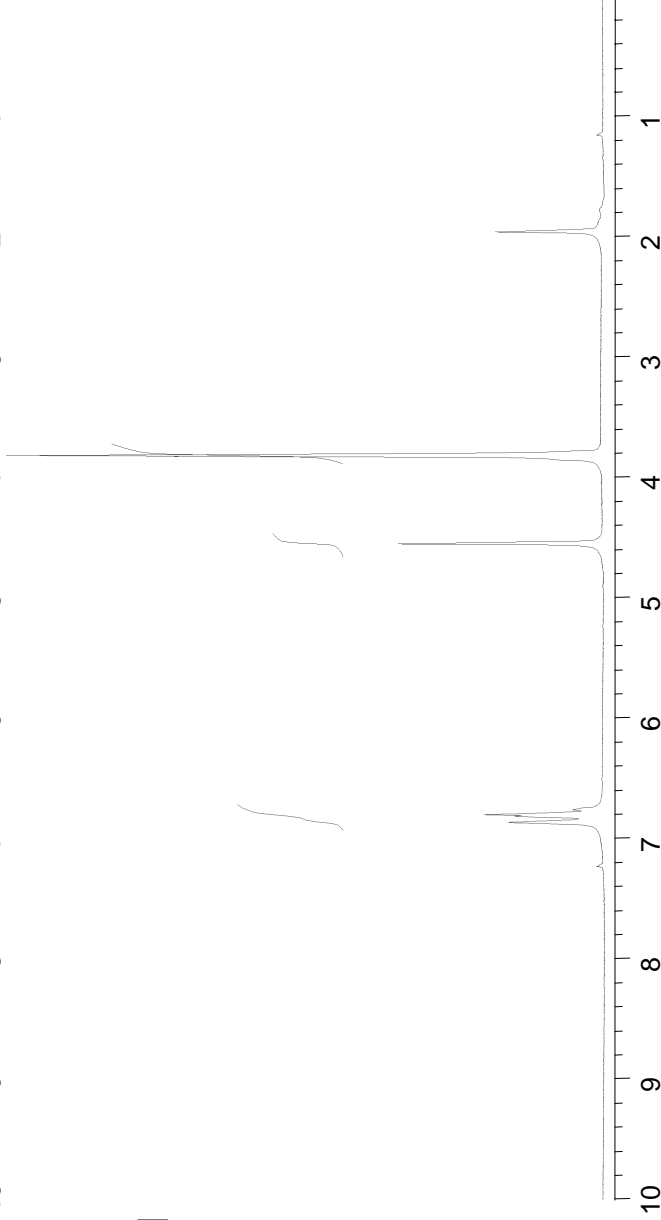


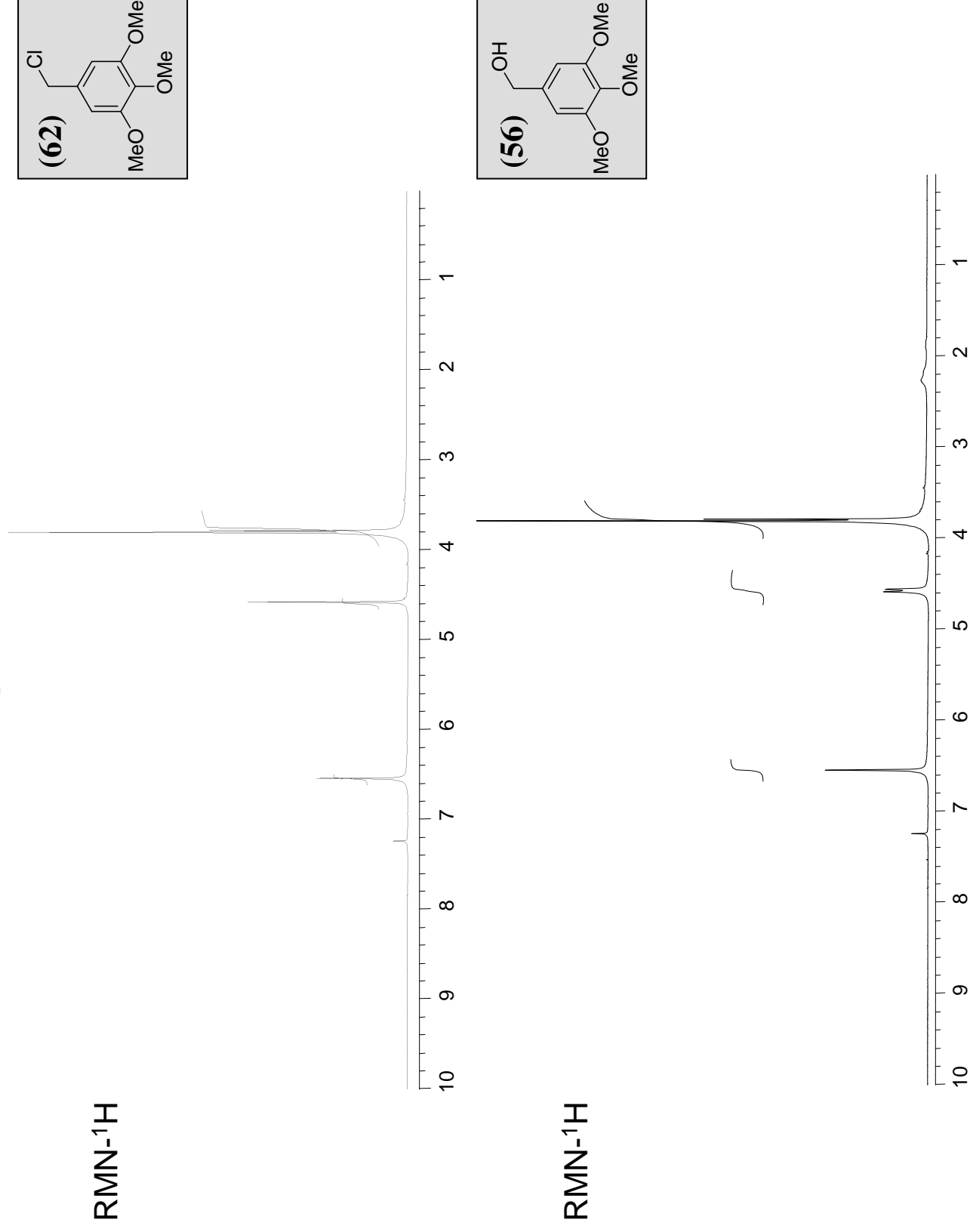


RMN-¹H



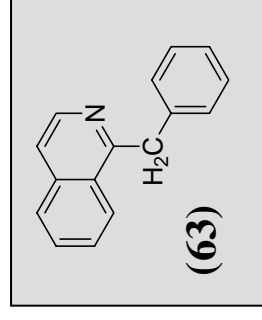
RMN-¹H



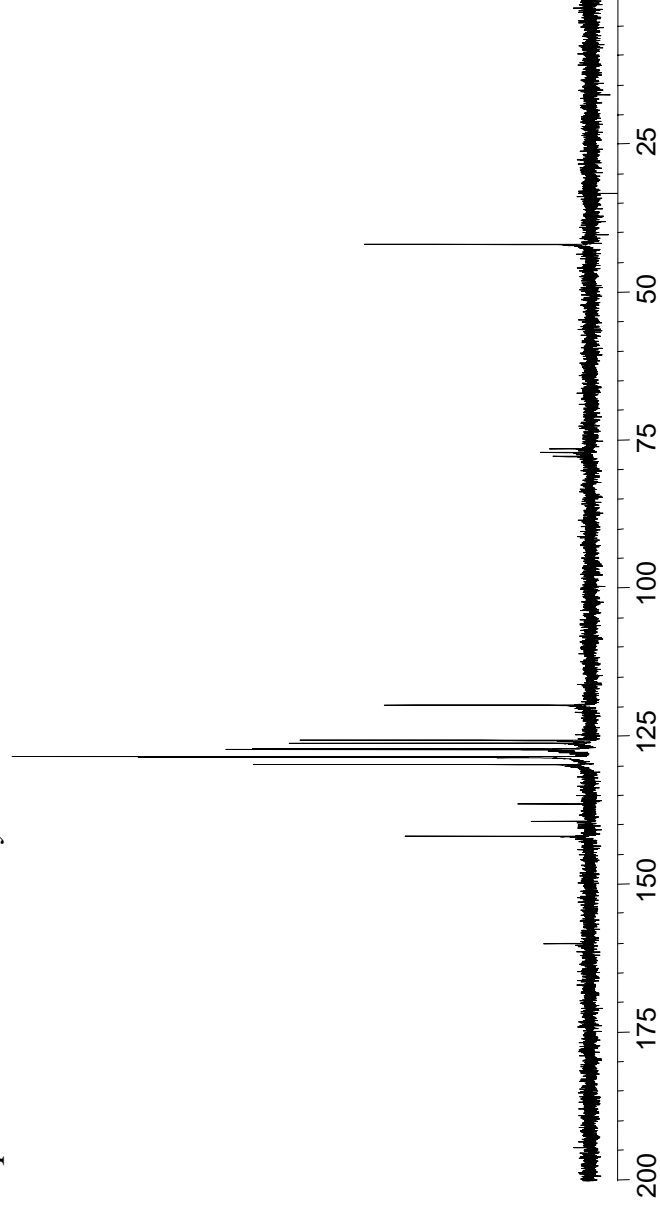


1-Bencilisoquinolinas con sustituyentes metoxilos

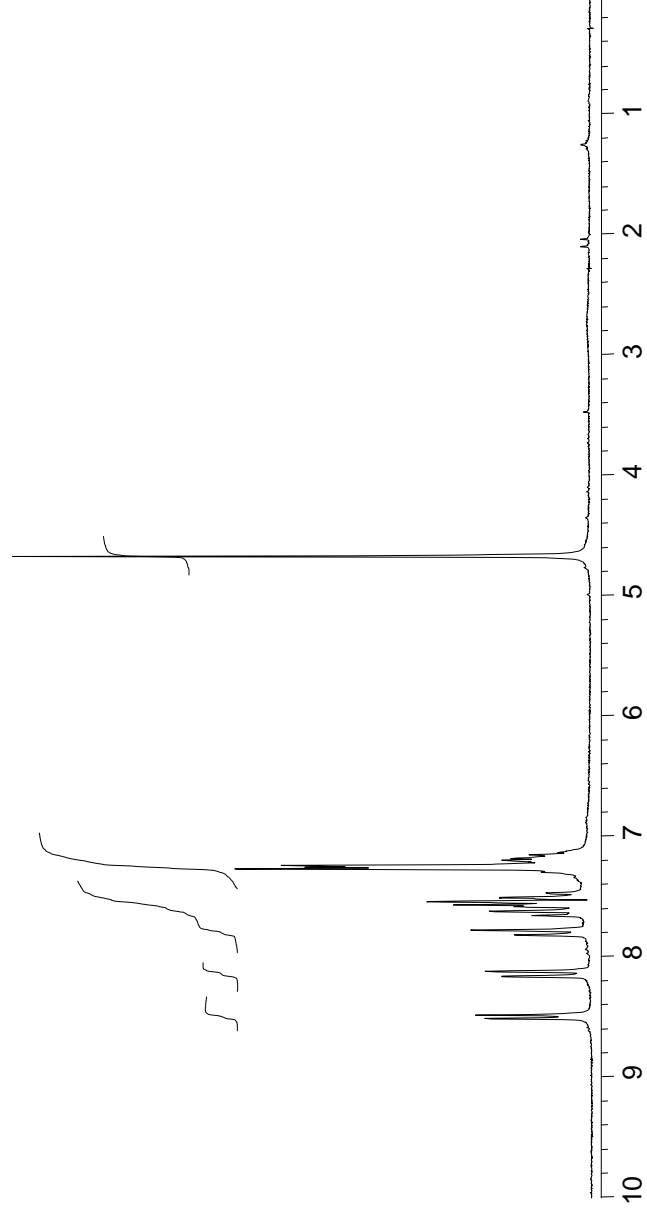
Figura 5. Espectros RMN de (63)



RMN-¹³C

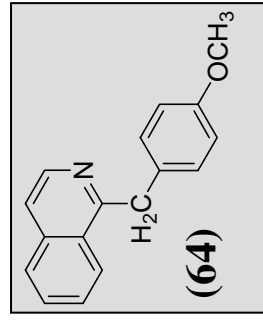


RMN-¹H

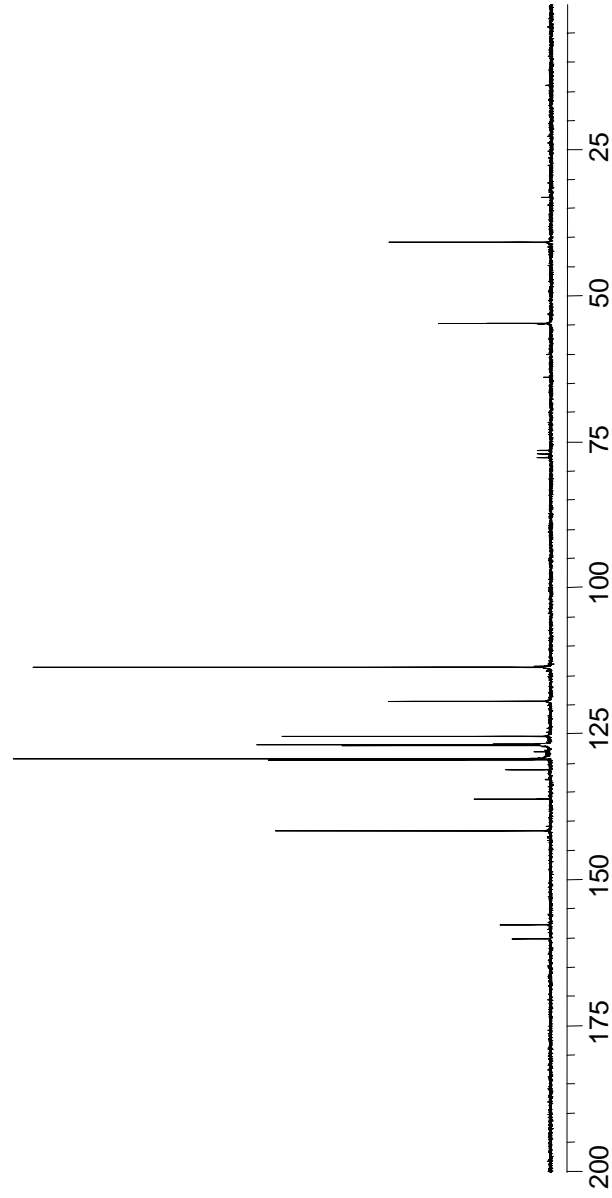


1-Bencilisoquinolinas con sustituyentes metoxilos

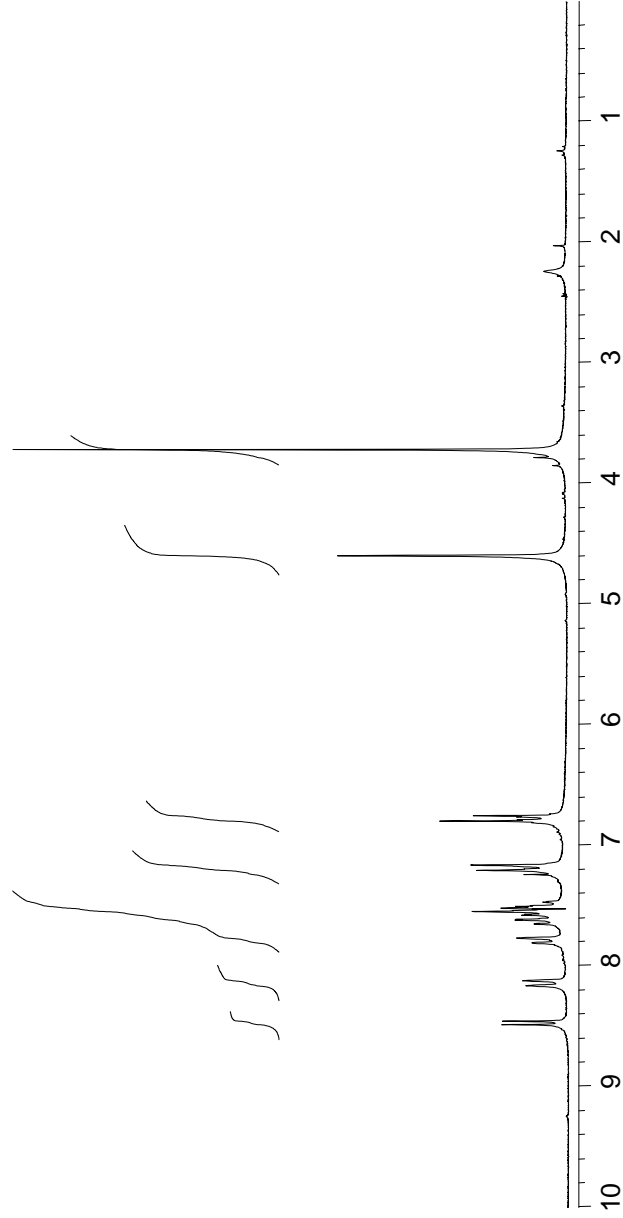
Figura 6. Espectros RMN de (64)



RMN-¹³C

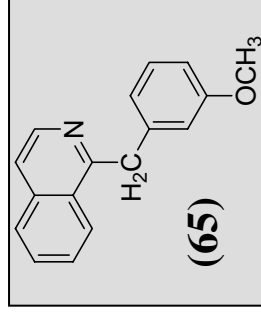


RMN-¹H

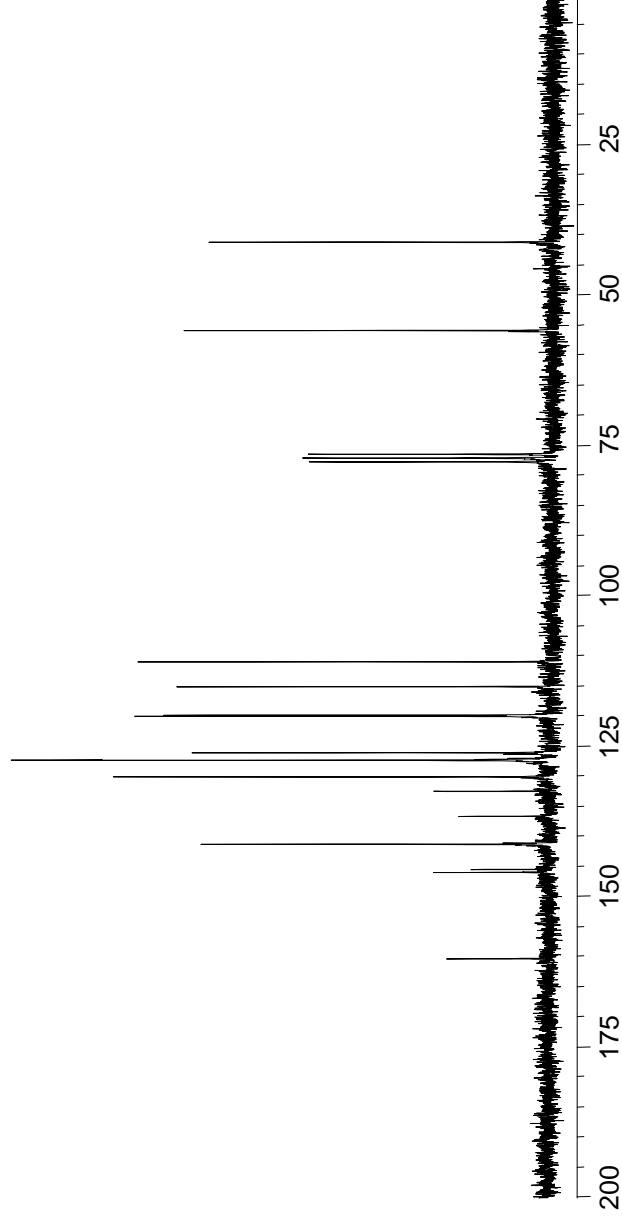


1-Bencilisoquinolinas con sustituyentes metoxilos

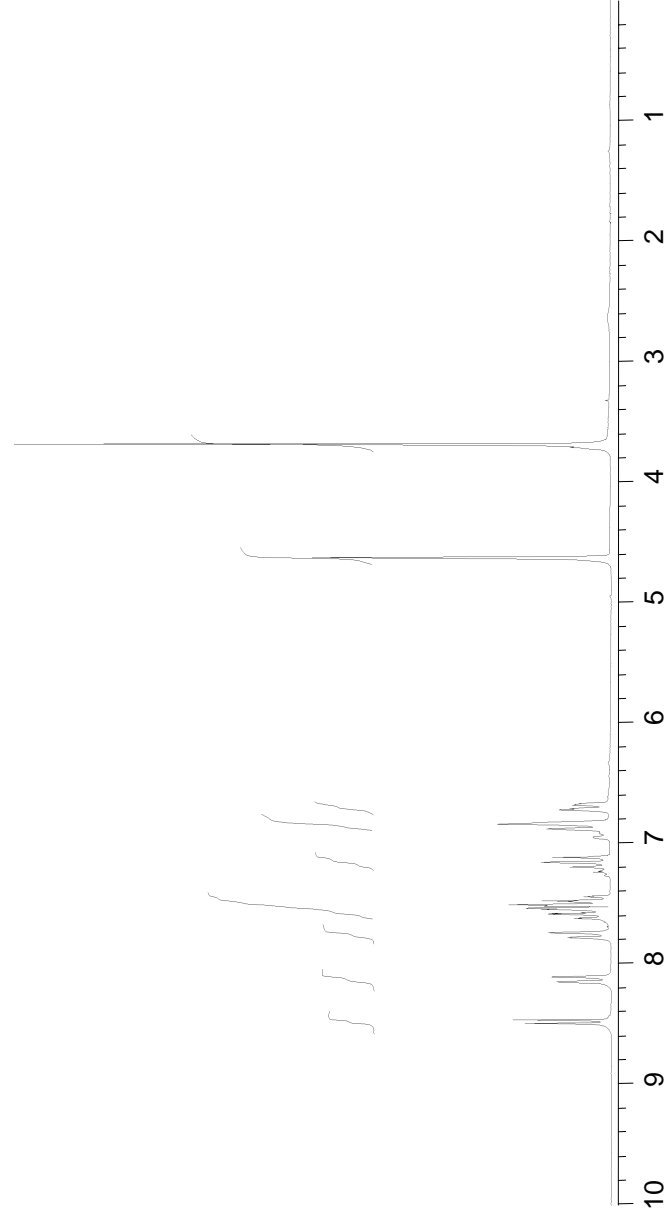
Figura 7. Espectros RMN de (65)



RMN-¹³C

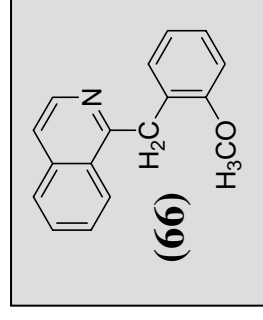


RMN-¹H

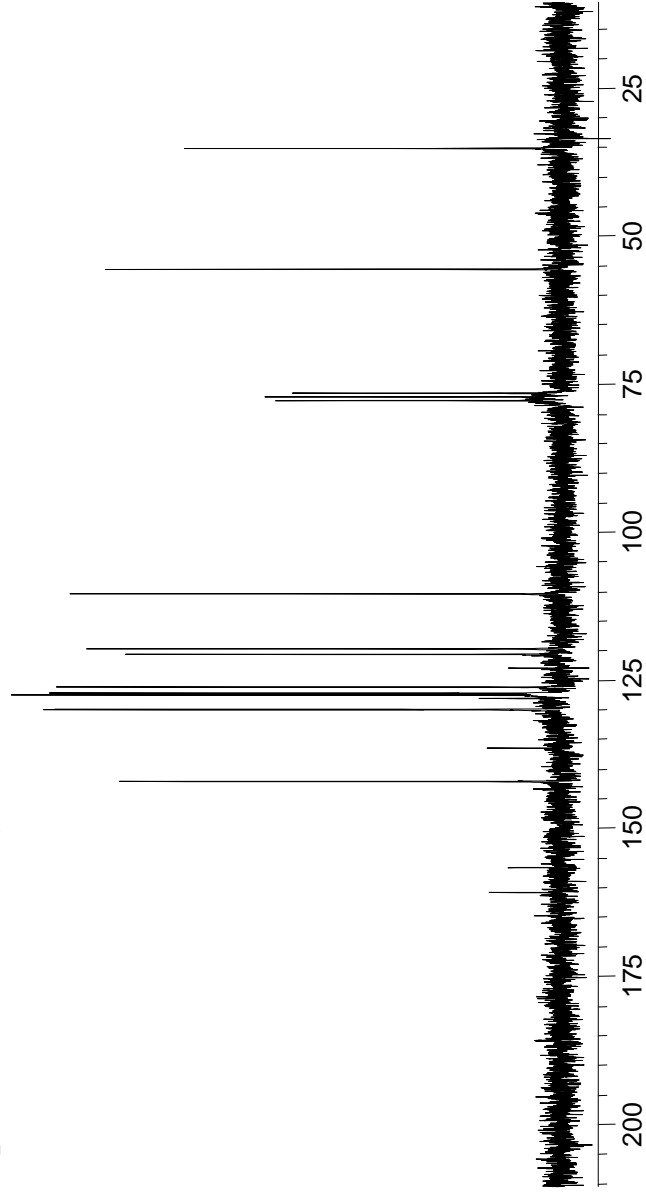


1-Bencilisoquinolinas con sustituyentes metoxilos

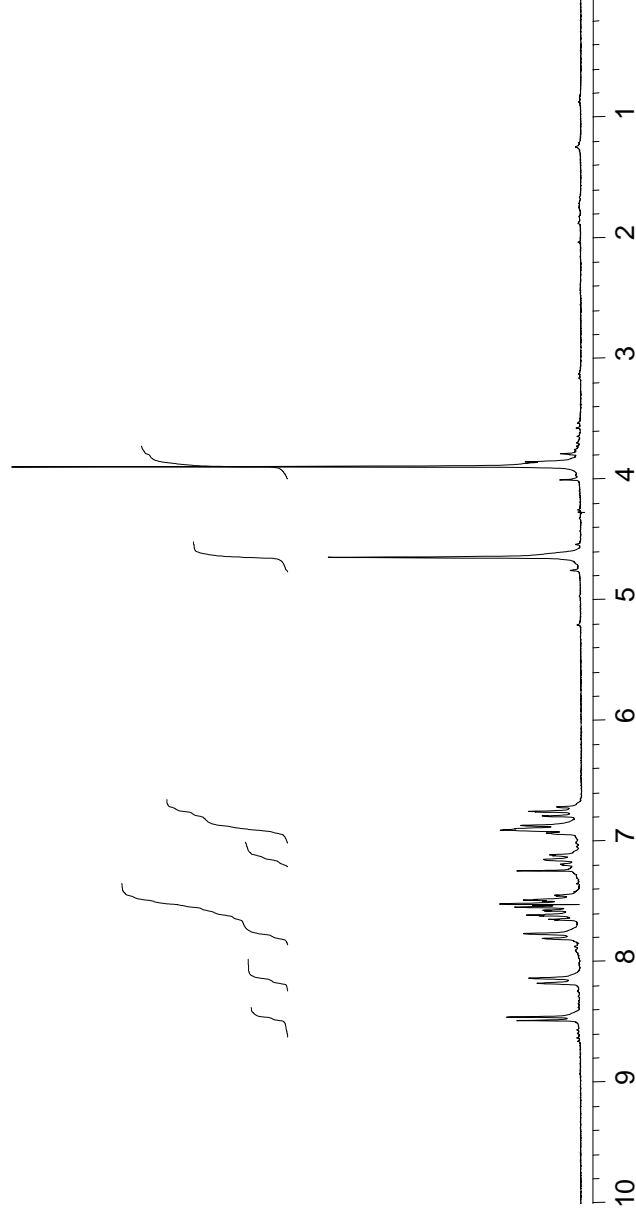
Figura 8. Espectros RMN de (66)



RMN-¹³C

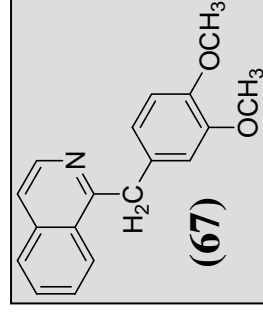


RMN-¹H

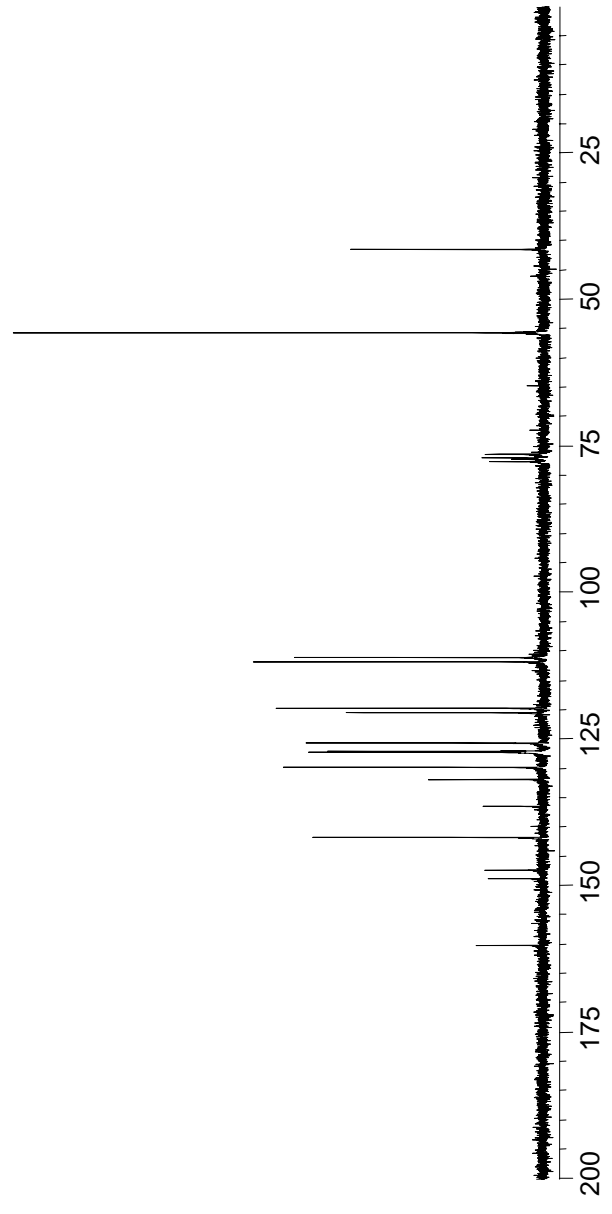


1-Bencilisoquinolinas con sustituyentes metoxilos

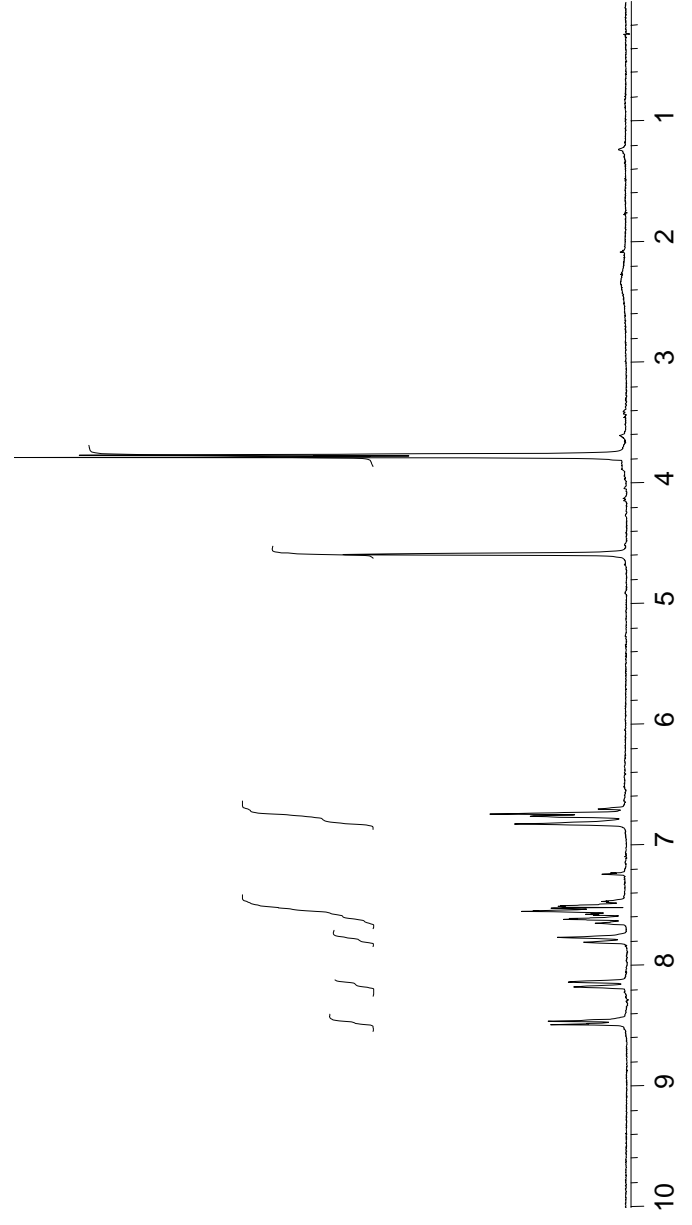
Figura 9. Espectros RMN de (67)



RMN-¹³C

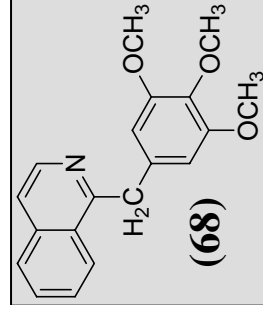


RMN-¹H

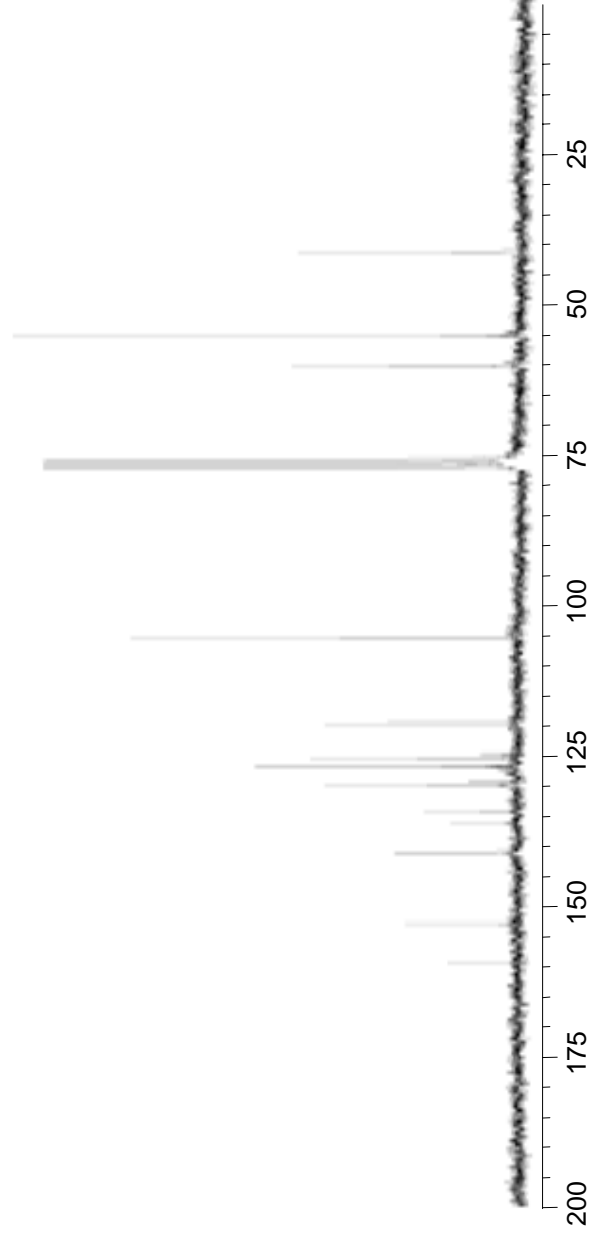


1-Bencilisoquinolinas con sustituyentes metoxilos

Figura 10. Espectros RMN de (68)



RMN-¹³C



RMN-¹H

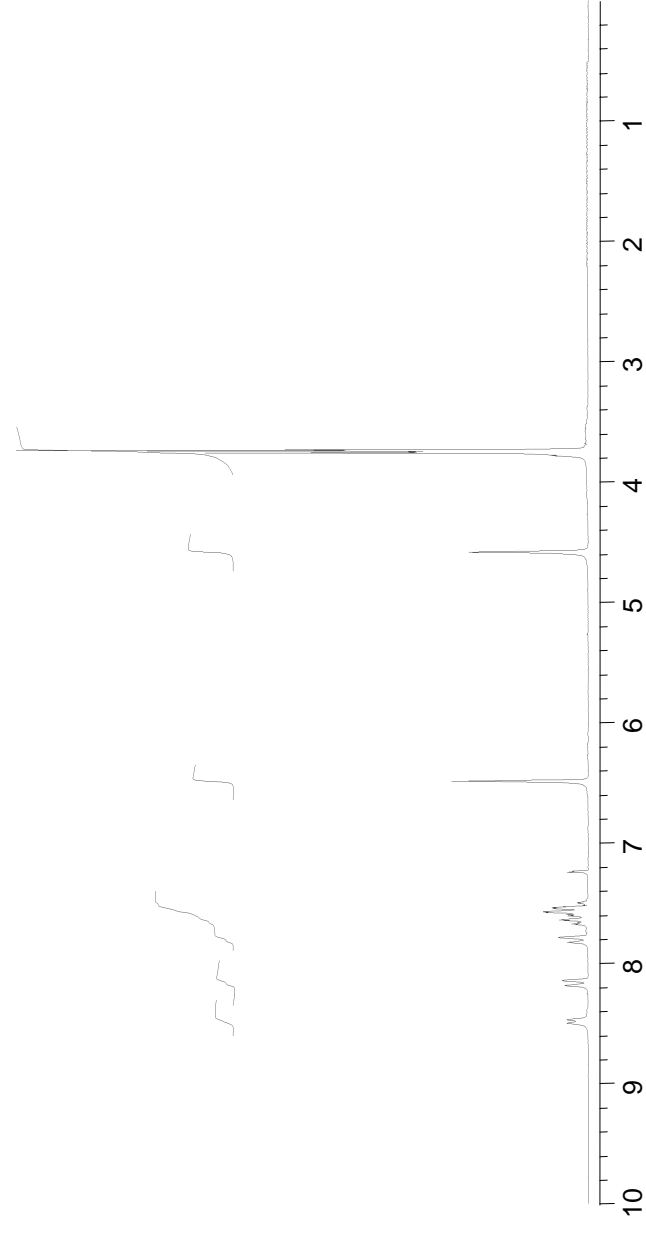
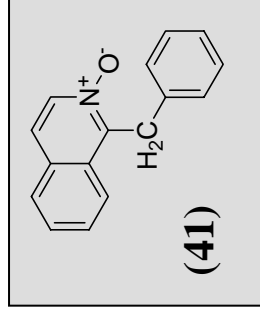
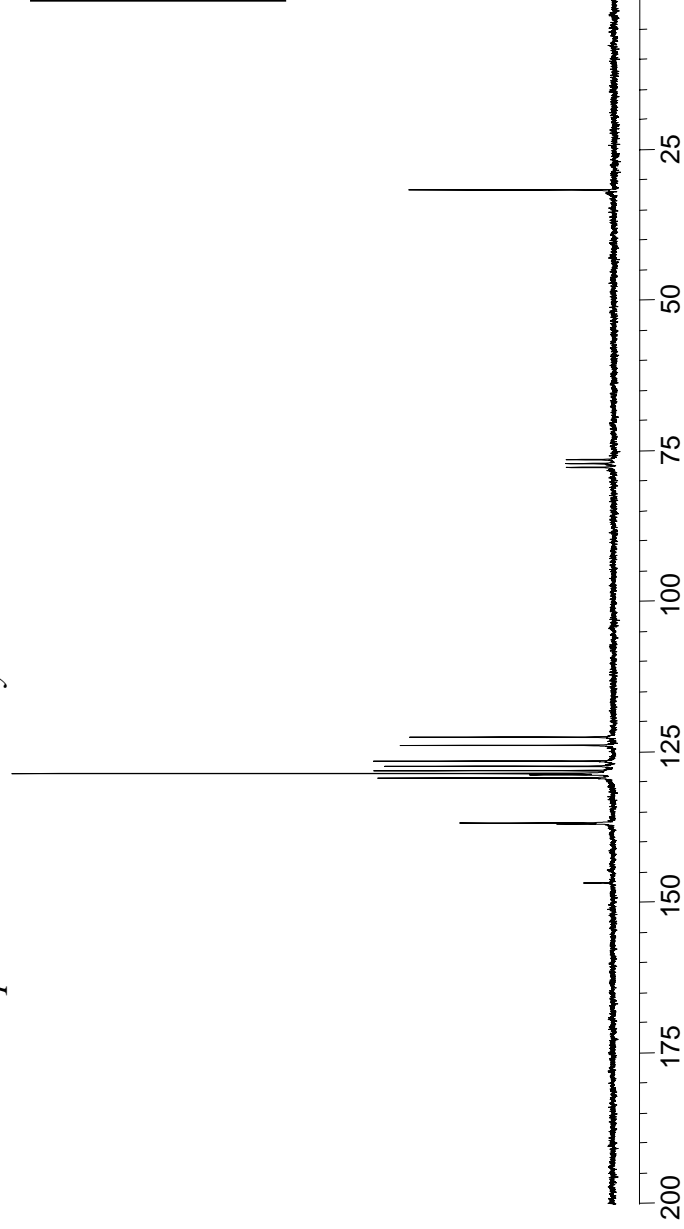


Figura 11. Espectros RMN de (41)

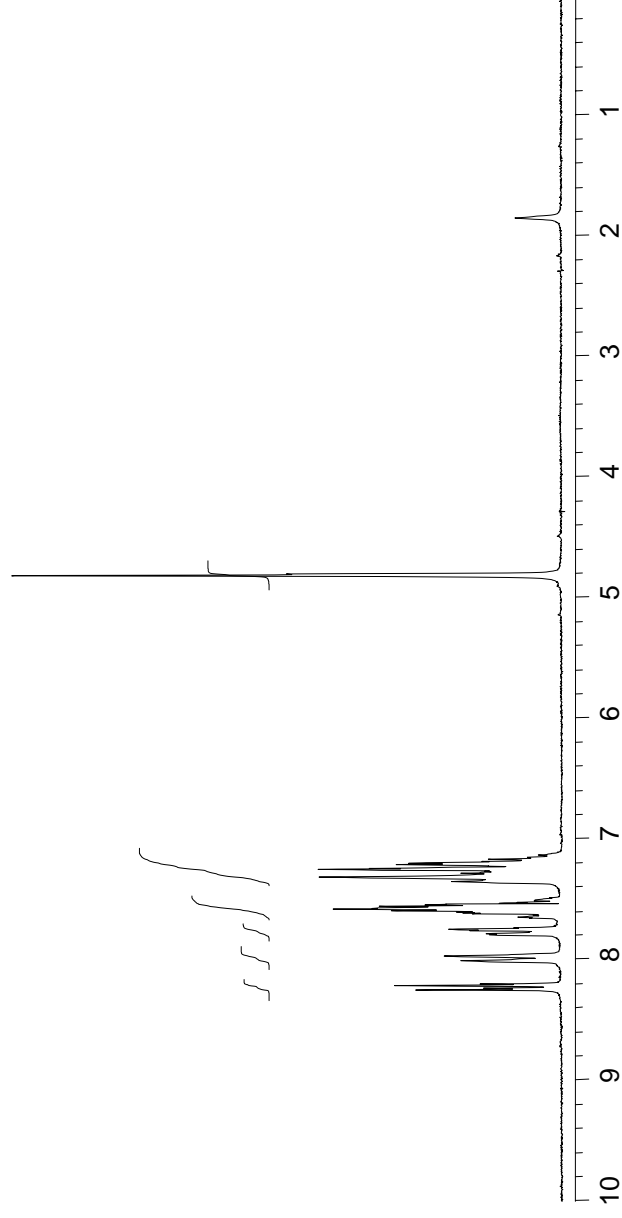
N-óxidos de 1-bencilisoquinolina con sustituyentes metoxilos



RMN-¹³C

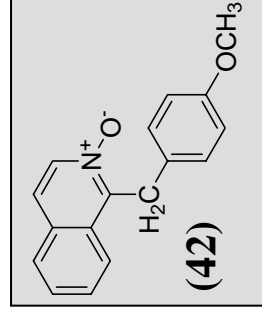


RMN-¹H

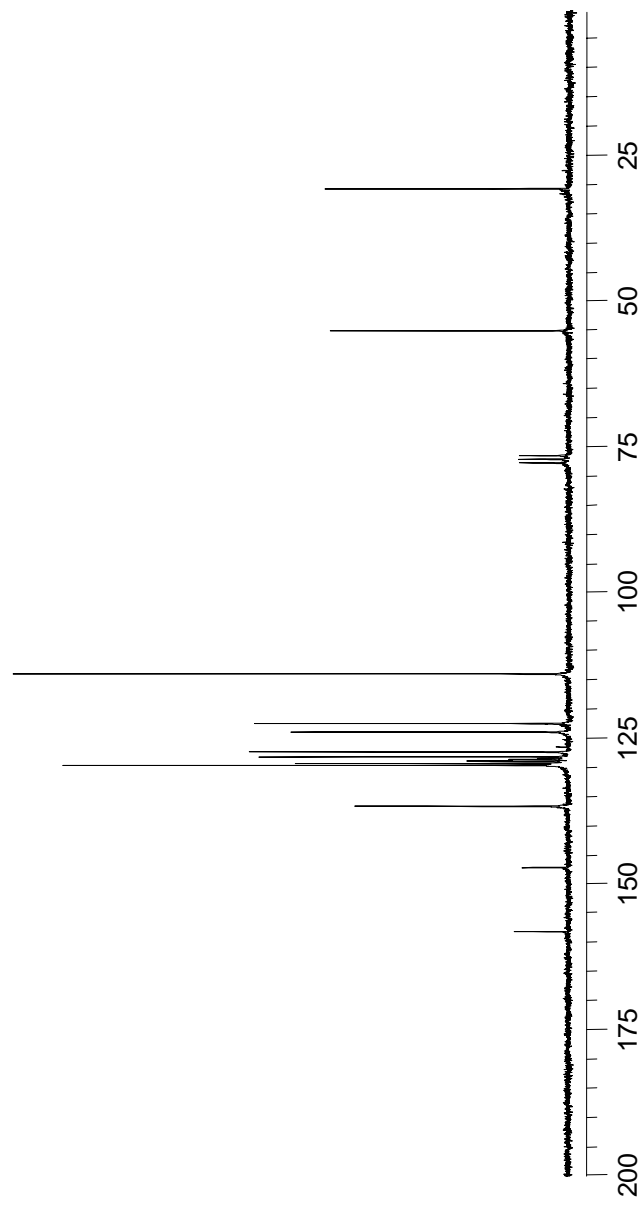


N-óxidos de 1-bencilisoquinolina con sustituyentes metoxilos

Figura 12. Espectros RMN de (42)



RMN-¹³C



RMN-¹H

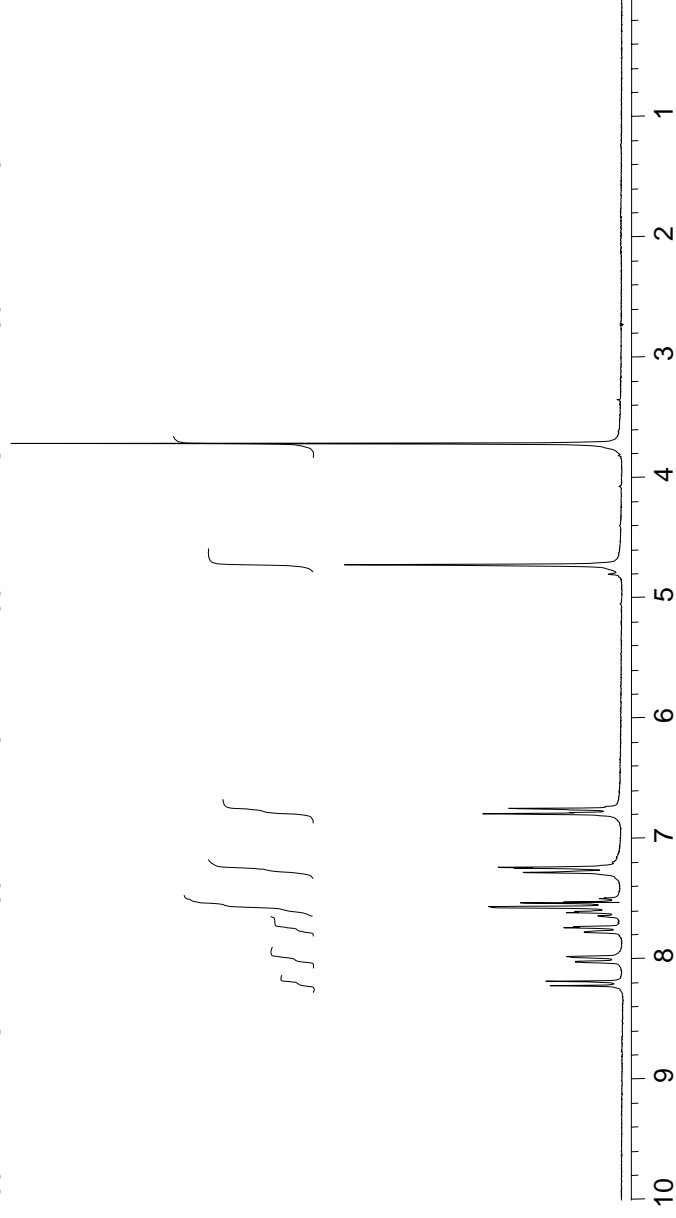
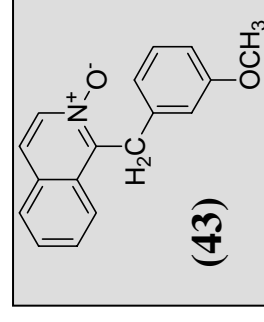
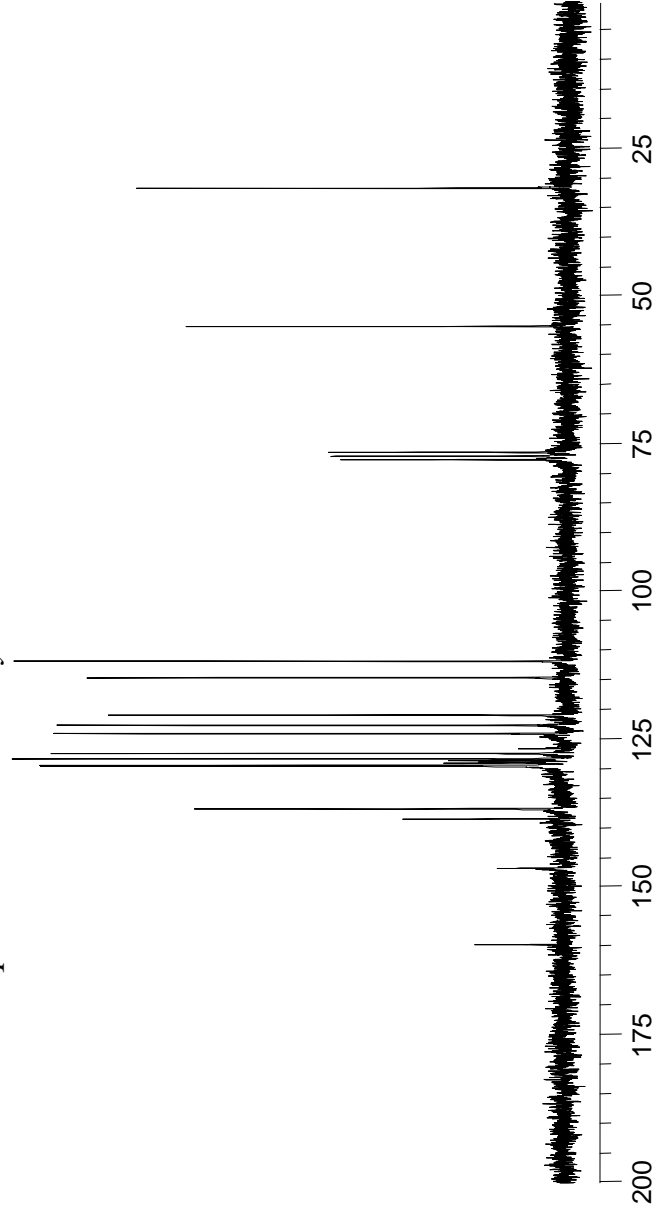


Figura 13. Espectros RMN de (43)

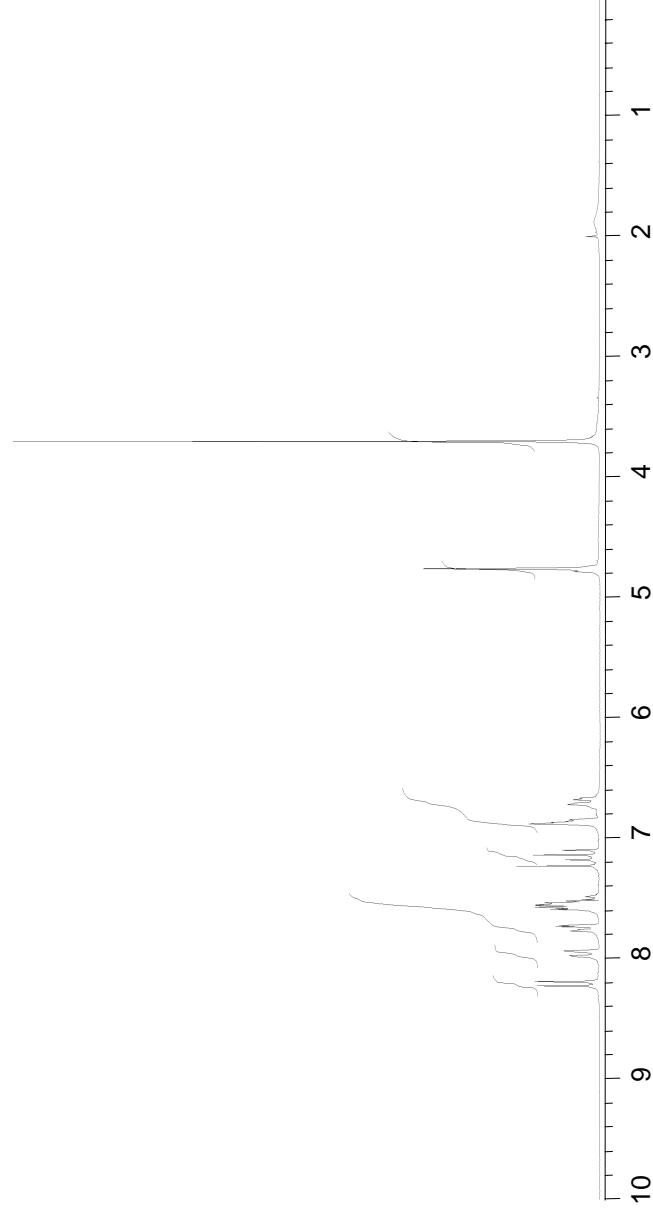
N-óxidos de 1-bencilisoquinolina con sustituyentes metoxilos



RMN-¹³C



RMN-¹H



N-óxidos de 1-bencilisoquinolina con sustituyentes metoxilos

Figura 14. Espectros RMN de (44)

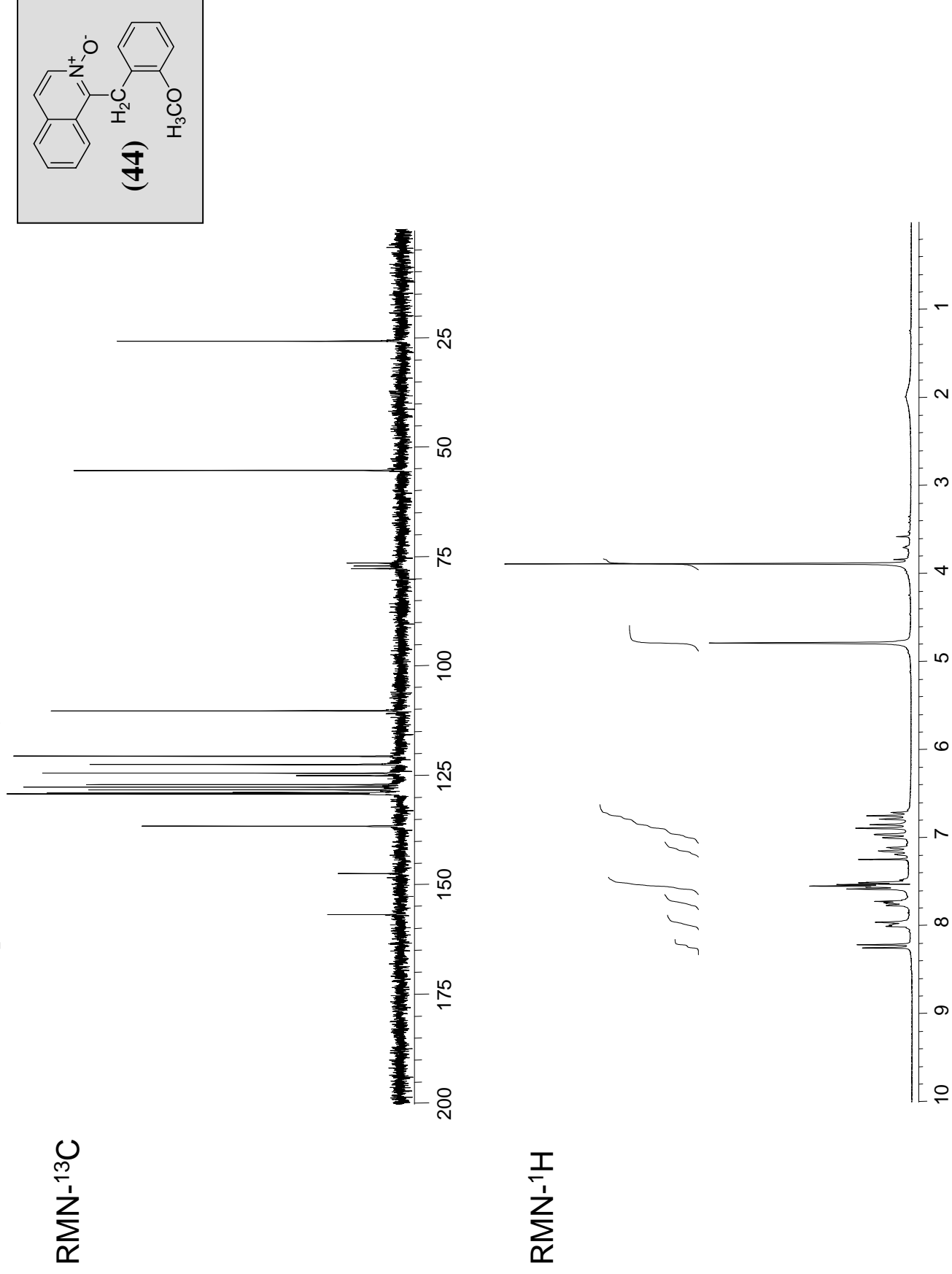
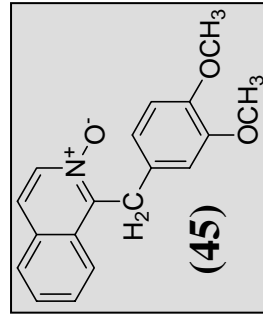
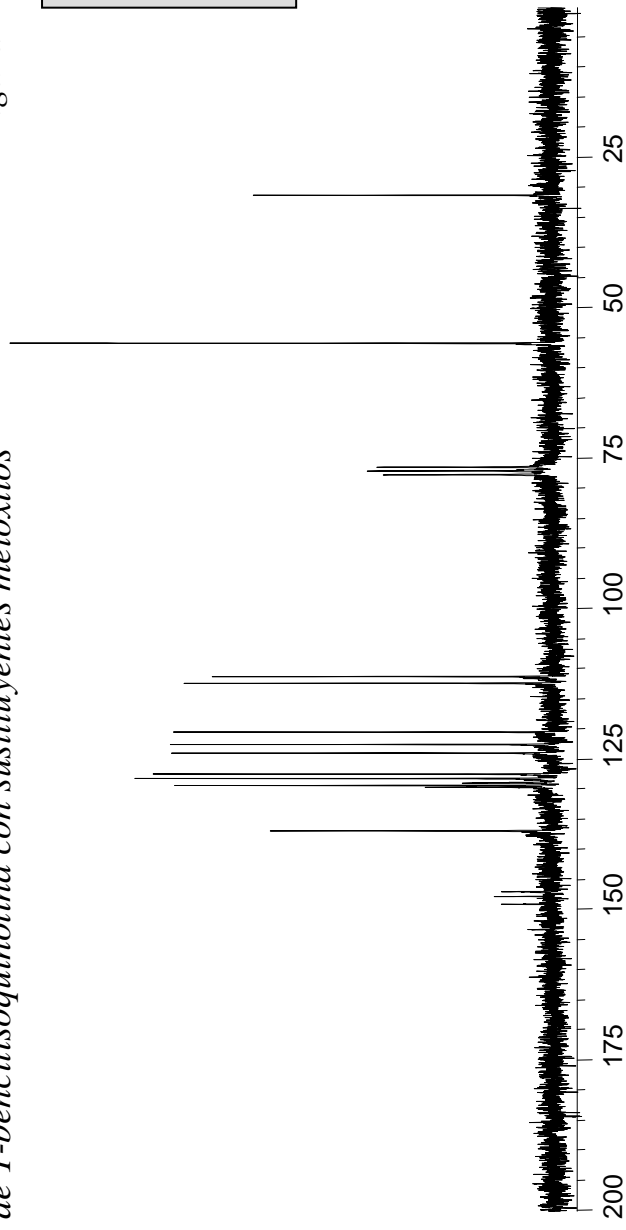


Figura 15. Espectros RMN de (45)

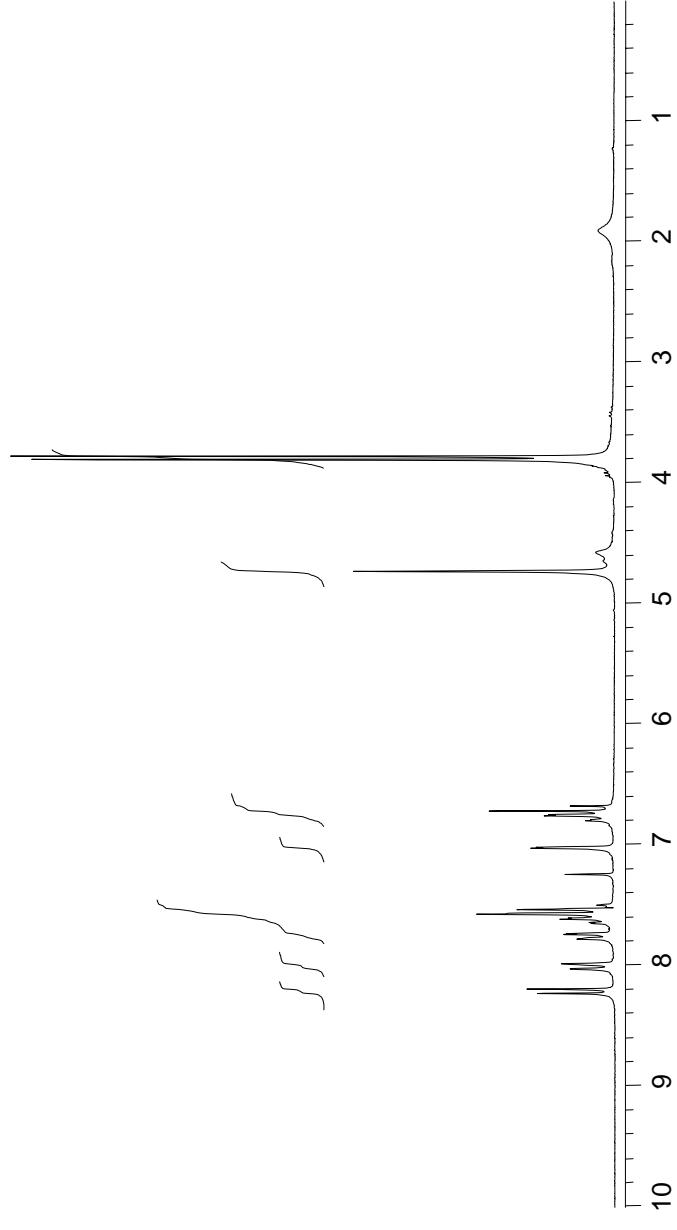


N-óxidos de 1-bencilisoquinolina con sustituyentes metoxilos

RMN-¹³C

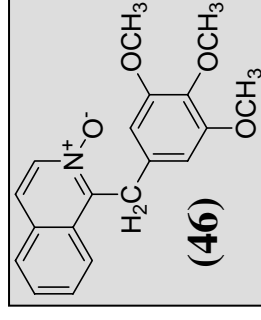


RMN-¹H

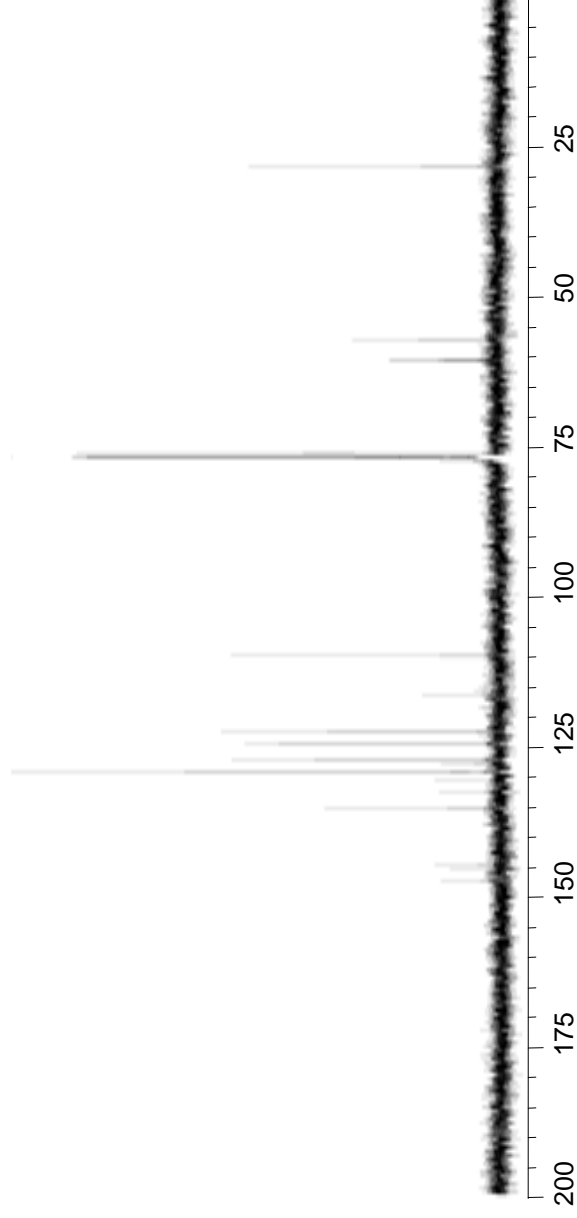


N-óxidos de 1-bencilisoquinolina con sustituyentes metoxilos

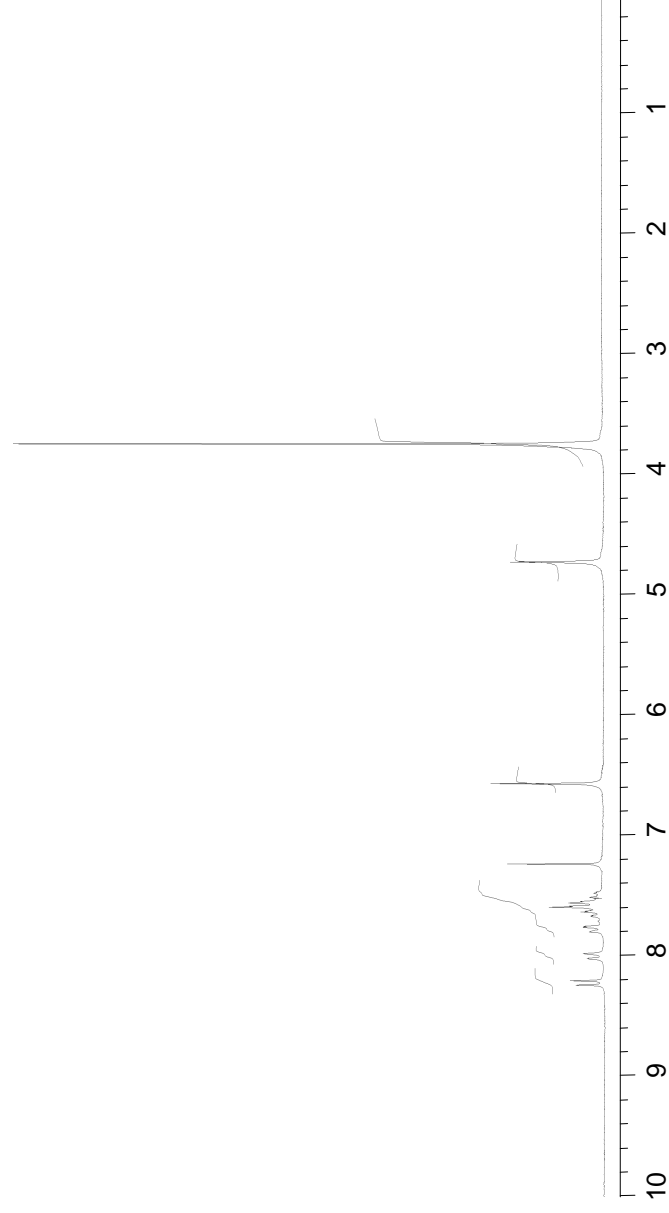
Figura 16. Espectros RMN de (46)



RMN-¹³C

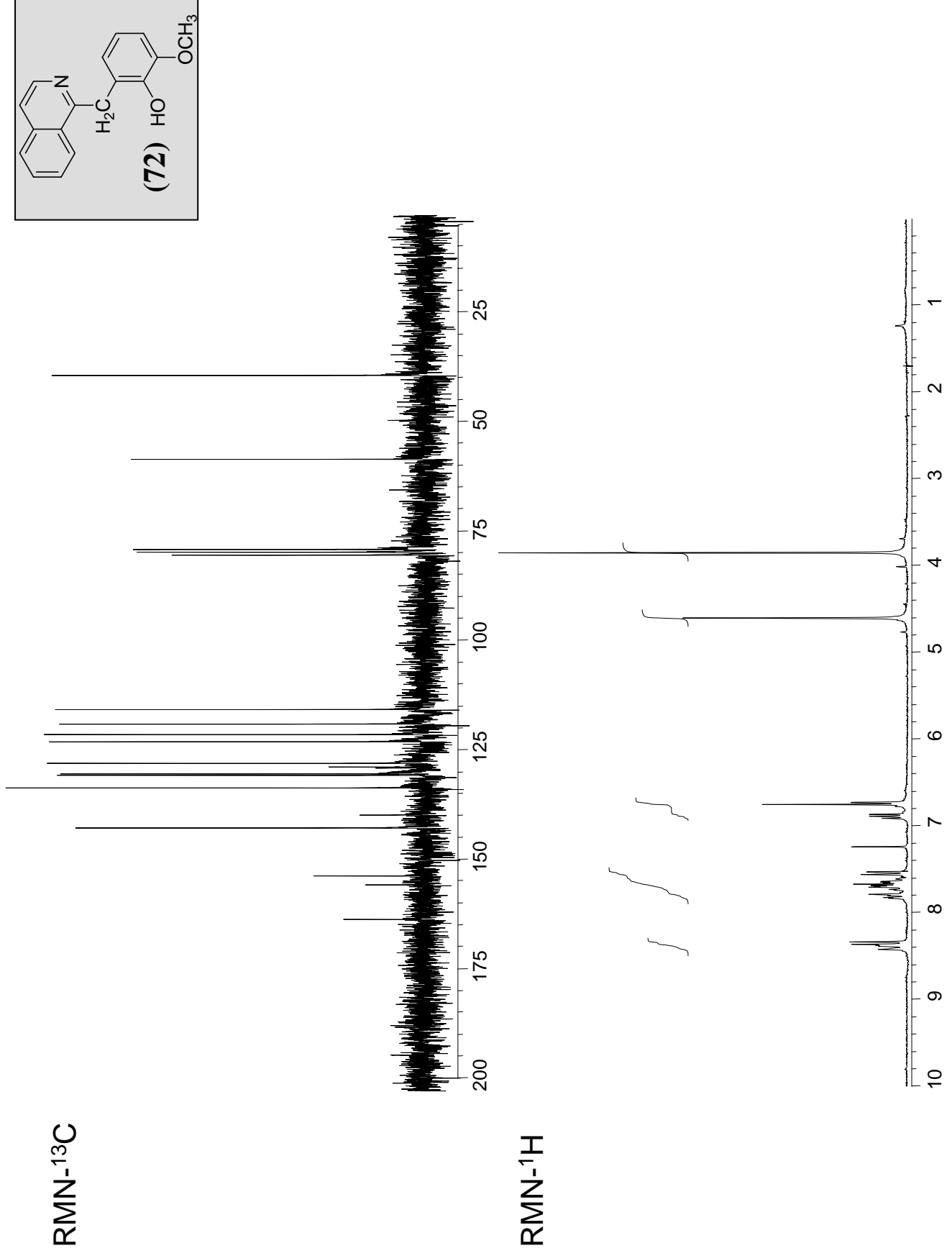


RMN-¹H



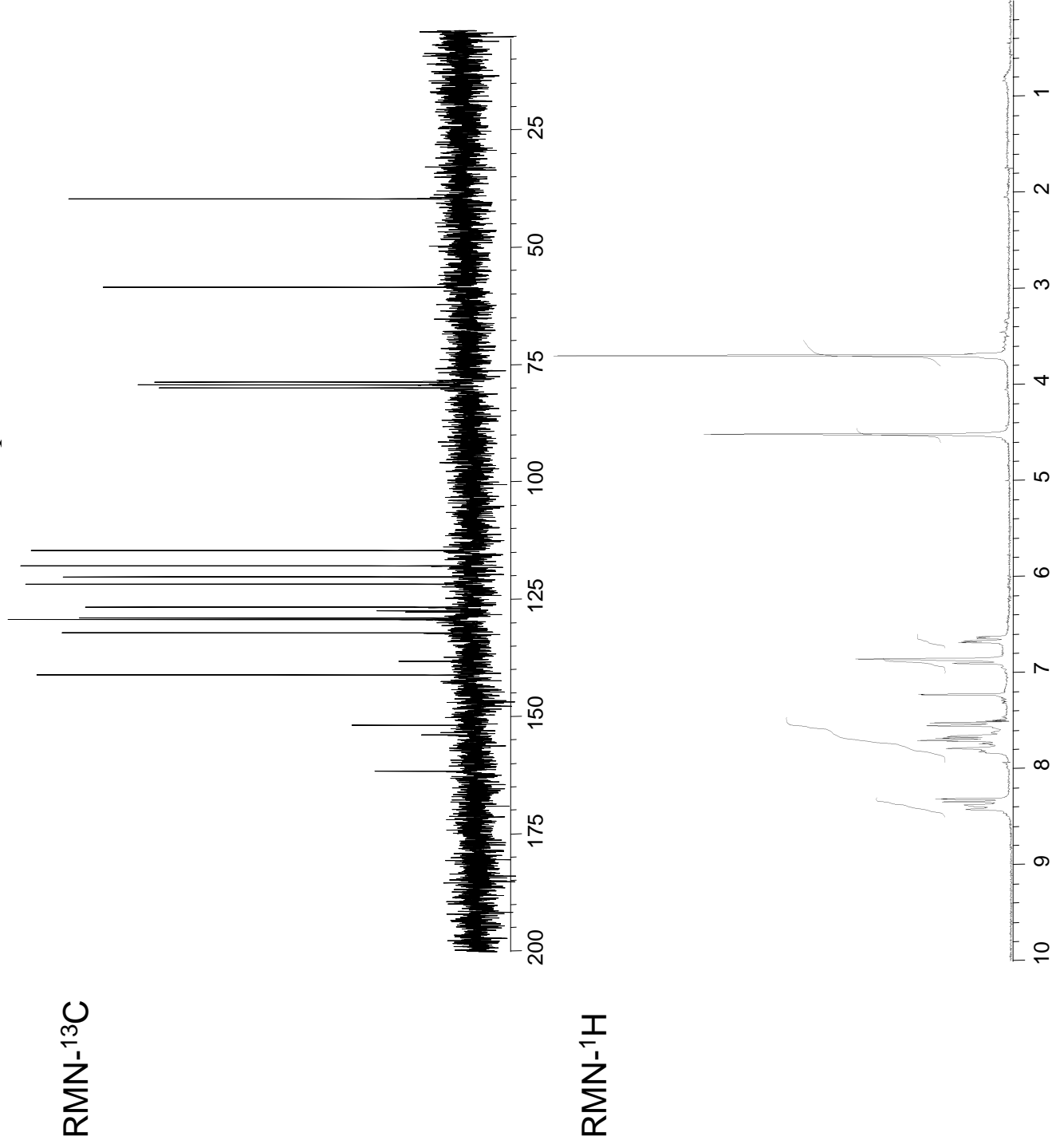
Productos de irradiación de N-óxidos de 1-bencilisoquinolina

Figura 17. Espectros RMN de (72)



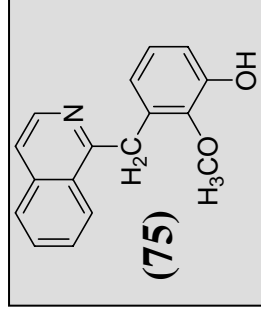
Productos de irradiación de N-óxidos de 1-bencilisoquinolina

Figura 18. Espectros RMN de (73)

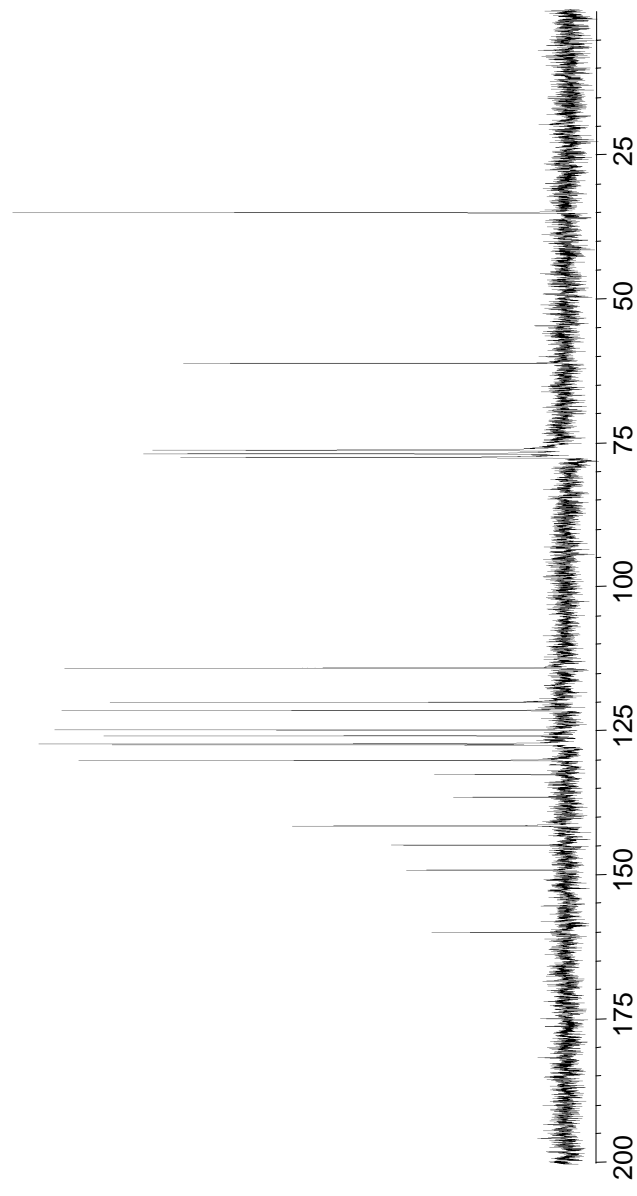


Productos de irradiación de N-óxidos de 1-bencilisoquinolina

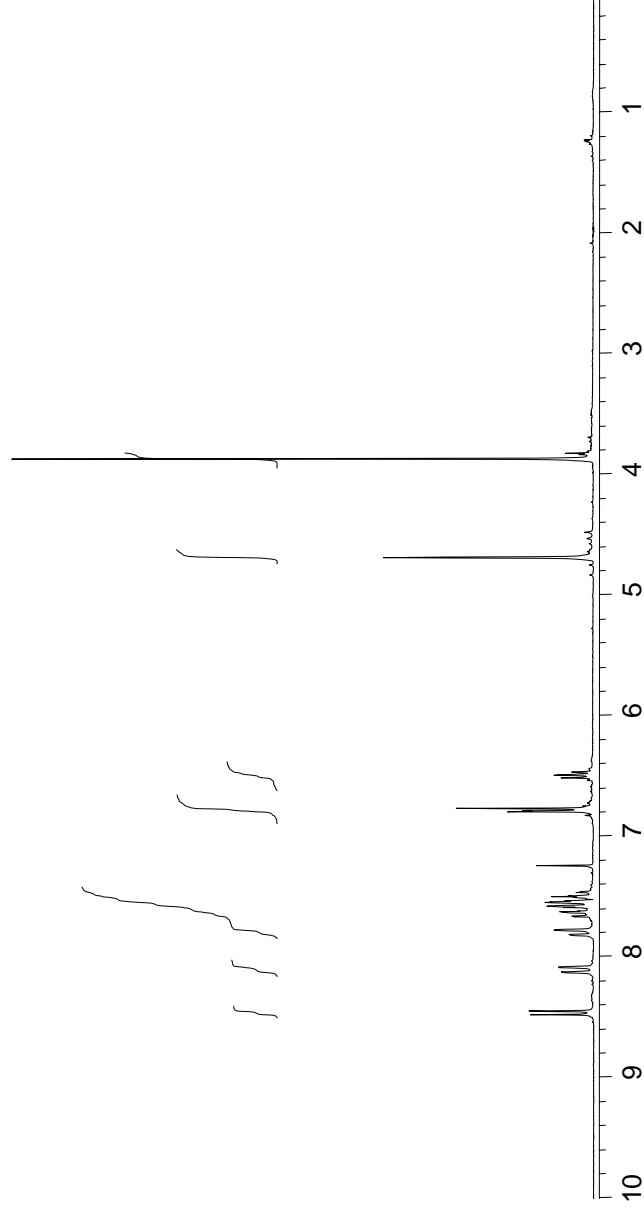
Figura 19. Espectros RMN de (75)

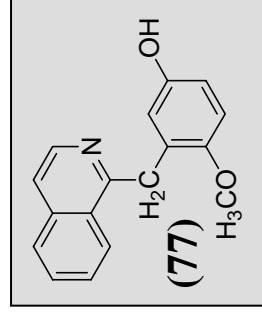


RMN-¹³C

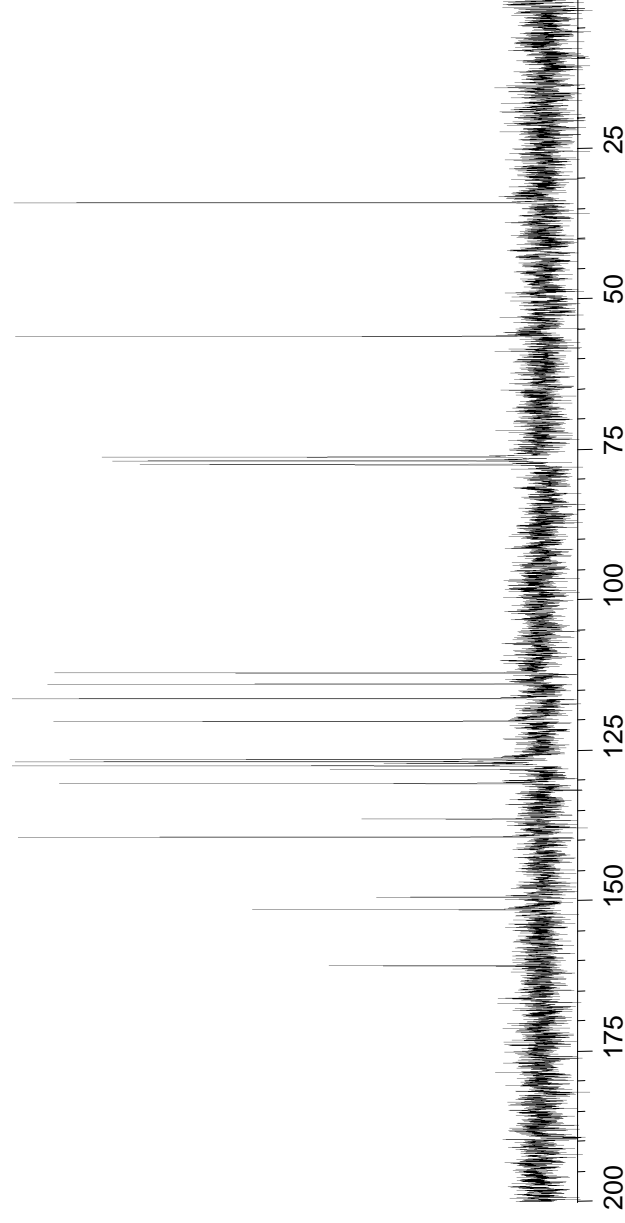


RMN-¹H





RMN-¹³C



RMN-¹H

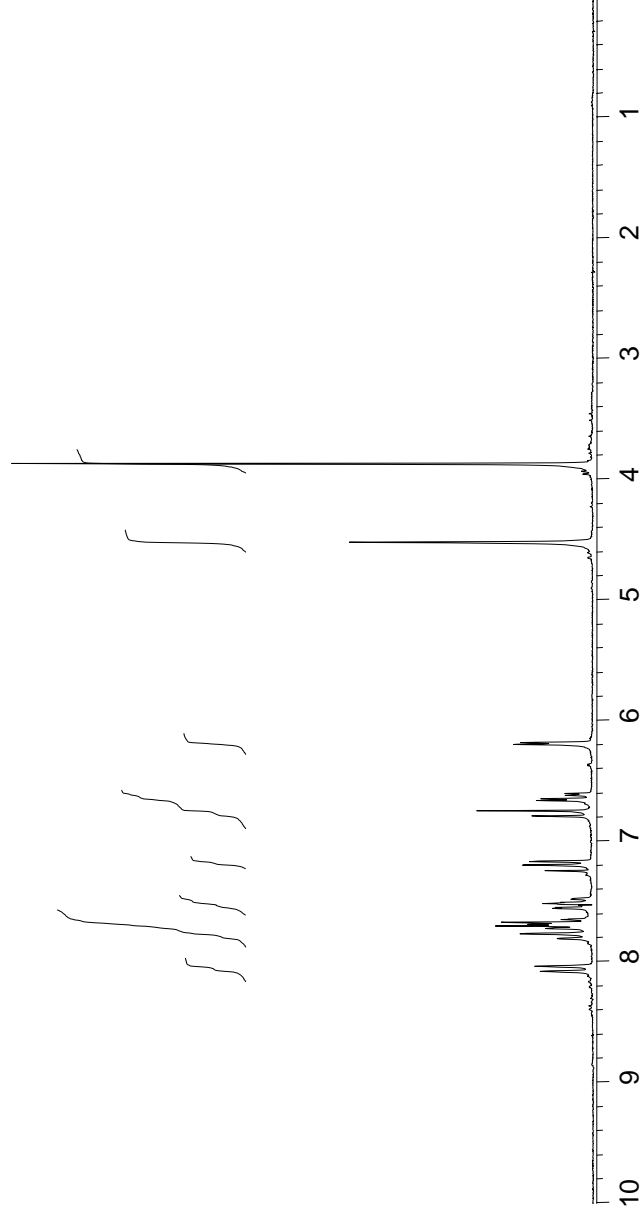
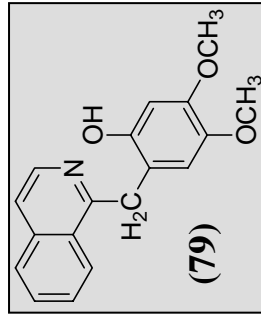
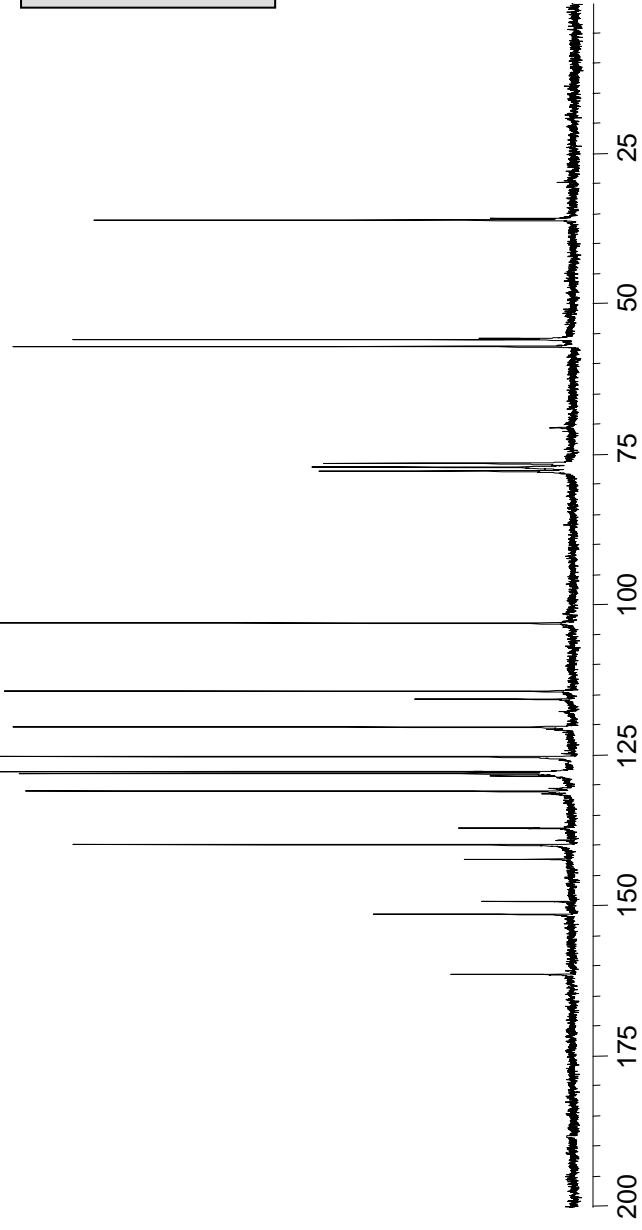


Figura 21. Espectros RMN de (79)

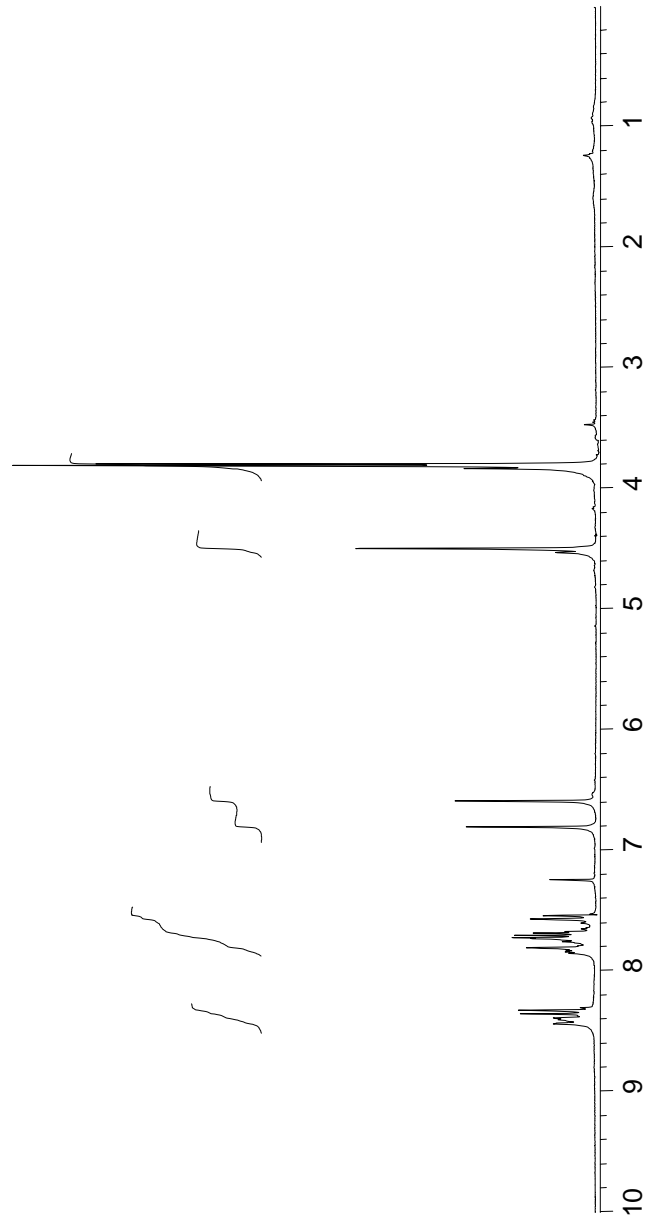
Productos de irradiación de N-óxidos de 1-bencilisoquinolina

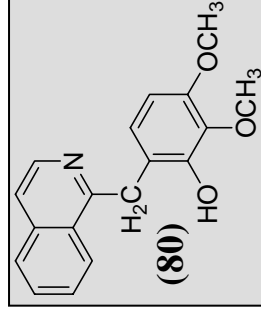


RMN-¹³C

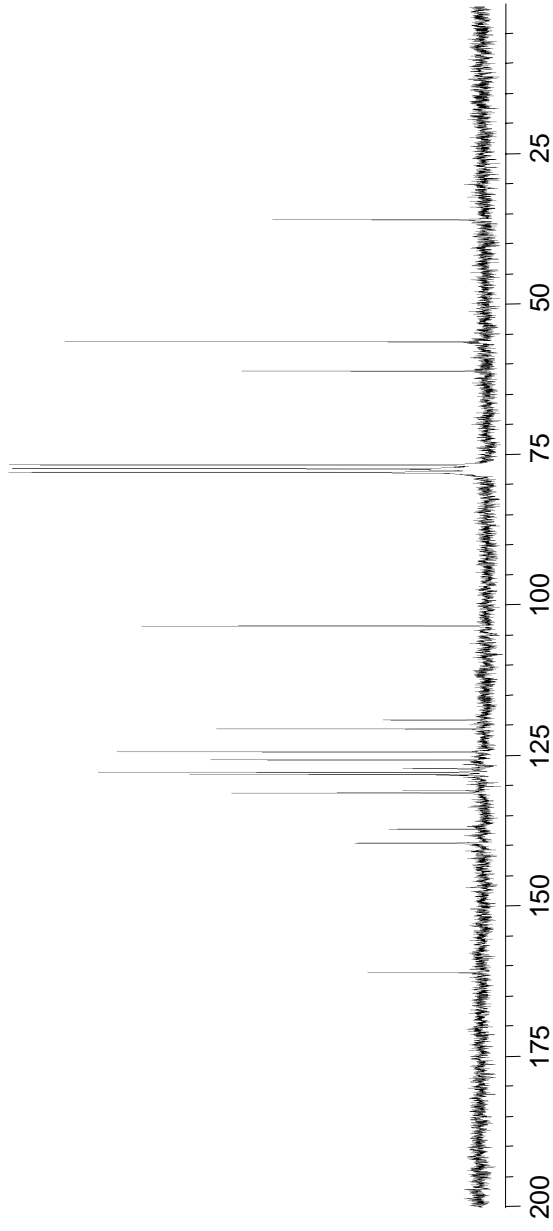


RMN-¹H





RMN-¹³C



RMN-¹H

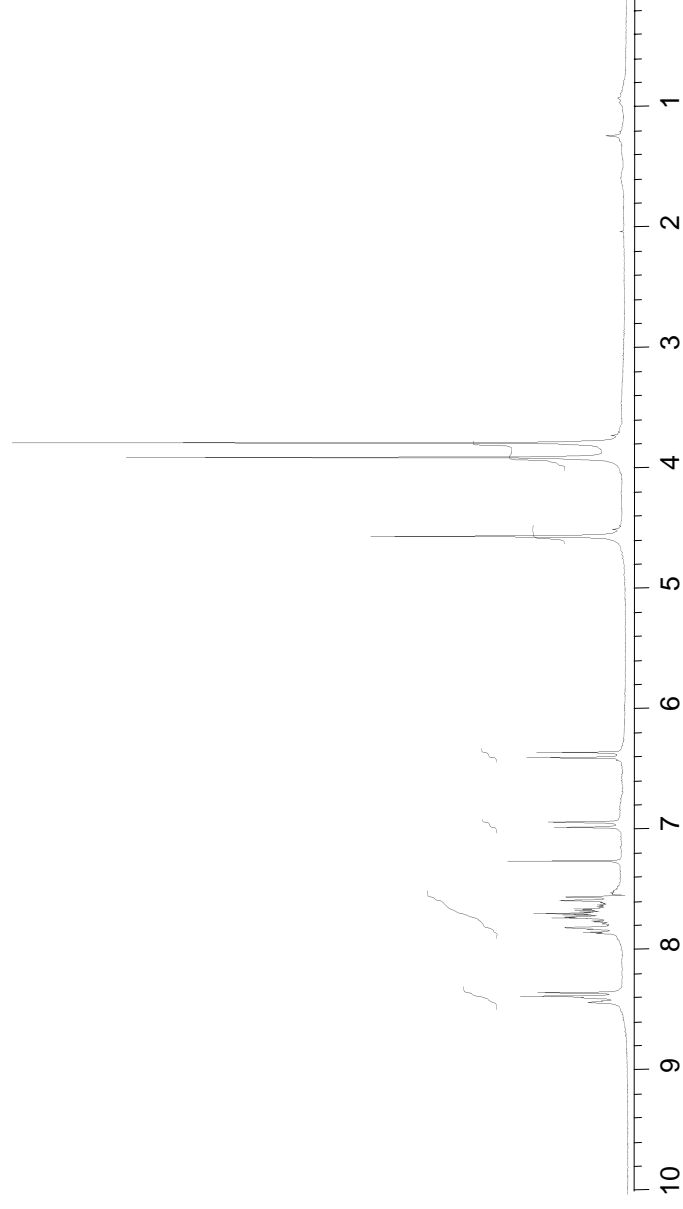
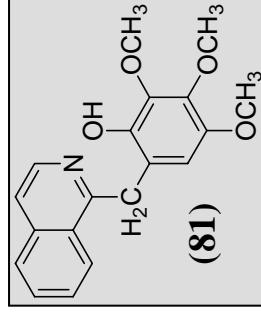
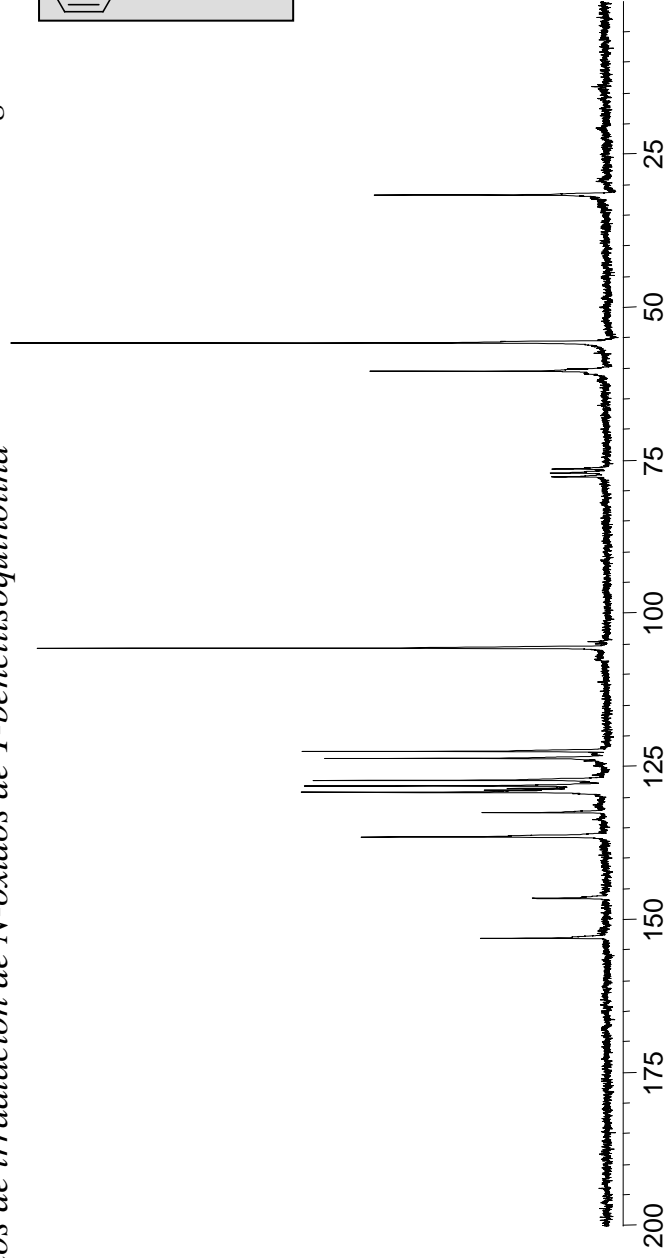


Figura 23. Espectros RMN de (81)

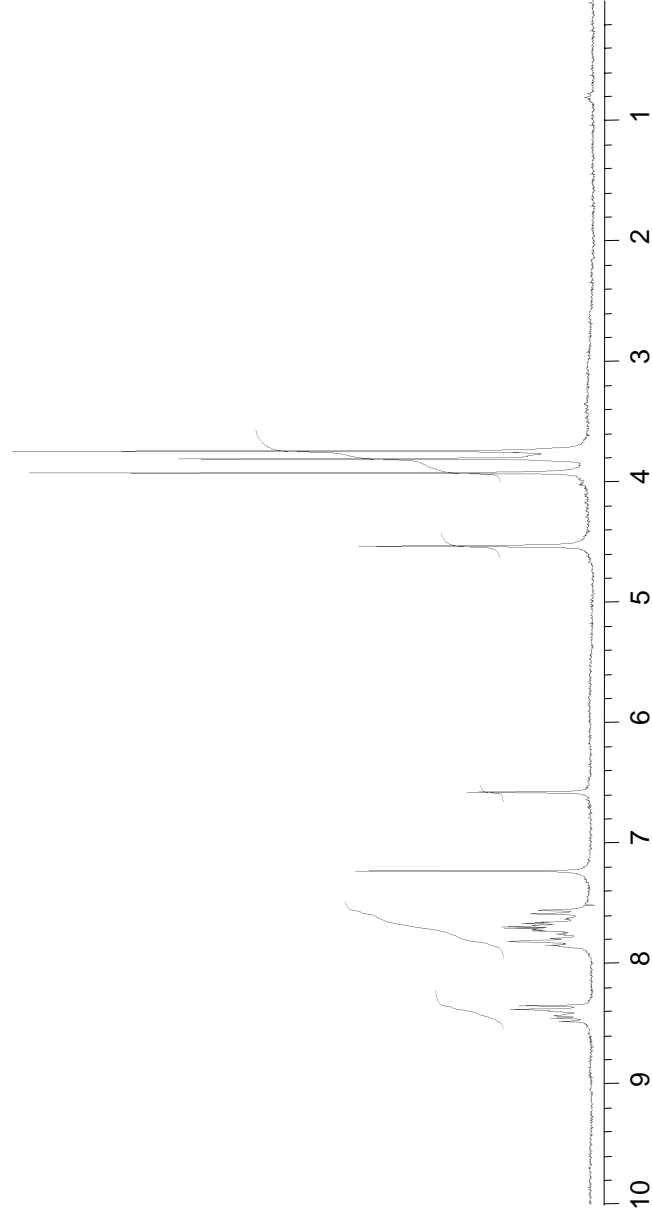
Productos de irradiación de N-óxidos de 1-bencilisoquinolina



RMN-¹³C

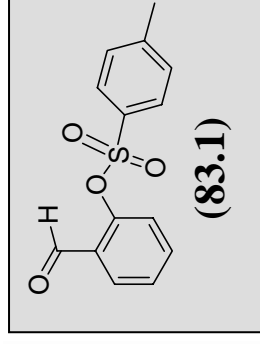


RMN-¹H

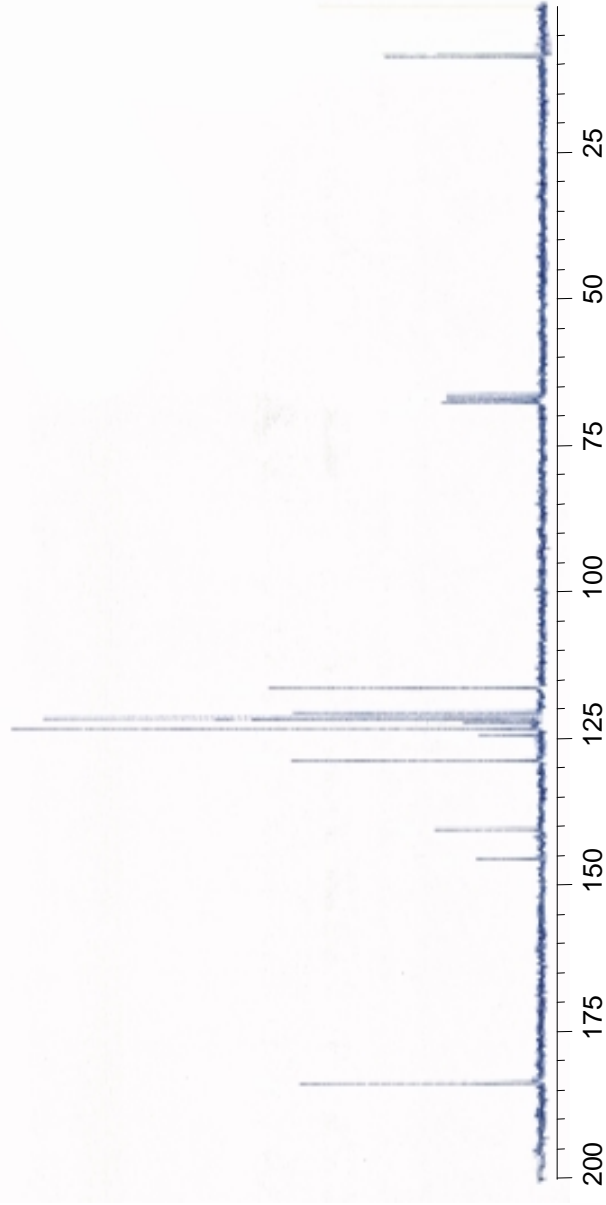


Síntesis de (83)

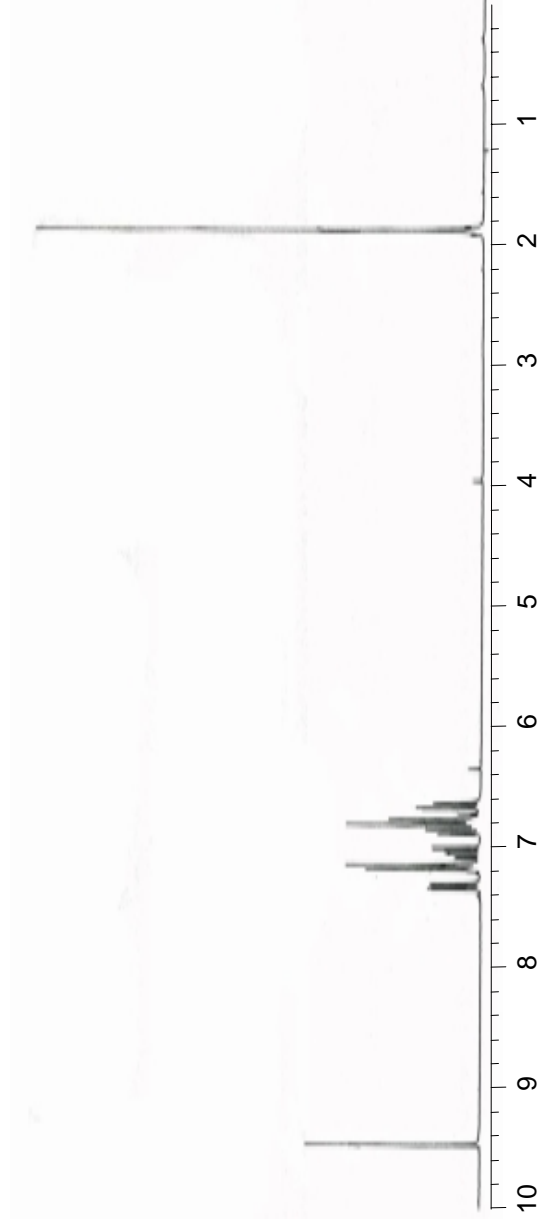
Figura 24. Espectros RMN de (83.1)



RMN-¹³C

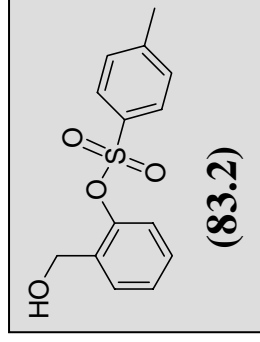


RMN-¹H

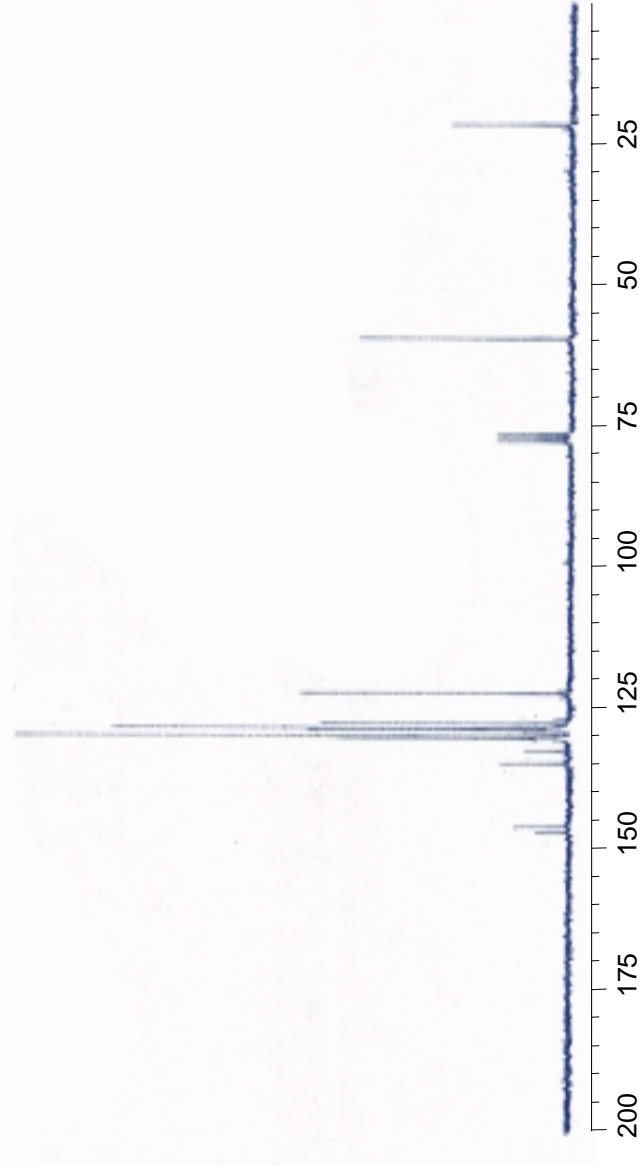


Síntesis de (83)

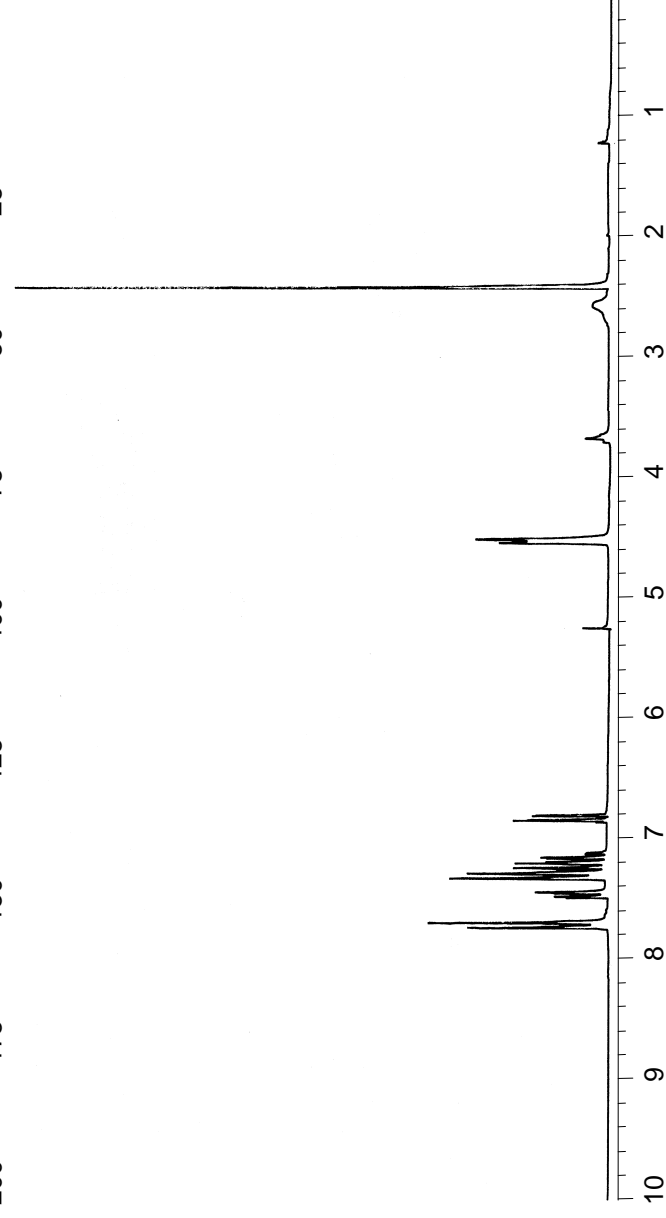
Figura 25. Espectros RMN de (83.2)



RMN-¹³C



RMN-¹H



Síntesis de (83)

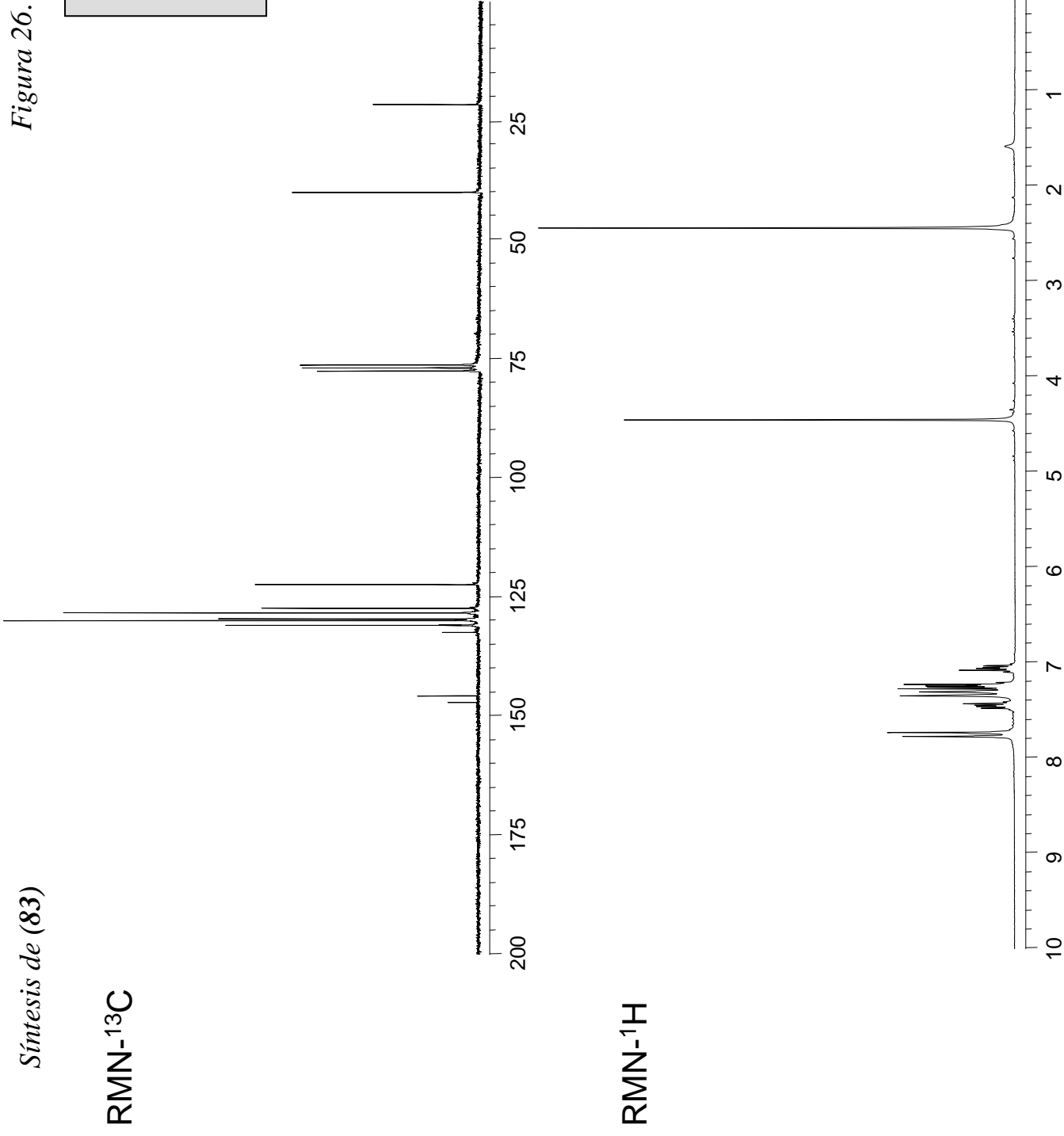
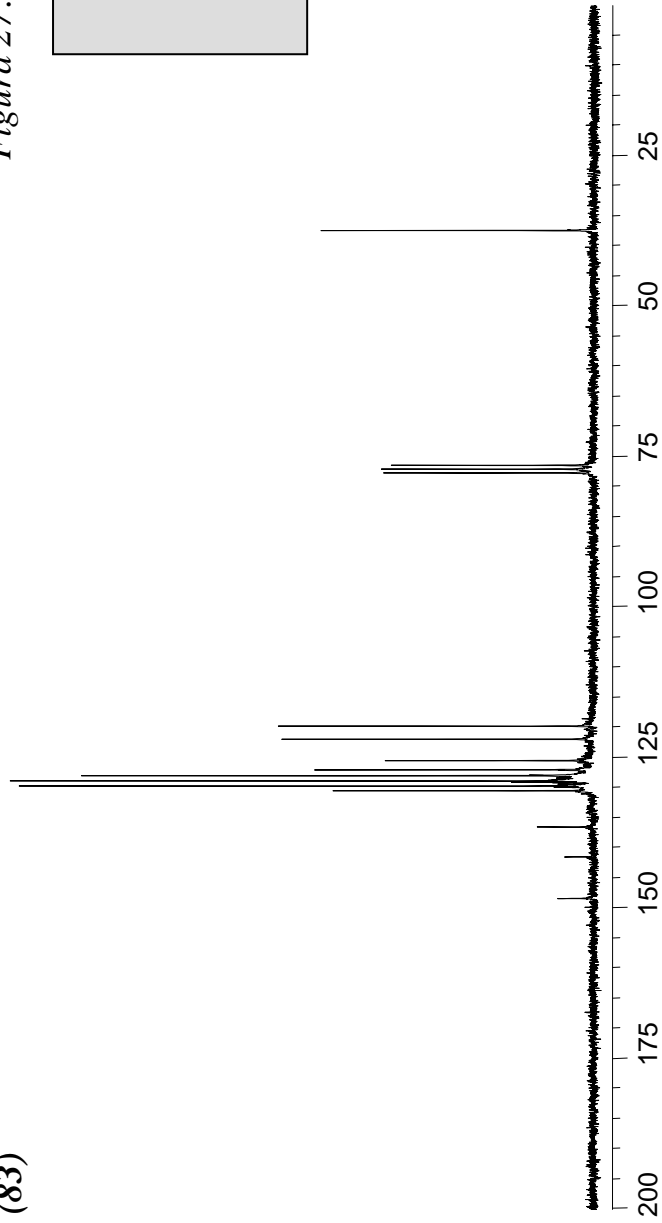


Figura 26. Espectros RMN de (83.3)

Síntesis de (83)

RMN-¹³C



RMN-¹H

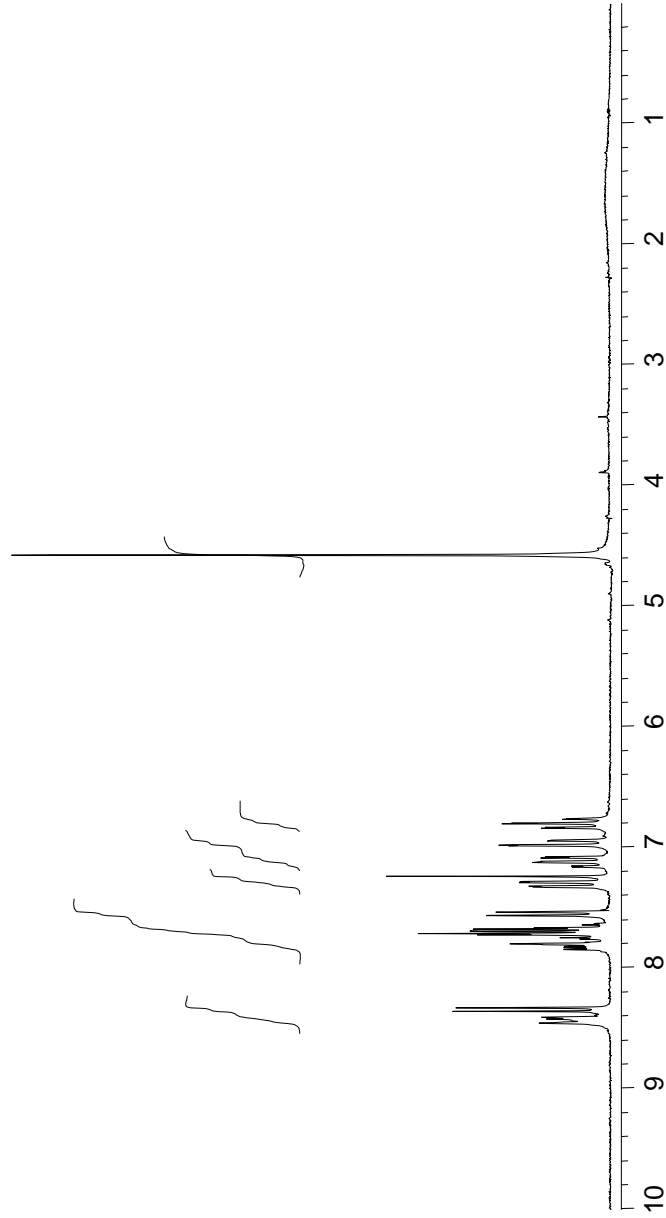
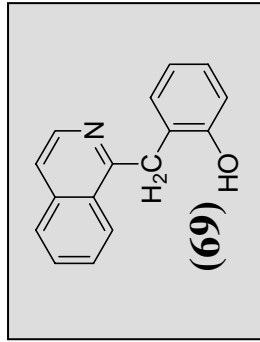
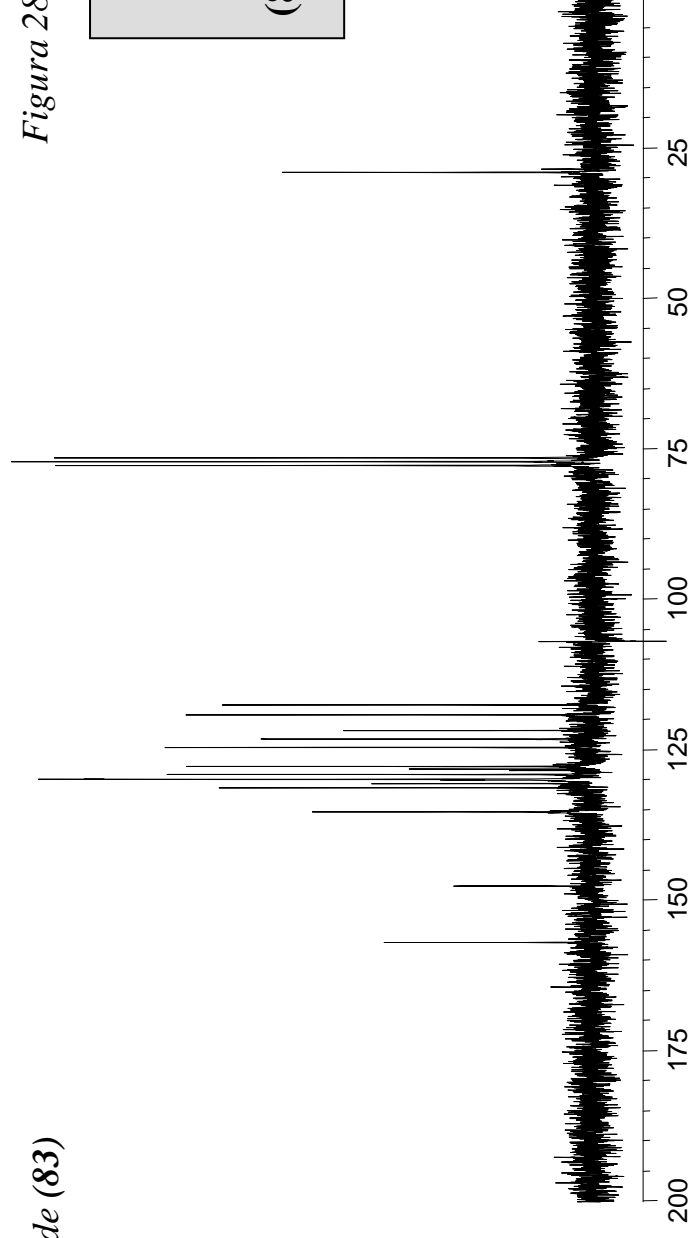


Figura 27. Espectros RMN de (69)



Síntesis de (83)

RMN-¹³C



RMN-¹H

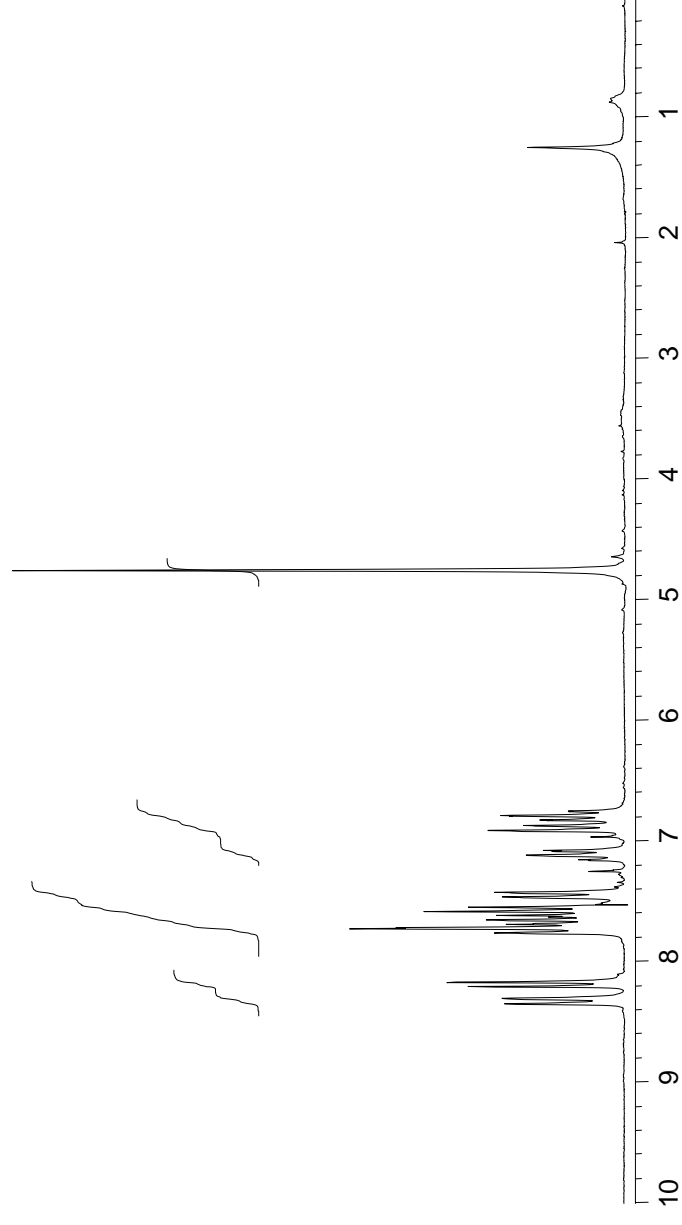
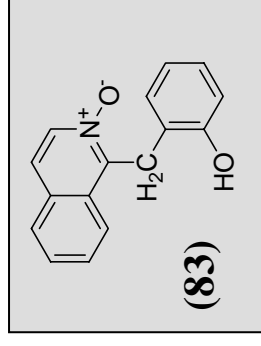
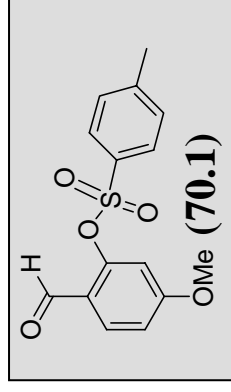


Figura 28. Espectros RMN de (83)

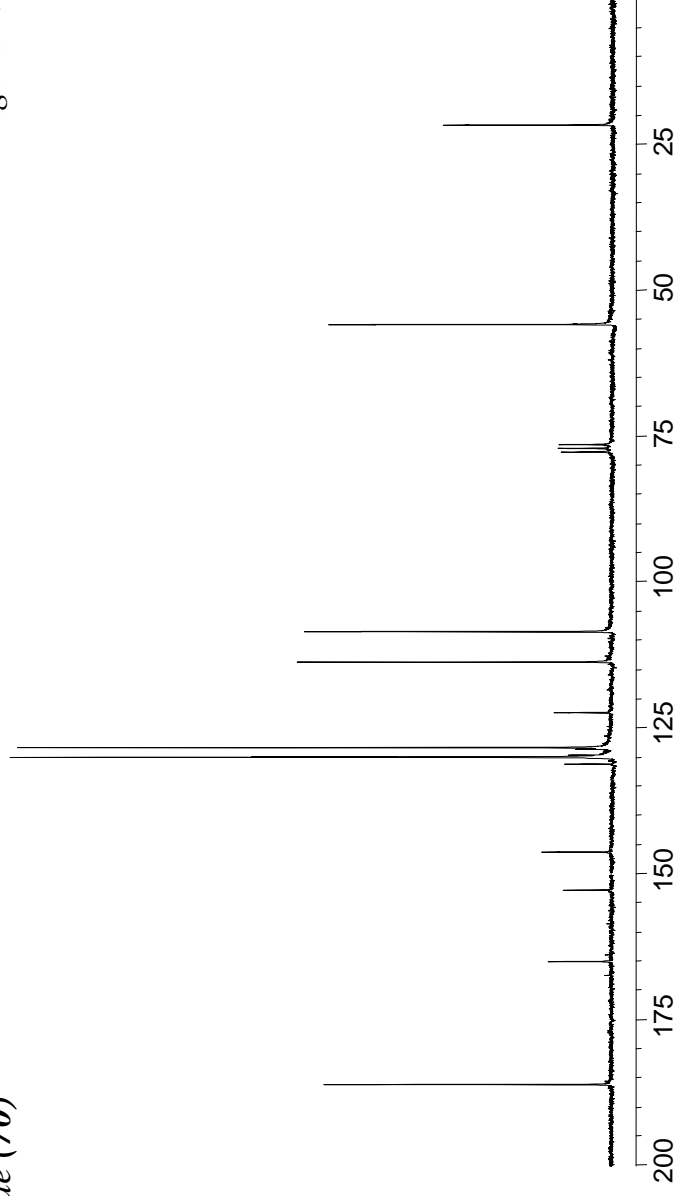


Síntesis de (70)

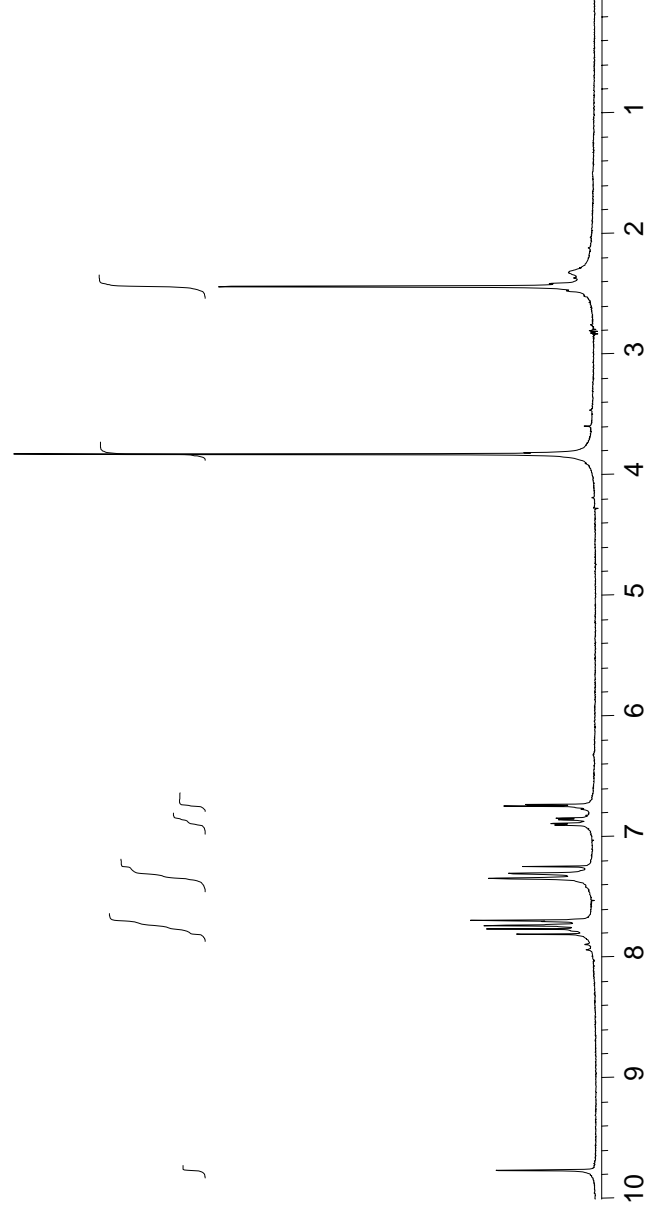
Figura 29. Espectros RMN de (70.1)



RMN-¹³C

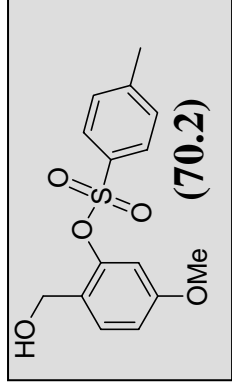


RMN-¹H

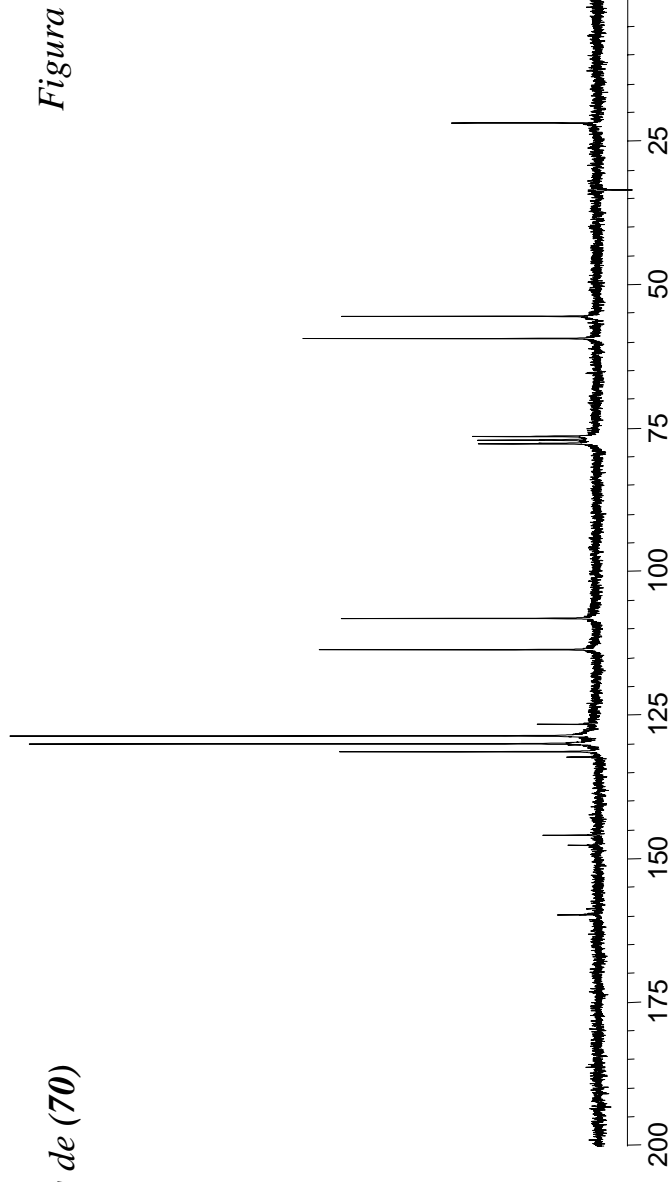


Síntesis de (70)

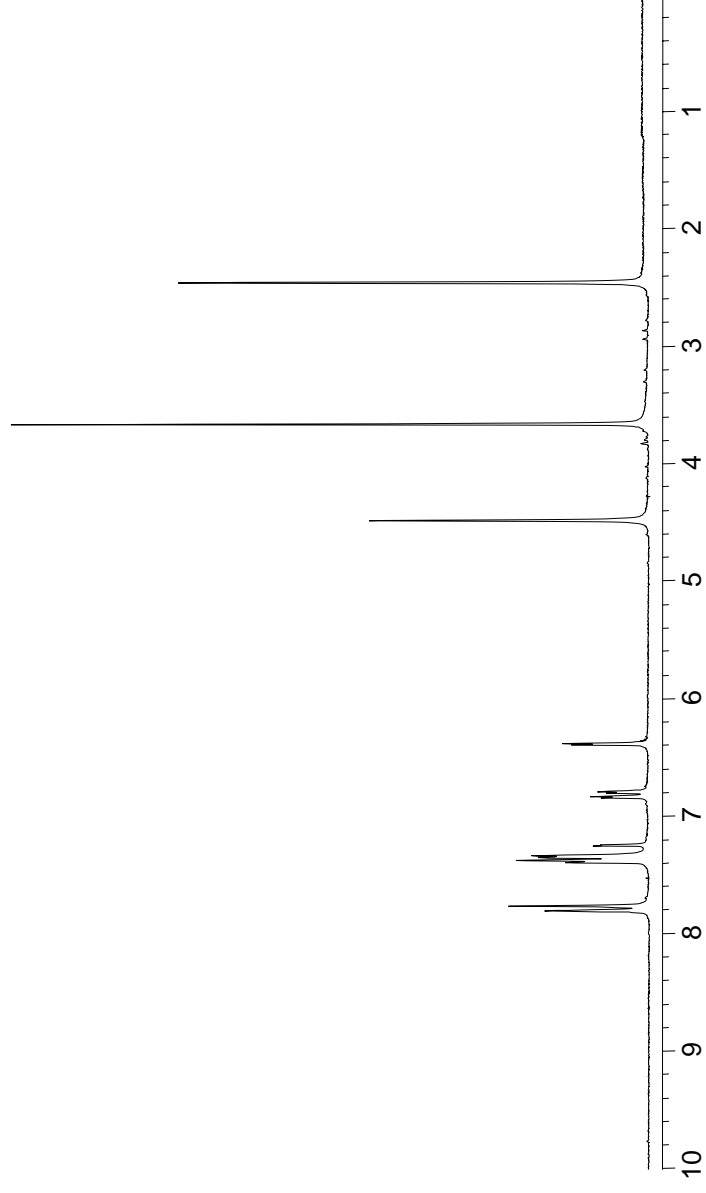
Figura 30. Espectros RMN de (70.2)



RMN-¹³C

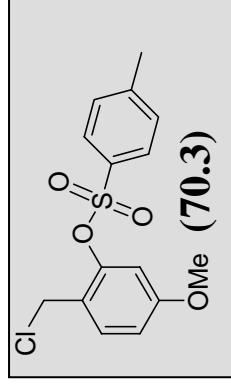


RMN-¹H

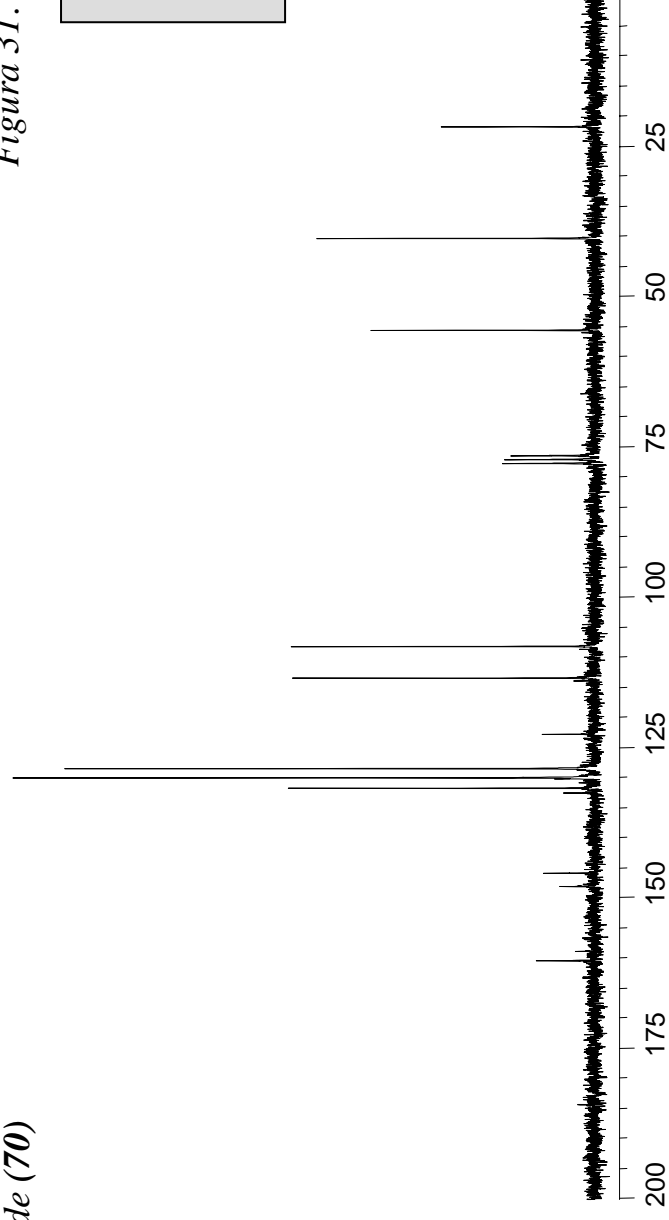


Síntesis de (70)

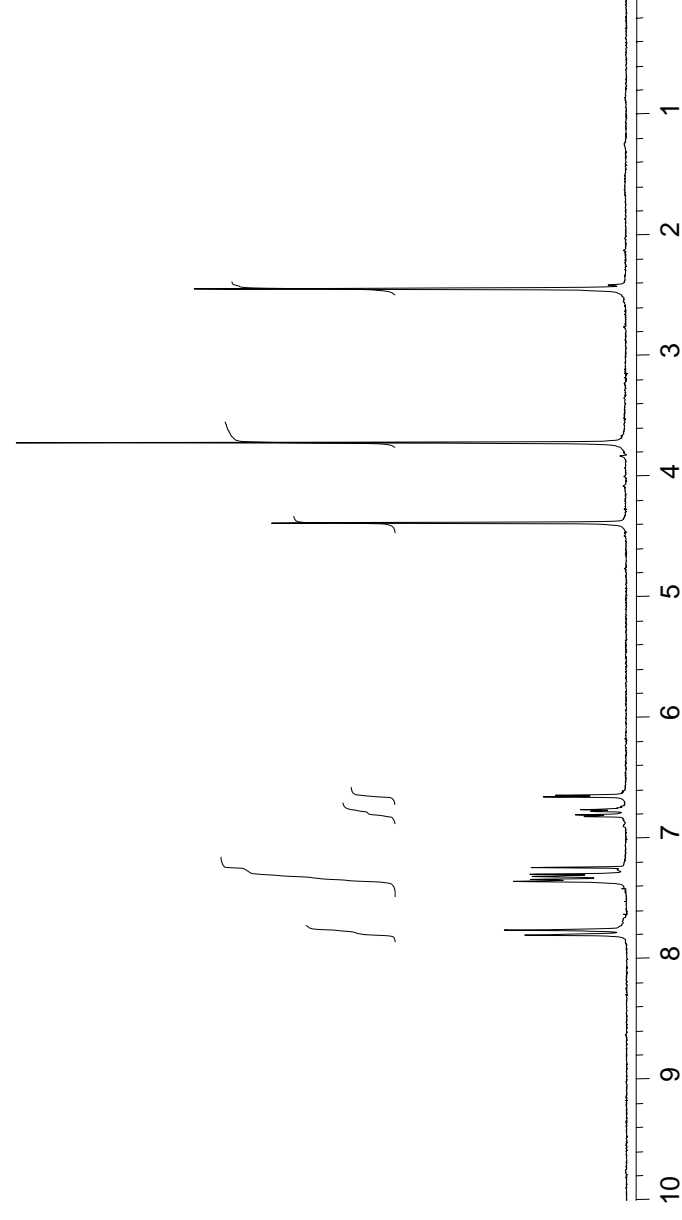
Figura 31. Espectros RMN de (70.3)



RMN-¹³C

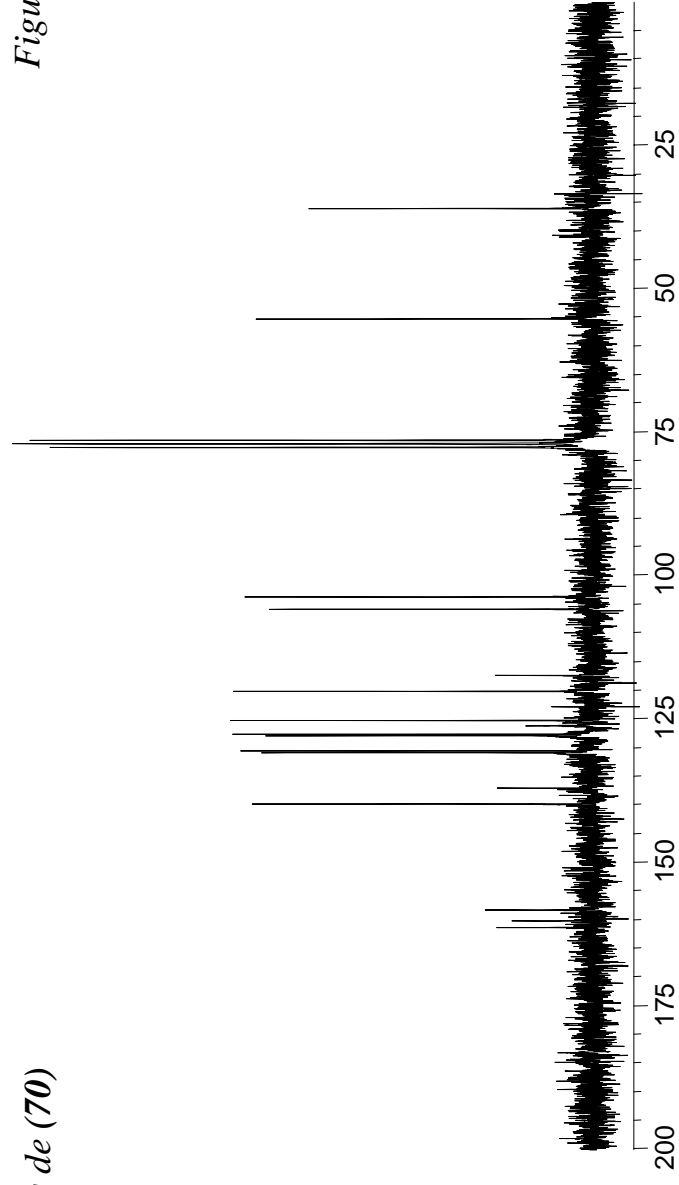


RMN-¹H



Síntesis de (70)

RMN-¹³C



RMN-¹H

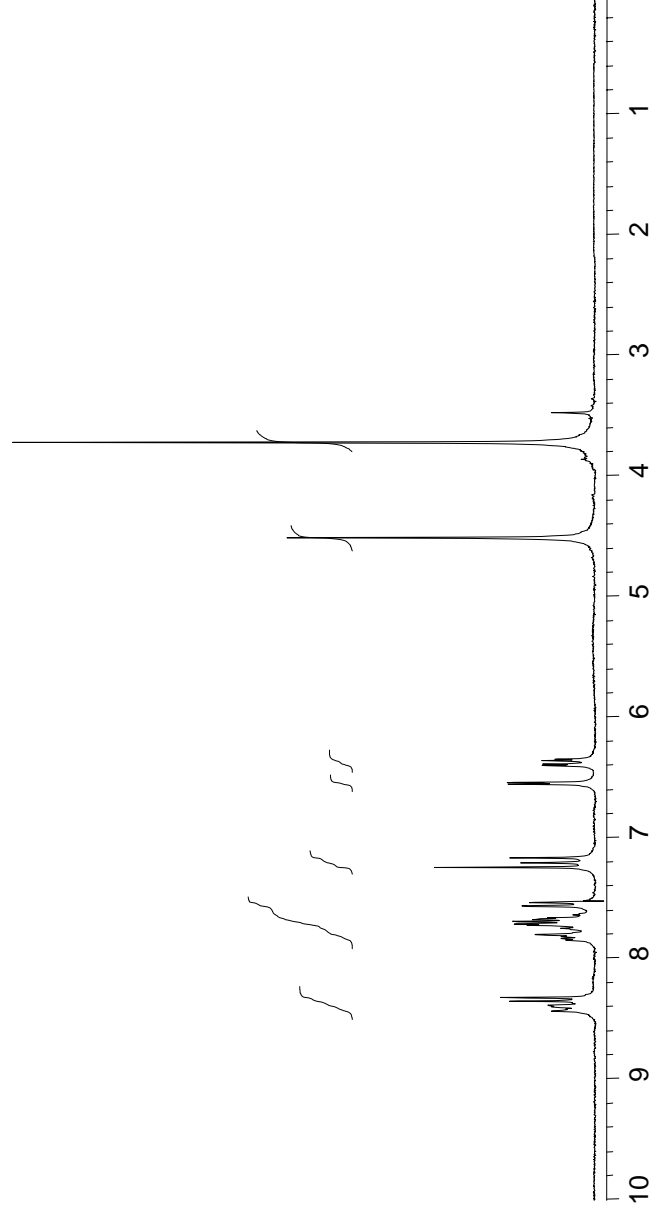
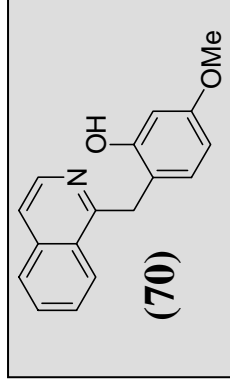
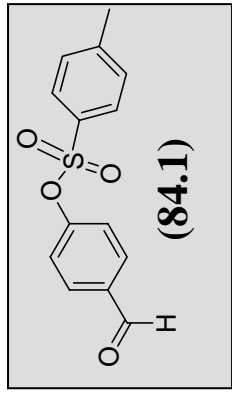


Figura 32. Espectros RMN de (70)

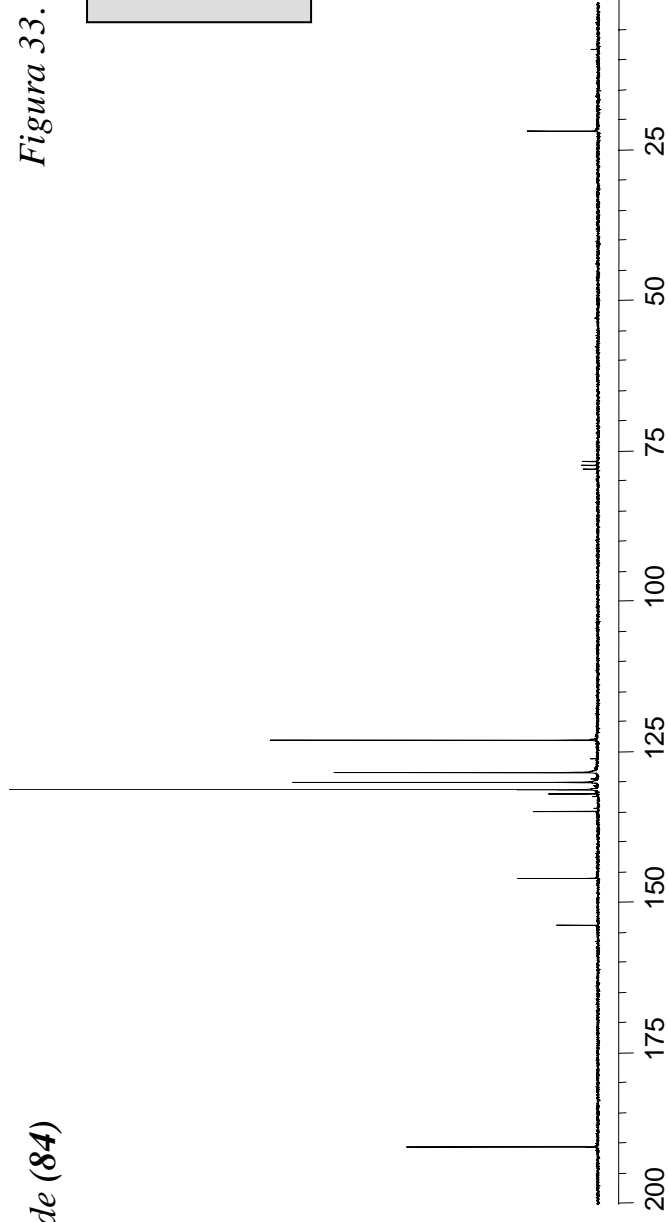


Síntesis de (84)

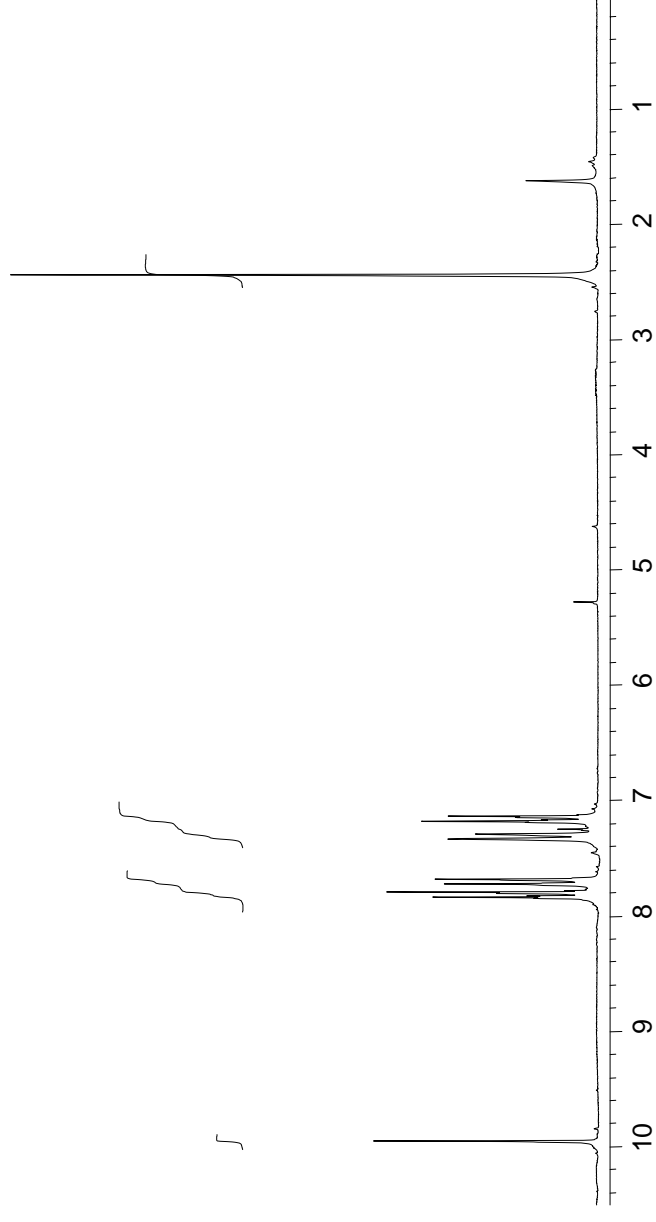
Figura 33. Espectros RMN de (84.1)



RMN-¹³C

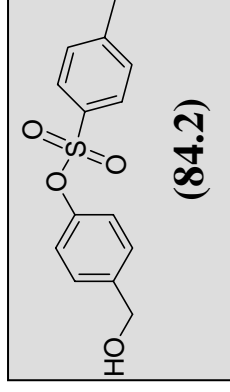


RMN-¹H

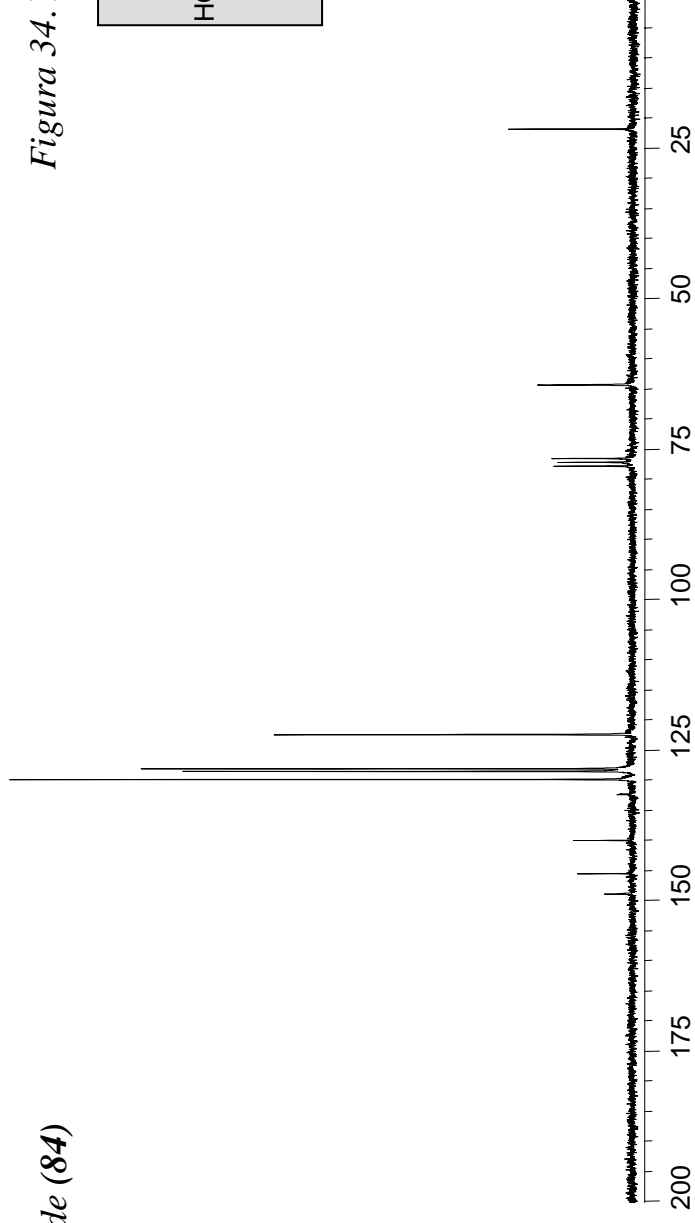


Síntesis de (84)

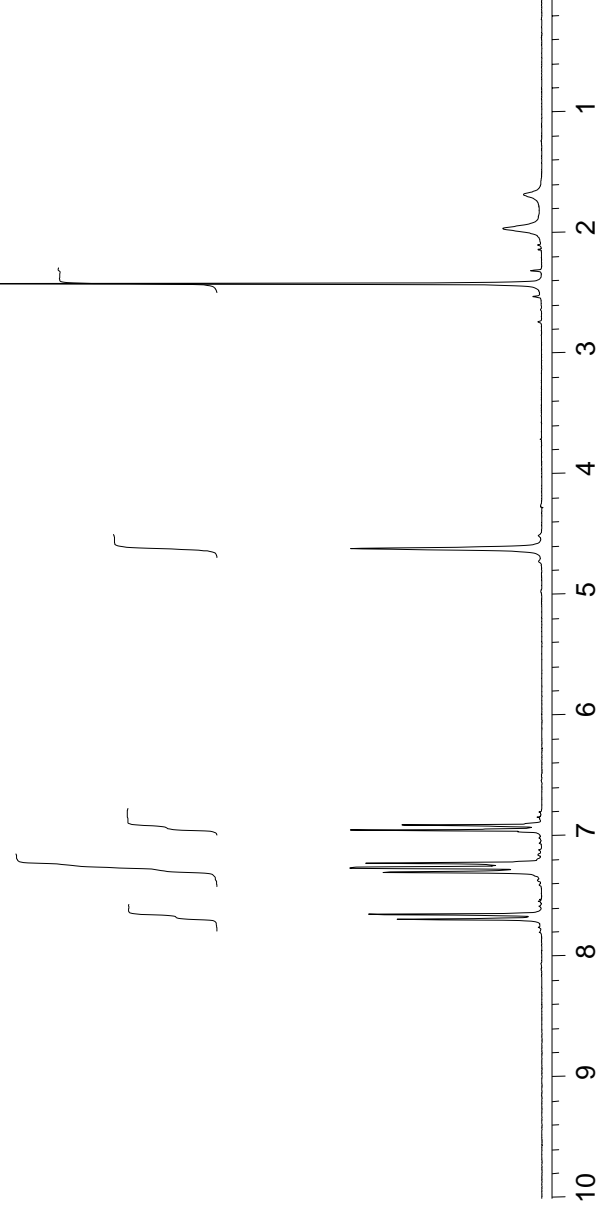
Figura 34. Espectros RMN de (84.1)



RMN-¹³C

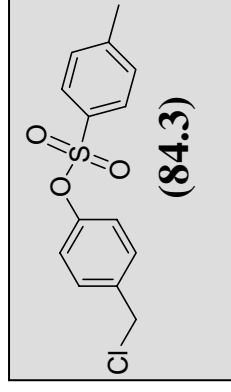


RMN-¹H

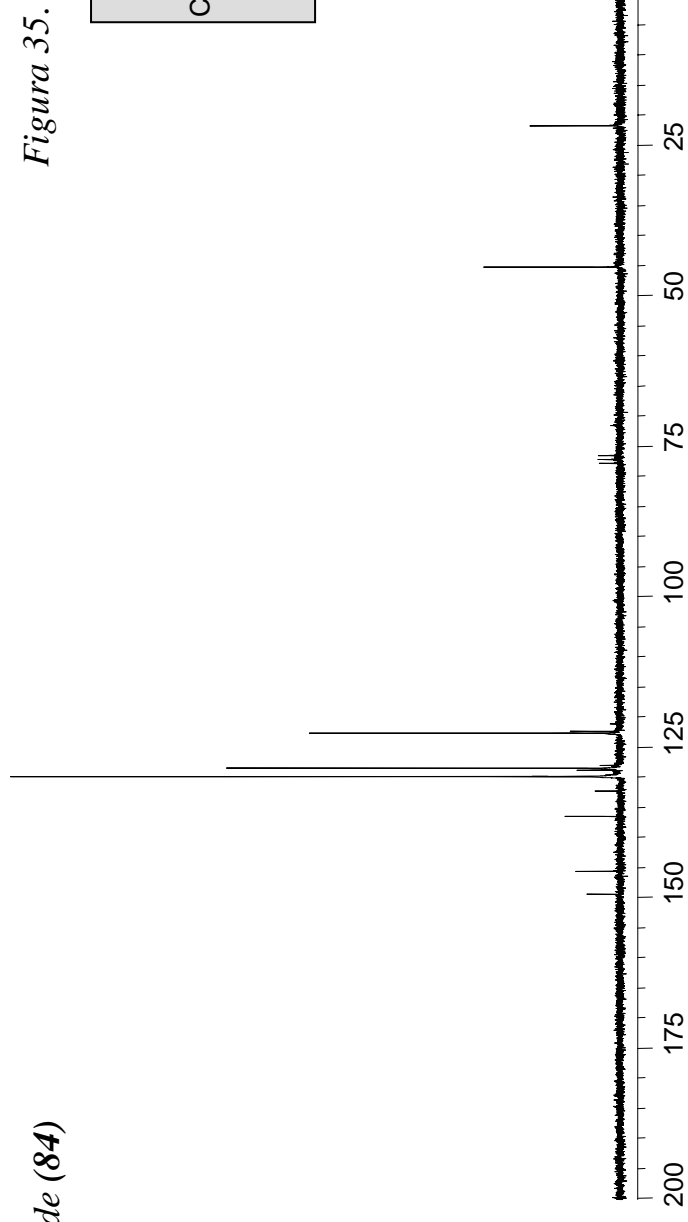


Síntesis de (84)

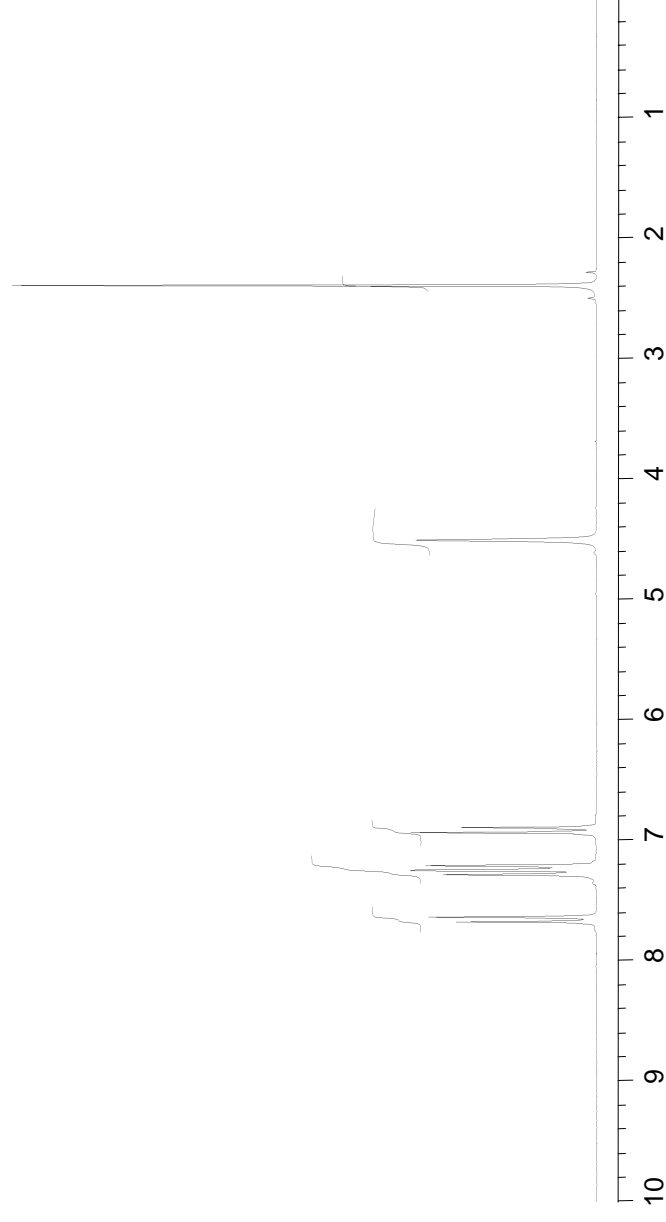
Figura 35. Espectros RMN de (84.1)



RMN-¹³C

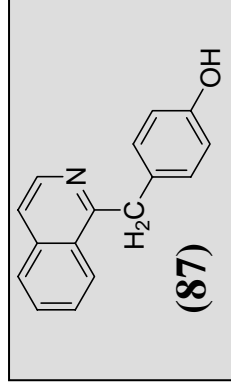


RMN-¹H

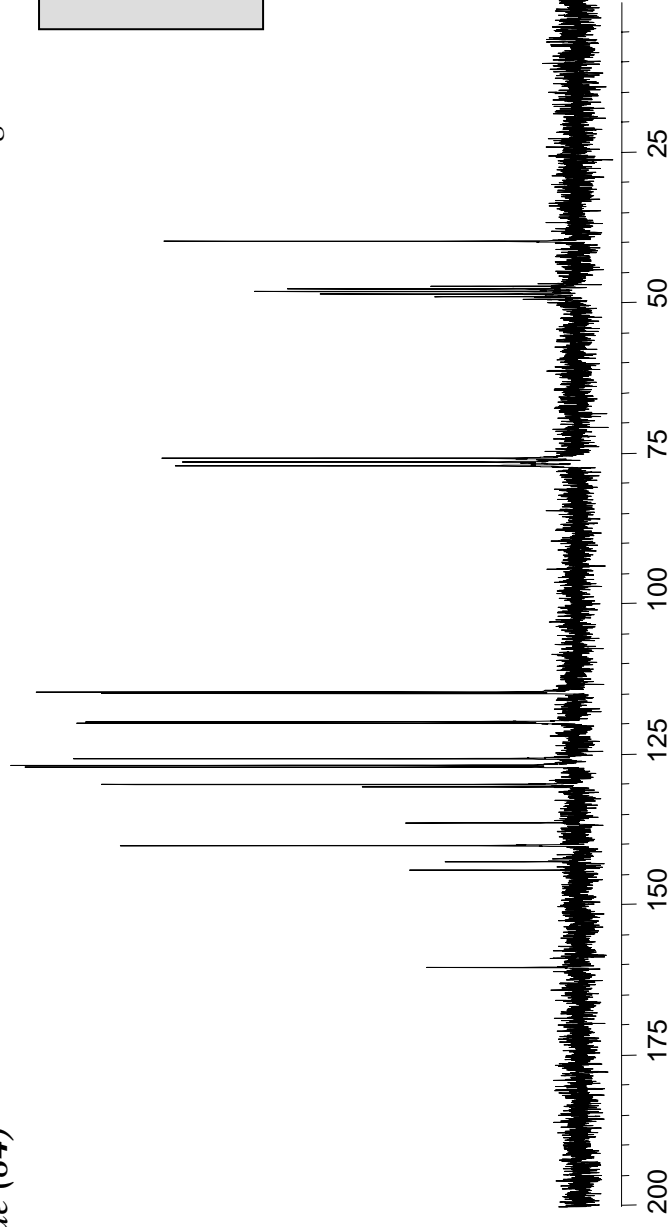


Síntesis de (84)

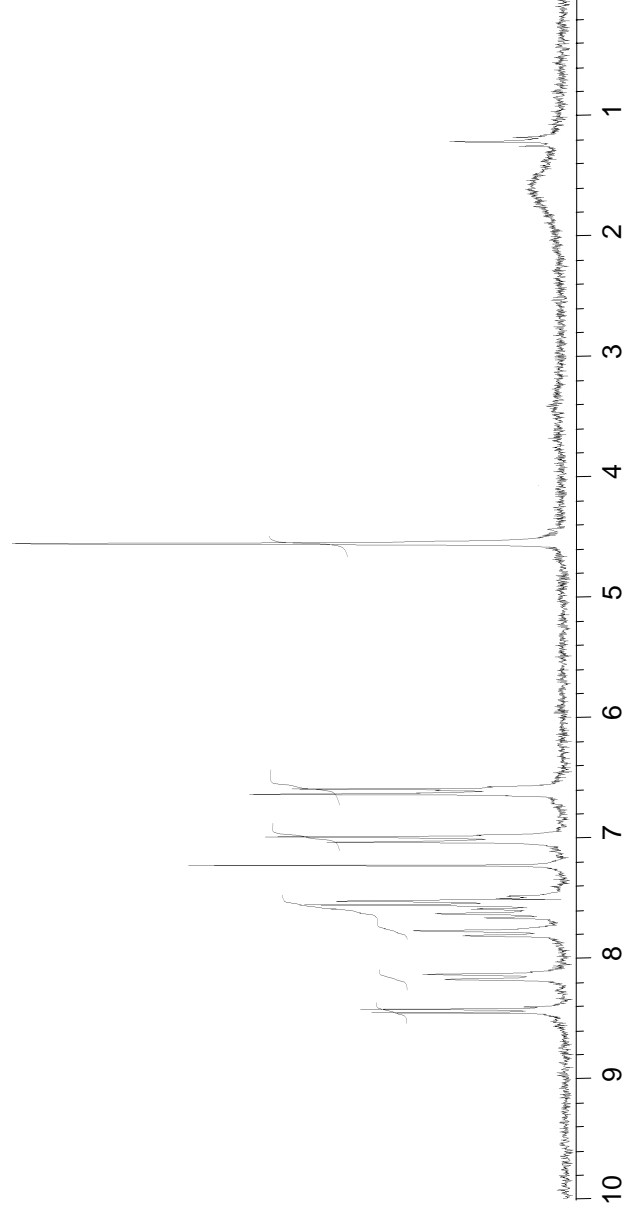
Figura 36. Espectros RMN de (87)



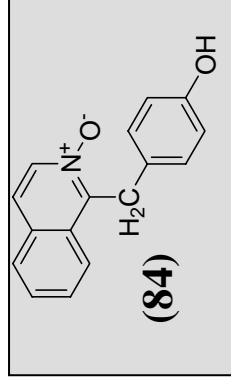
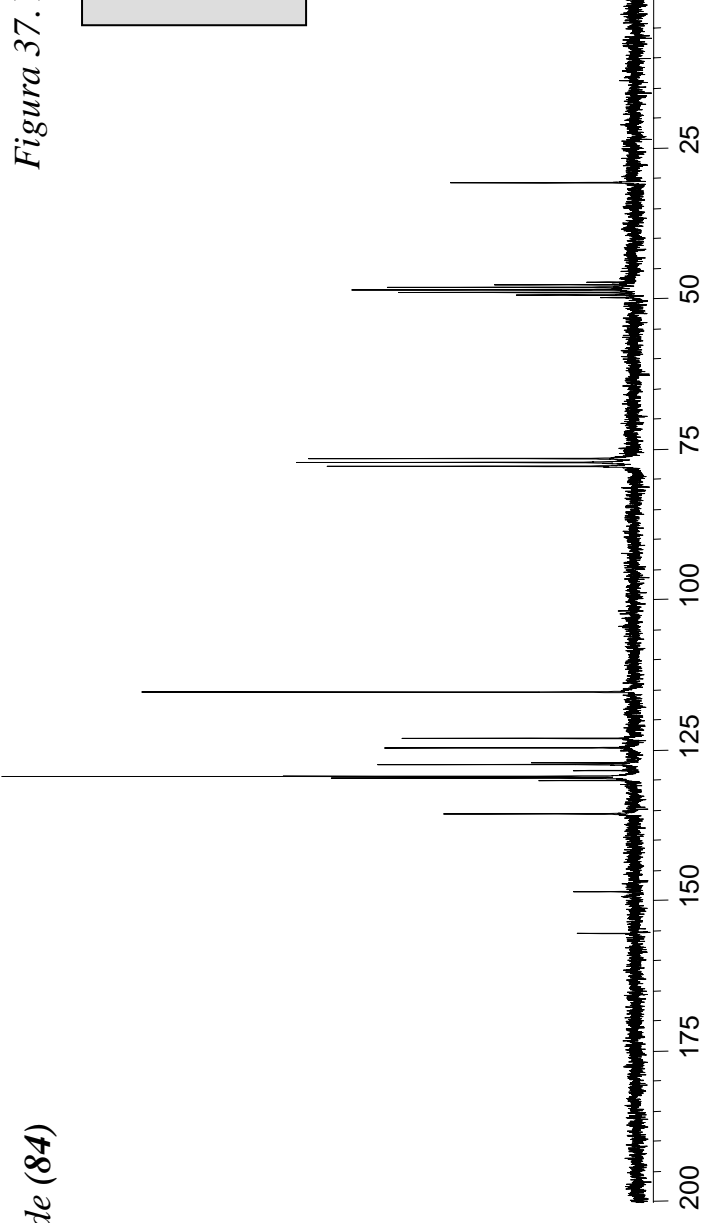
RMN-¹³C



RMN-¹H



Síntesis de (84)



RMN-¹H

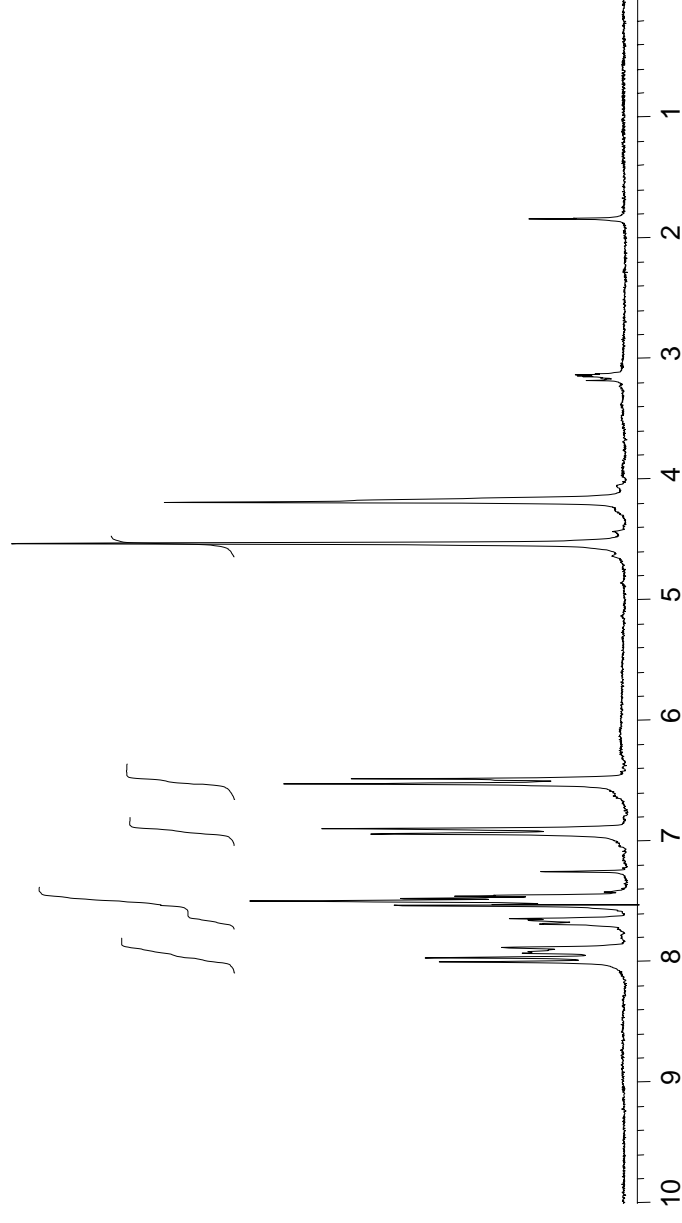
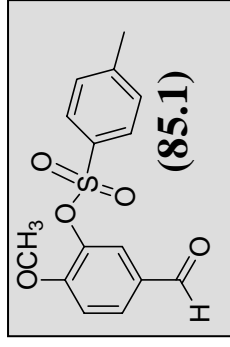


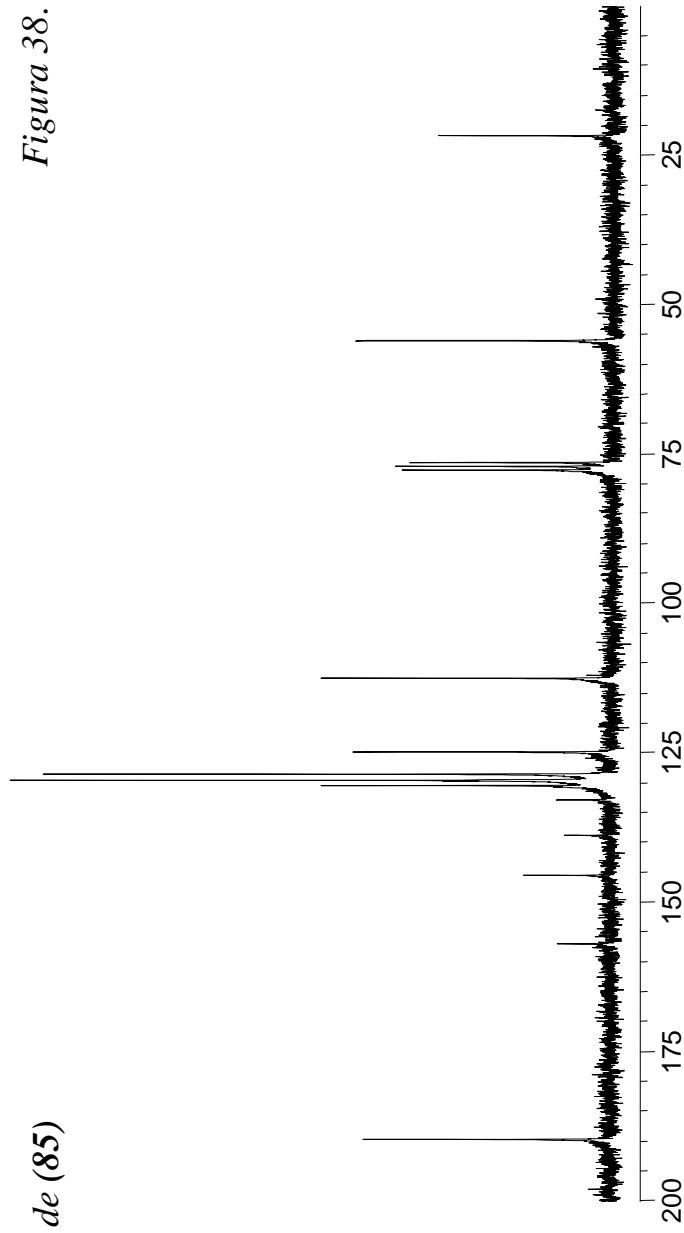
Figura 37. Espectros RMN de (84)

Síntesis de (85)

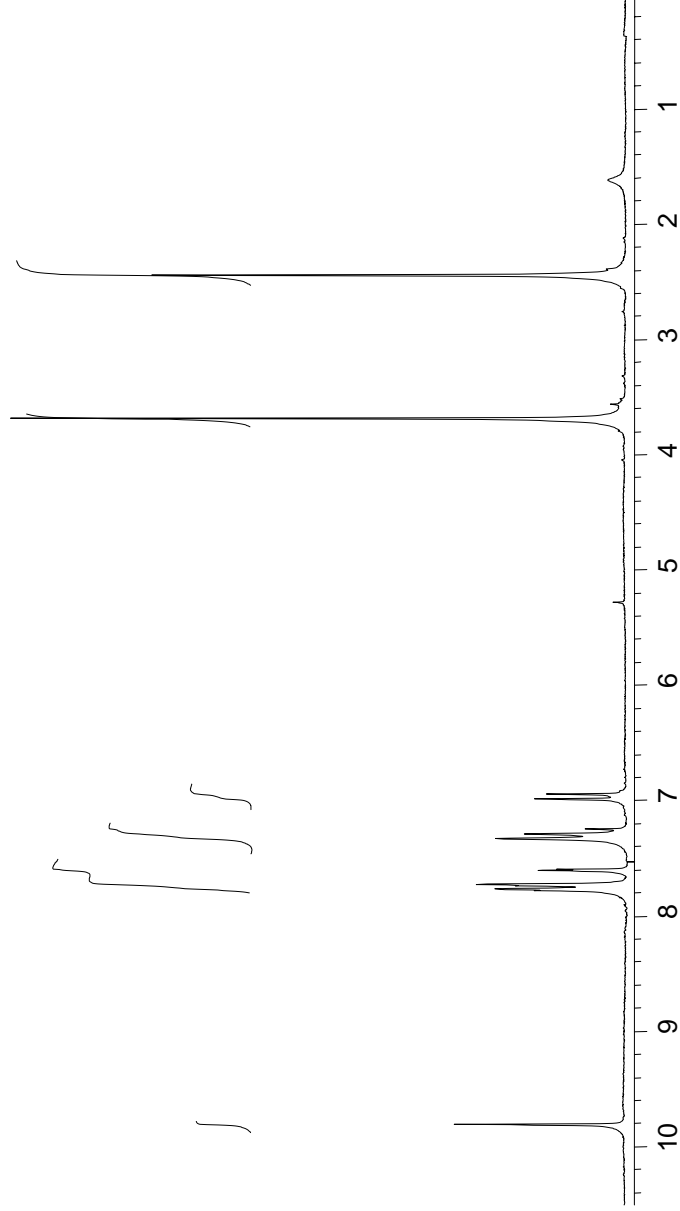
Figura 38. Espectros RMN de (85.1)



RMN-¹³C

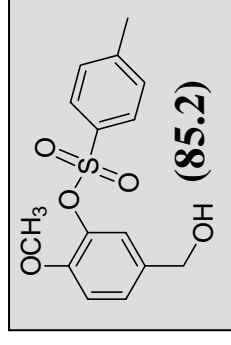


RMN-¹H

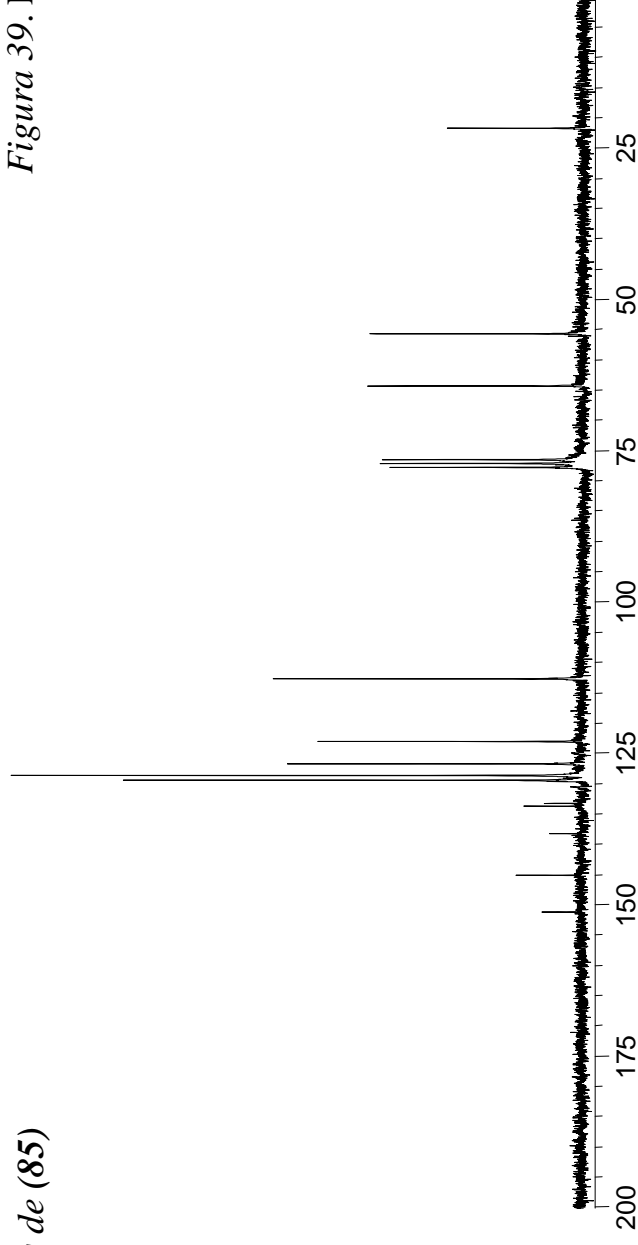


Síntesis de (85)

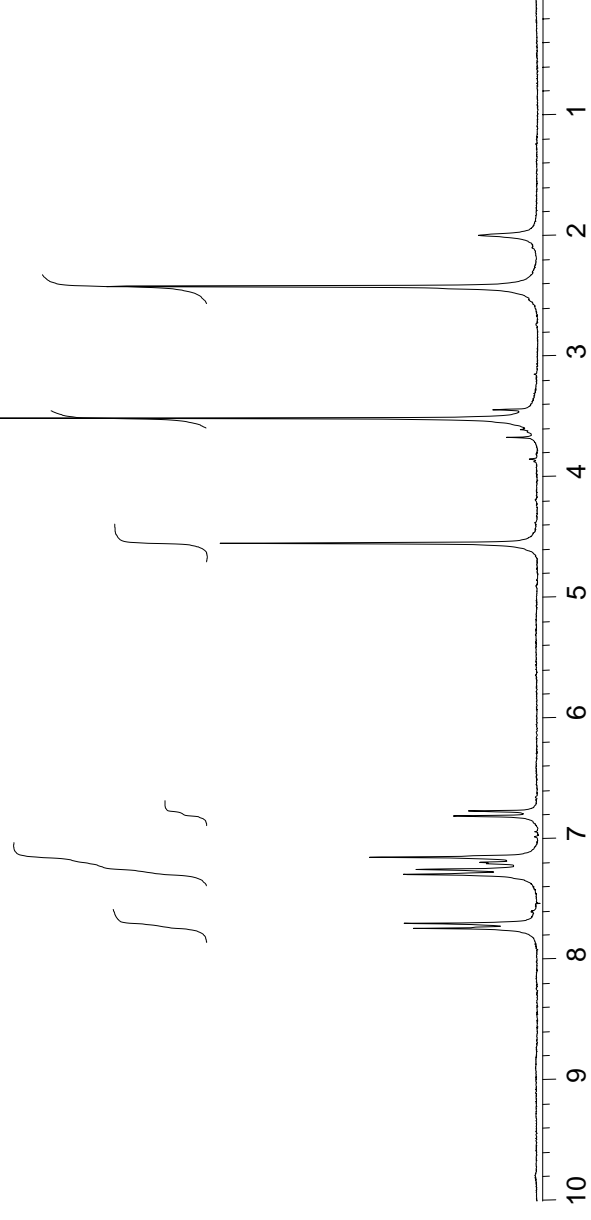
Figura 39. Espectros RMN de (85.2)



RMN-¹³C

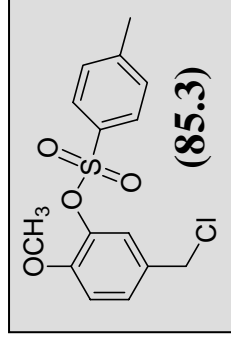


RMN-¹H

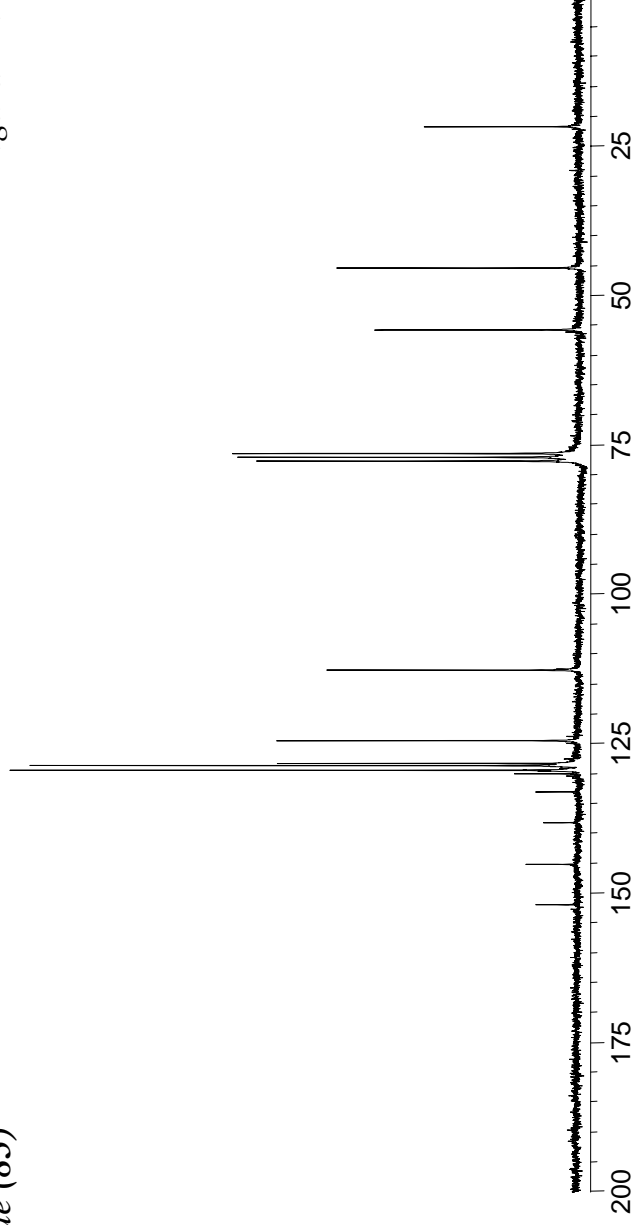


Síntesis de (85)

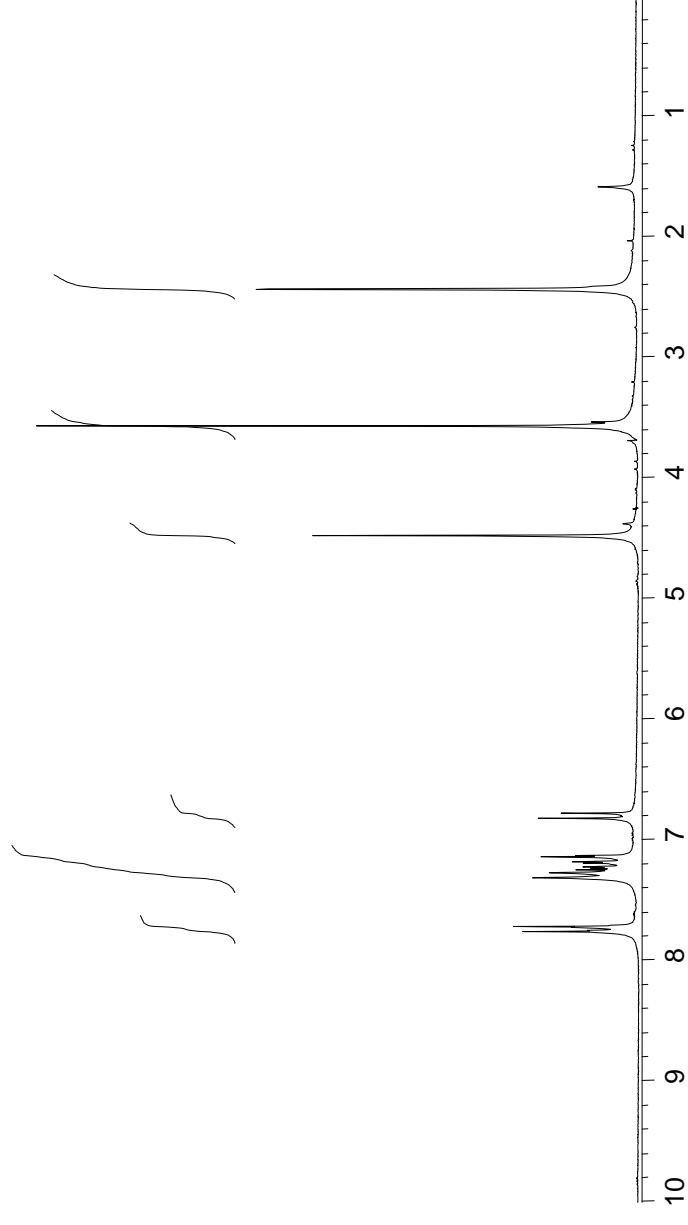
Figura 40. Espectros RMN de (85.3)



RMN-¹³C

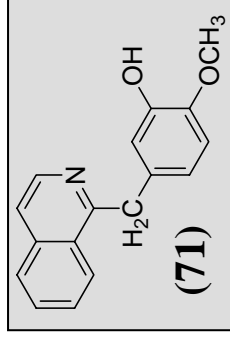


RMN-¹H

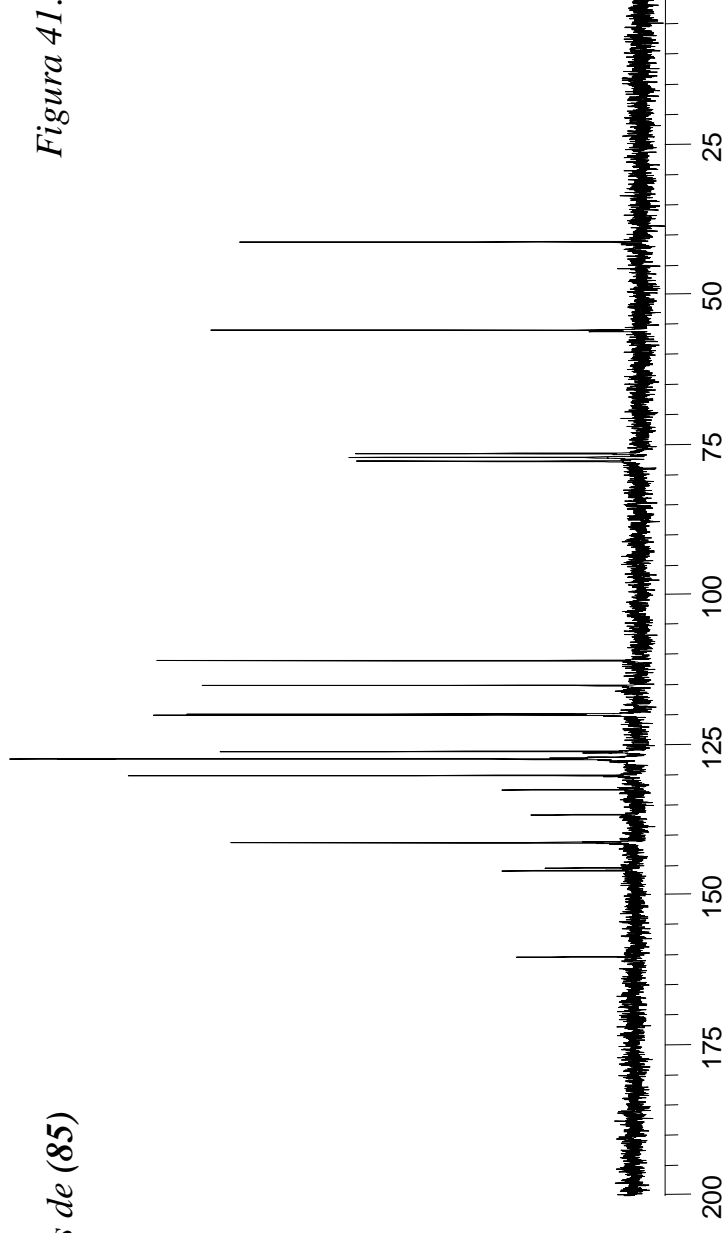


Síntesis de (85)

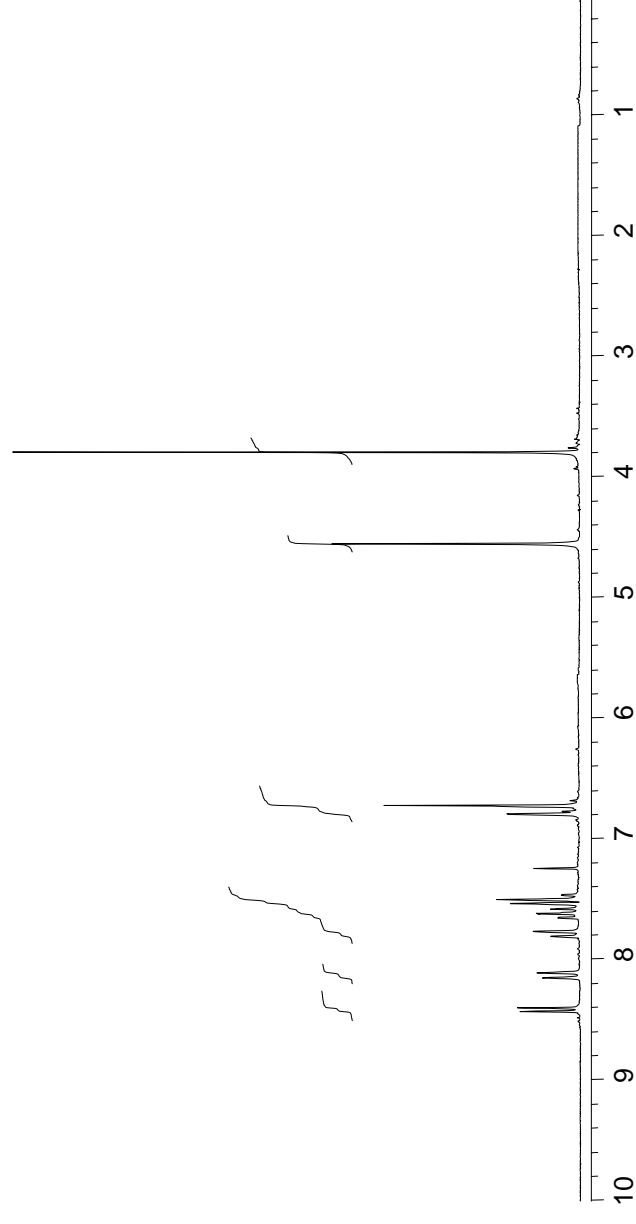
Figura 41. Espectros RMN de (71)



RMN-¹³C

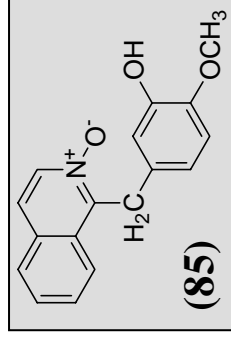


RMN-¹H

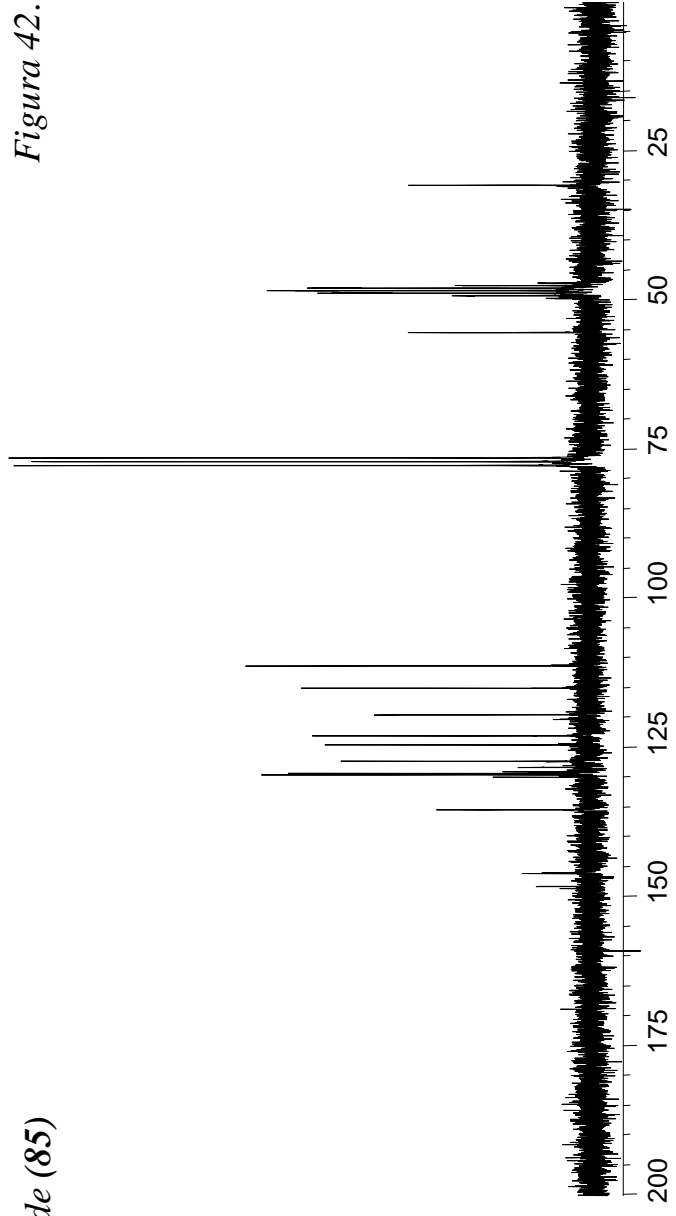


Síntesis de (85)

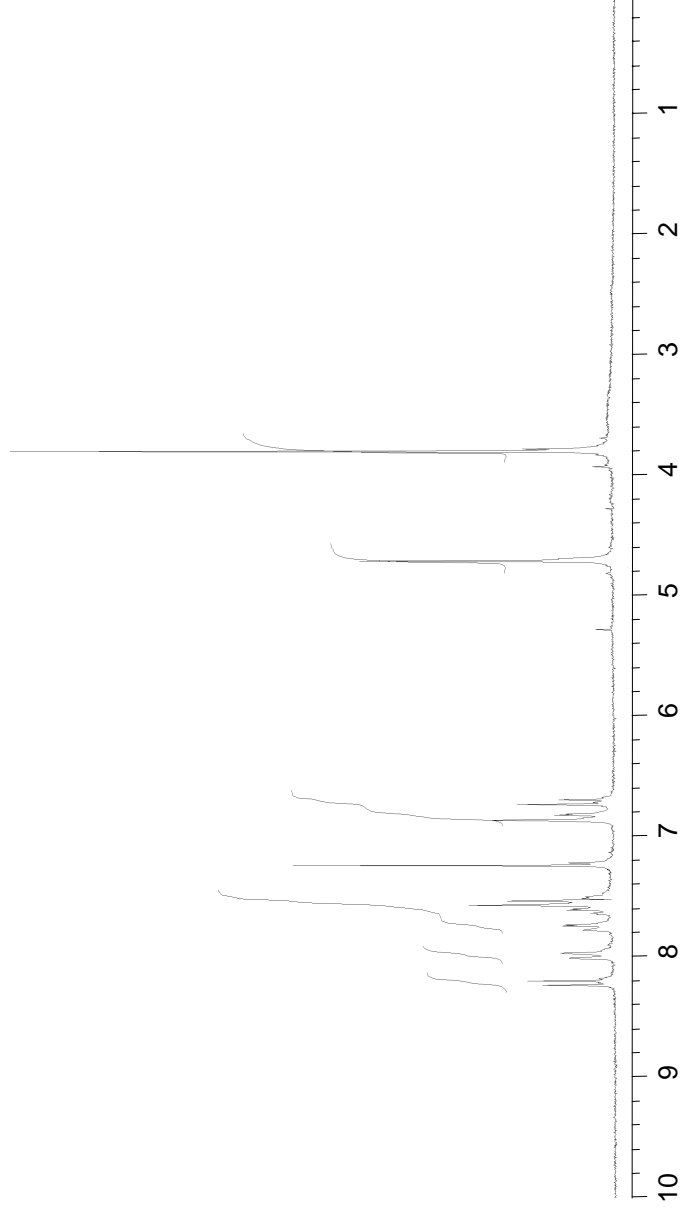
Figura 42. Espectros RMN de (85)



RMN- ^{13}C

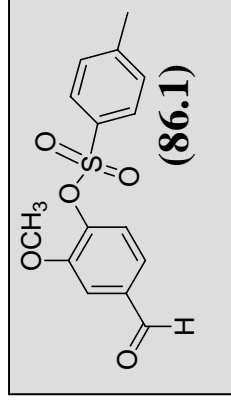


RMN- ^1H

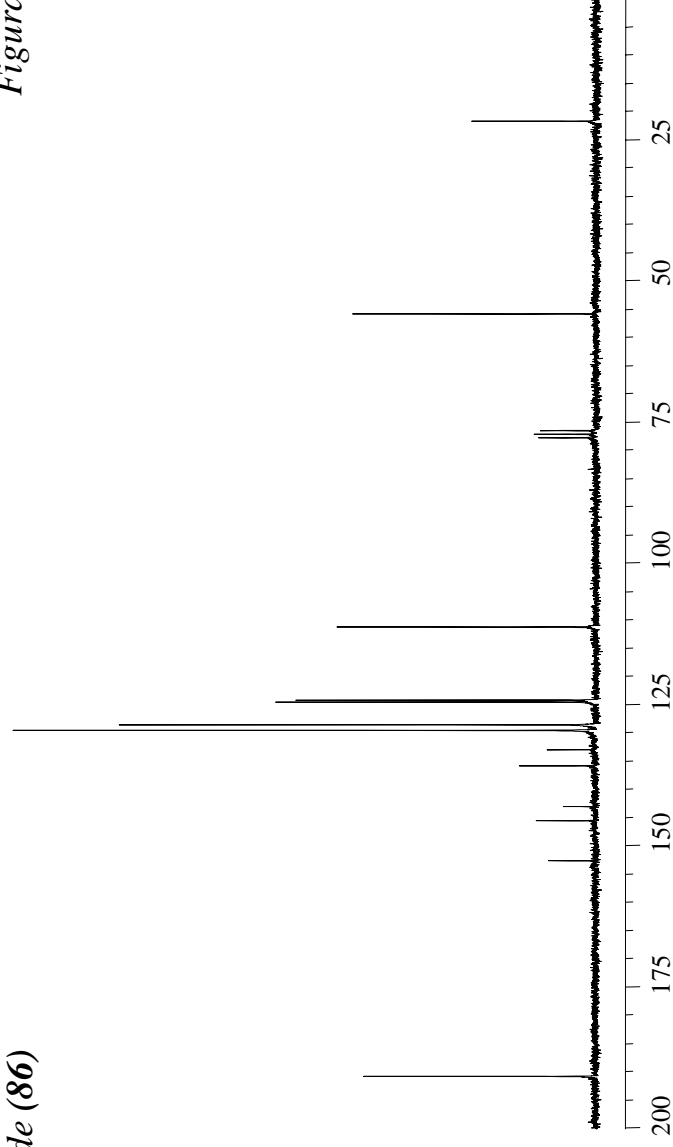


Síntesis de (86)

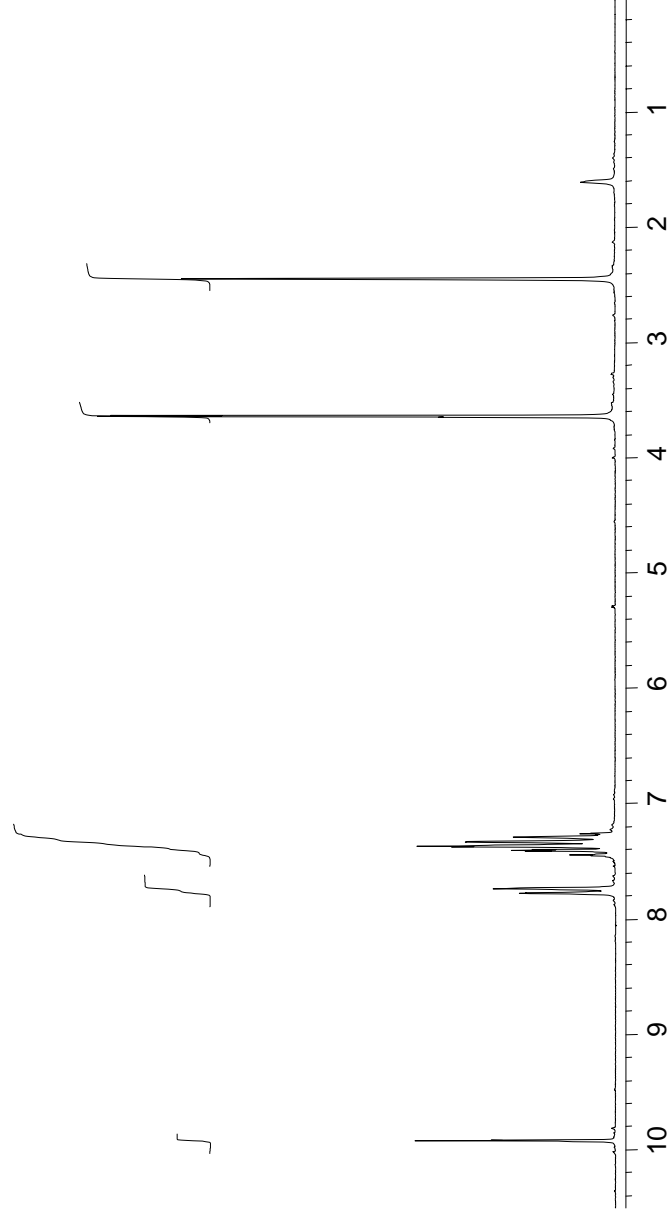
Figura 43. Espectros RMN de (86.1)



RMN-¹³C

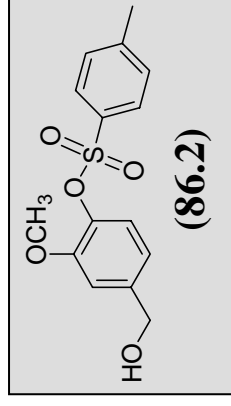


RMN-¹H

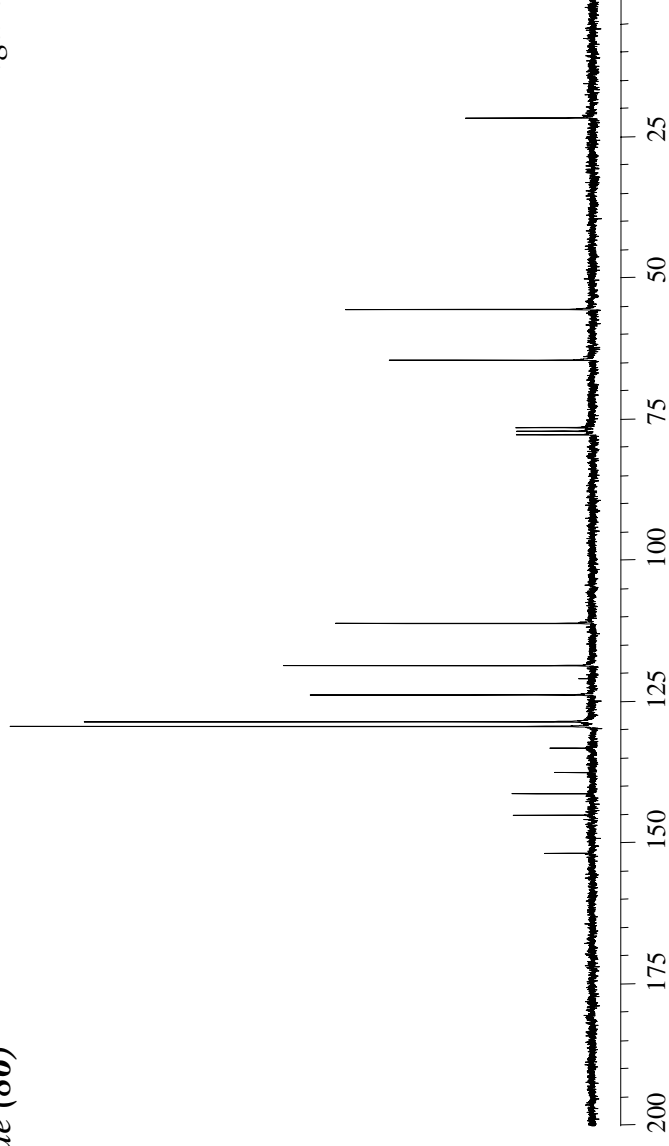


Síntesis de (86)

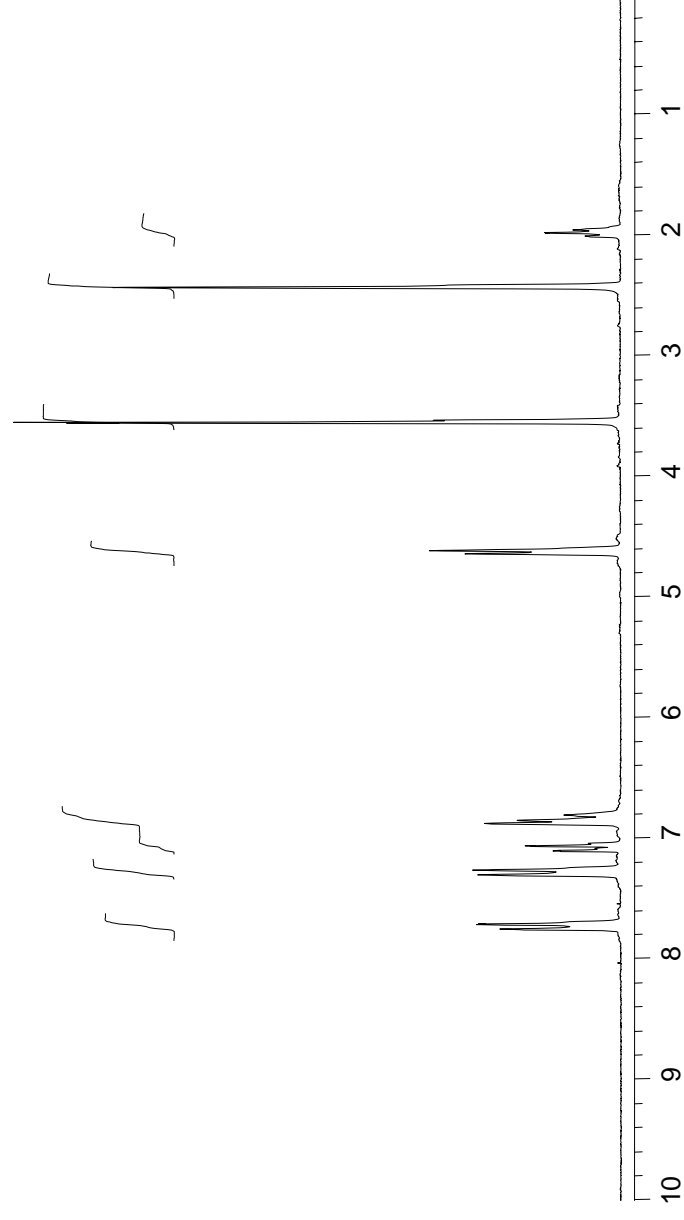
Figura 44. Espectros RMN de (86.2)



RMN-¹³C

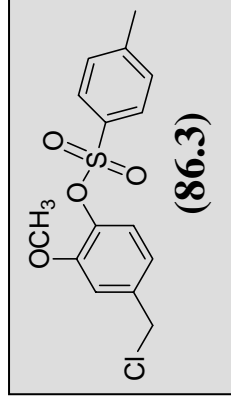


RMN-¹H

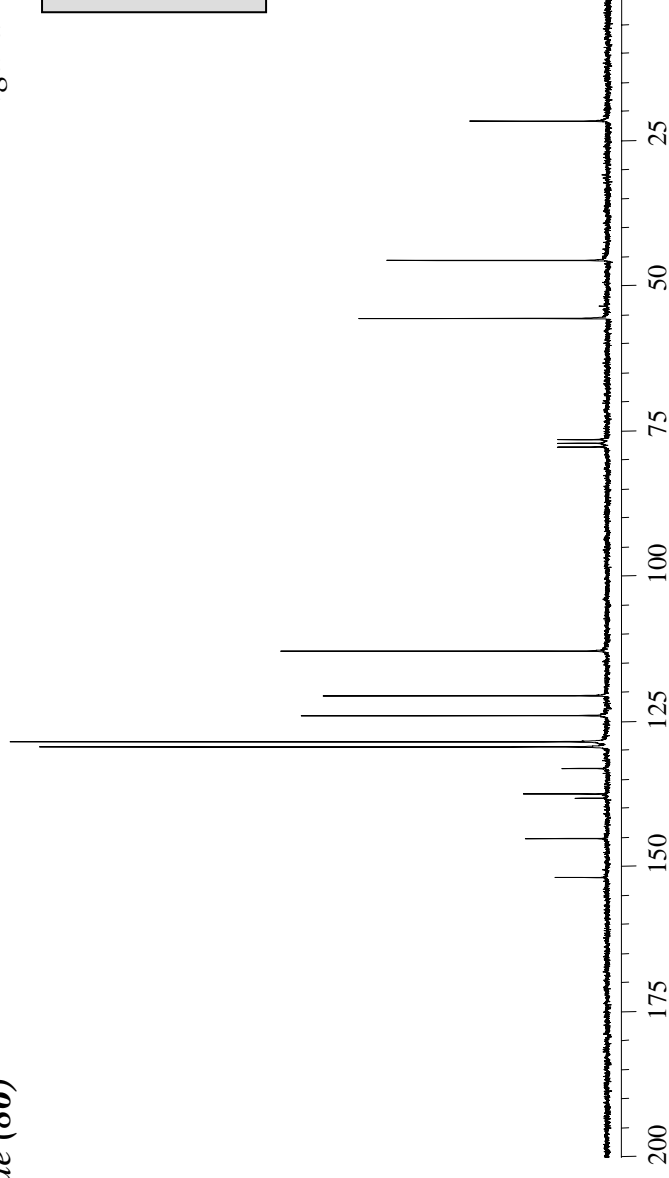


Síntesis de (86)

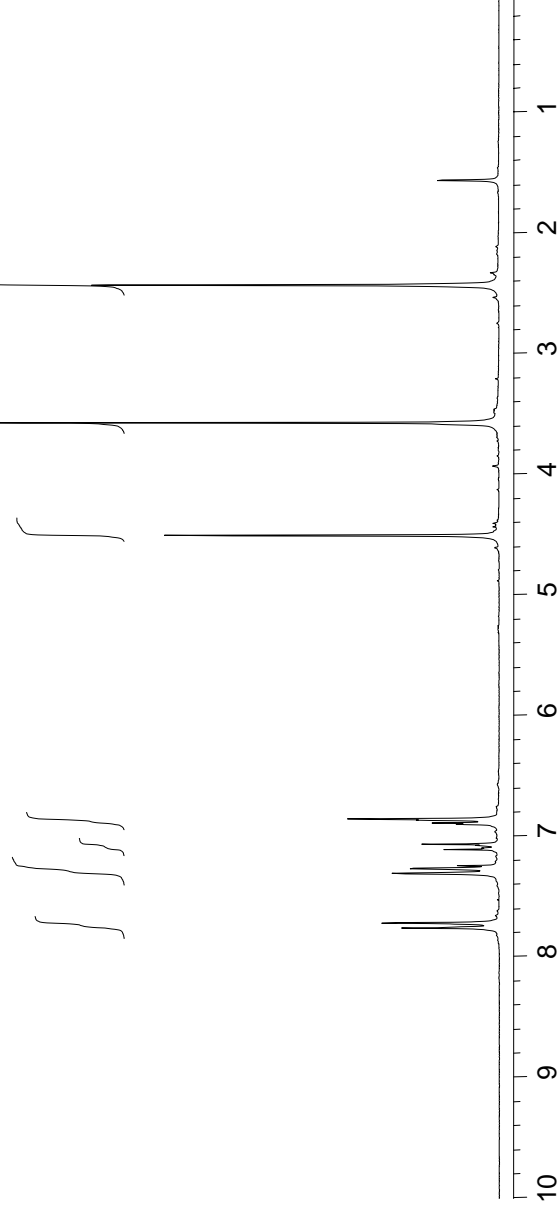
Figura 45. Espectros RMN de (86.3)



RMN-¹³C

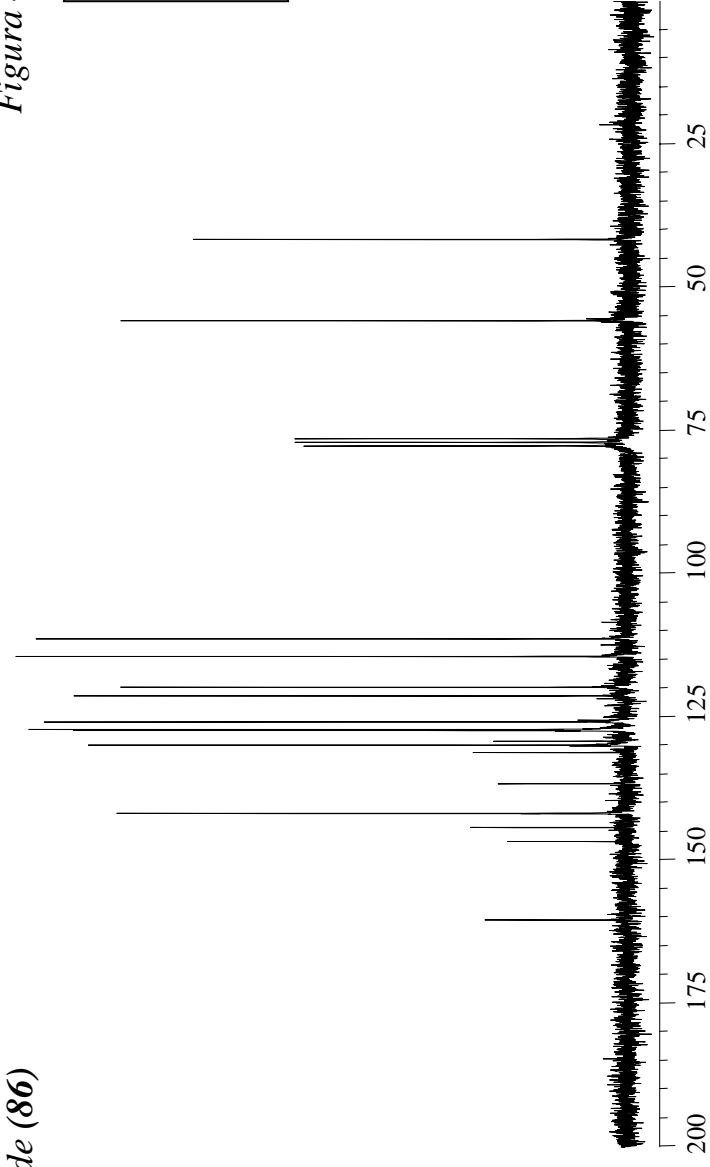


RMN-¹H



Síntesis de (86)

RMN-¹³C



RMN-¹H

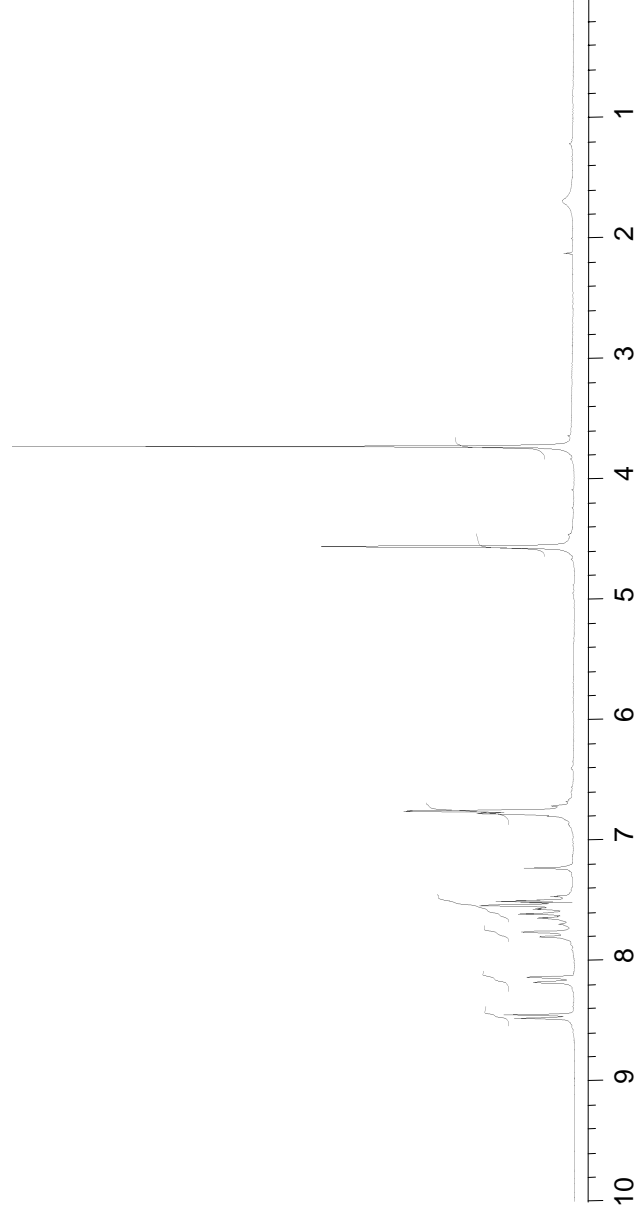
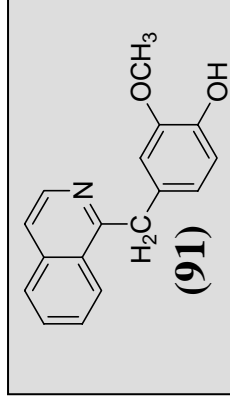
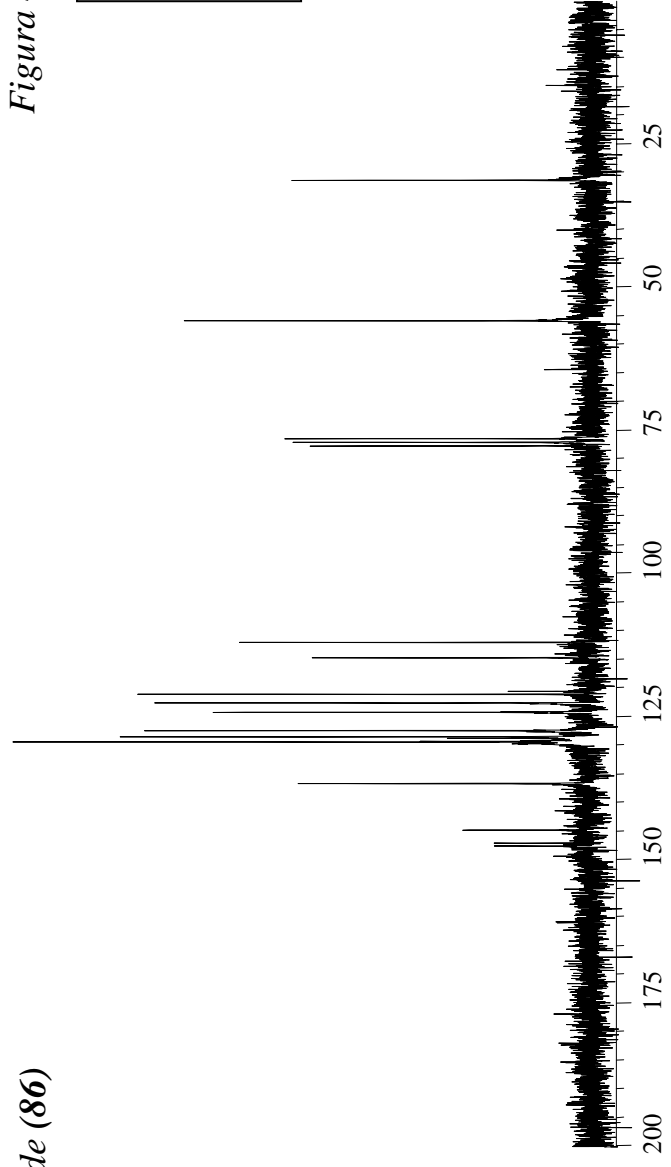


Figura 46. Espectros RMN de (91)



Síntesis de (86)

RMN-¹³C



RMN-¹H

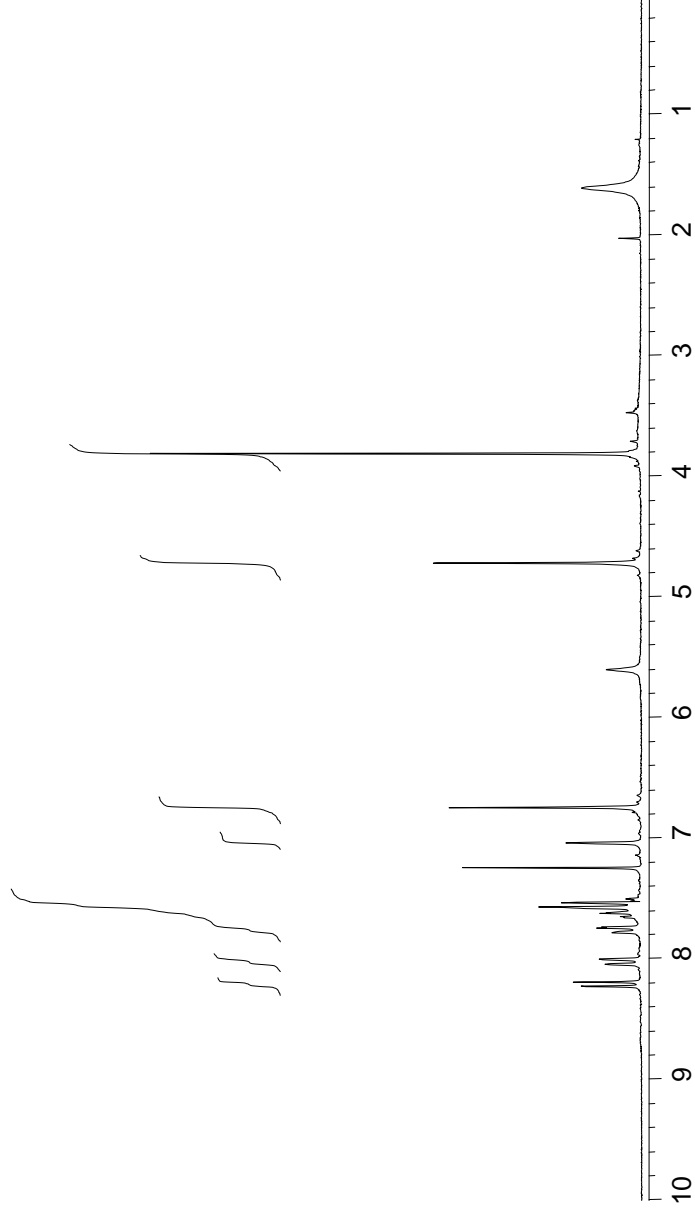
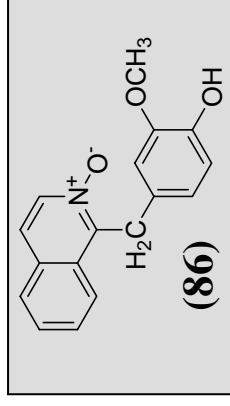
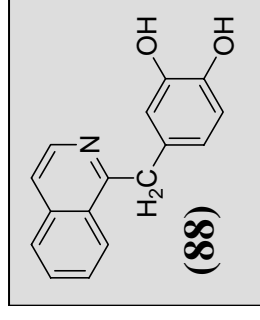


Figura 47. Espectros RMN de (86)

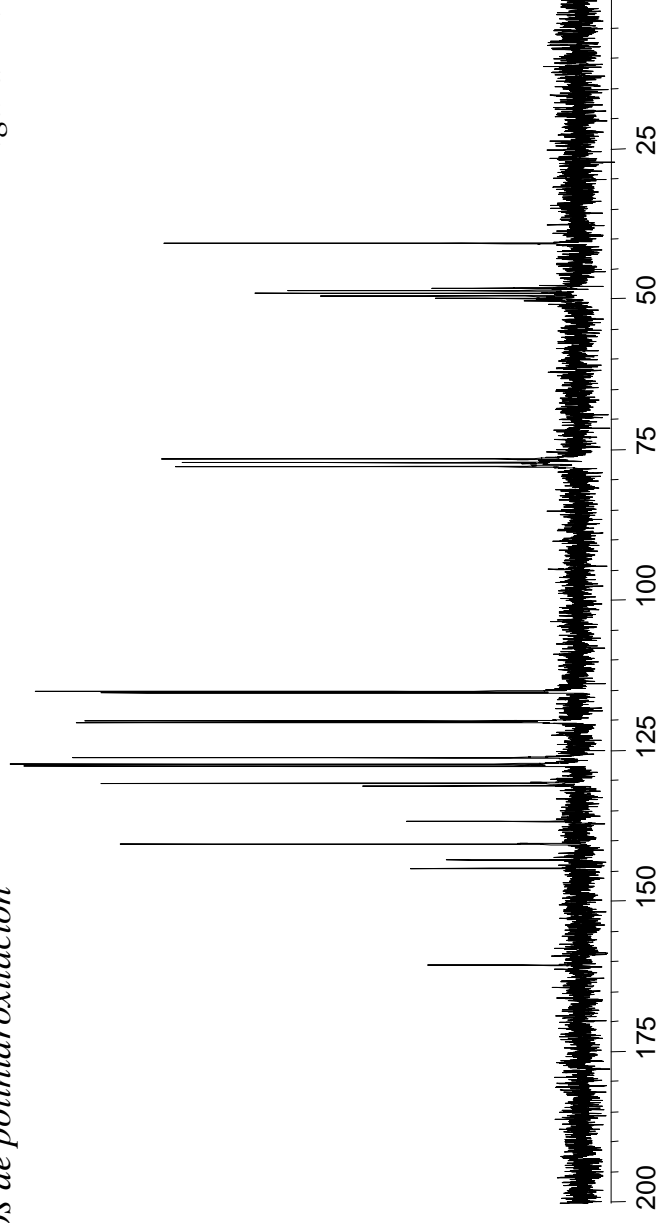


Productos de polihidroxilación

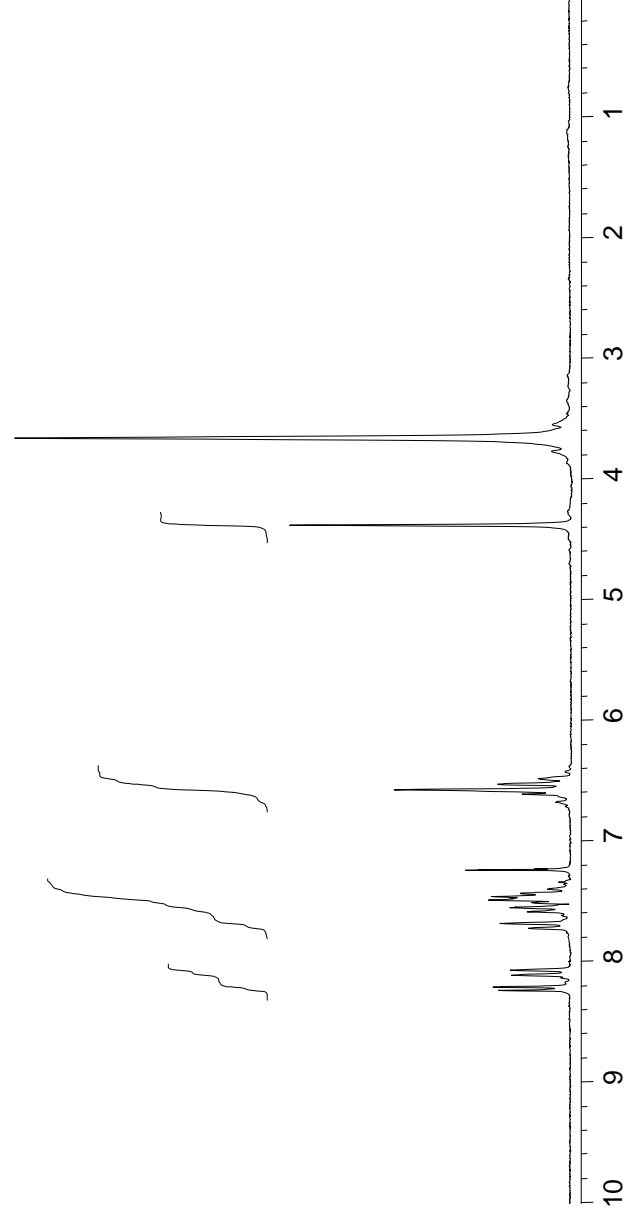
Figura 48. Espectros RMN de (88)



RMN-¹³C

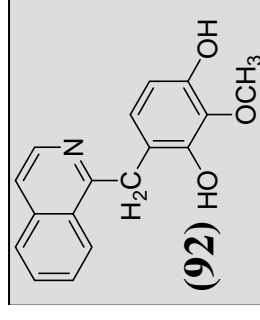


RMN-¹H

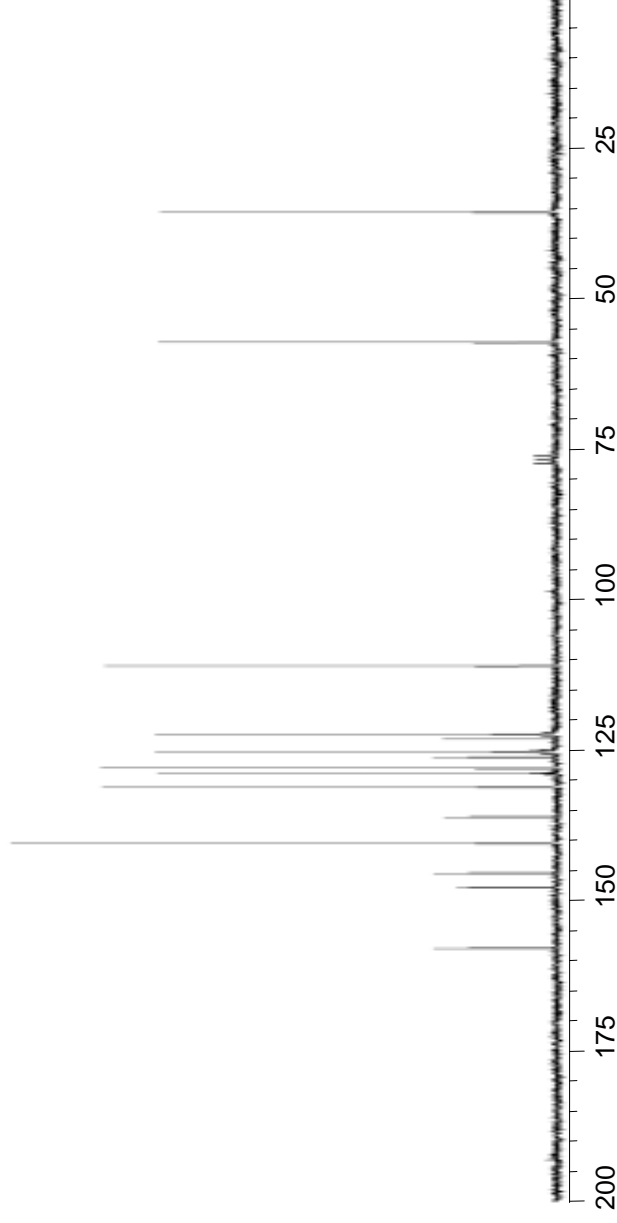


Productos de polihidroxilación

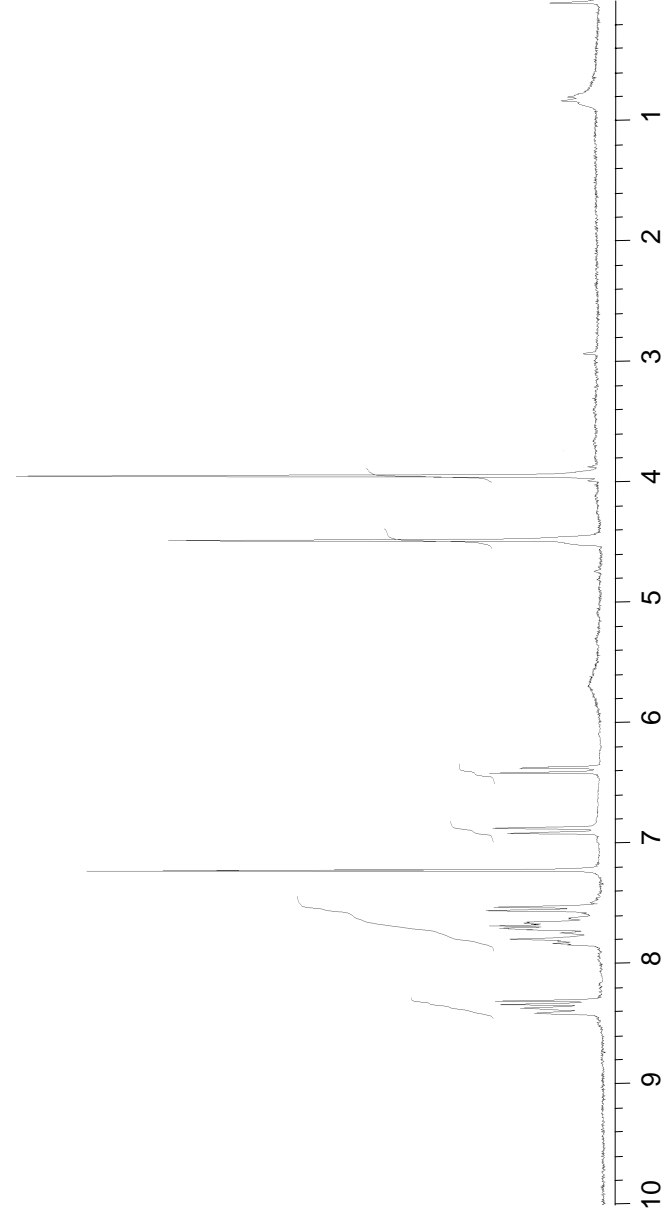
Figura 49. Espectros RMN de (92)

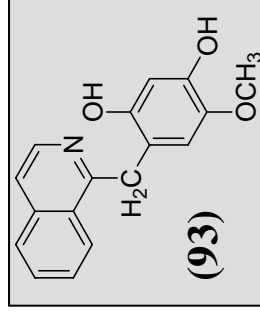


RMN-¹³C

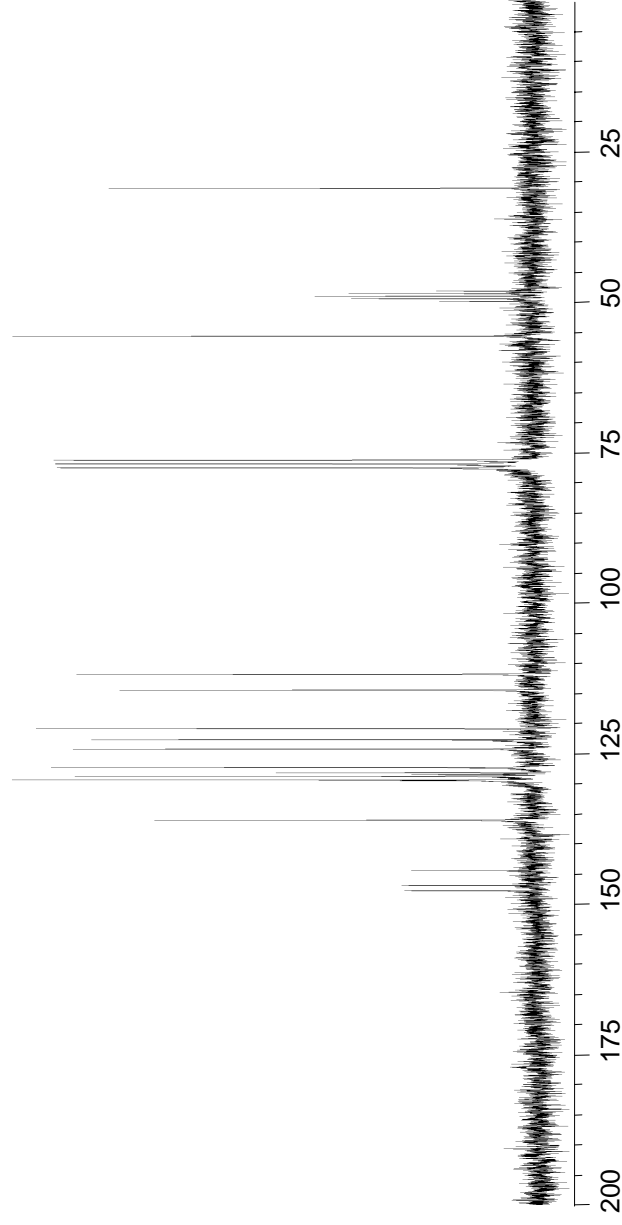


RMN-¹H

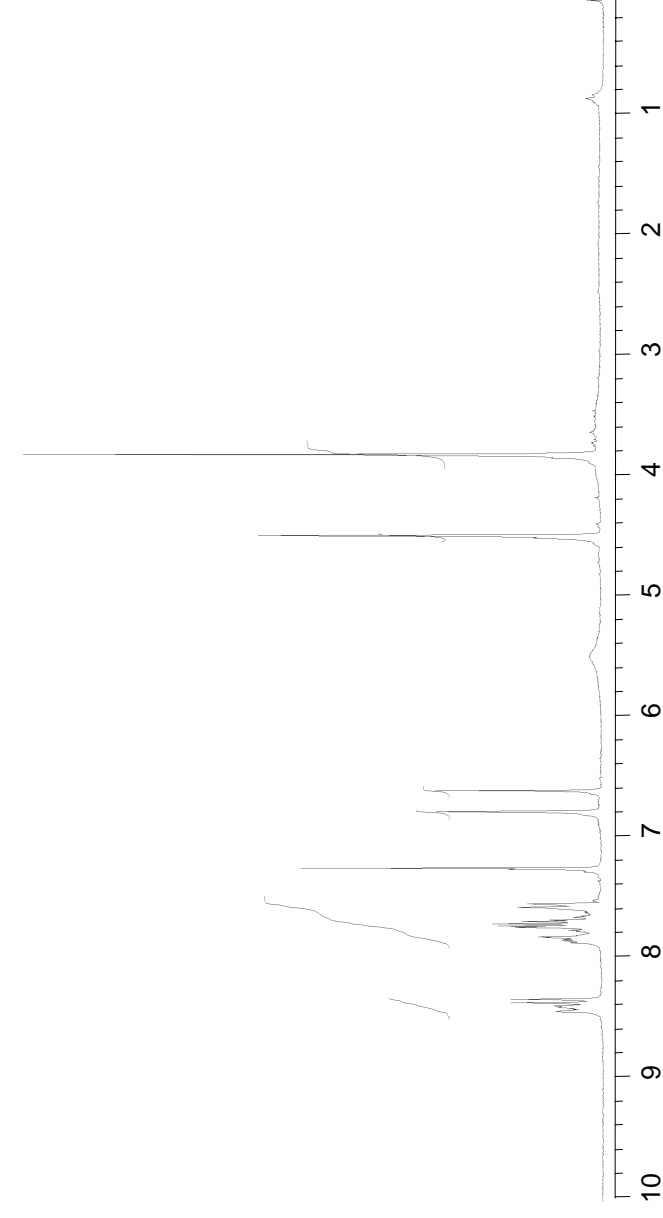


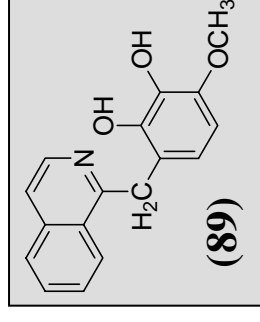


RMN-¹³C

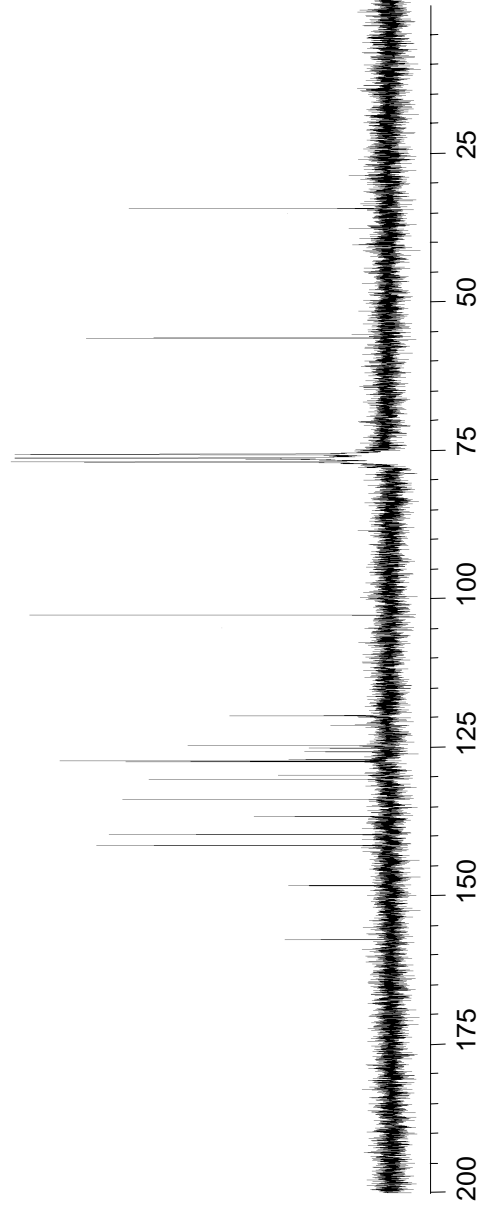


RMN-¹H

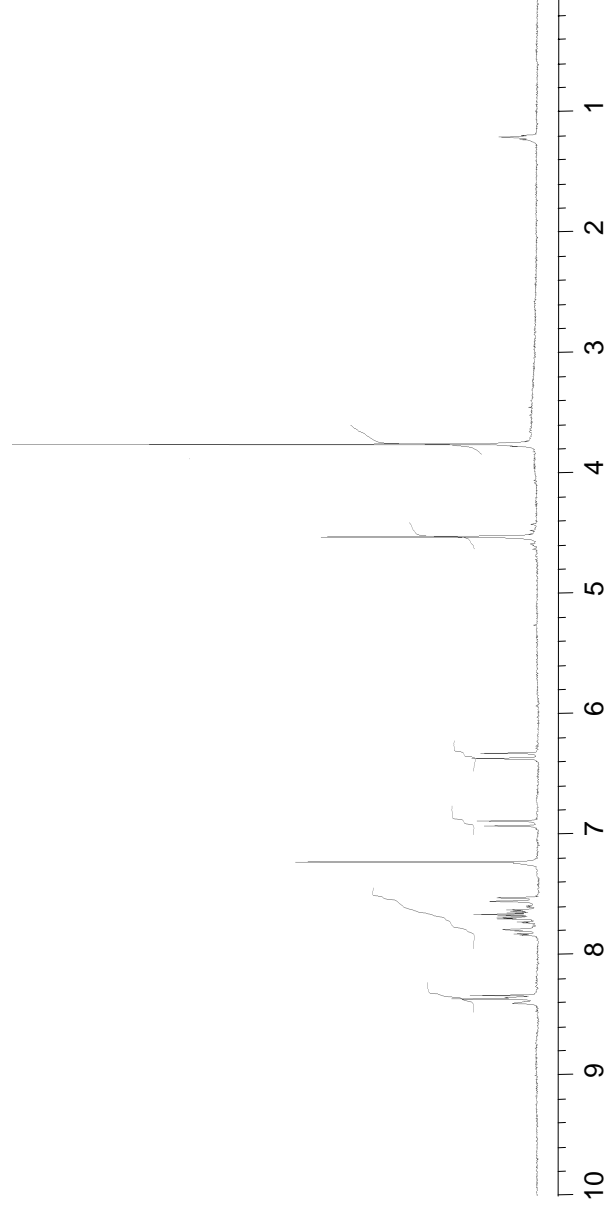


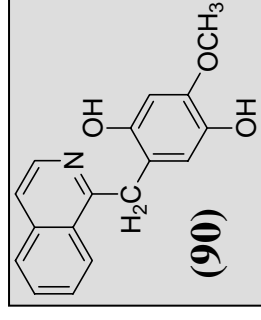


RMN-¹³C

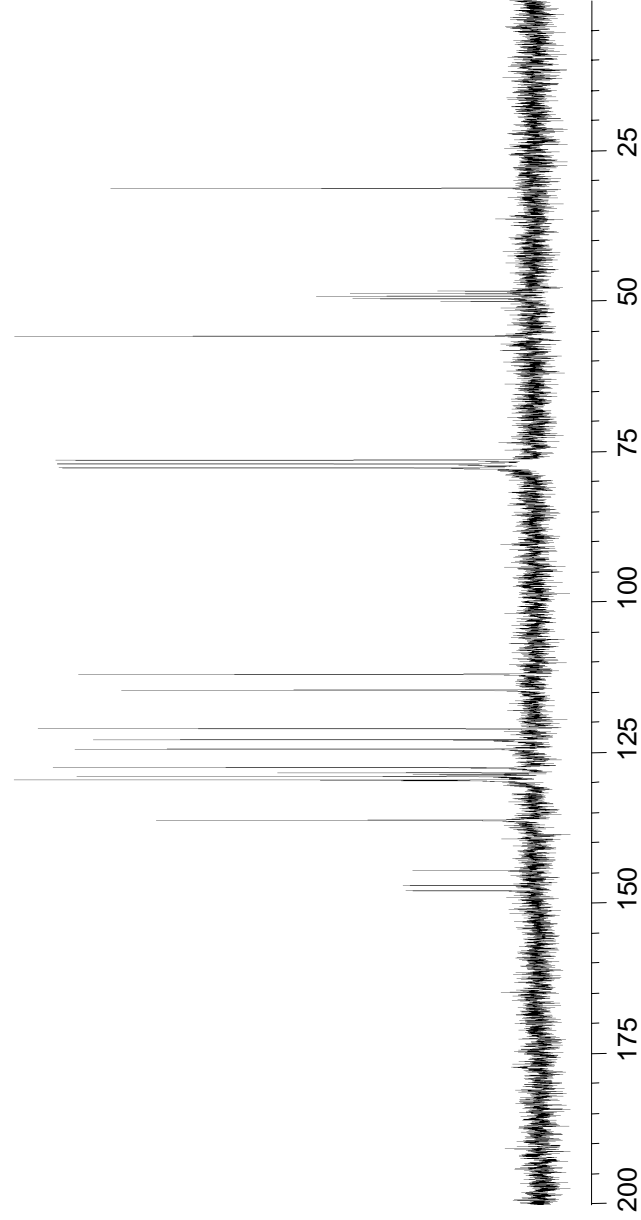


RMN-¹H





RMN-¹³C



RMN-¹H

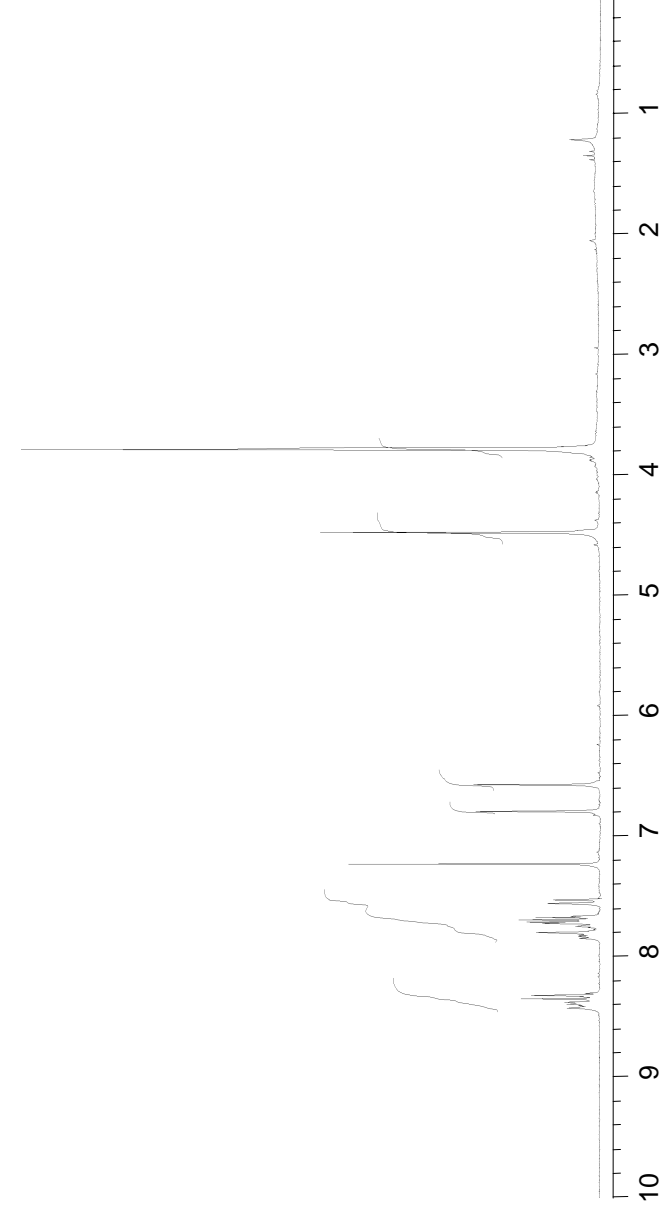
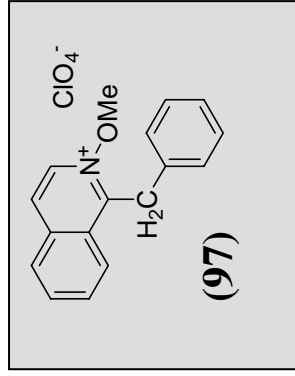
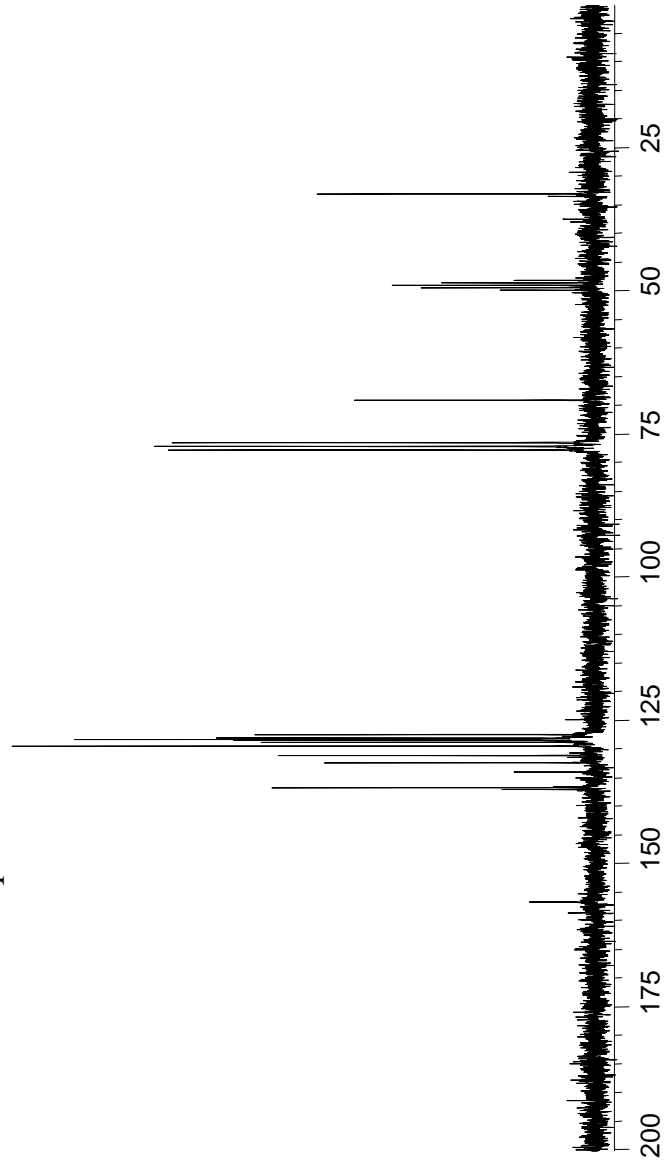


Figura 53. Espectros RMN de (97)

Percloratos de *N*-metoxiisquinolinio



RMN-¹³C



RMN-¹H

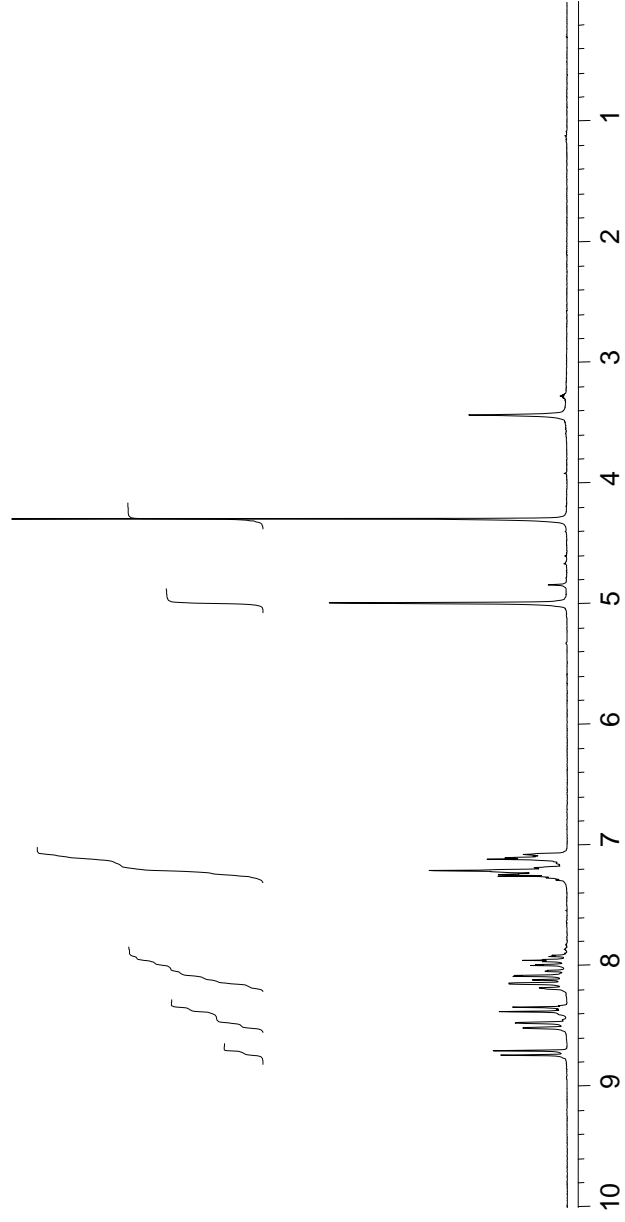
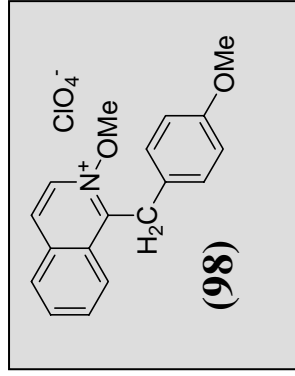
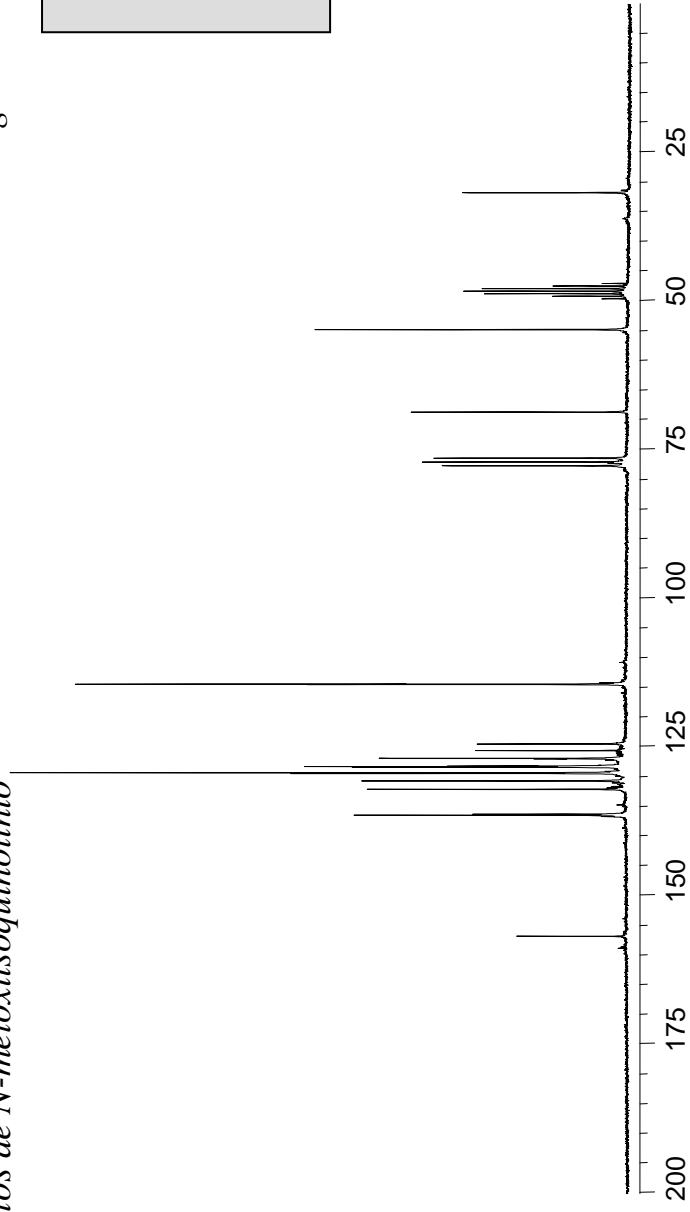


Figura 54. Espectros RMN de (98)

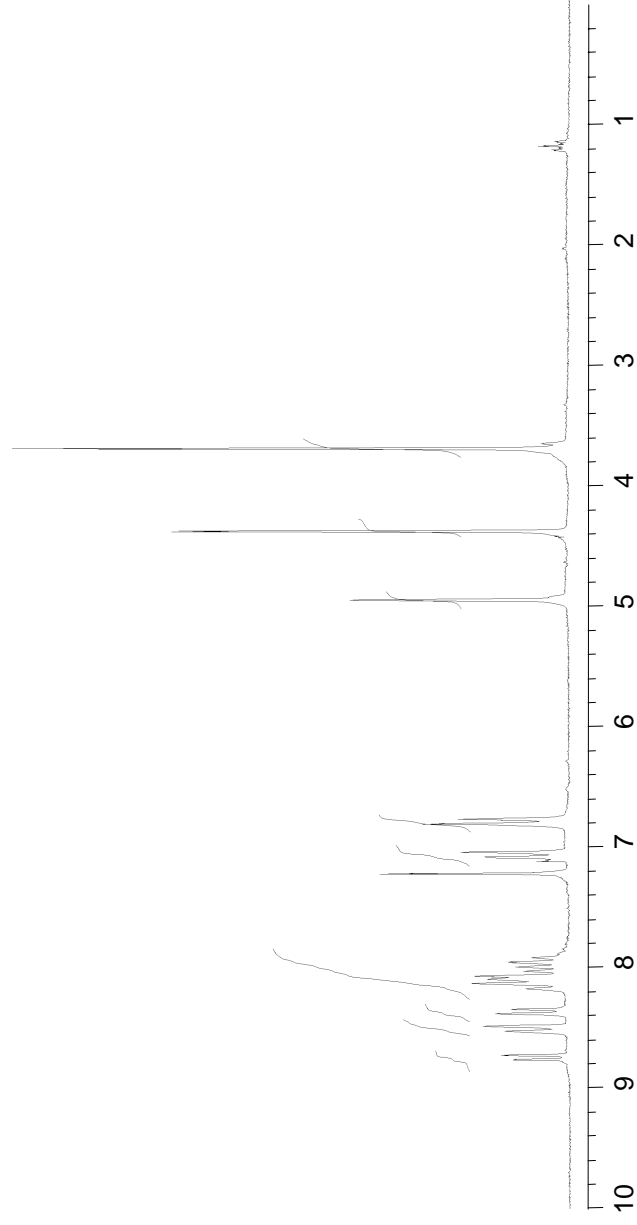
Percloratos de N-metoxiisquinolinio



RMN-¹³C

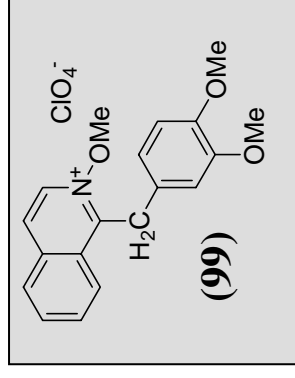


RMN-¹H

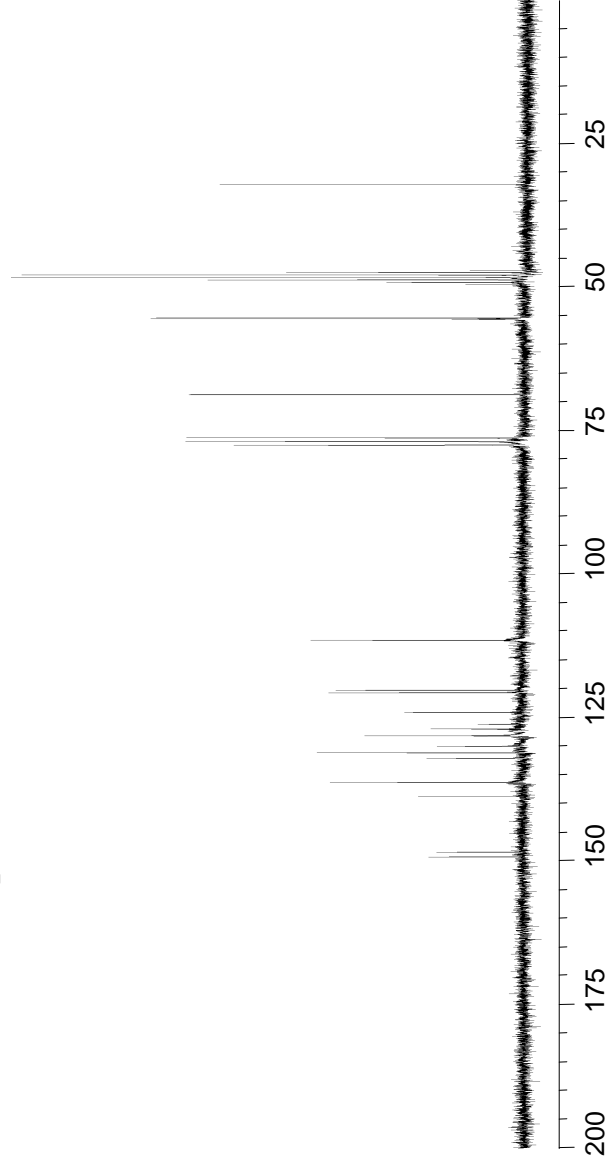


Percloratos de N-metoxiisquinolinio

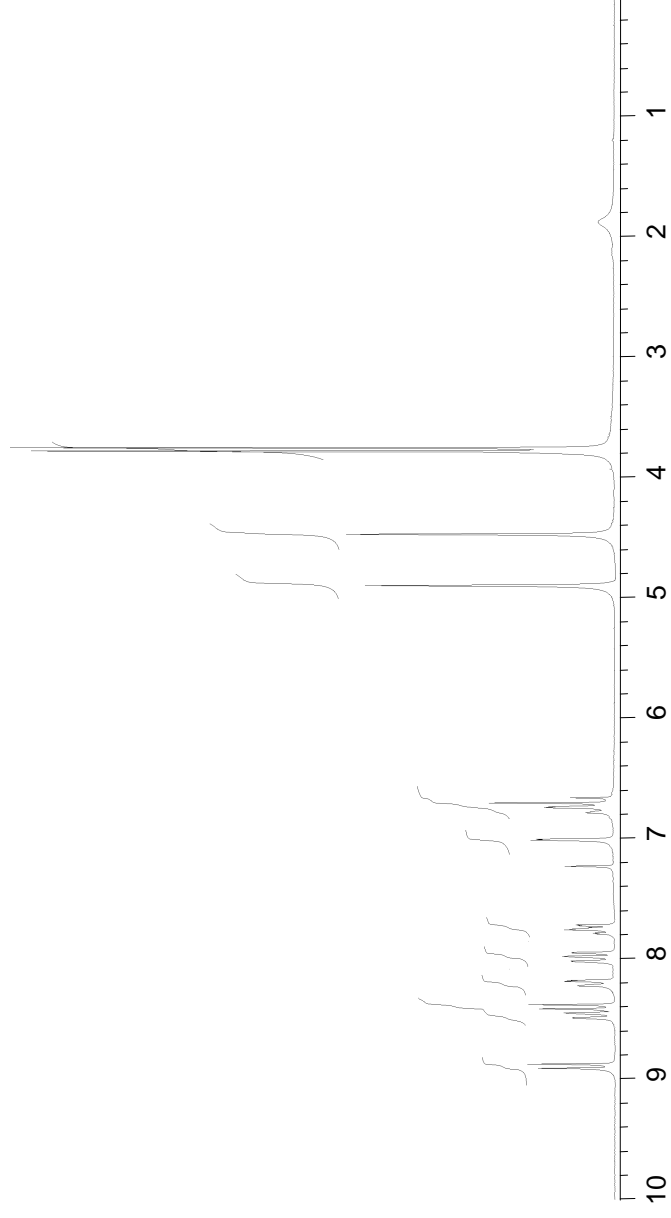
Figura 55. Espectros RMN de (99)



RMN-¹³C

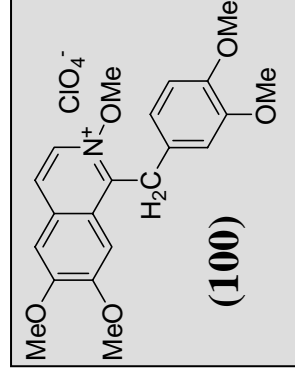


RMN-¹H

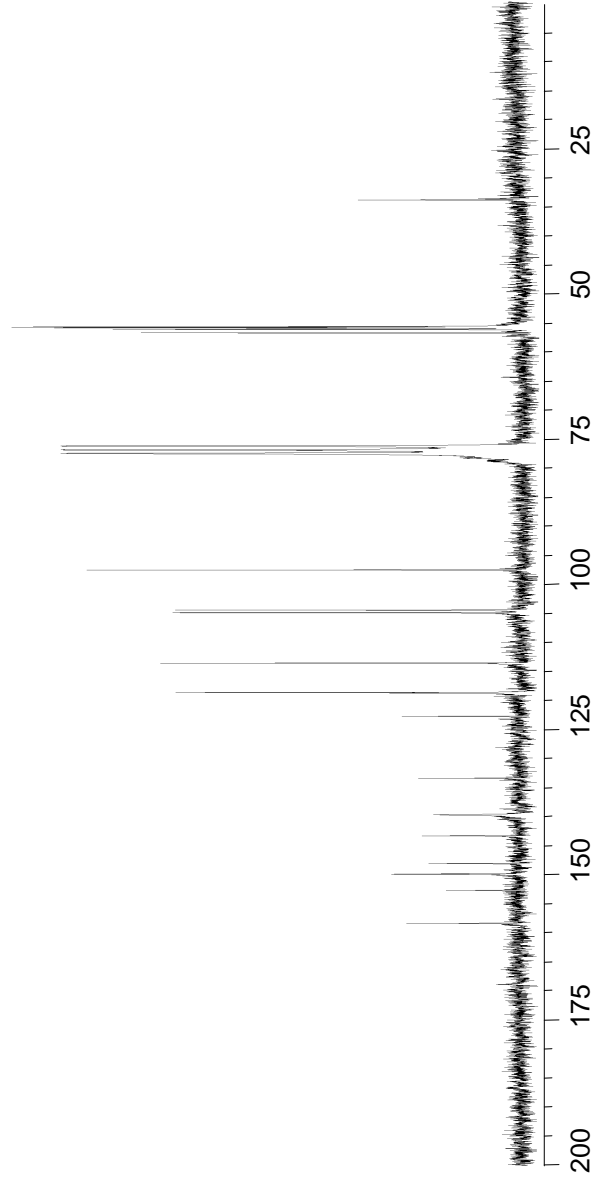


Percloratos de *N*-metoxiisquinolinio

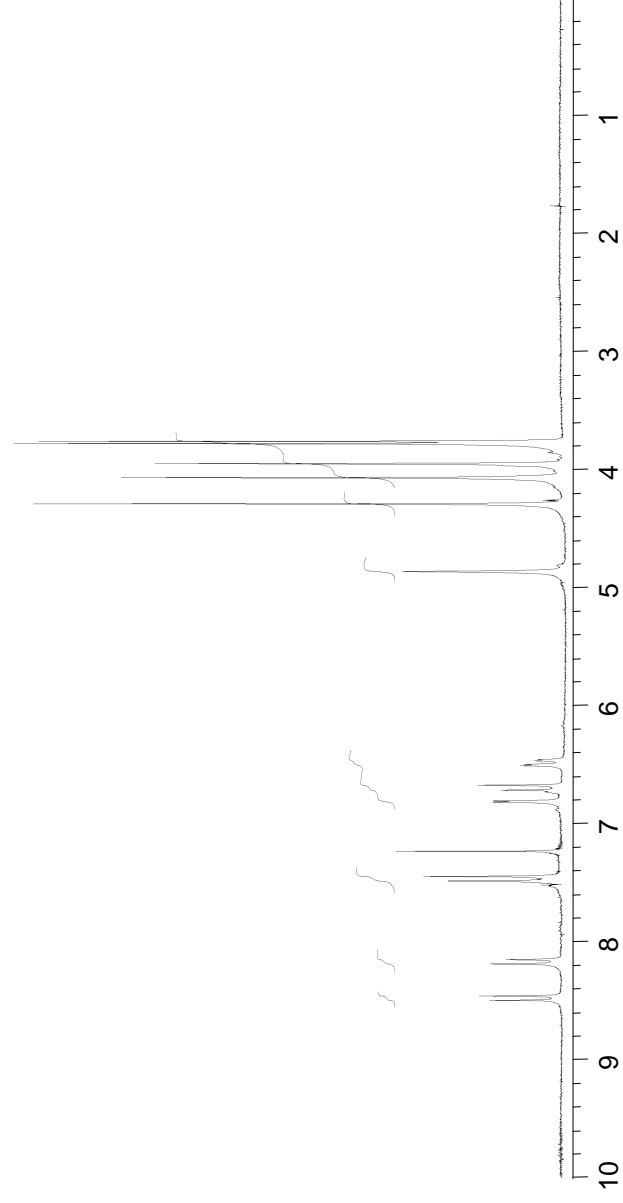
Figura 56. Espectros RMN de **(100)**



RMN-¹³C

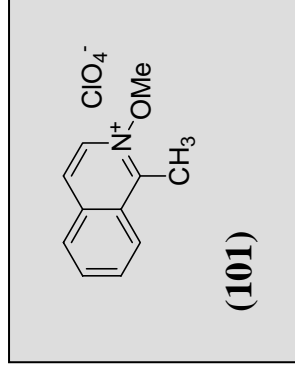


RMN-¹H

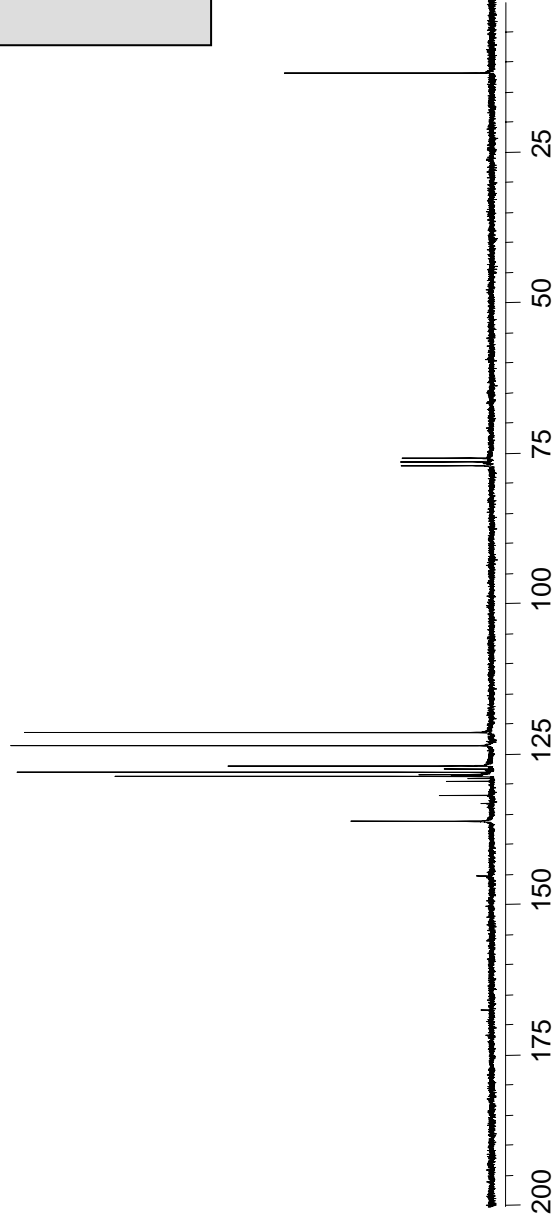


Percloratos de N-metoxiisquinolinio

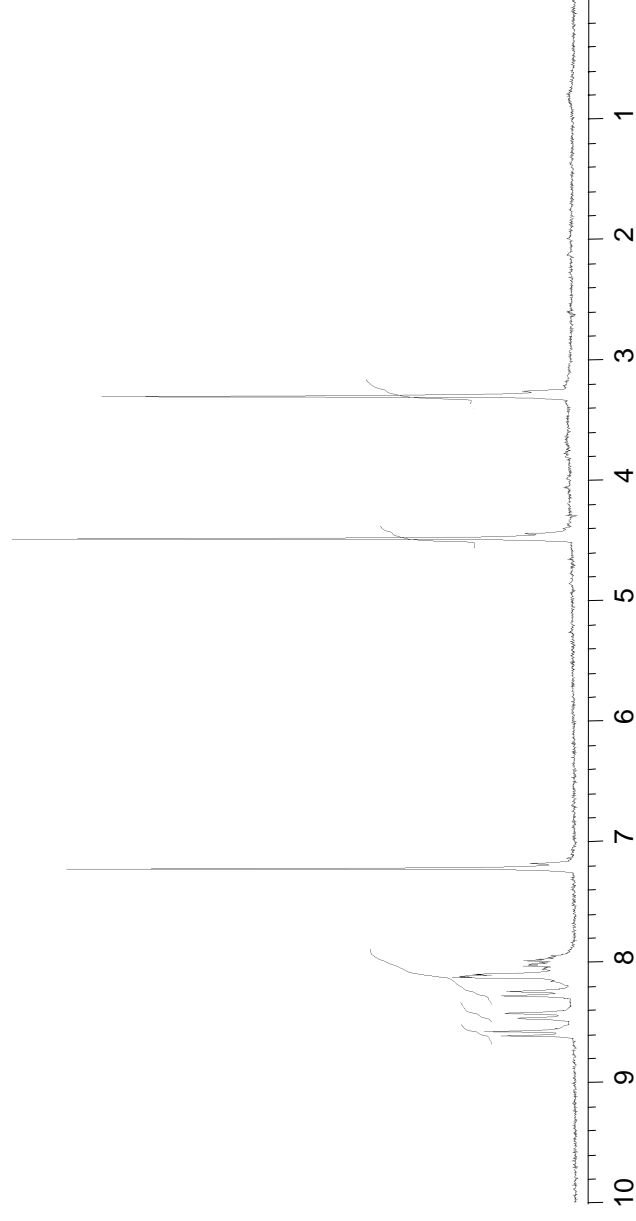
Figura 57. Espectros RMN de (101)

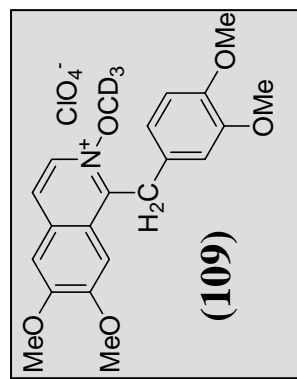


RMN-¹³C

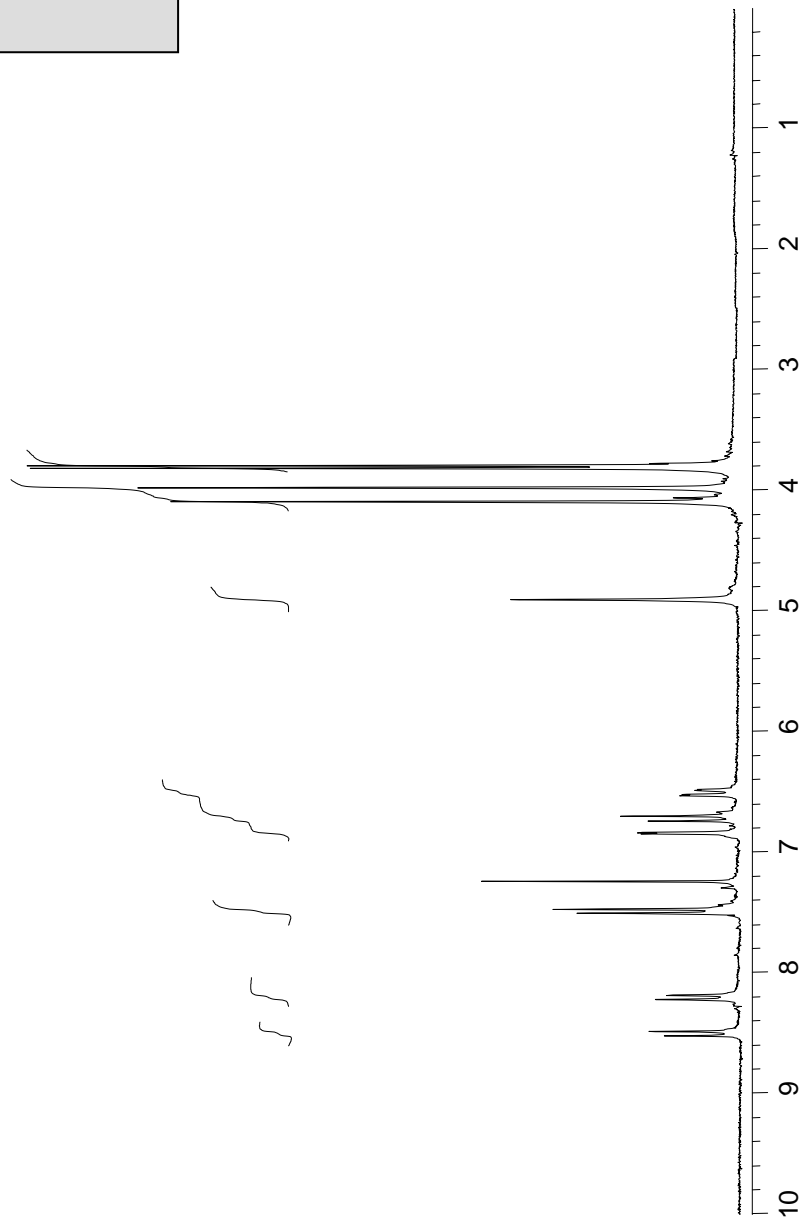


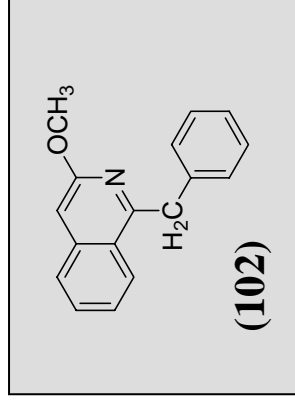
RMN-¹H



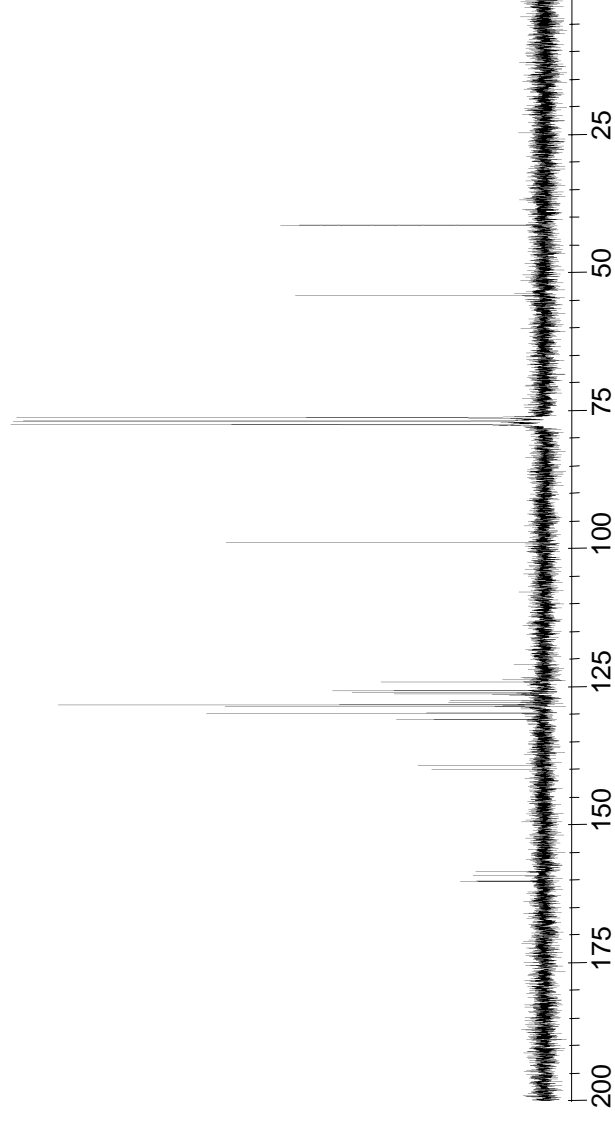


RMN-¹H

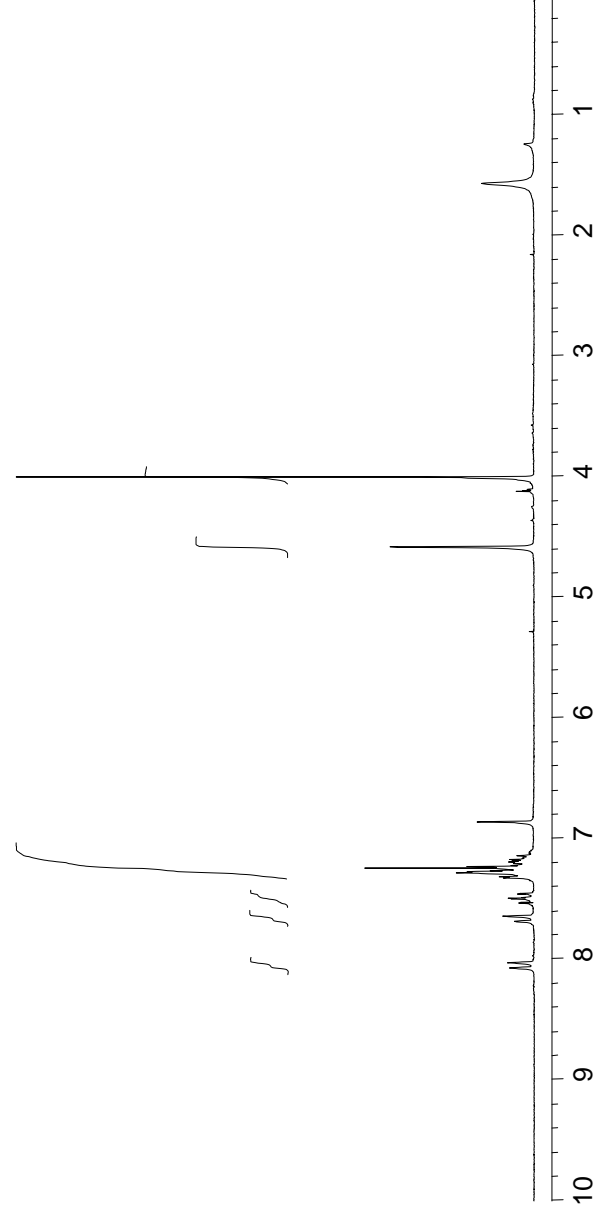




RMN-¹³C

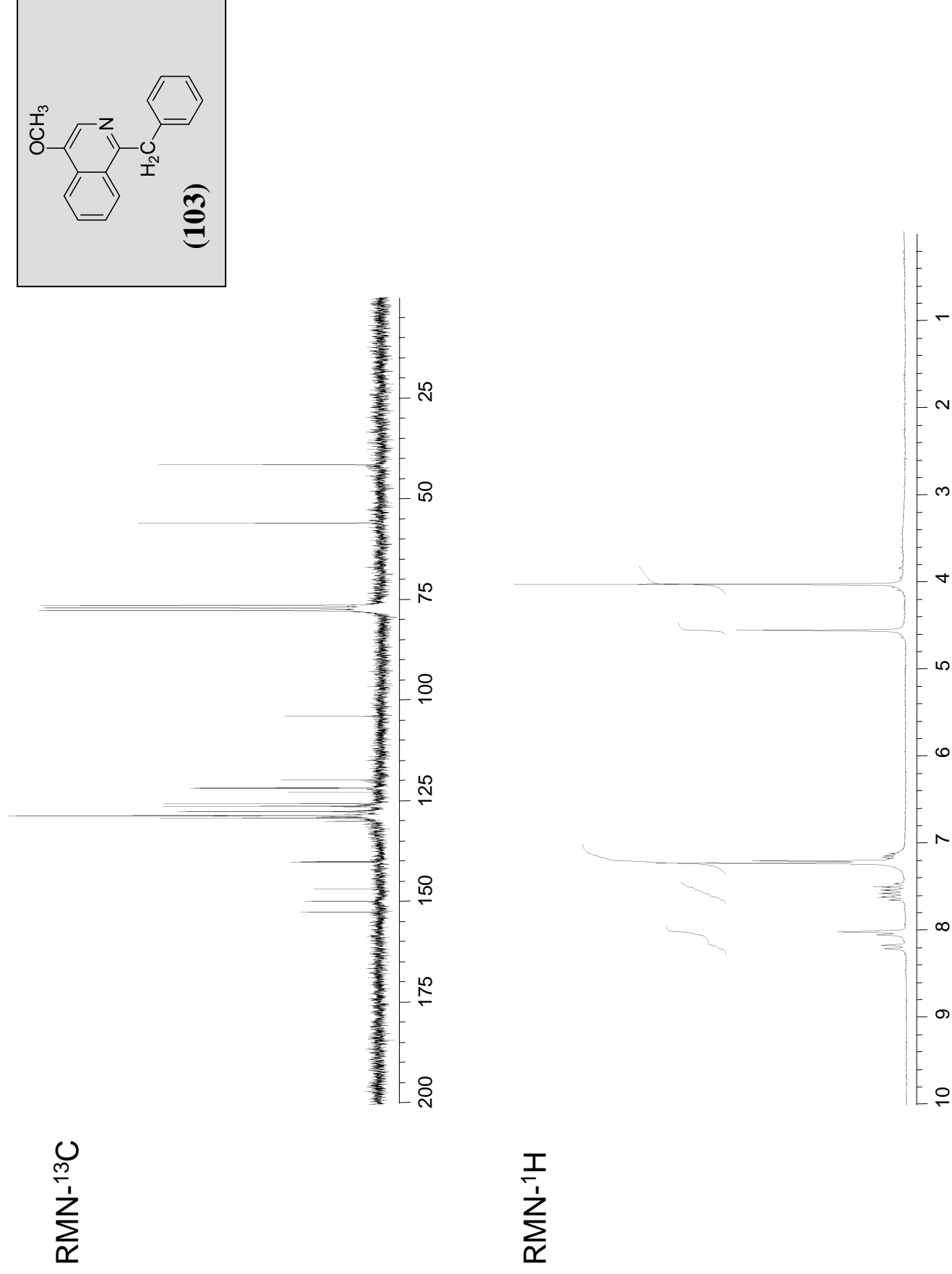


RMN-¹H



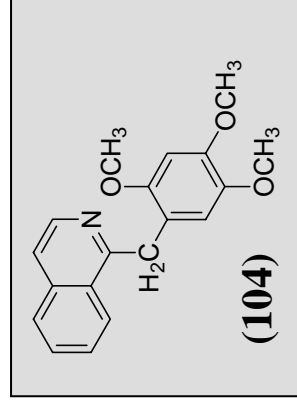
Productos de metoxilación

Figura 60. Espectros RMN de (103)

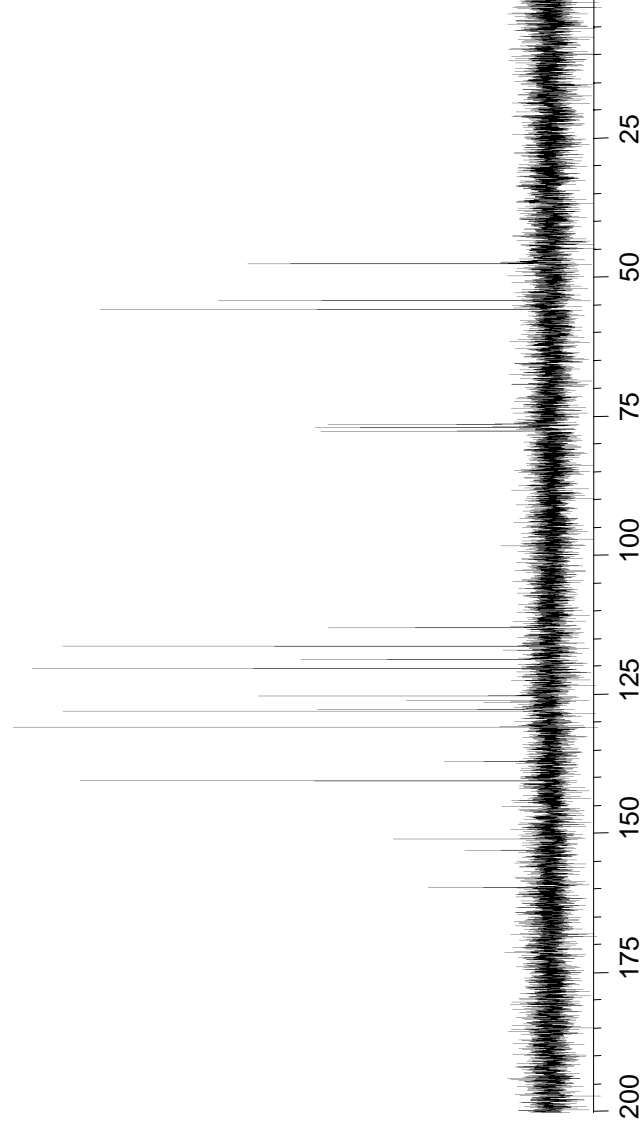


Productos de metoxilación

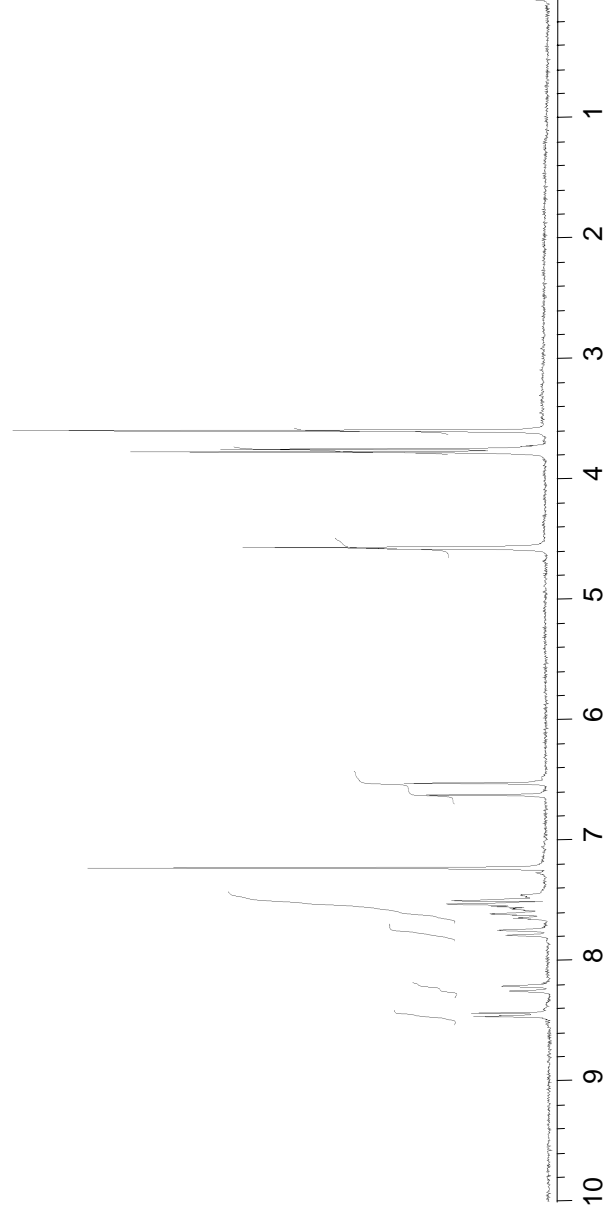
Figura 61. Espectros RMN de (104)



RMN-¹³C

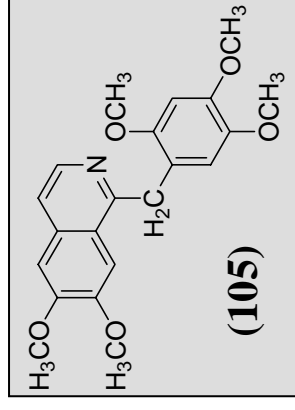


RMN-¹H

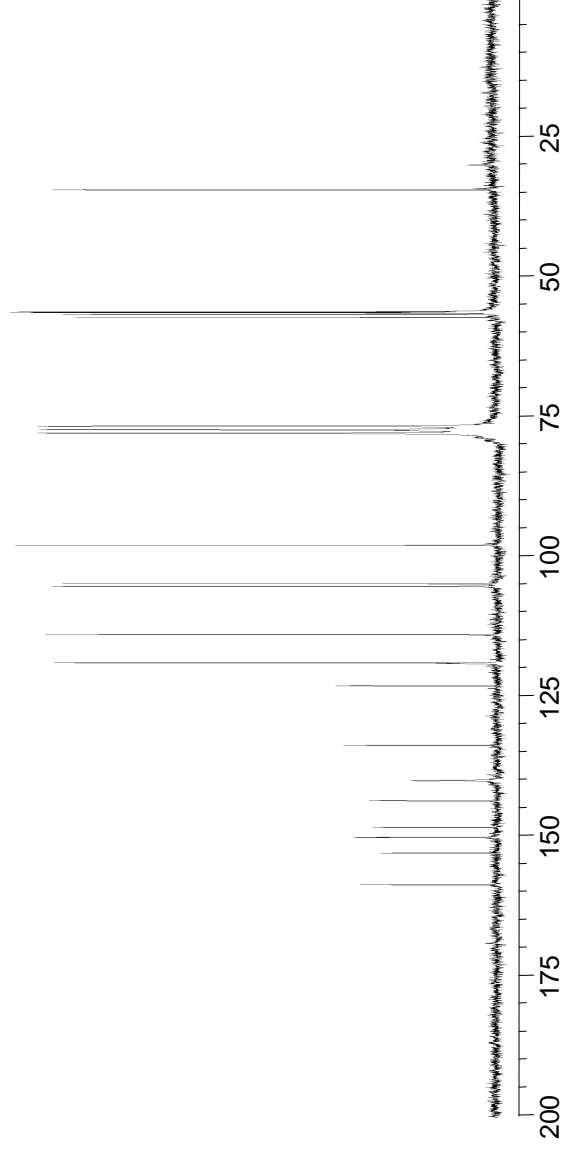


Productos de metoxilación

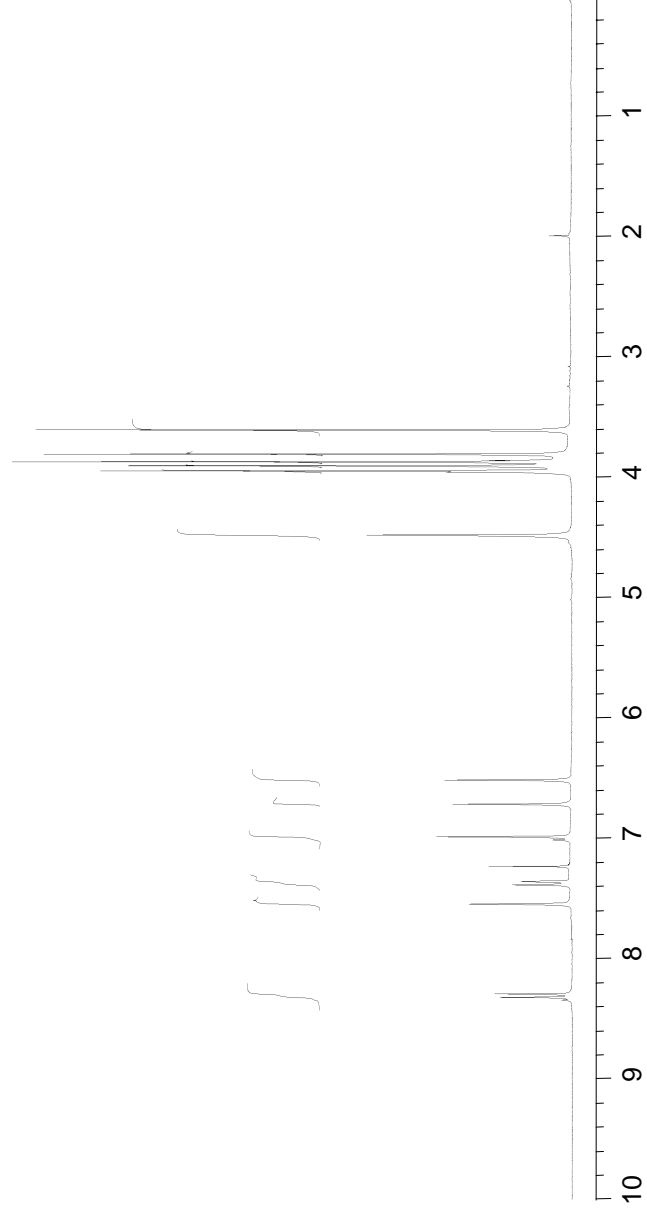
Figura 62. Espectros RMN de (105)



RMN- ^{13}C

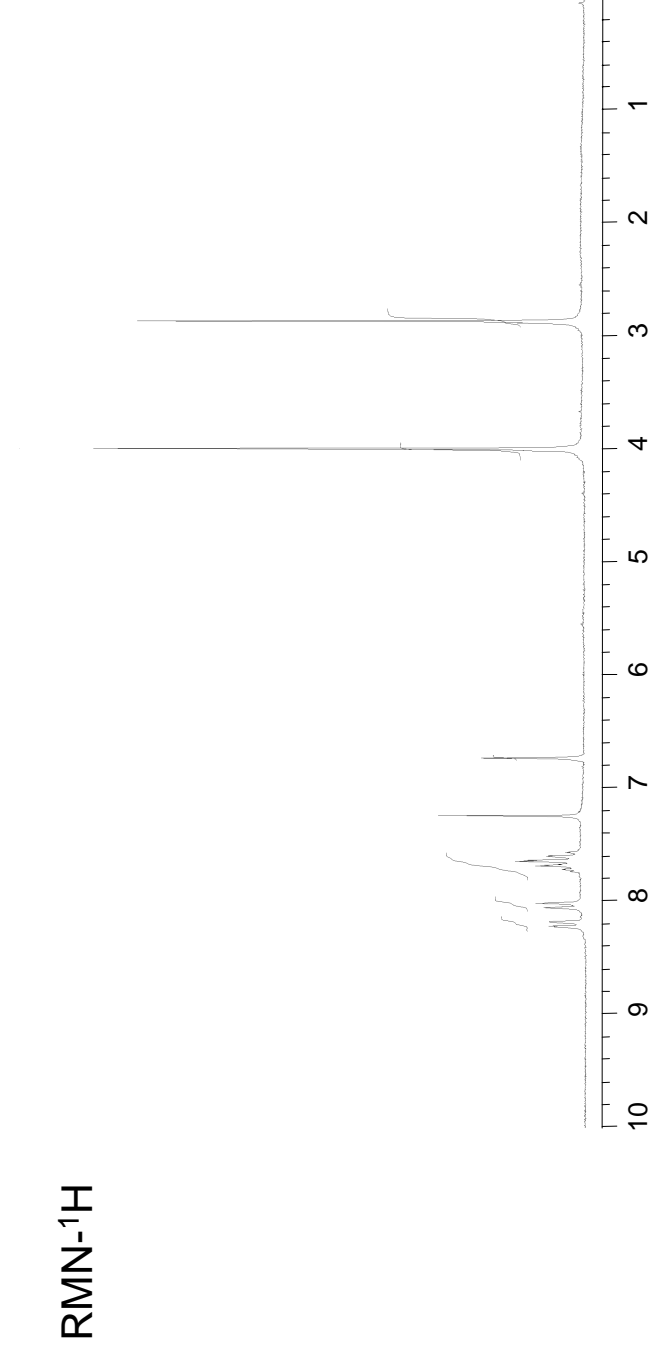
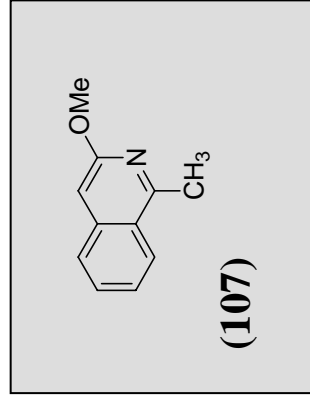
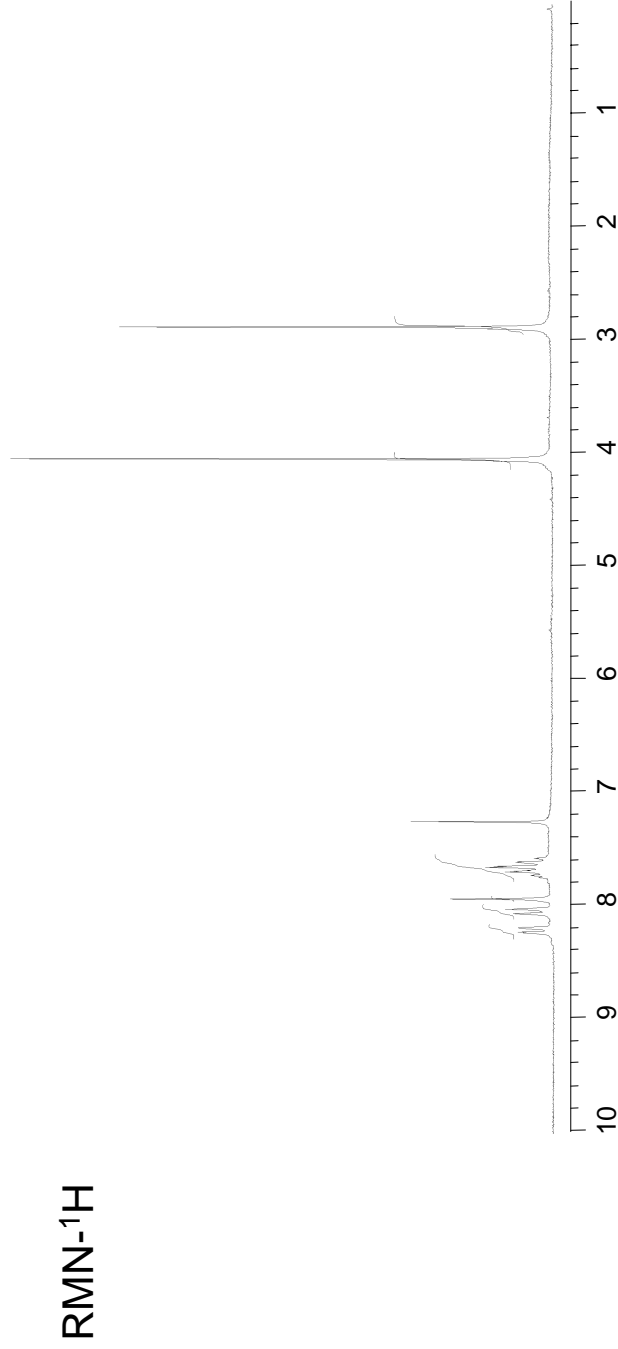
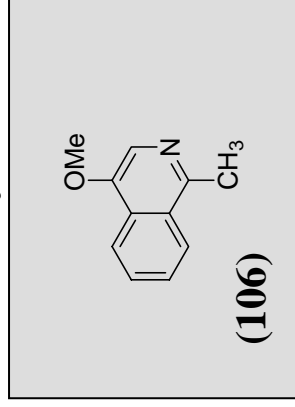


RMN- ^1H



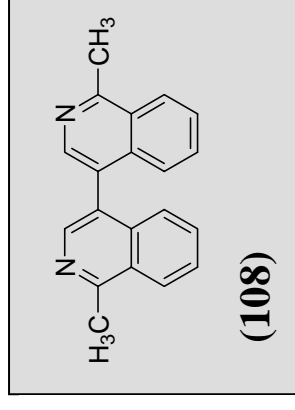
Productos de metoxilación

Figura 63. Espectros RMN de (106) y (107)

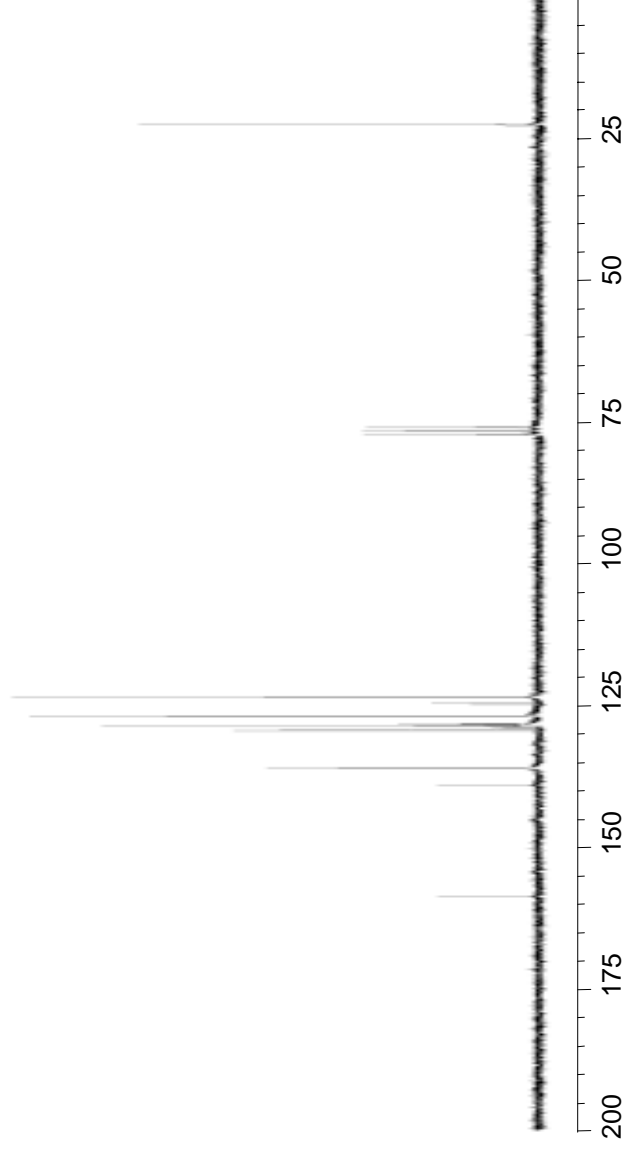


Productos de metoxilación

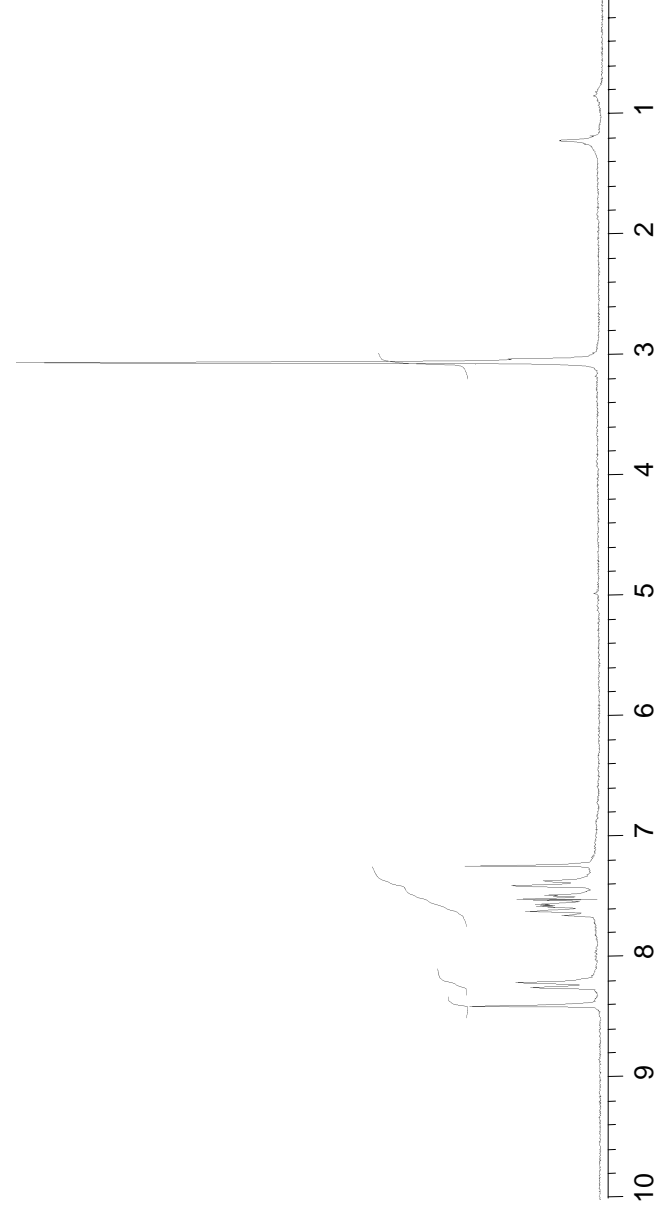
Figura 64. Espectros RMN de (107)

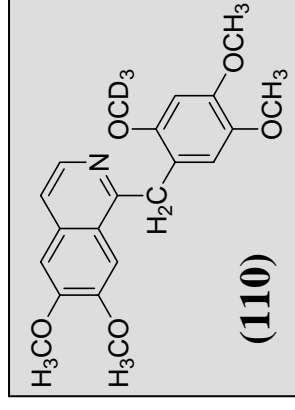


RMN-¹³C

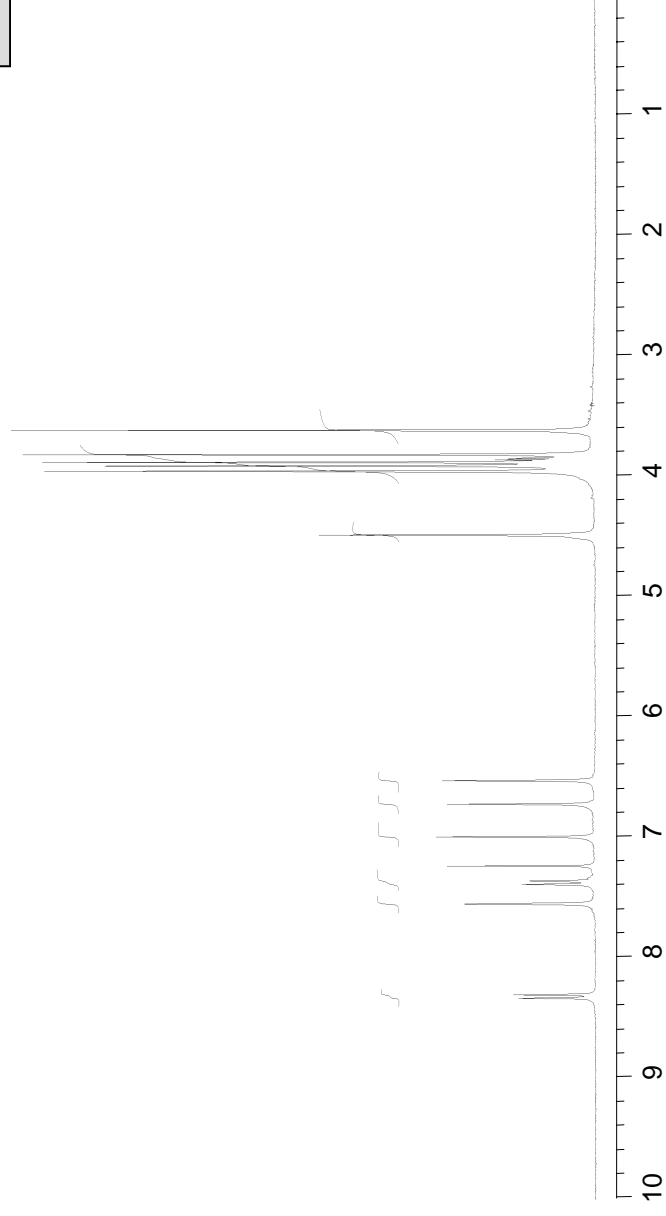


RMN-¹H



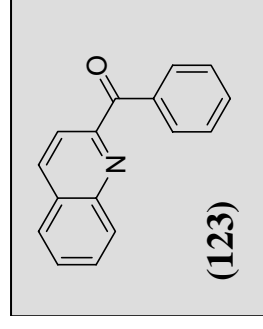


RMN- ^1H

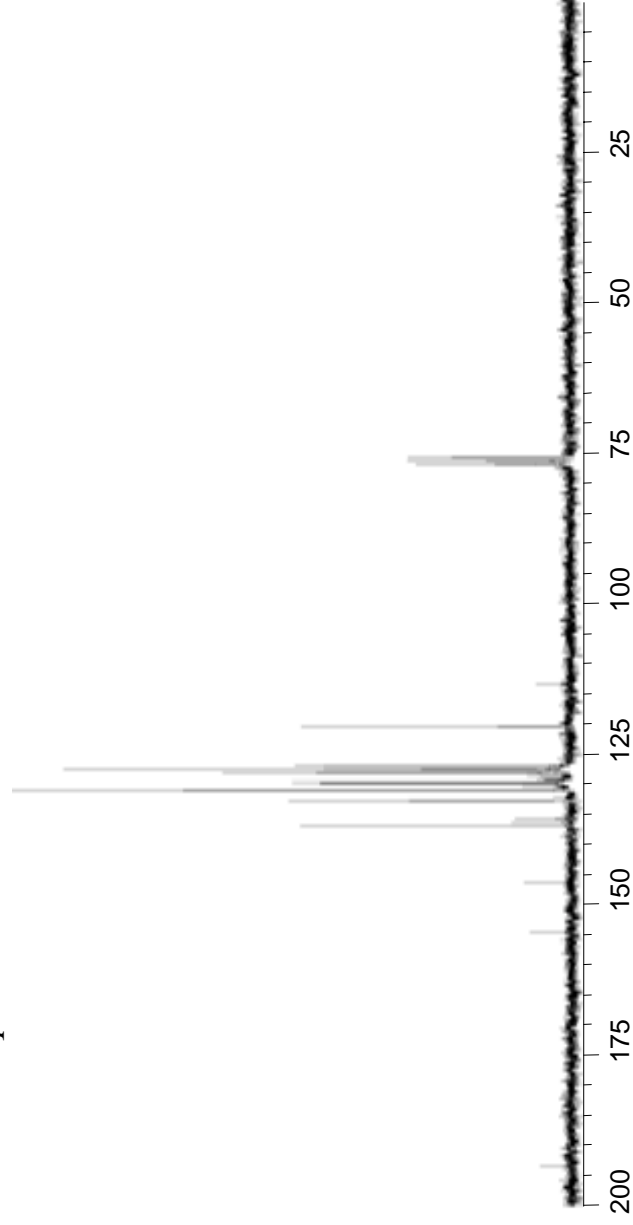


N-óxidos de 2-bencilquinolina

Figura 66. Espectros RMN de (123)



RMN-¹³C



RMN-¹H

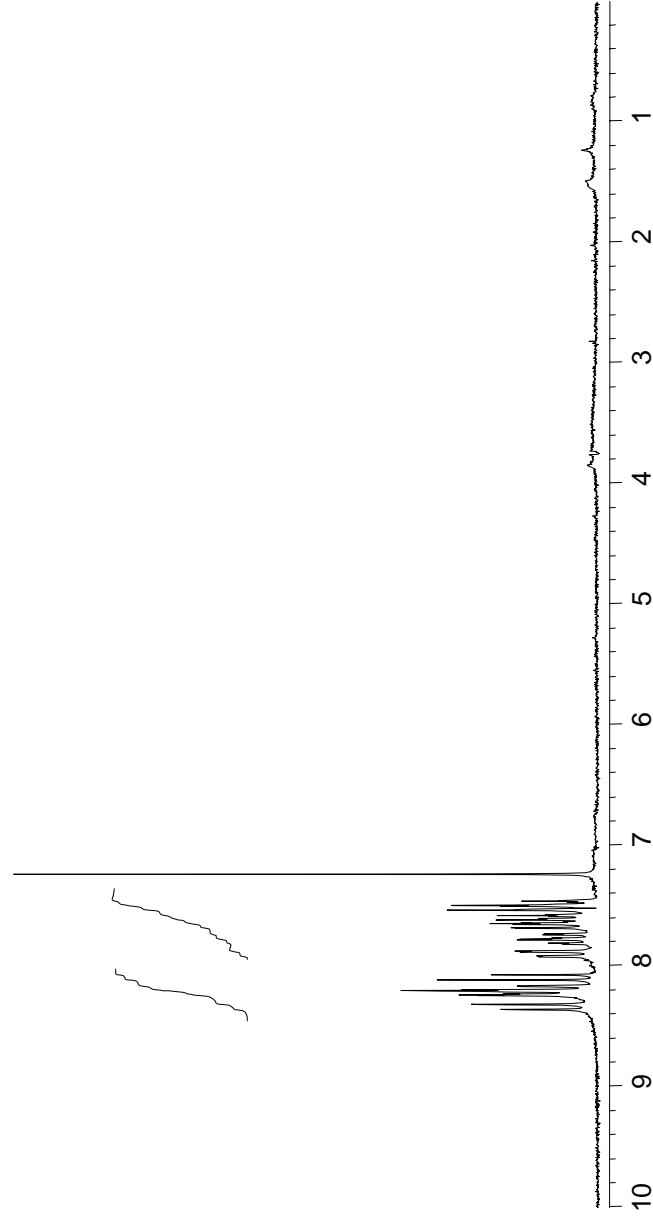
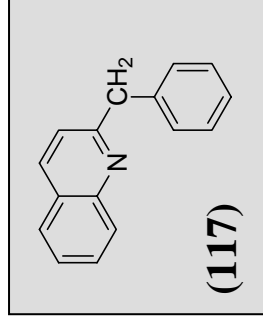
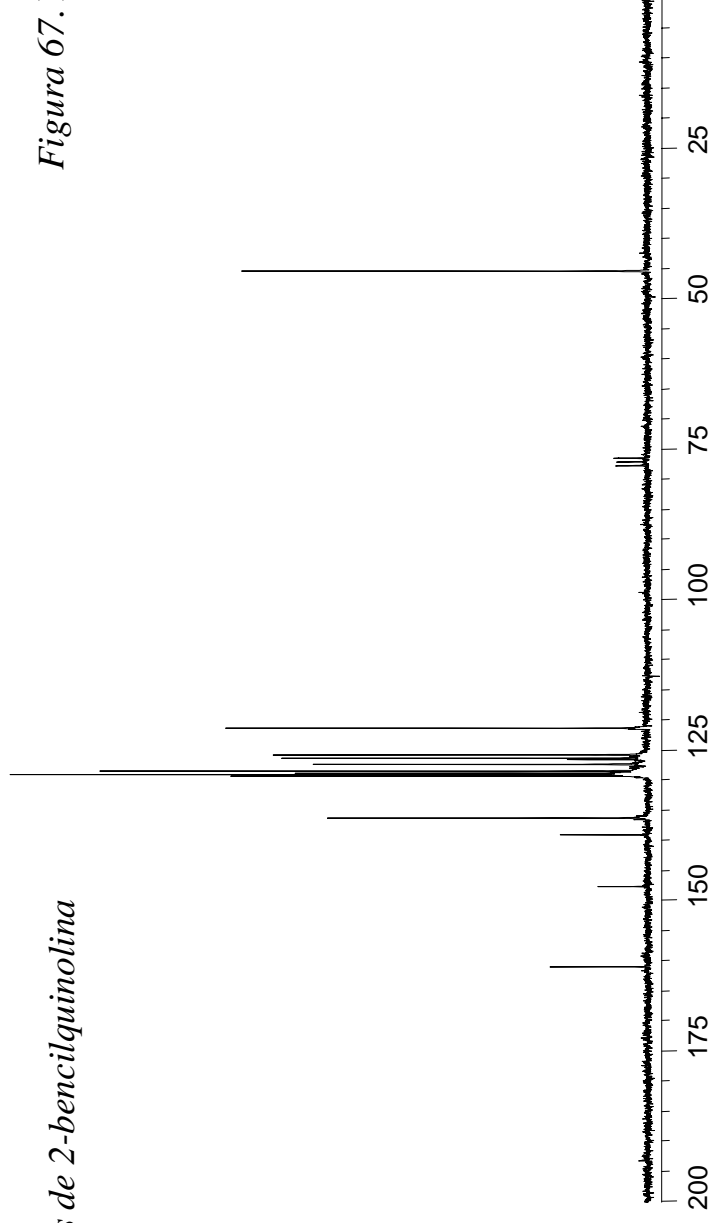


Figura 67. Espectros RMN de (117)

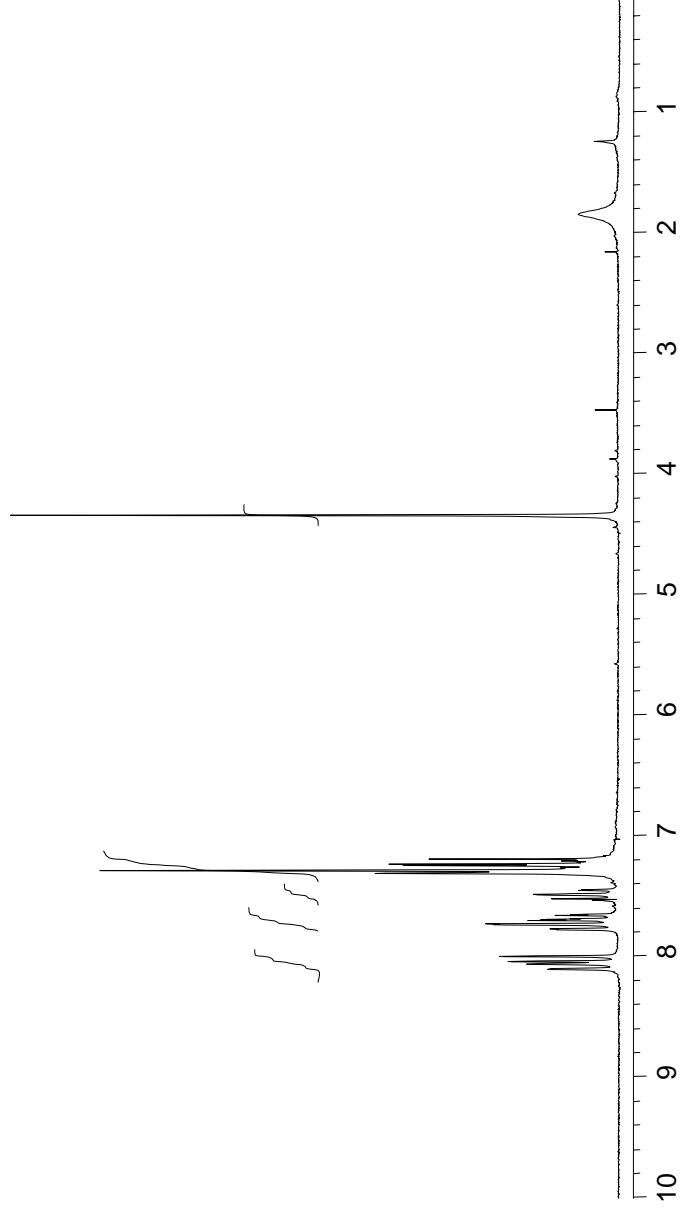


N-óxidos de 2-bencilquinolina

RMN-¹³C

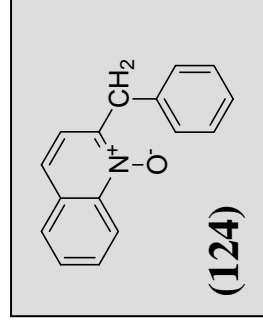


RMN-¹H

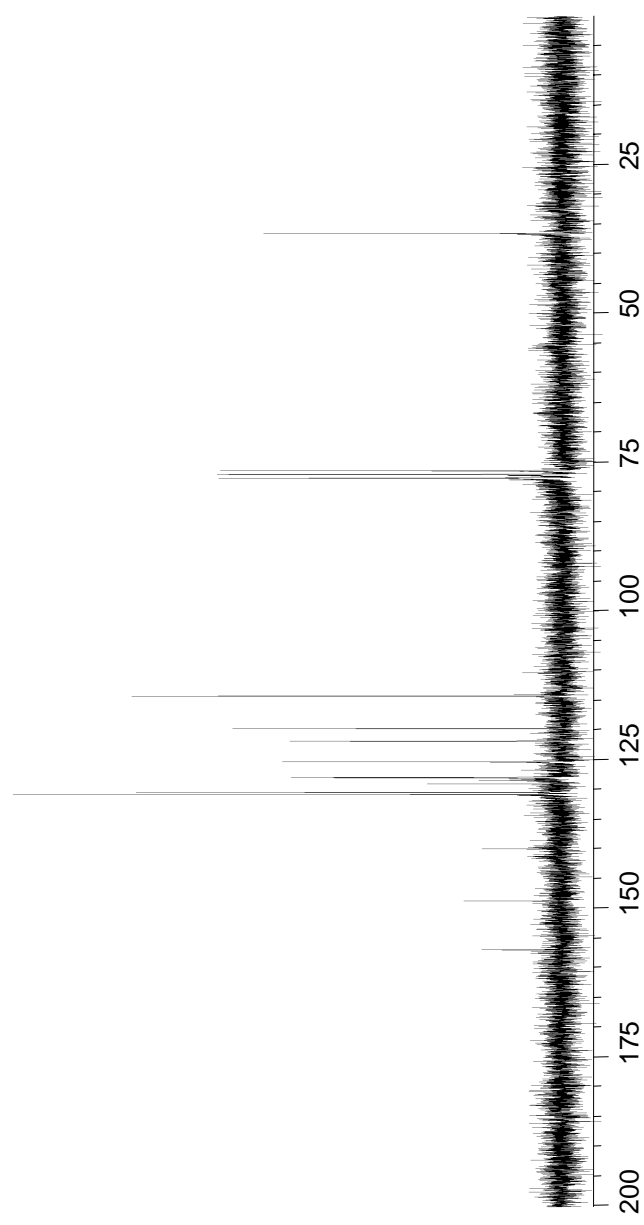


N-óxidos de 2-bencilquinolina

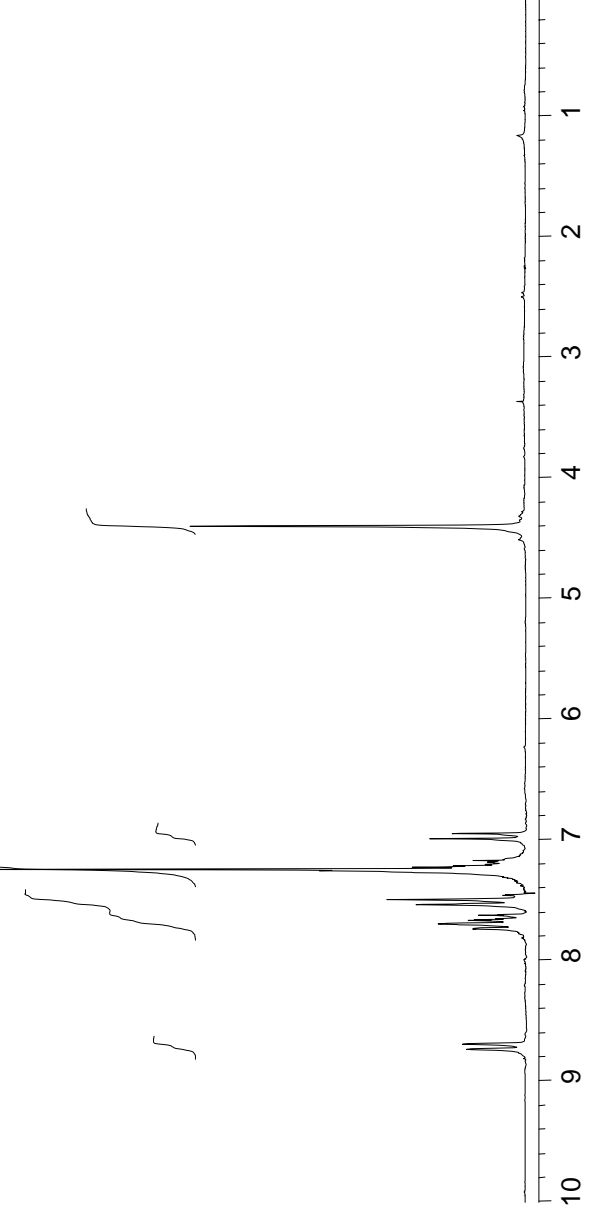
Figura 68. Espectros RMN de (124)



RMN-¹³C

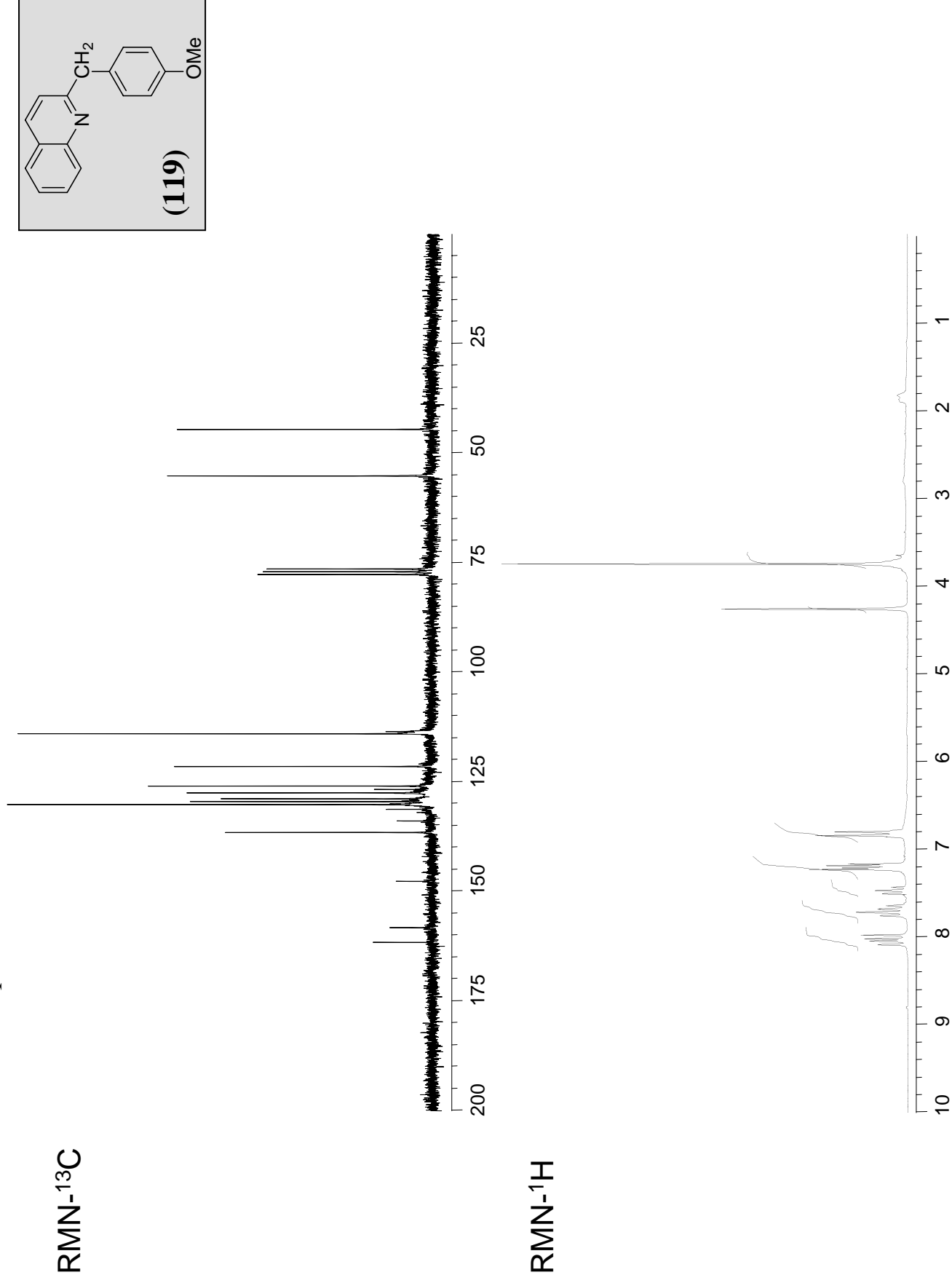


RMN-¹H



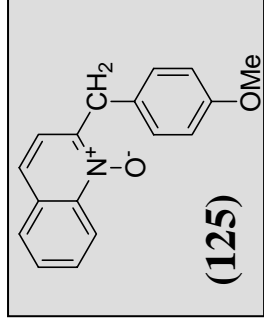
N-óxidos de 2-bencilquinolina

Figura 69. Espectros RMN de (119)

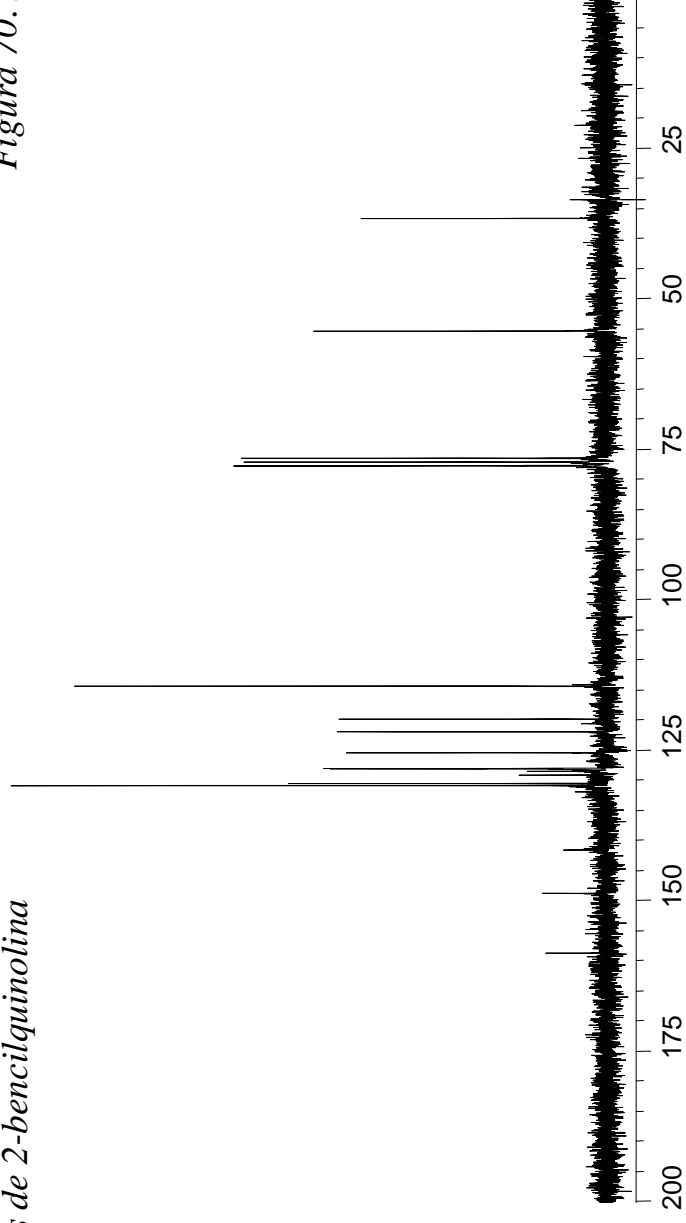


N-óxidos de 2-bencilquinolina

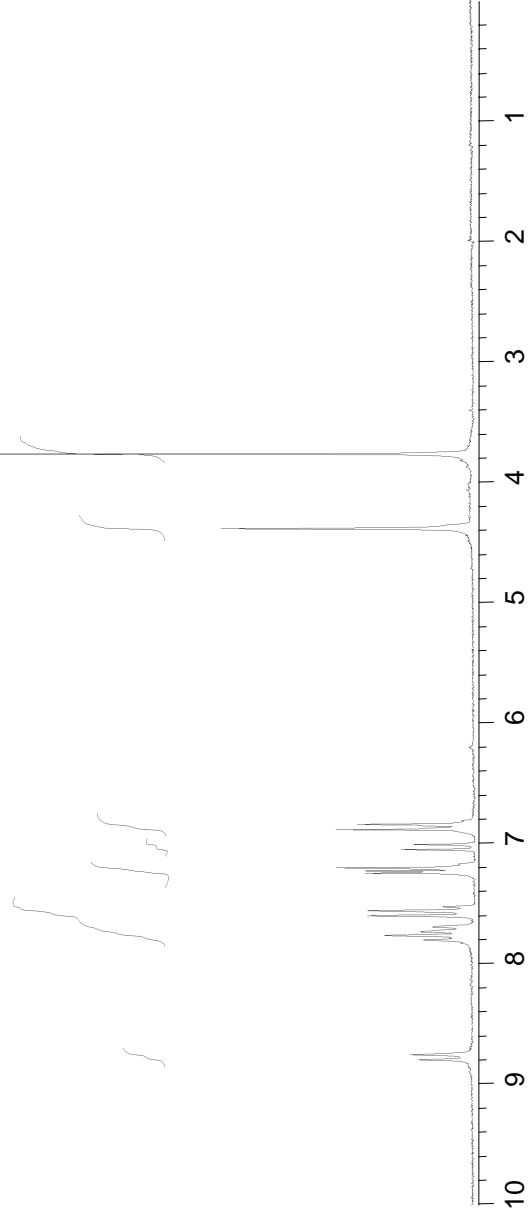
Figura 70. Espectros RMN de (125)



RMN-¹³C

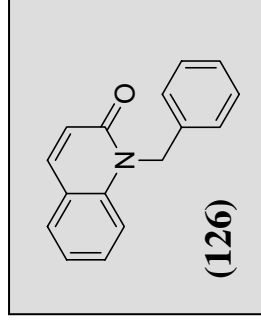


RMN-¹H

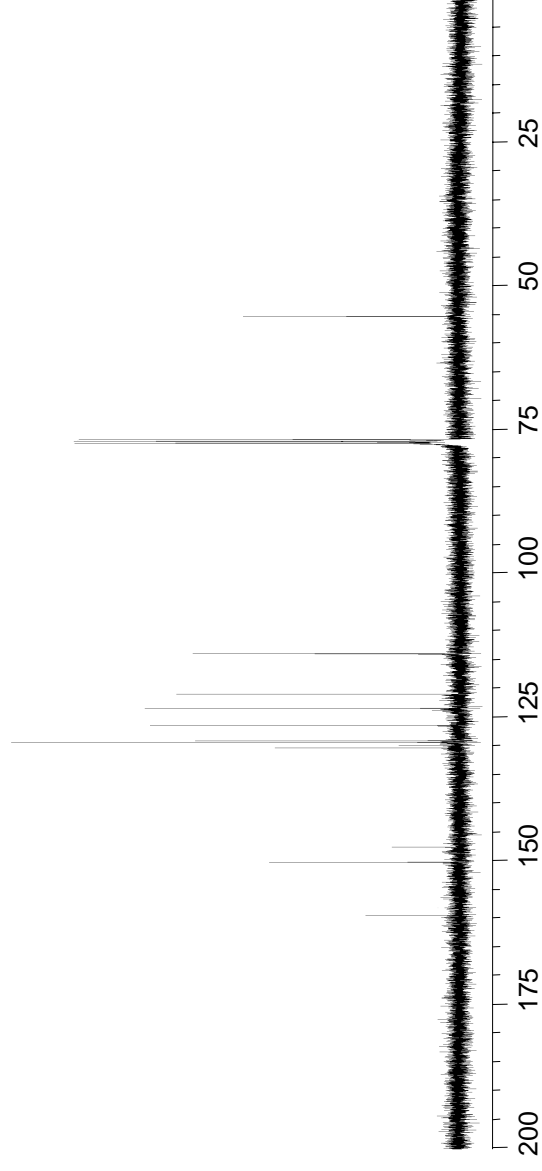


Productos de irradiación de N-óxidos de 2-bencilquinolina

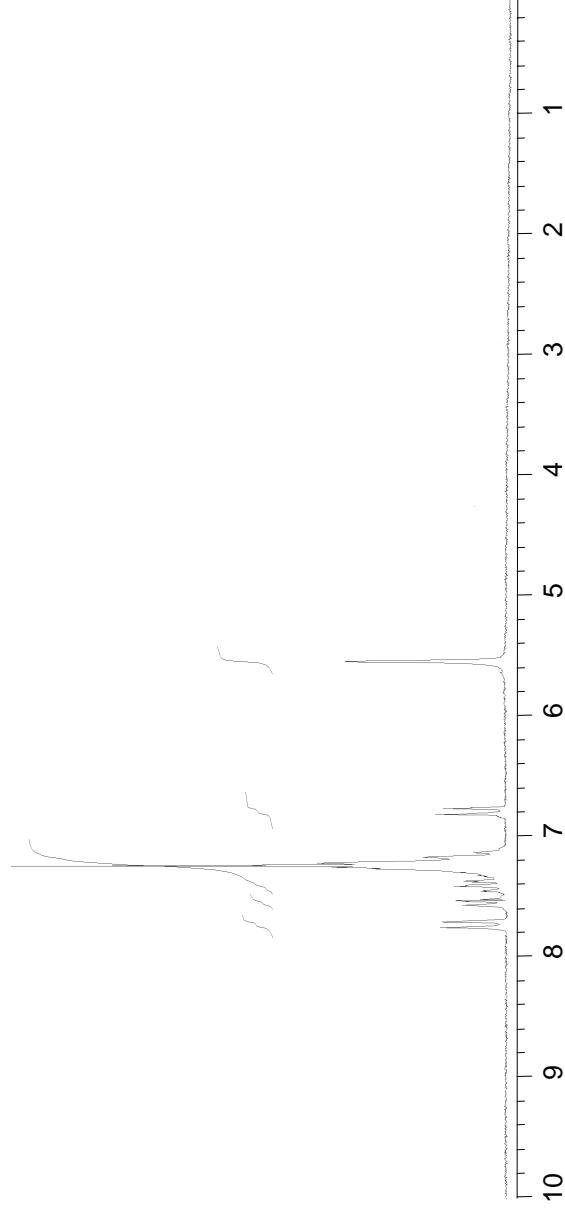
Figura 71. Espectros RMN de (126)



RMN-¹³C

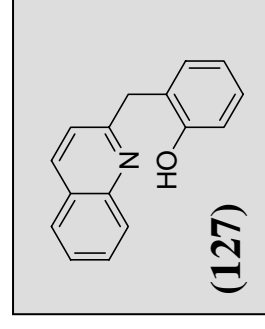


RMN-¹H

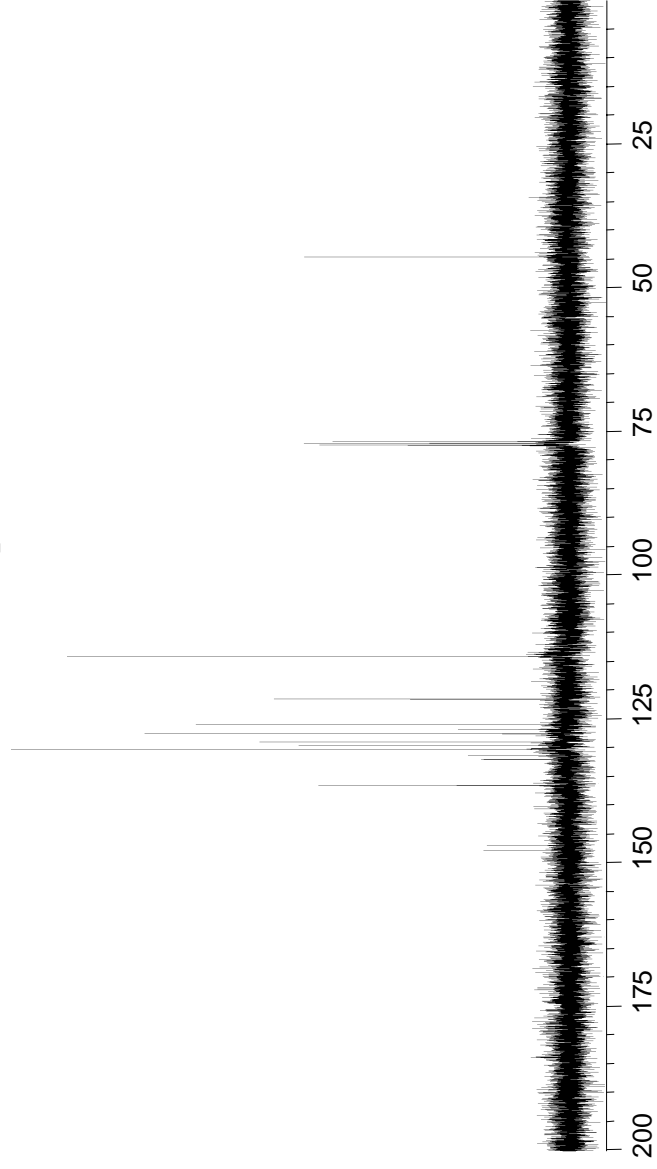


Productos de irradiación de N-óxidos de 2-bencilquinolina

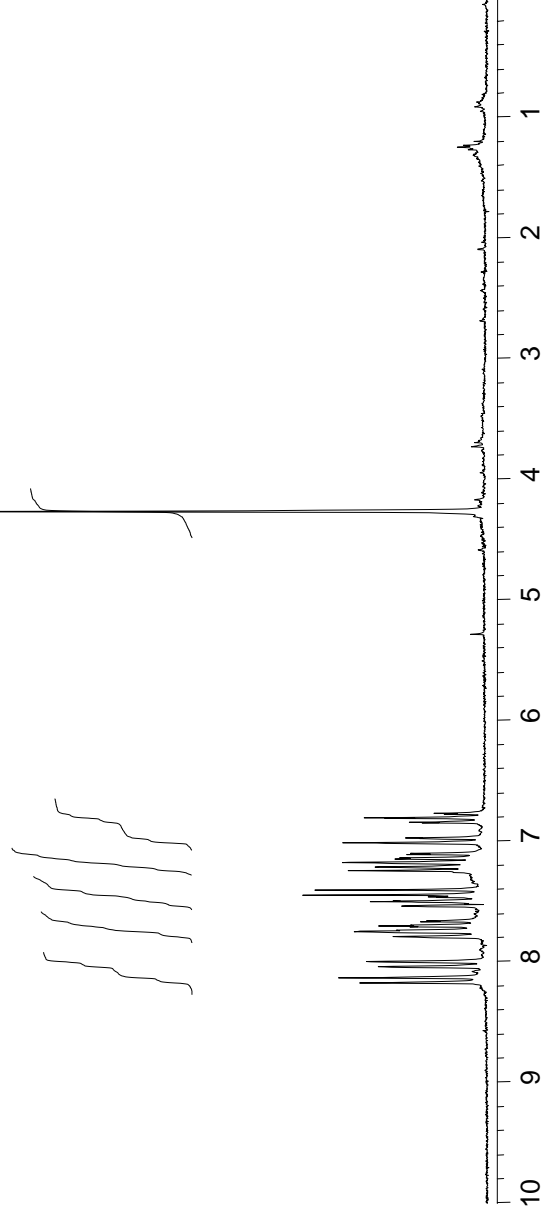
Figura 72. Espectros RMN de (127)



RMN-¹³C

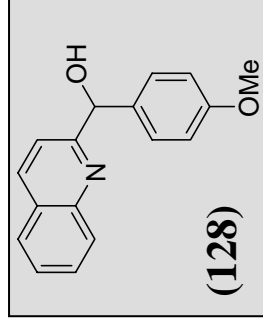


RMN-¹H

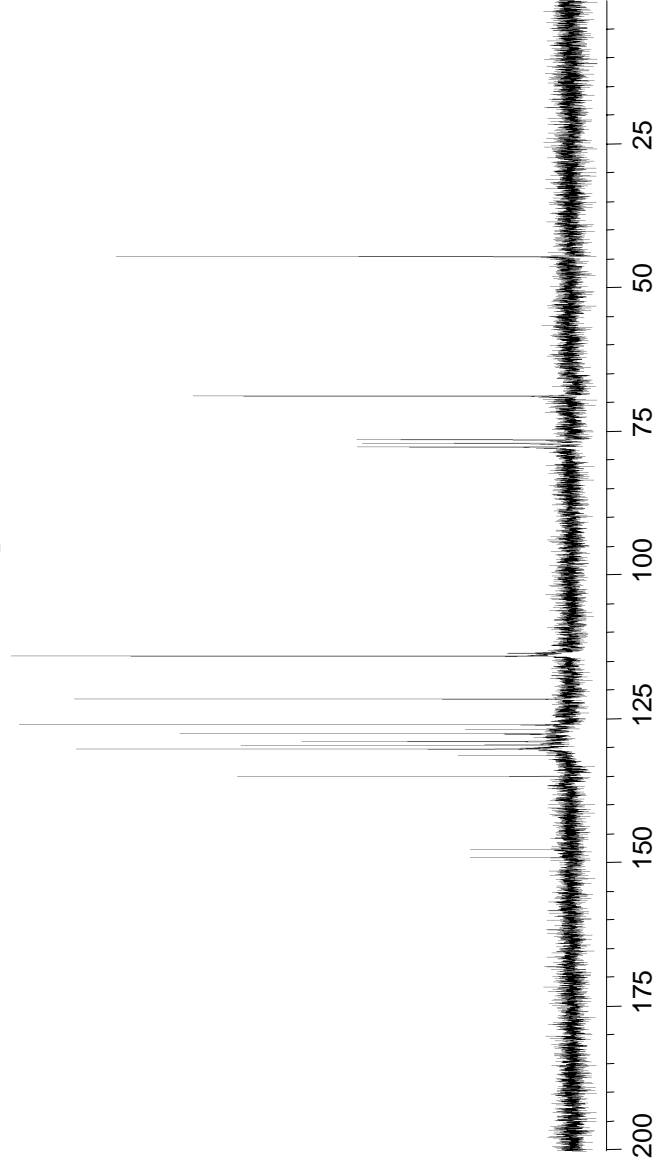


Productos de irradiación de N-óxidos de 2-bencilquinolina

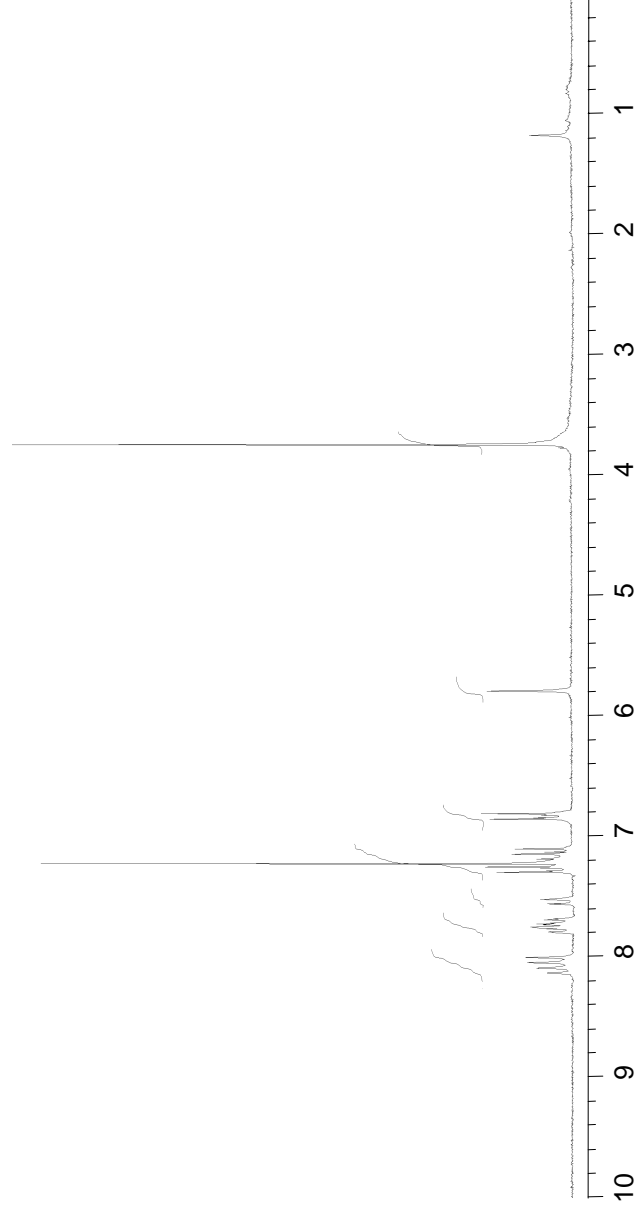
Figura 73. Espectros RMN de (128)



RMN-¹³C

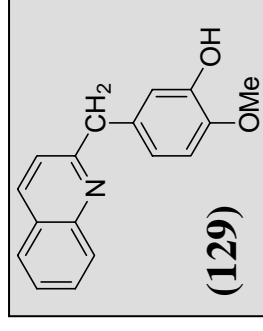


RMN-¹H

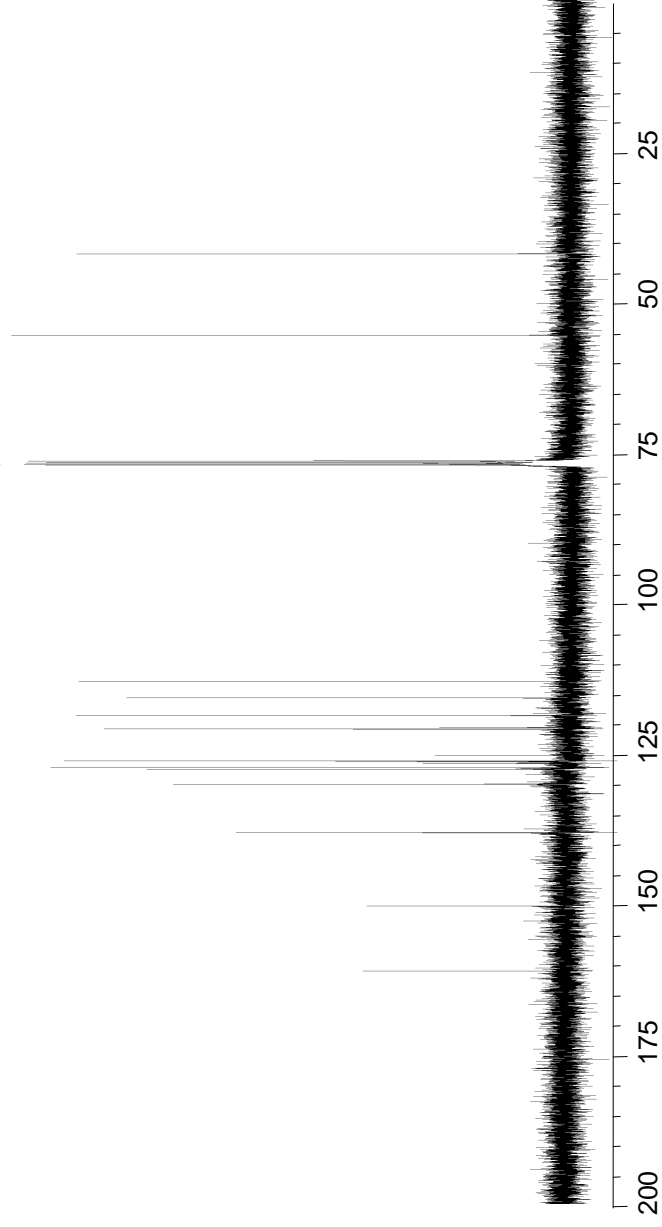


Productos de irradiación de N-óxidos de 2-bencilquinolina

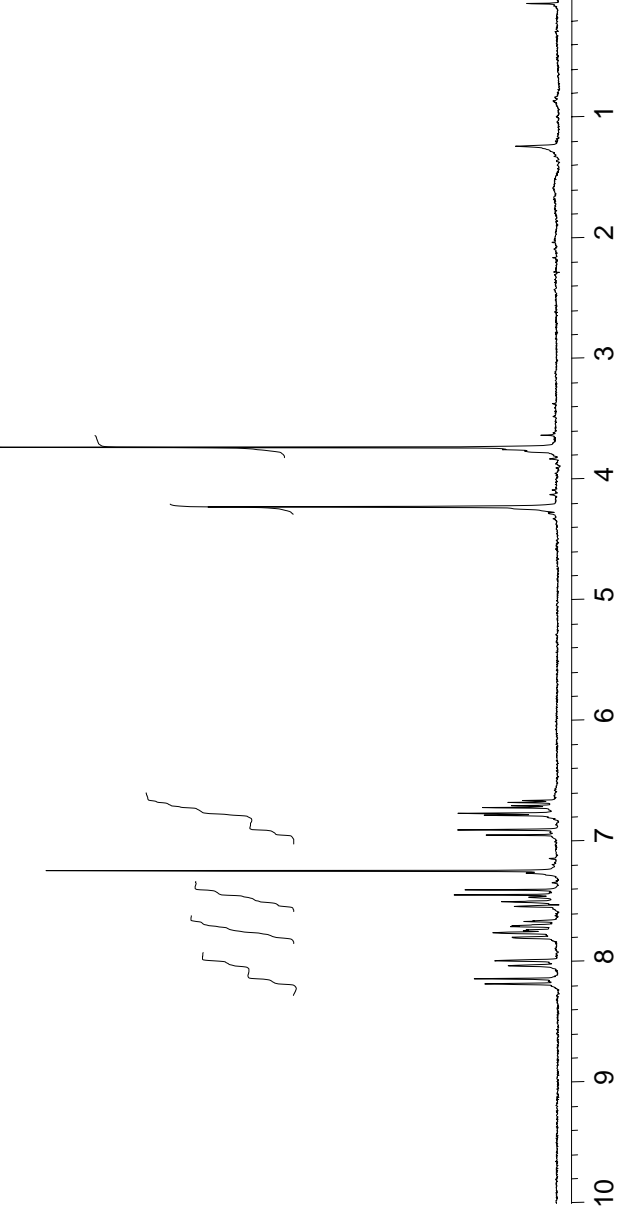
Figura 74. Espectros RMN de (129)



RMN-¹³C

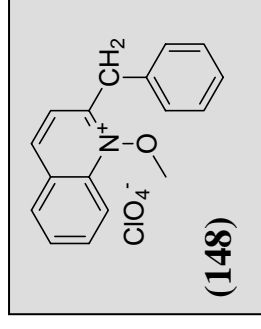


RMN-¹H

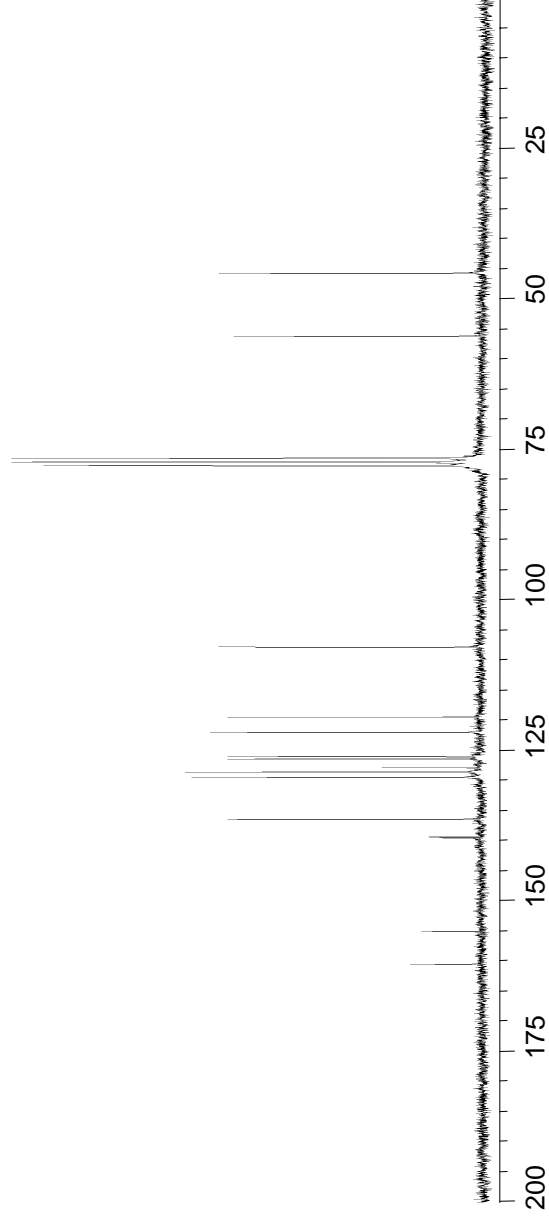


Percloratos de N-metoxi 2-bencilquinolinio

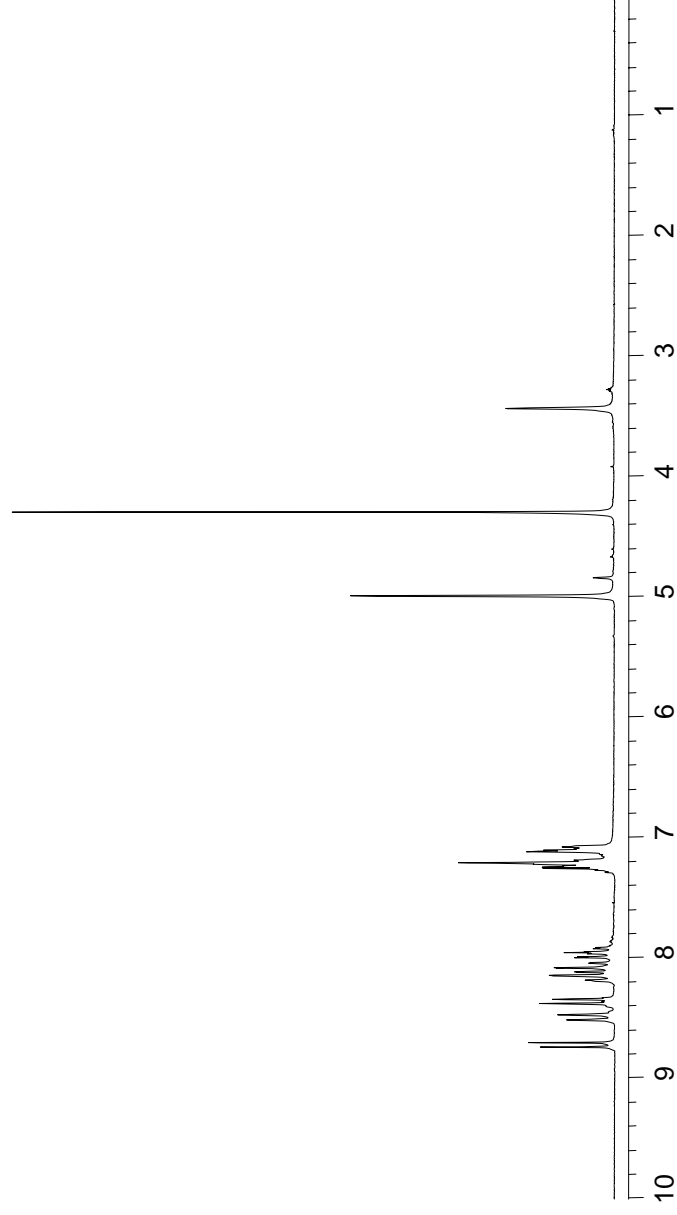
Figura 75. Espectros RMN de (148)



RMN-¹³C

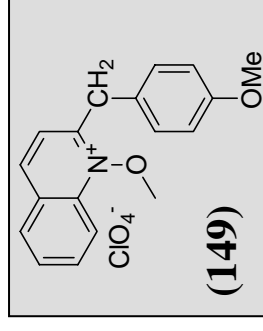


RMN-¹H

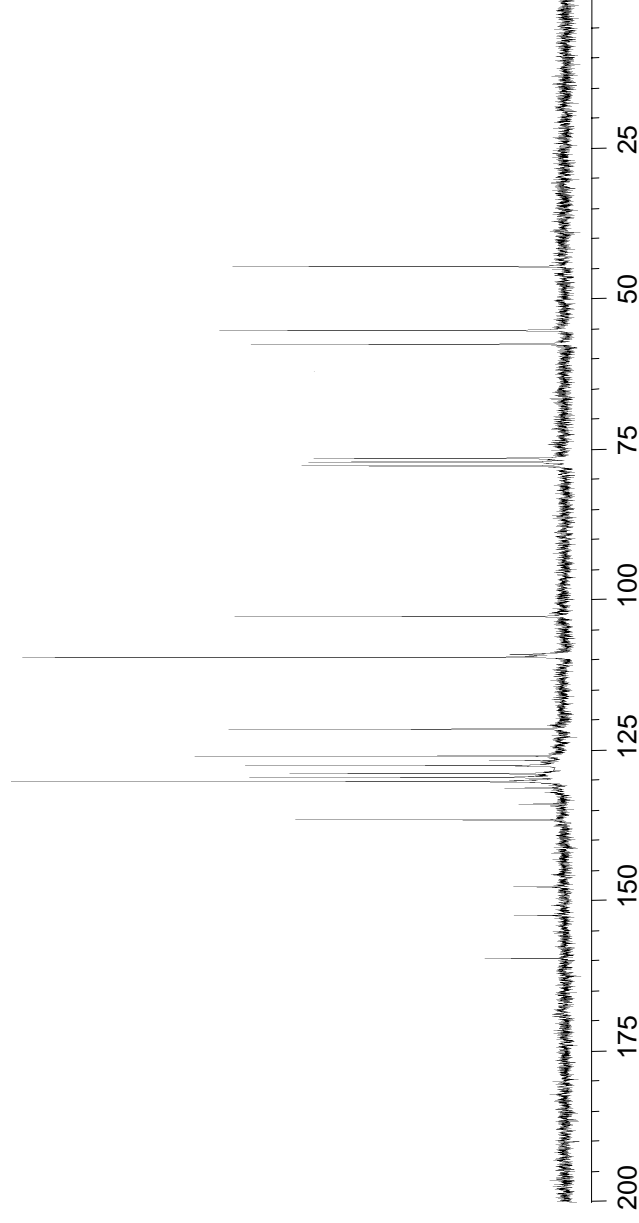


Percloratos de N-metoxi 2-bencilquinolinio

Figura 76. Espectros RMN de (149)



RMN-¹³C



RMN-¹H

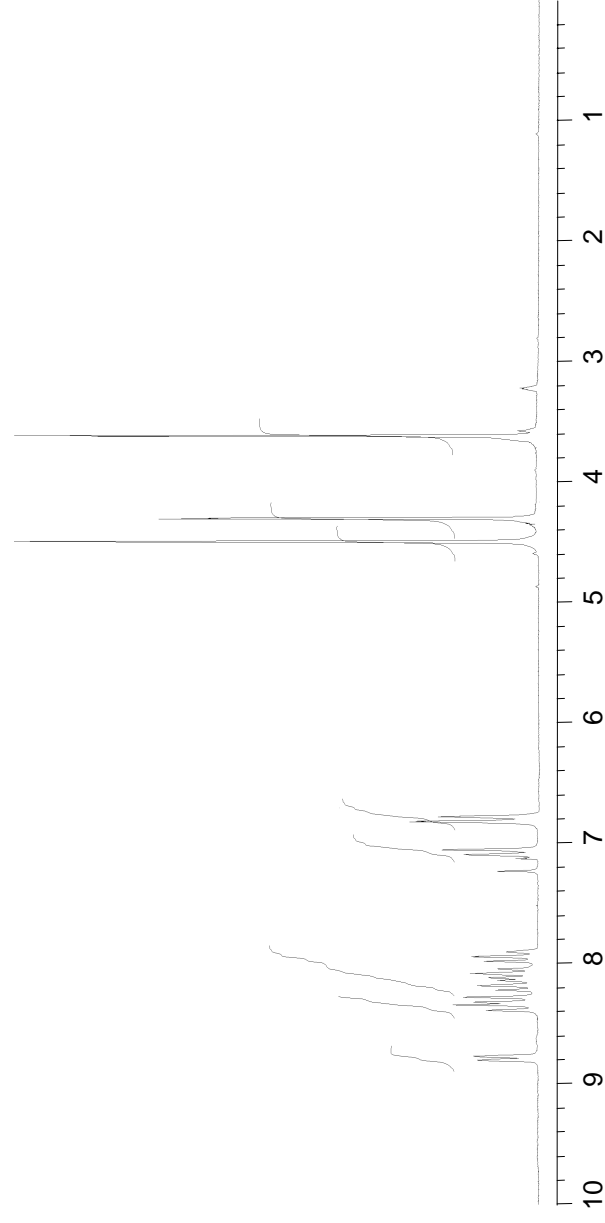
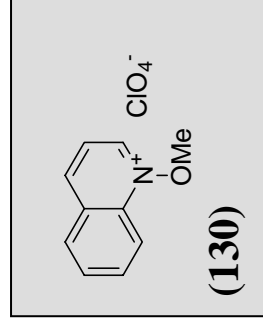
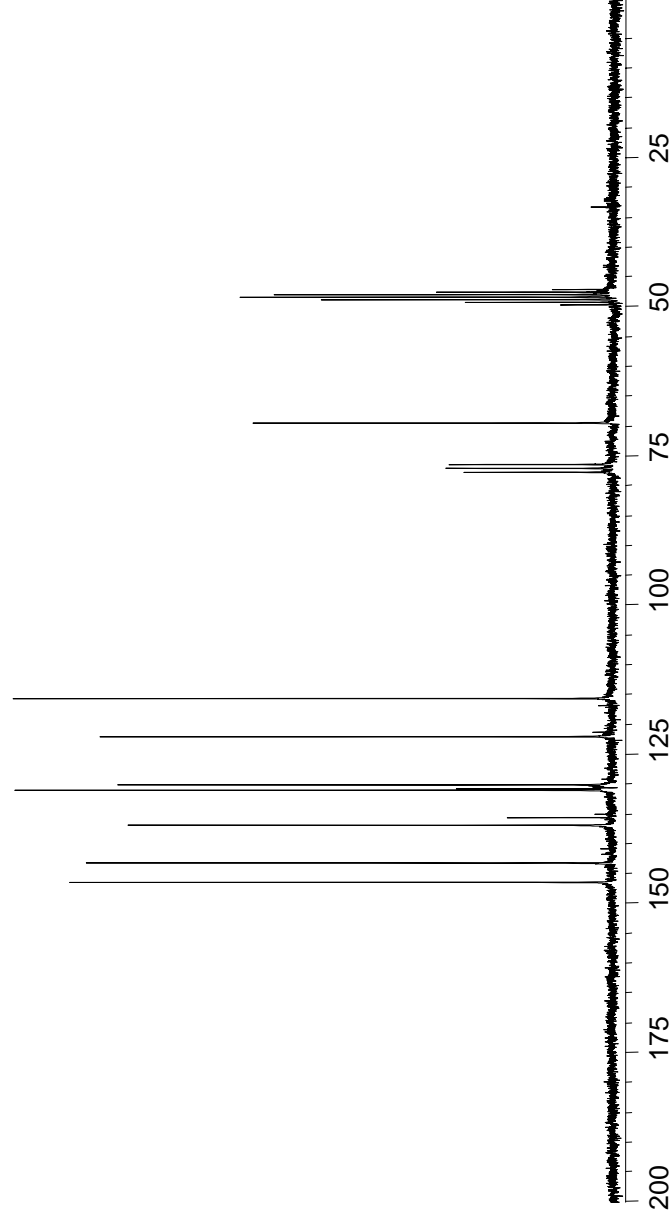


Figura 77. Espectros RMN de (130)

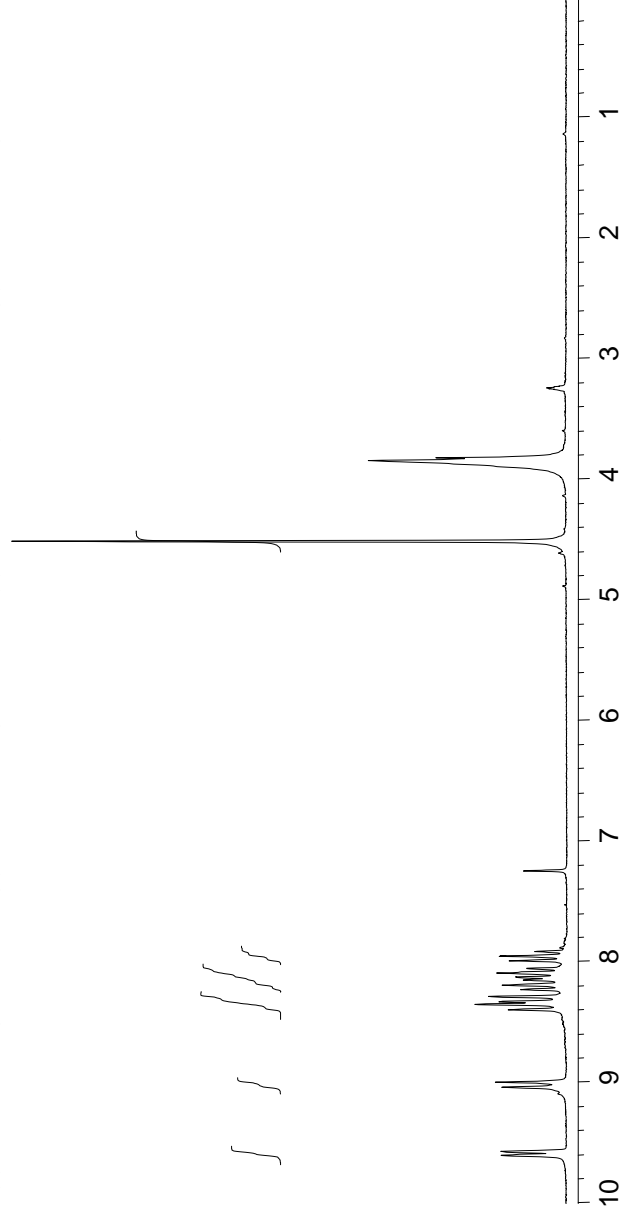
Percloratos de N-metoxi 2-bencilquinolinio



RMN-¹³C

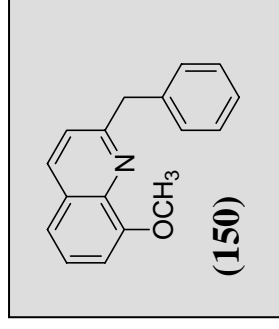


RMN-¹H

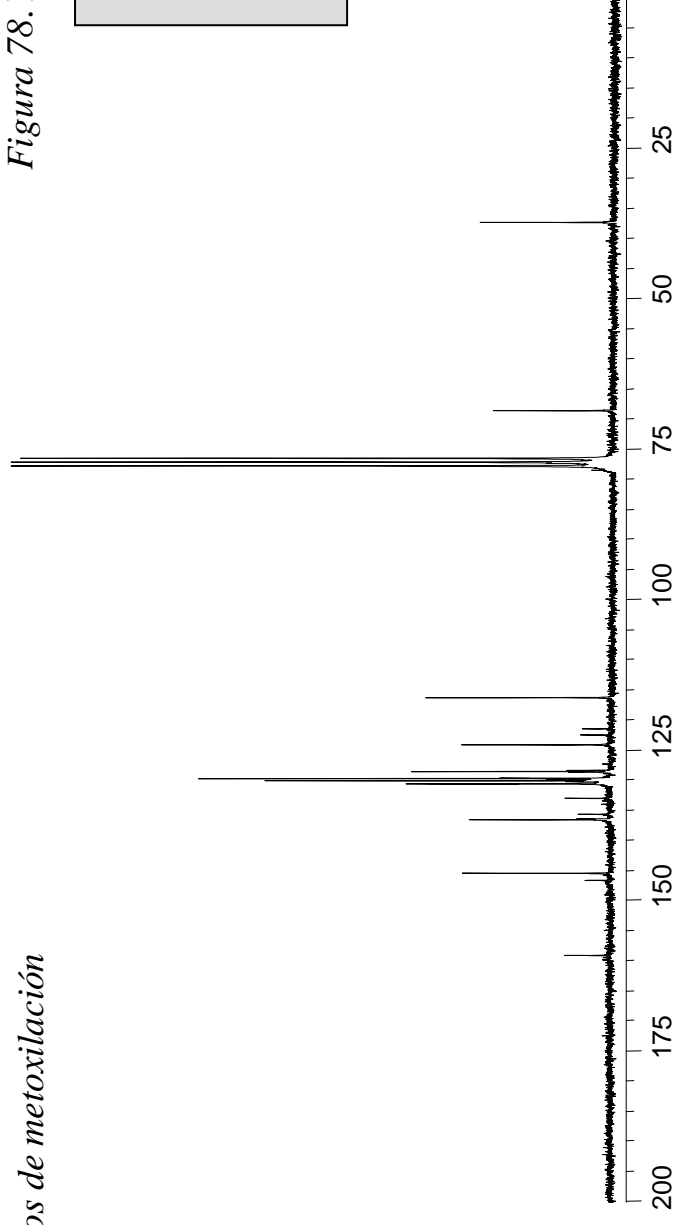


Productos de metoxilación

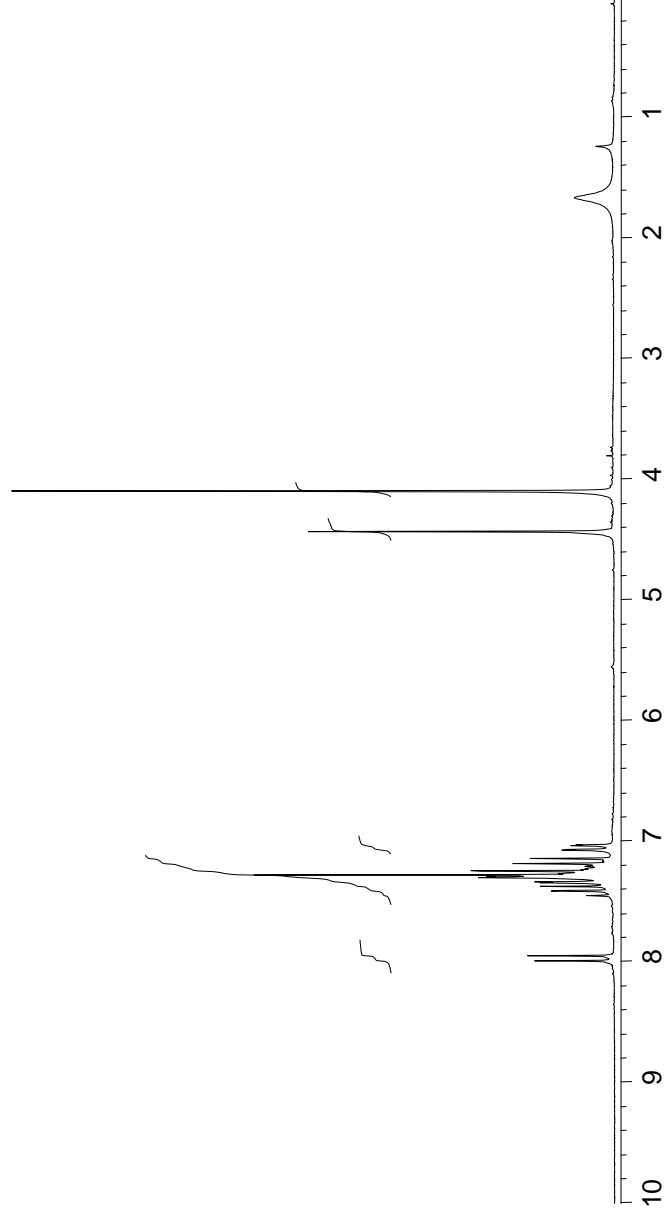
Figura 78. Espectros RMN de (150)



RMN-¹³C

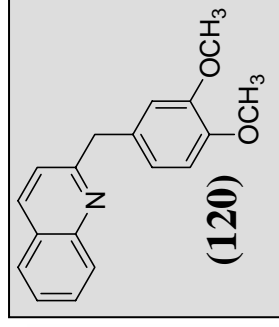


RMN-¹H

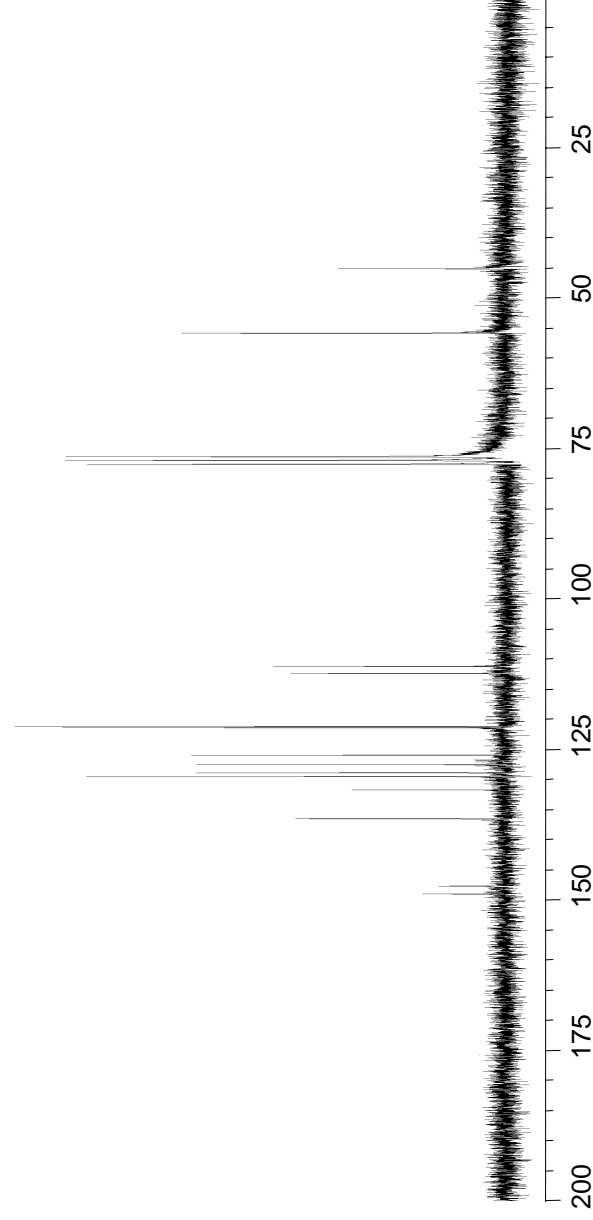


Productos de metoxilación

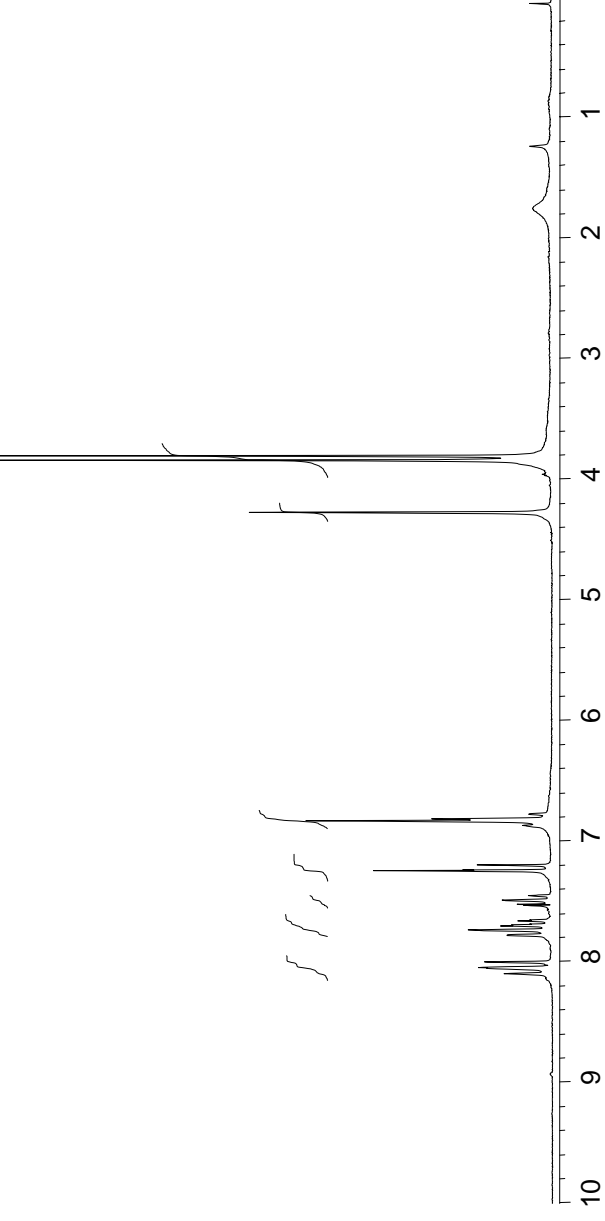
Figura 79. Espectros RMN de (120)



RMN-¹³C

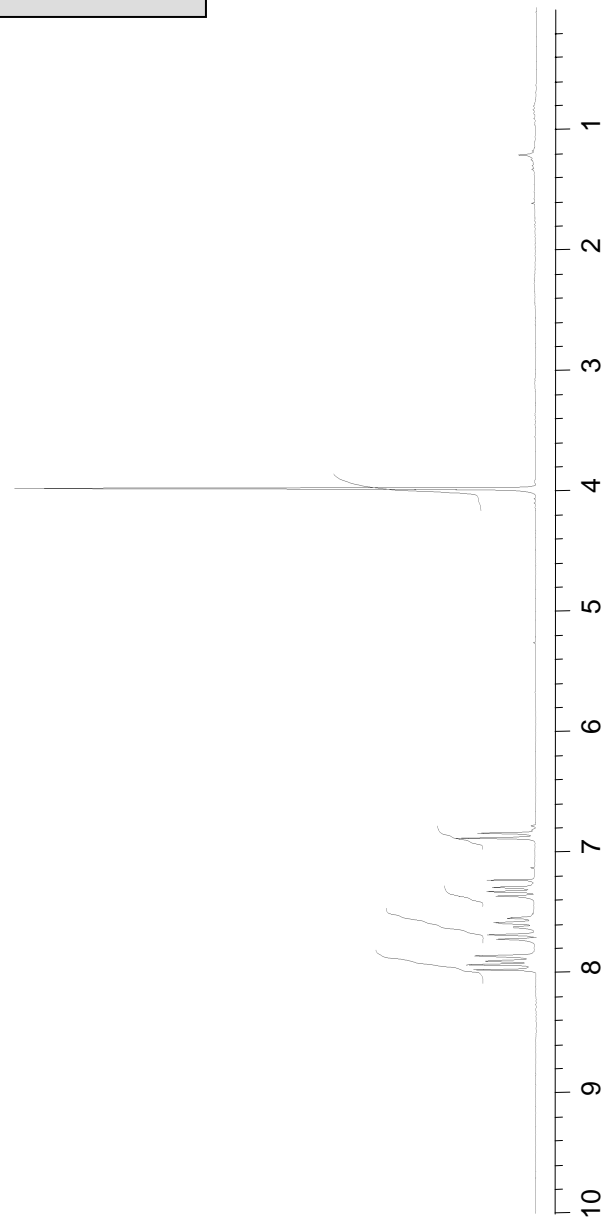
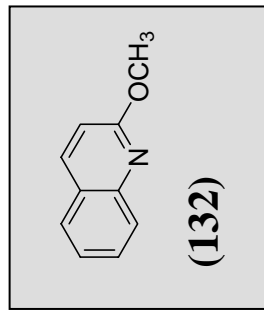
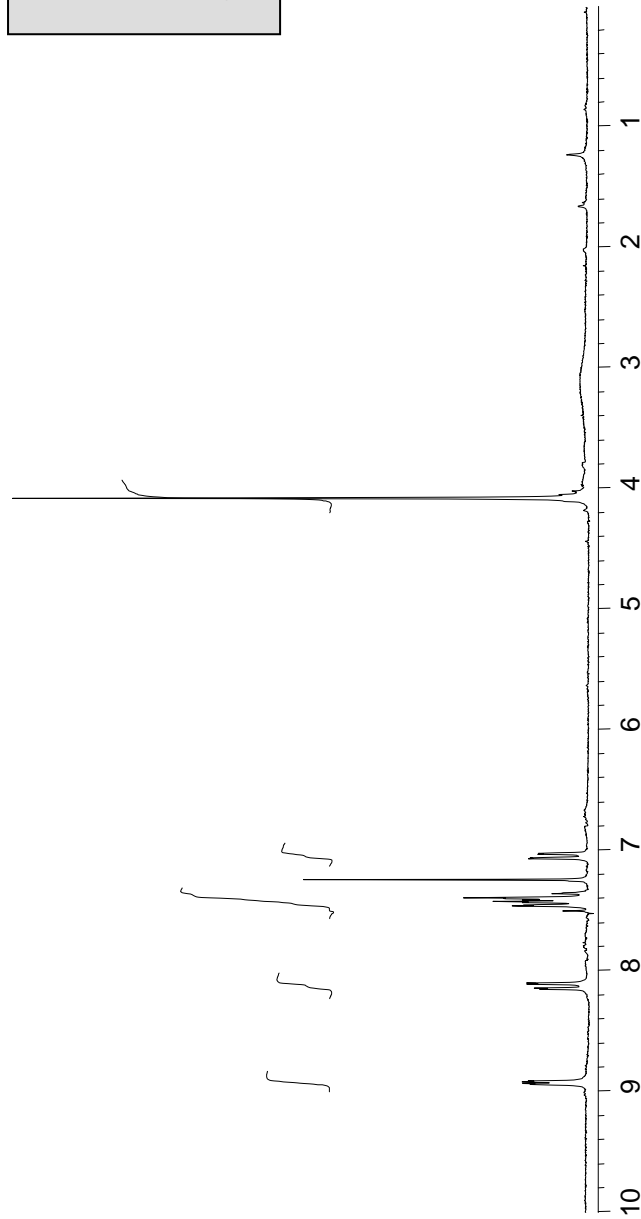
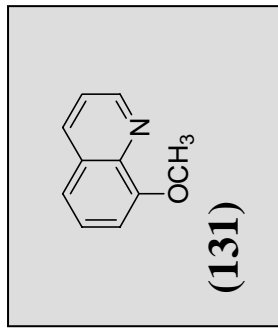


RMN-¹H



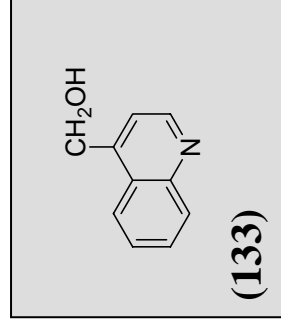
Productos de metoxilación

Figura 80. Espectros RMN de (131) y (132)

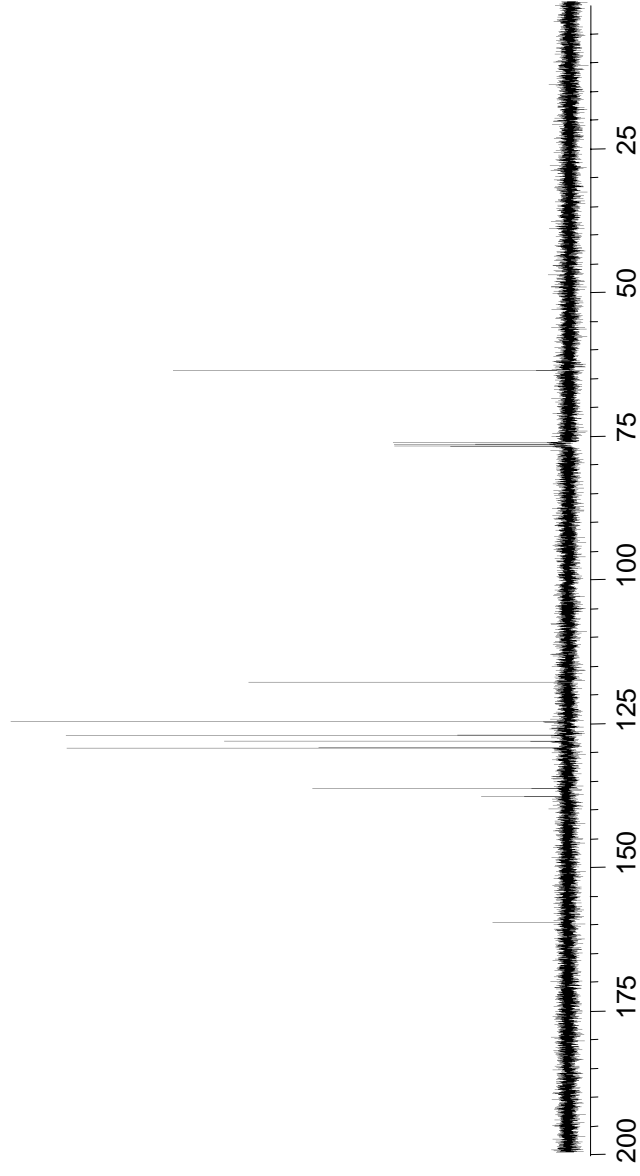


Productos de metoxilación

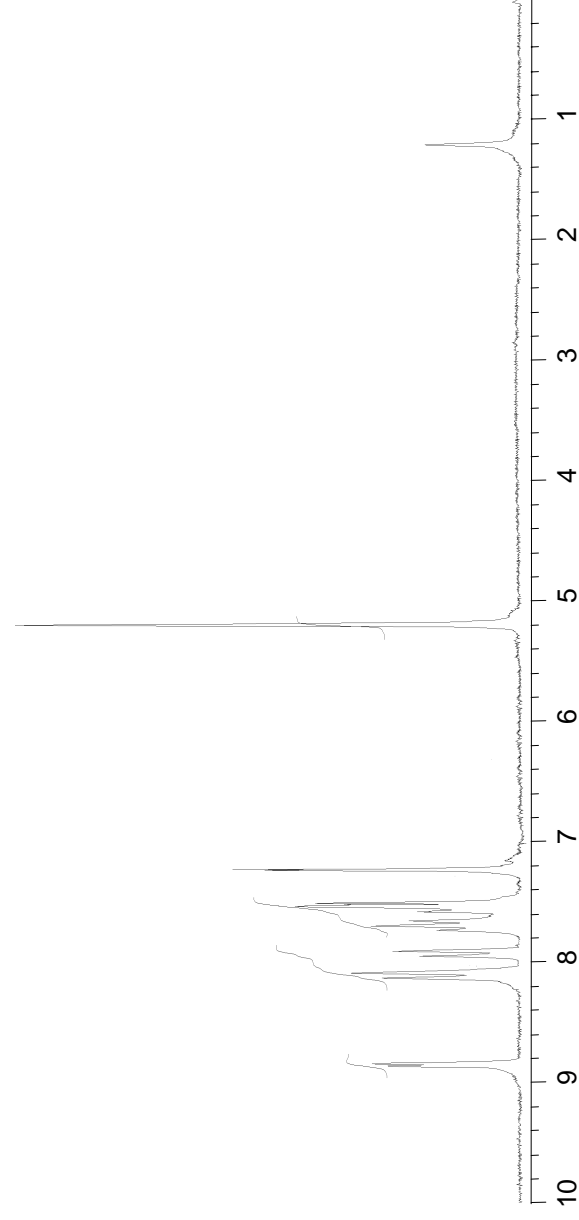
Figura 81. Espectros RMN de (133)



RMN- ^{13}C

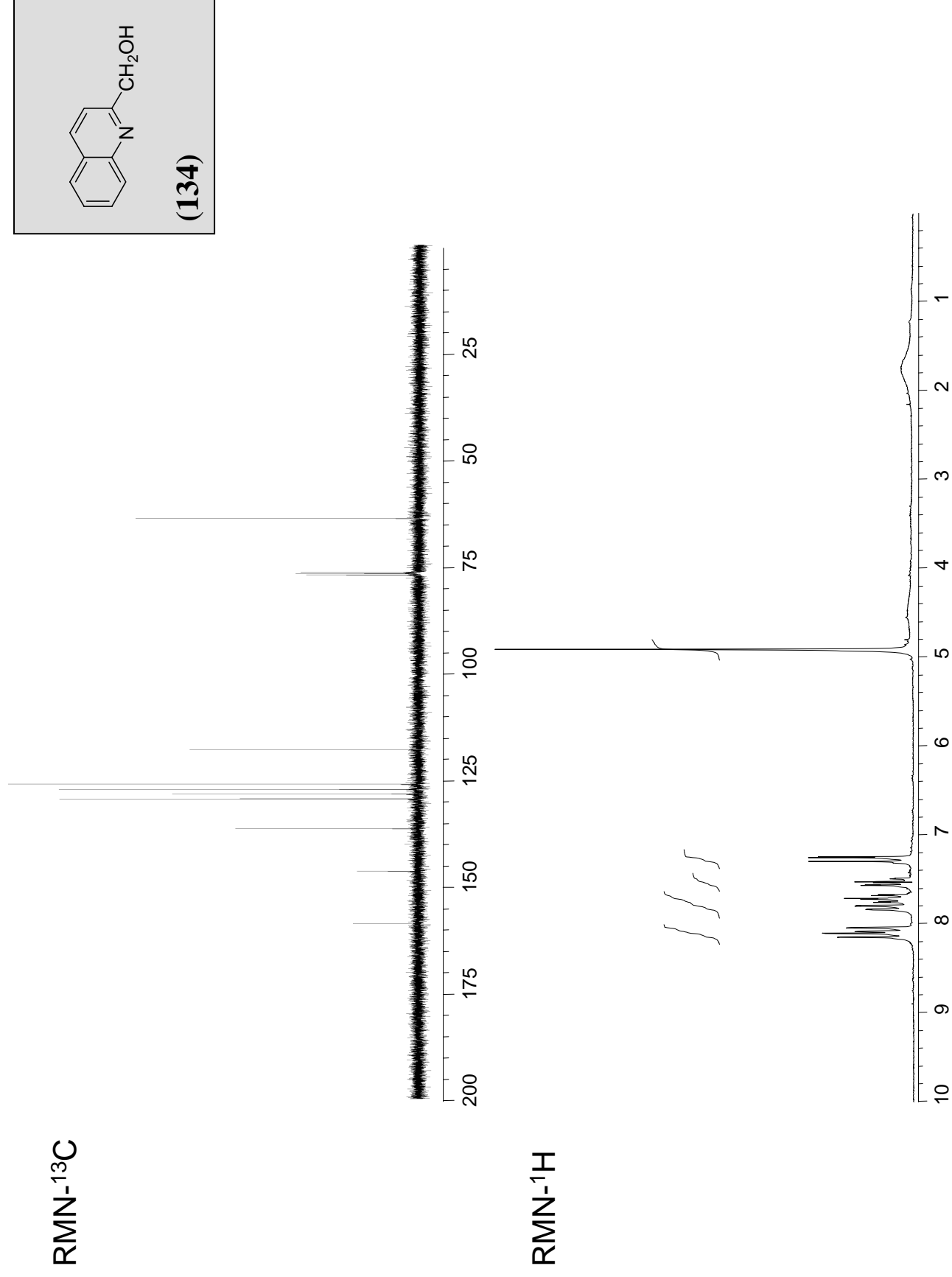


RMN- ^1H



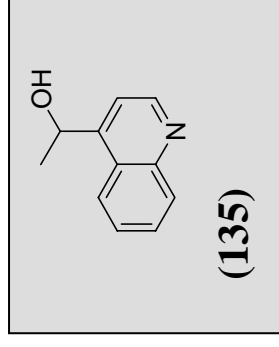
Productos de metoxilación

Figura 82. Espectros RMN de (134)

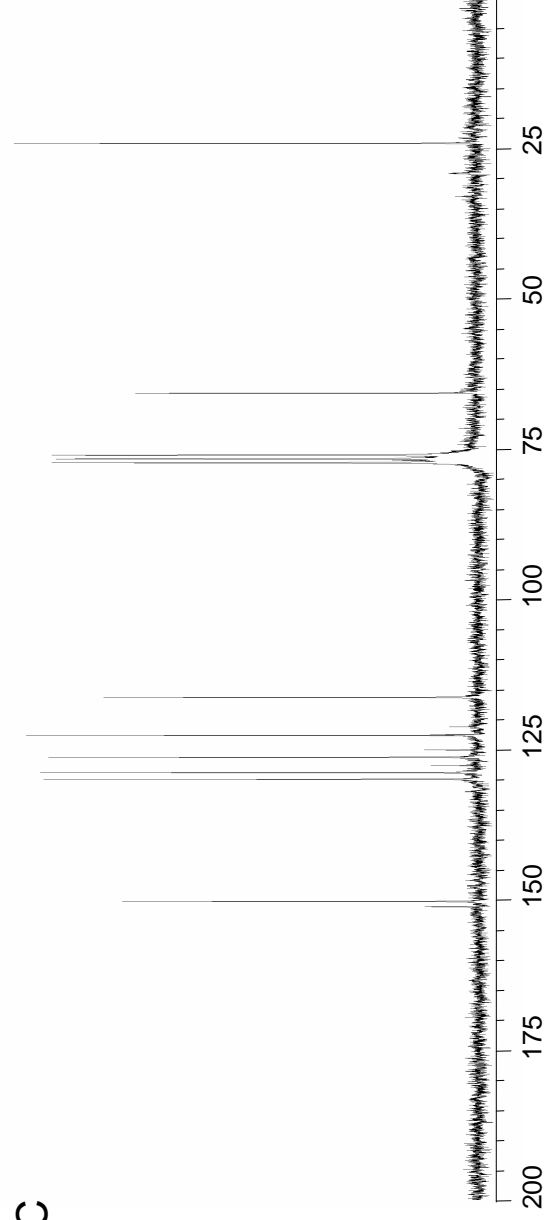


Productos de irradiación de perclorato de N-metoxiquinolinio

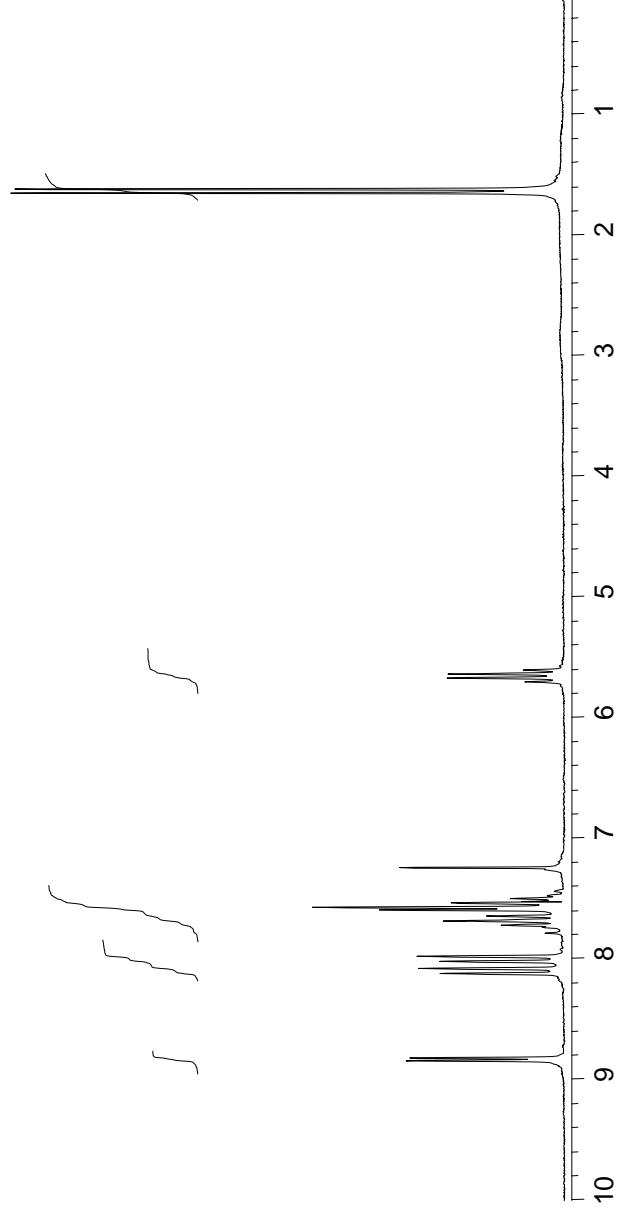
Figura 83. Espectros RMN de (135)



RMN-¹³C

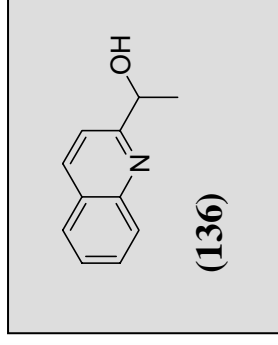


RMN-¹H

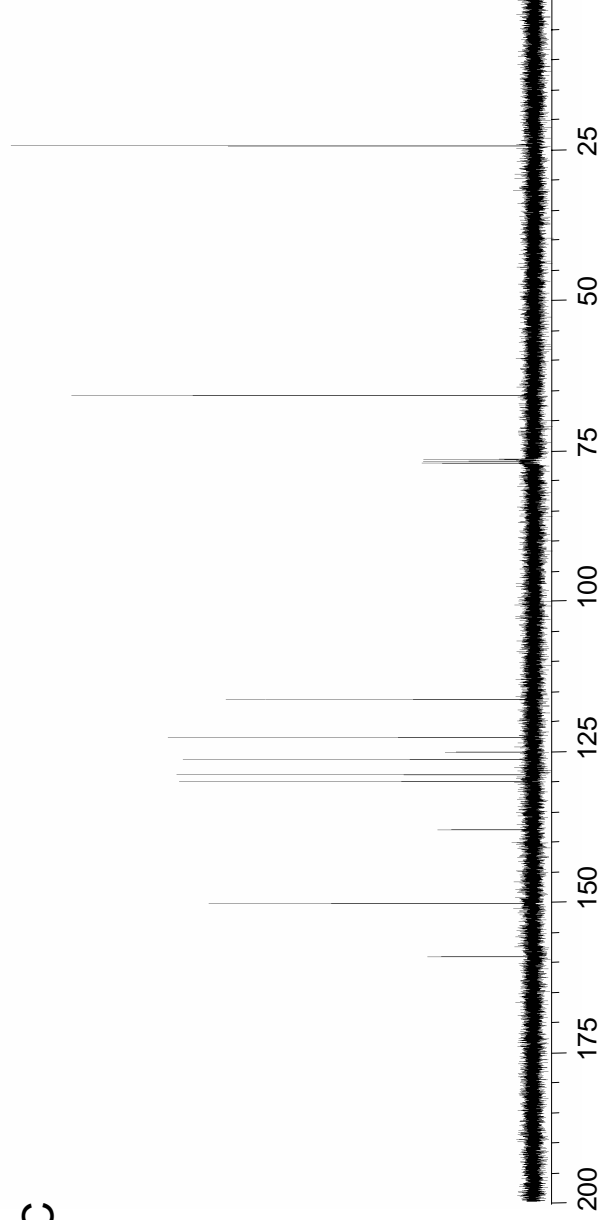


Productos de irradiación de perclorato de N-metoxiquinolinio

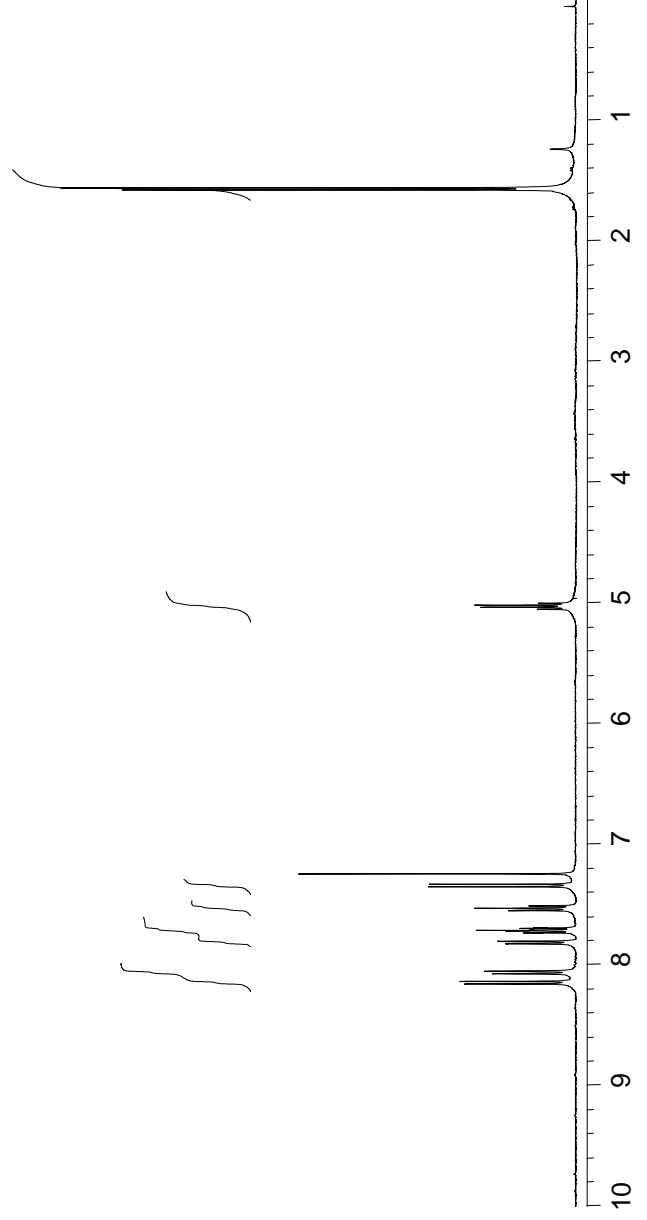
Figura 84. Espectros RMN de (136)

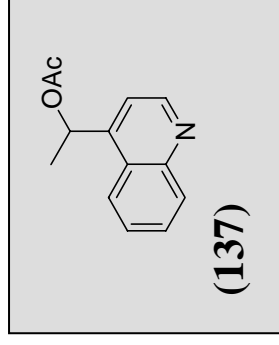


RMN-¹³C

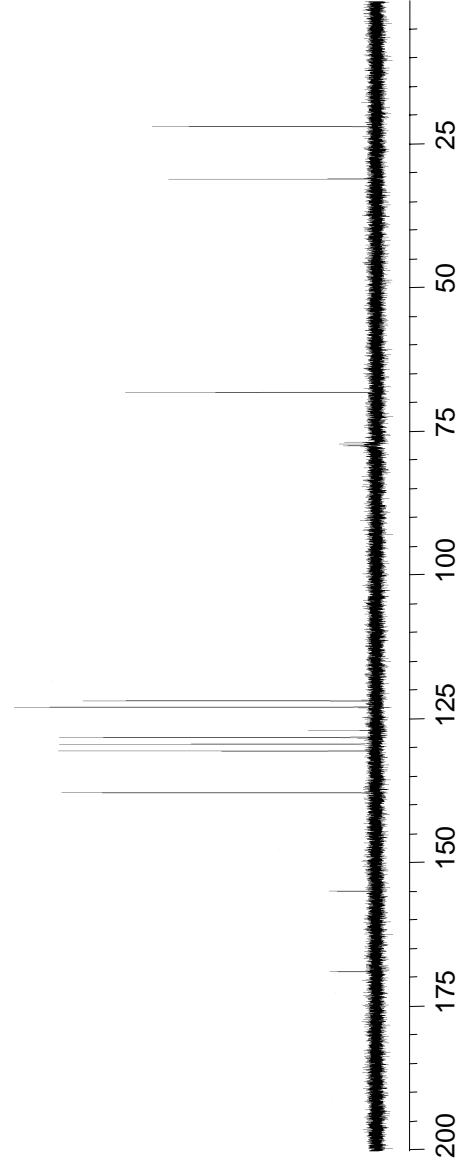


RMN-¹H

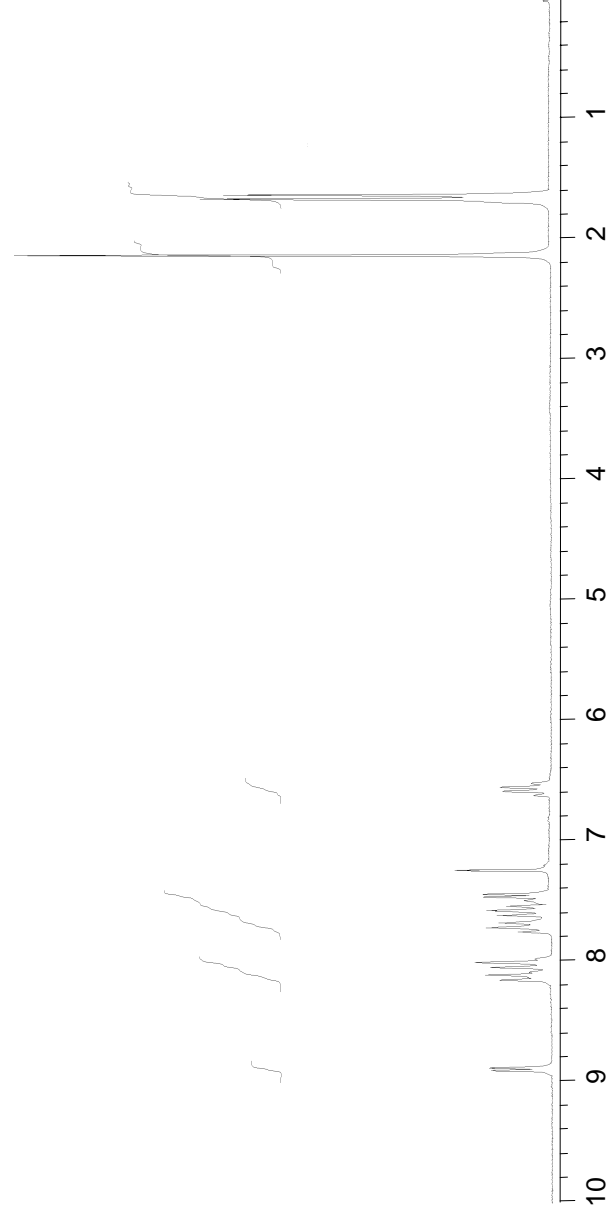




RMN-¹³C

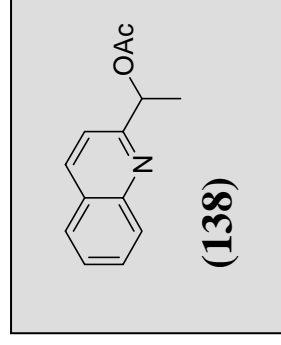


RMN-¹H

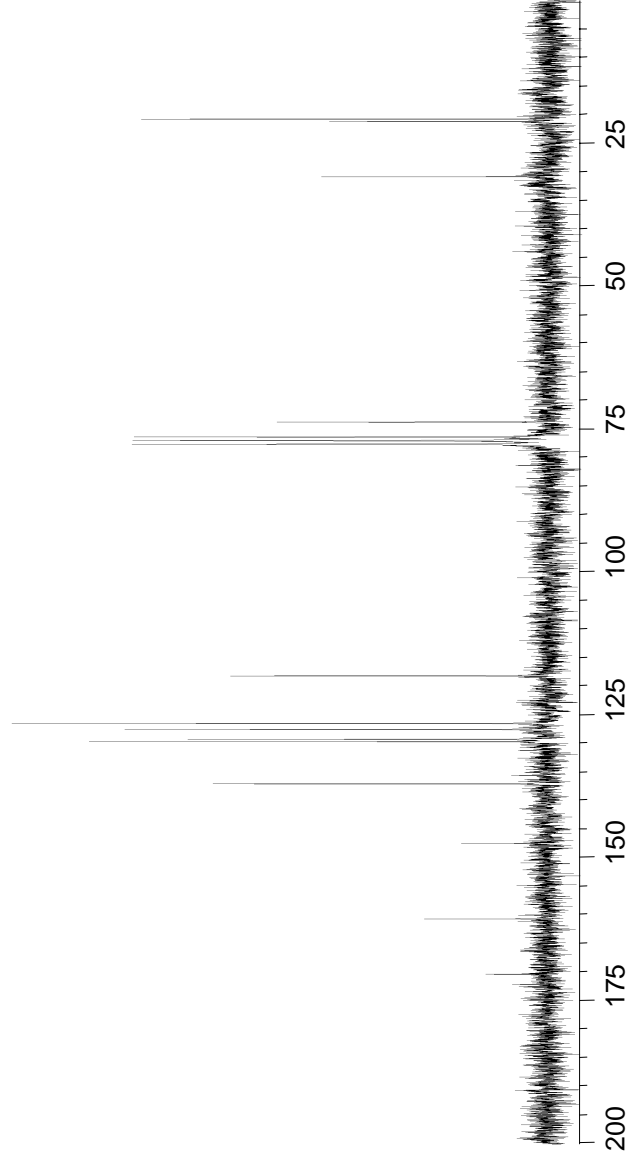


Productos de irradiación de perclorato de N-metoxiquinolinio

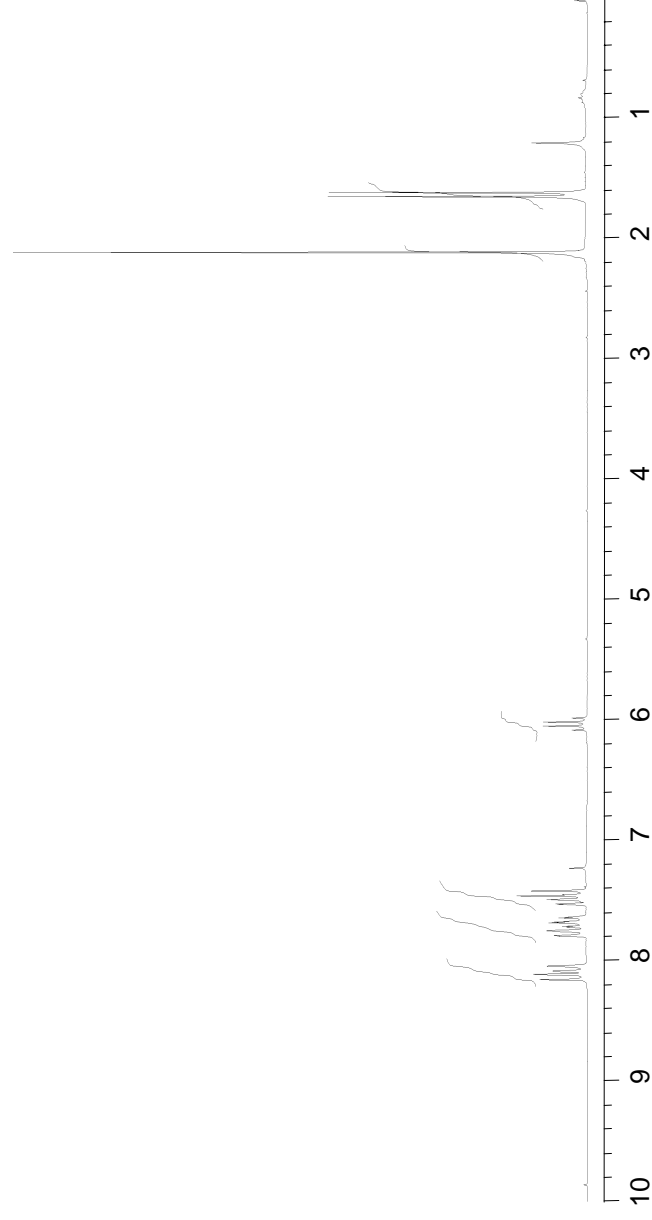
Figura 86. Espectros RMN de (138)



RMN-¹³C

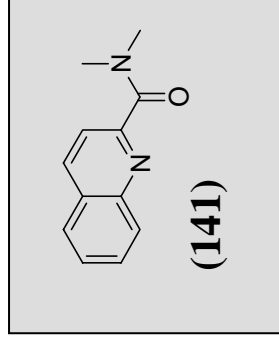


RMN-¹H

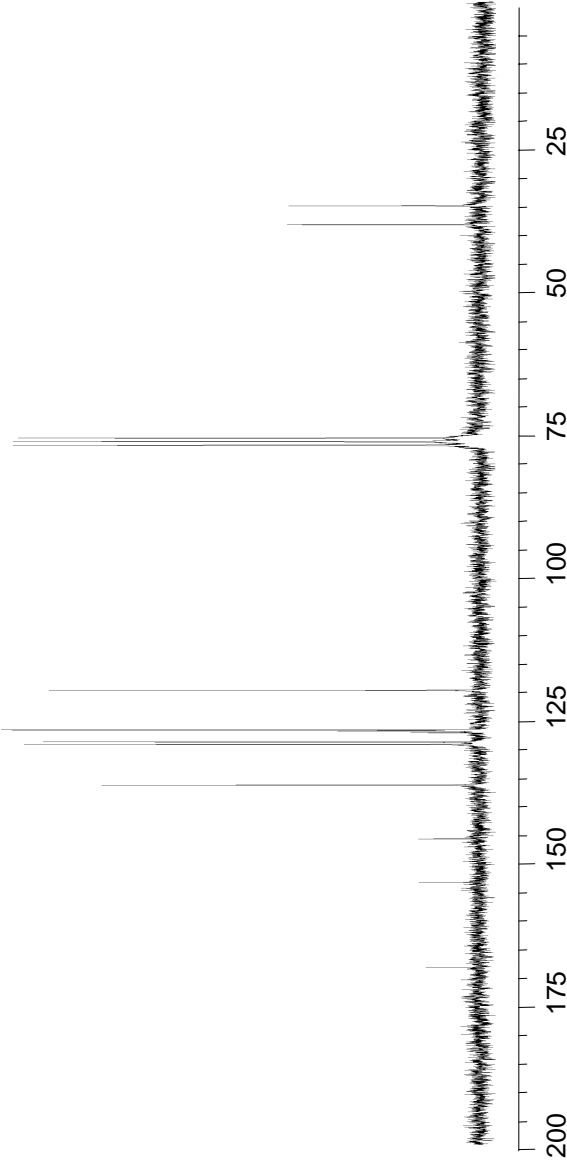


Productos de irradiación de perclorato de *N*-metoxiquinolinio

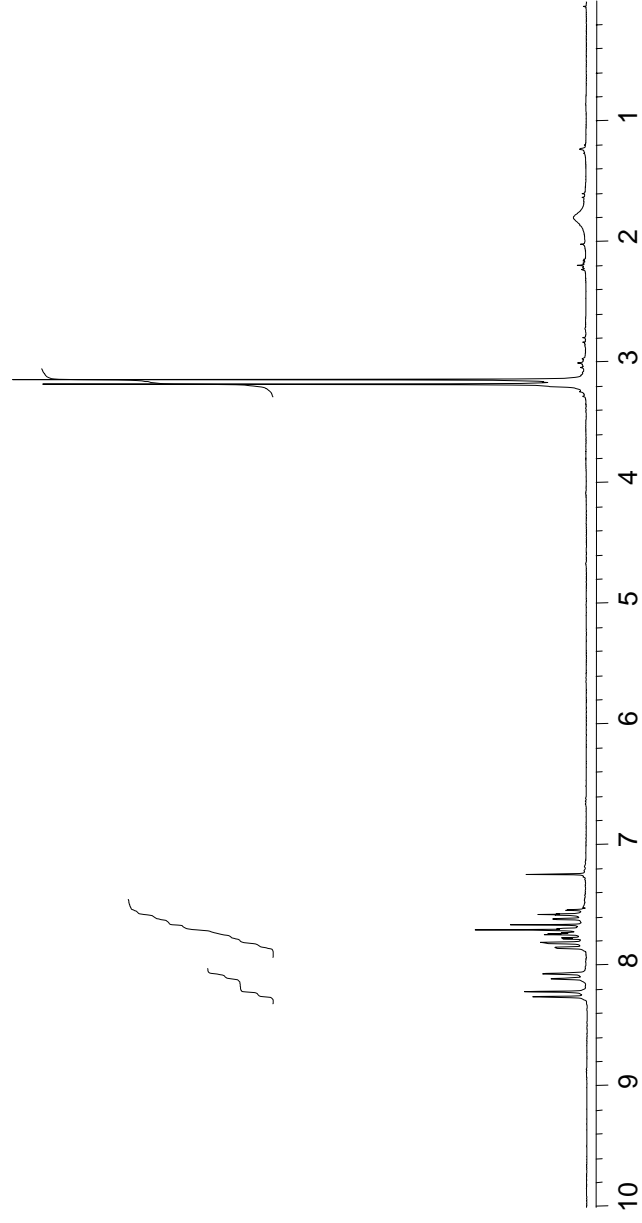
Figura 87. Espectros RMN de (141)



RMN-¹³C

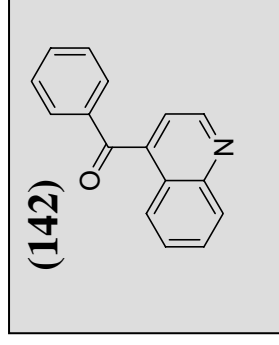


RMN-¹H

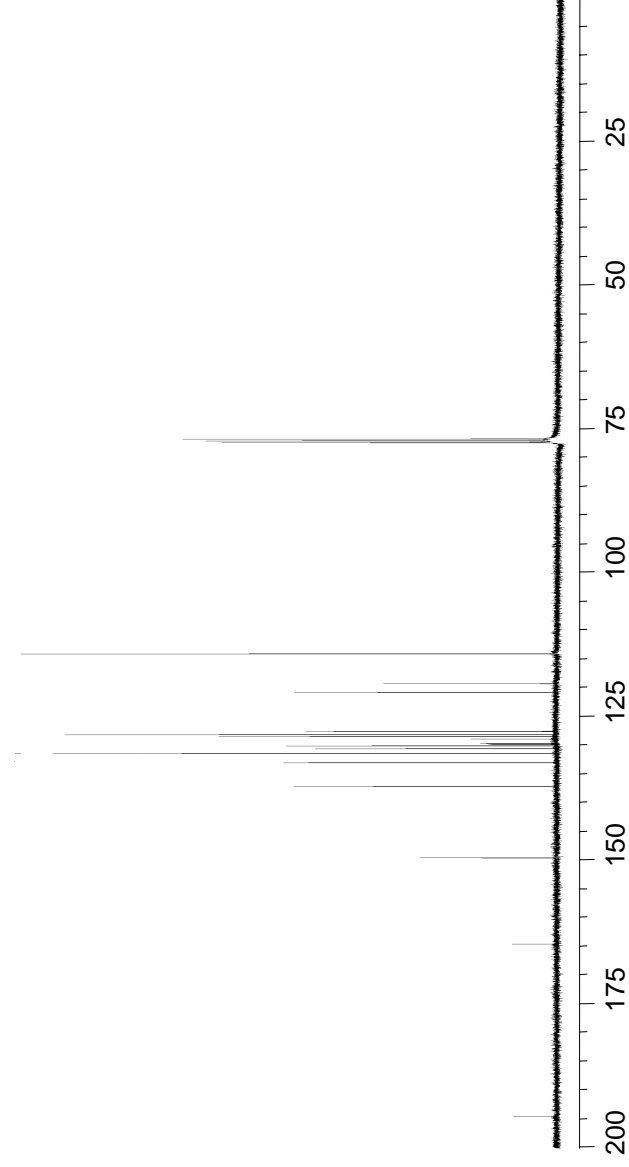


Productos de irradiación de perclorato de N-metoxiquinolinio

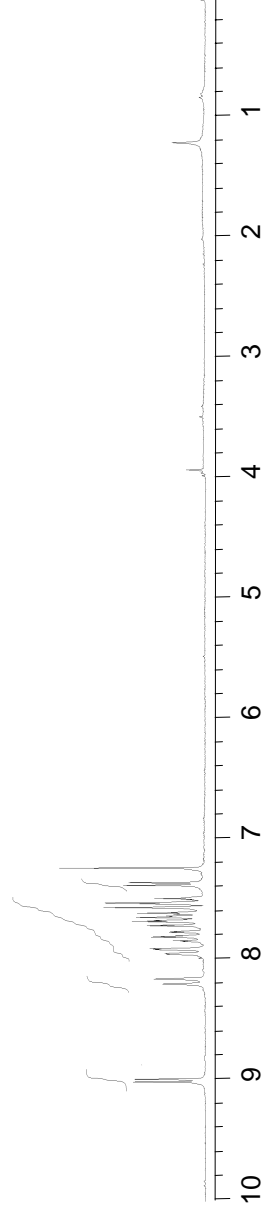
Figura 88. Espectros RMN de (142)



RMN-¹³C

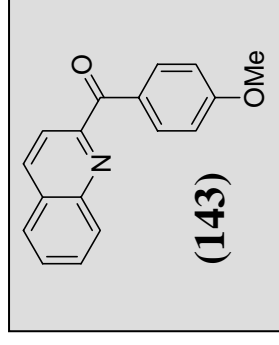


RMN-¹H

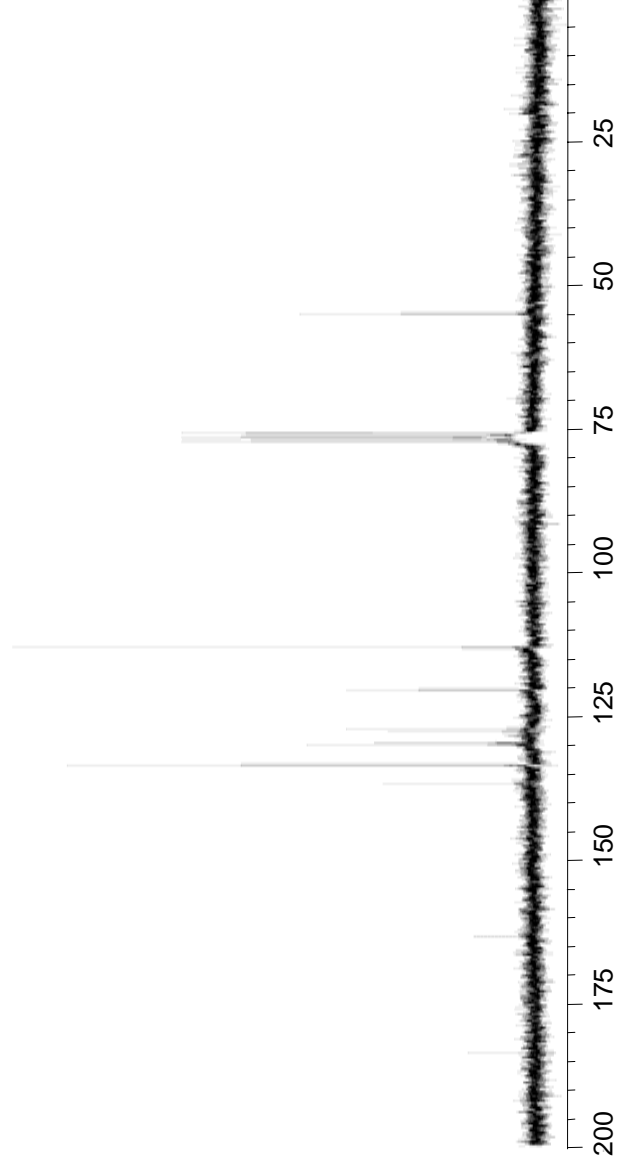


Productos de irradiación de perclorato de *N*-metoxiquinolinio

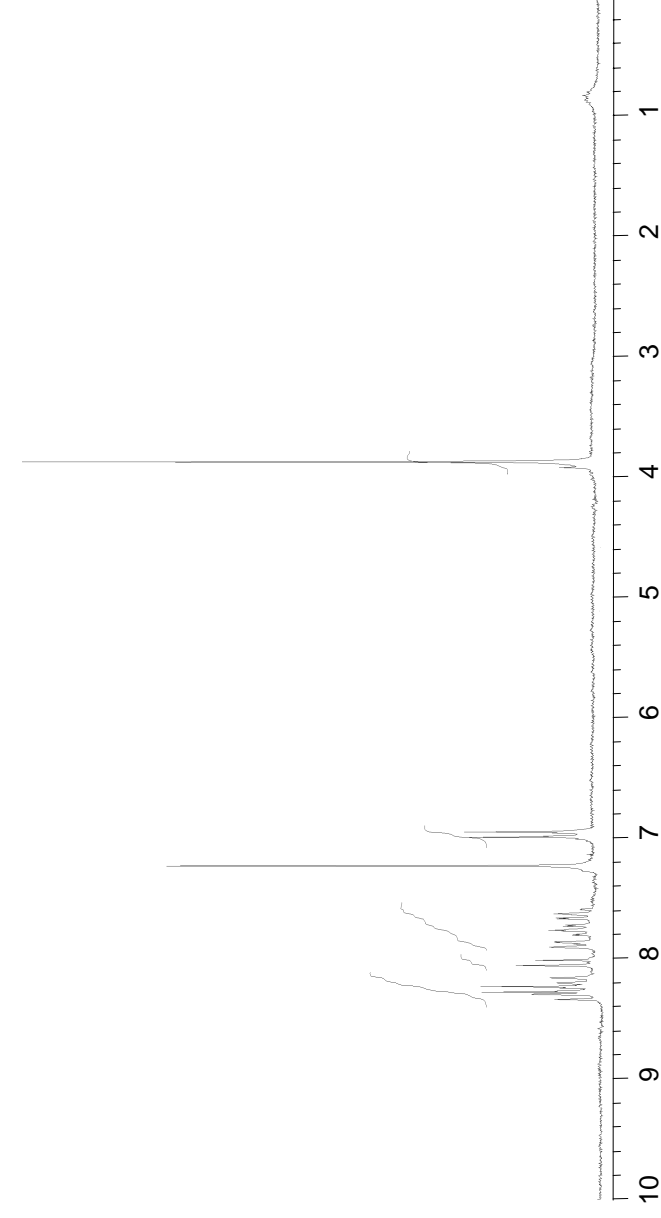
Figura 89. Espectros RMN de (143)



RMN-¹³C

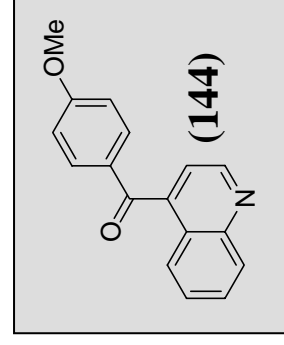


RMN-¹H

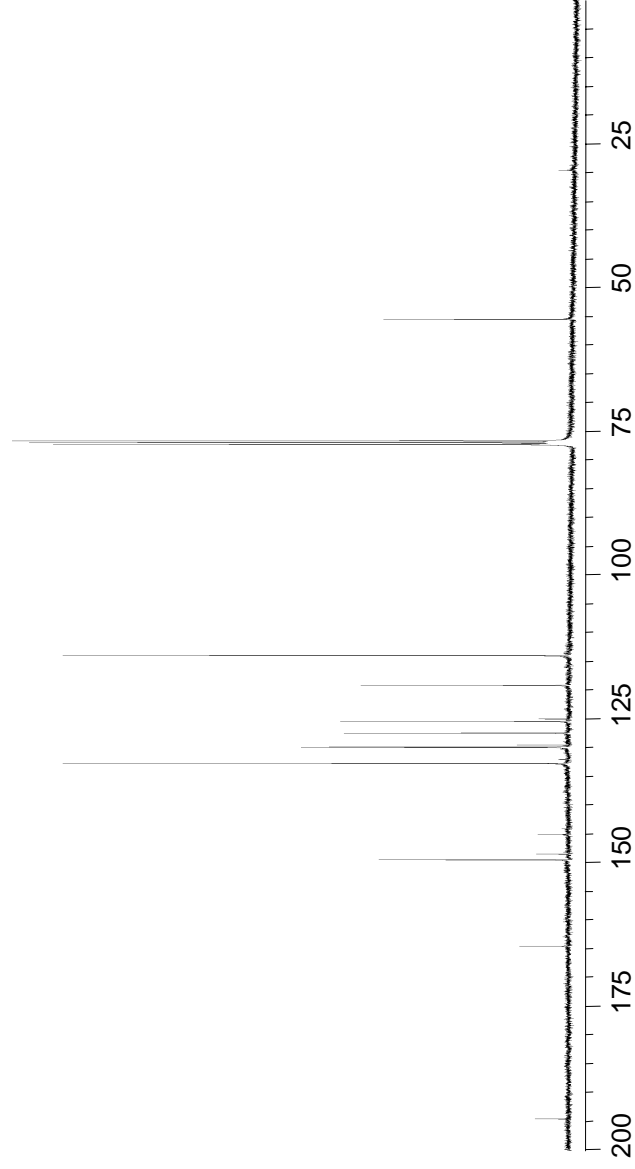


Productos de irradiación de perclorato de *N*-metoxiquinolinio

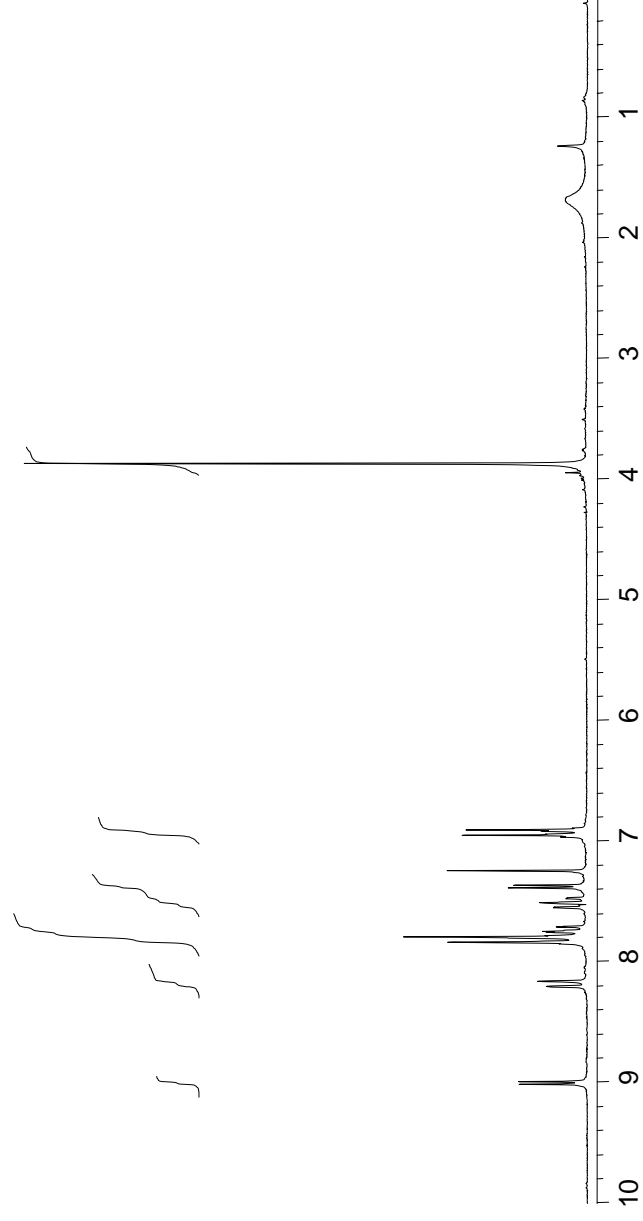
Figura 90. Espectros RMN de (144)



RMN-¹³C

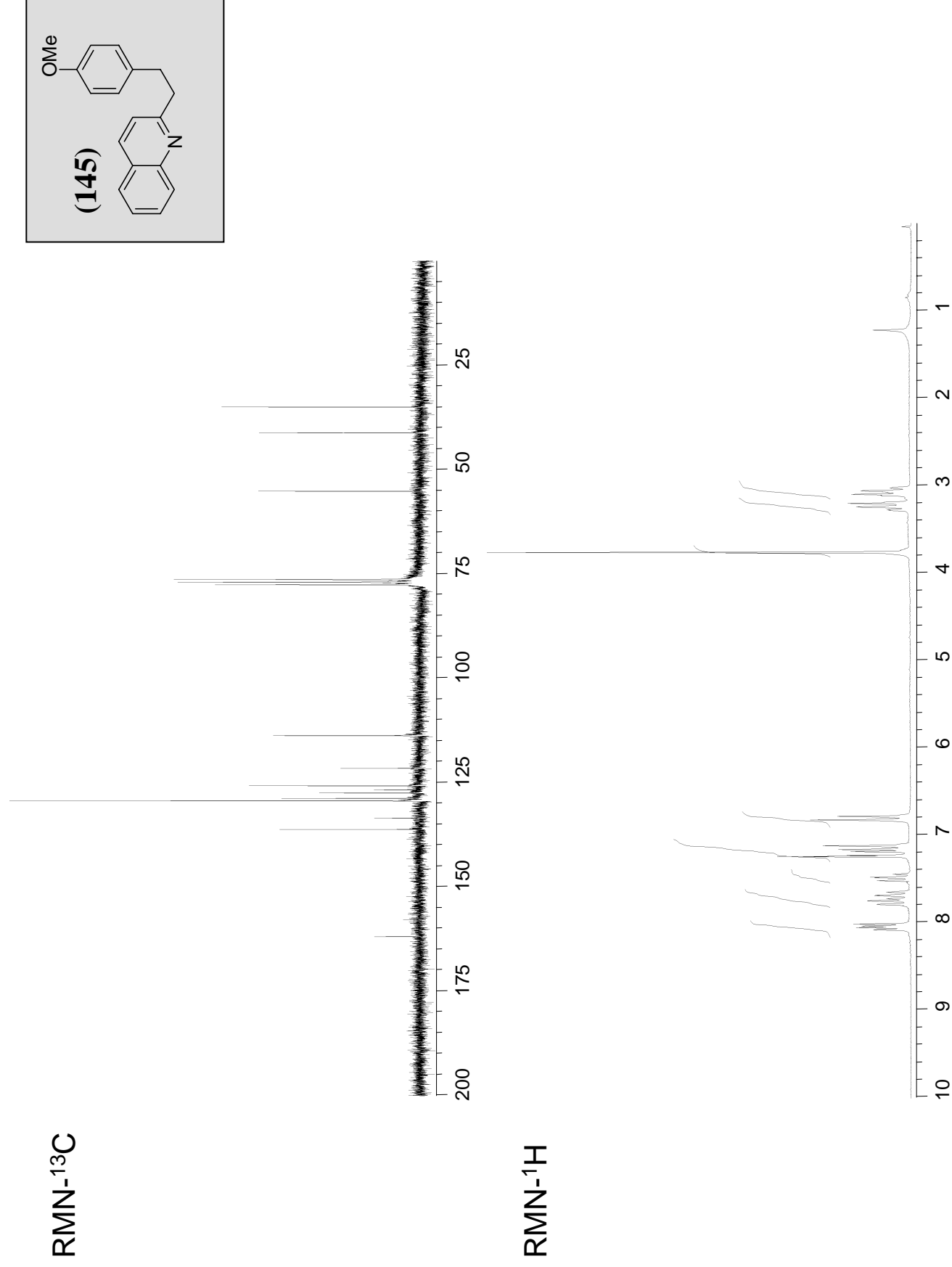


RMN-¹H



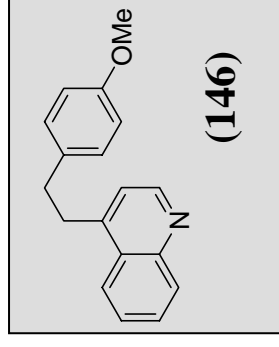
Productos de irradiación de perclorato de N-metoxiquinolinio

Figura 91. Espectros RMN de (145)

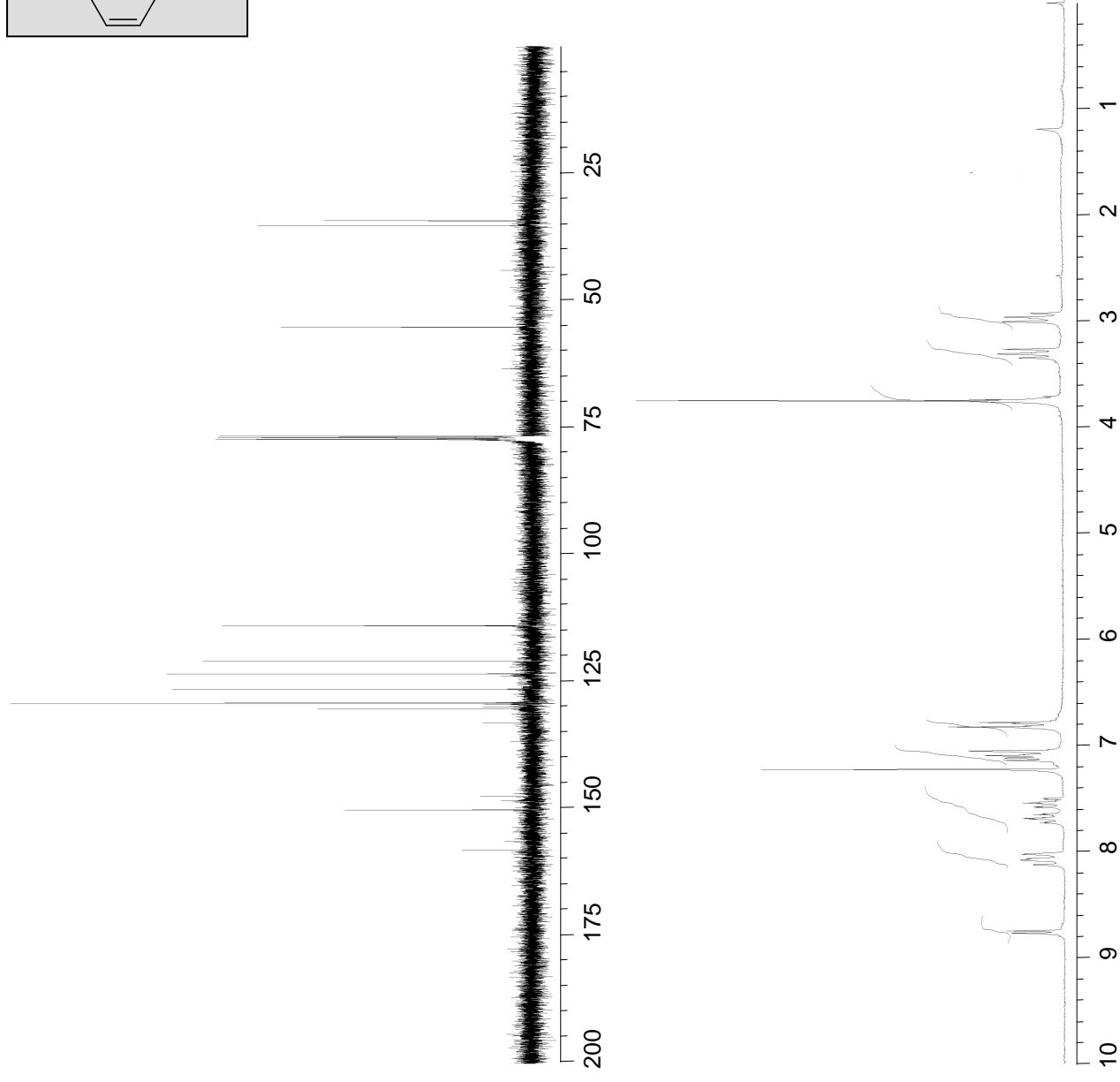


Productos de irradiación de perclorato de *N*-metoxiquinolinio

Figura 92. Espectros RMN de (146)



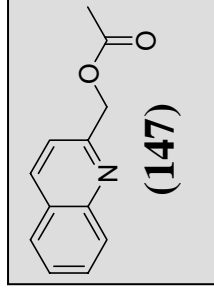
RMN-¹³C



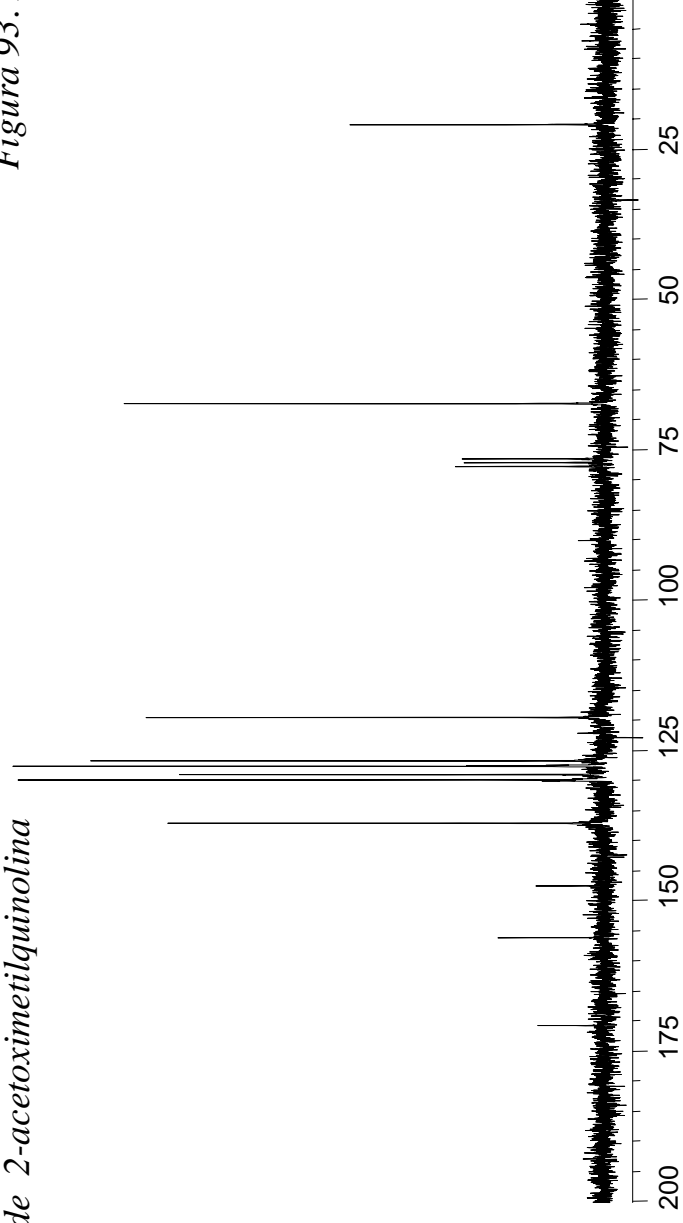
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Síntesis de 2-acetoximetilquinolina

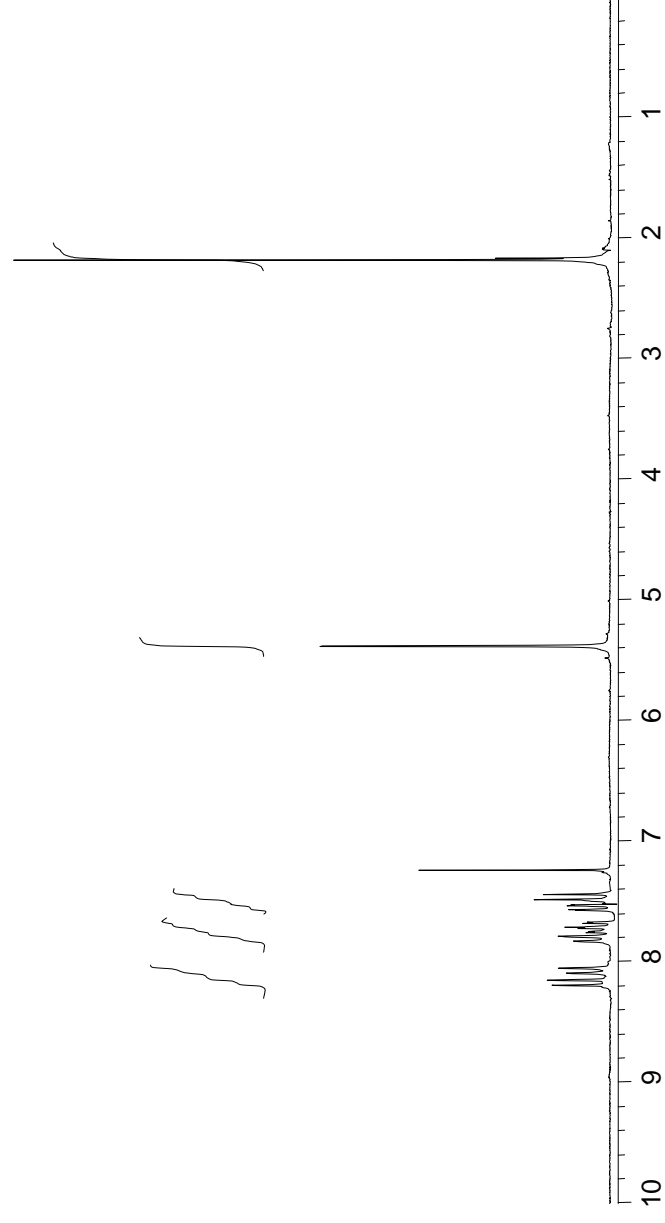
Figura 93. Espectros RMN de (147)



RMN-¹³C

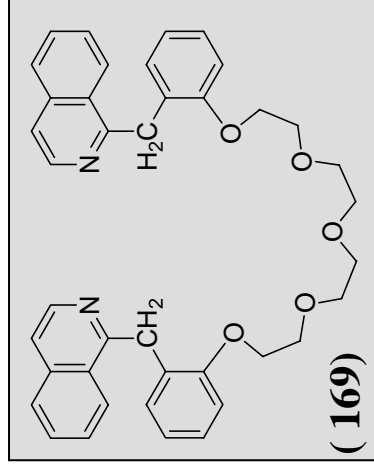


RMN-¹H

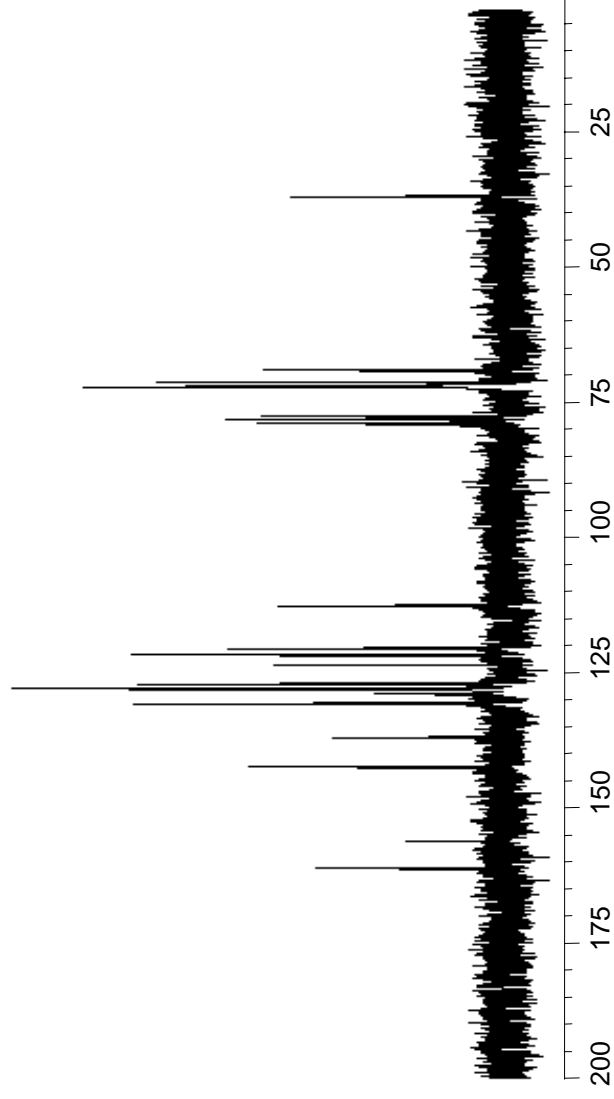


Síntesis de (167)

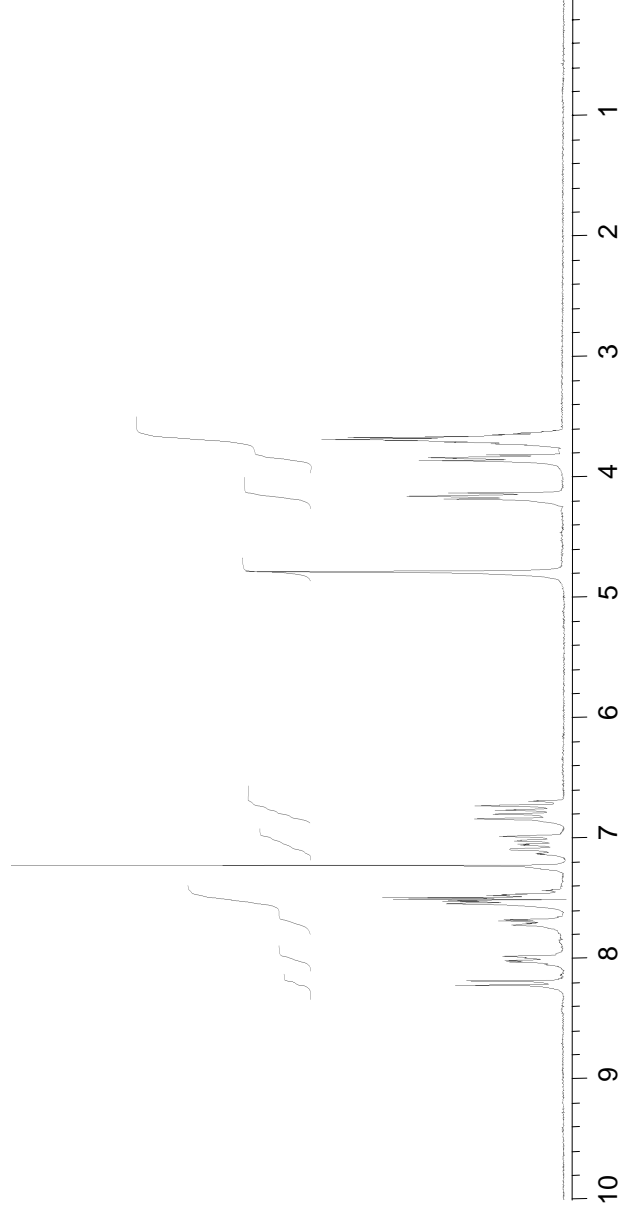
Figura 94. Espectros RMN de (169)



RMN-¹³C

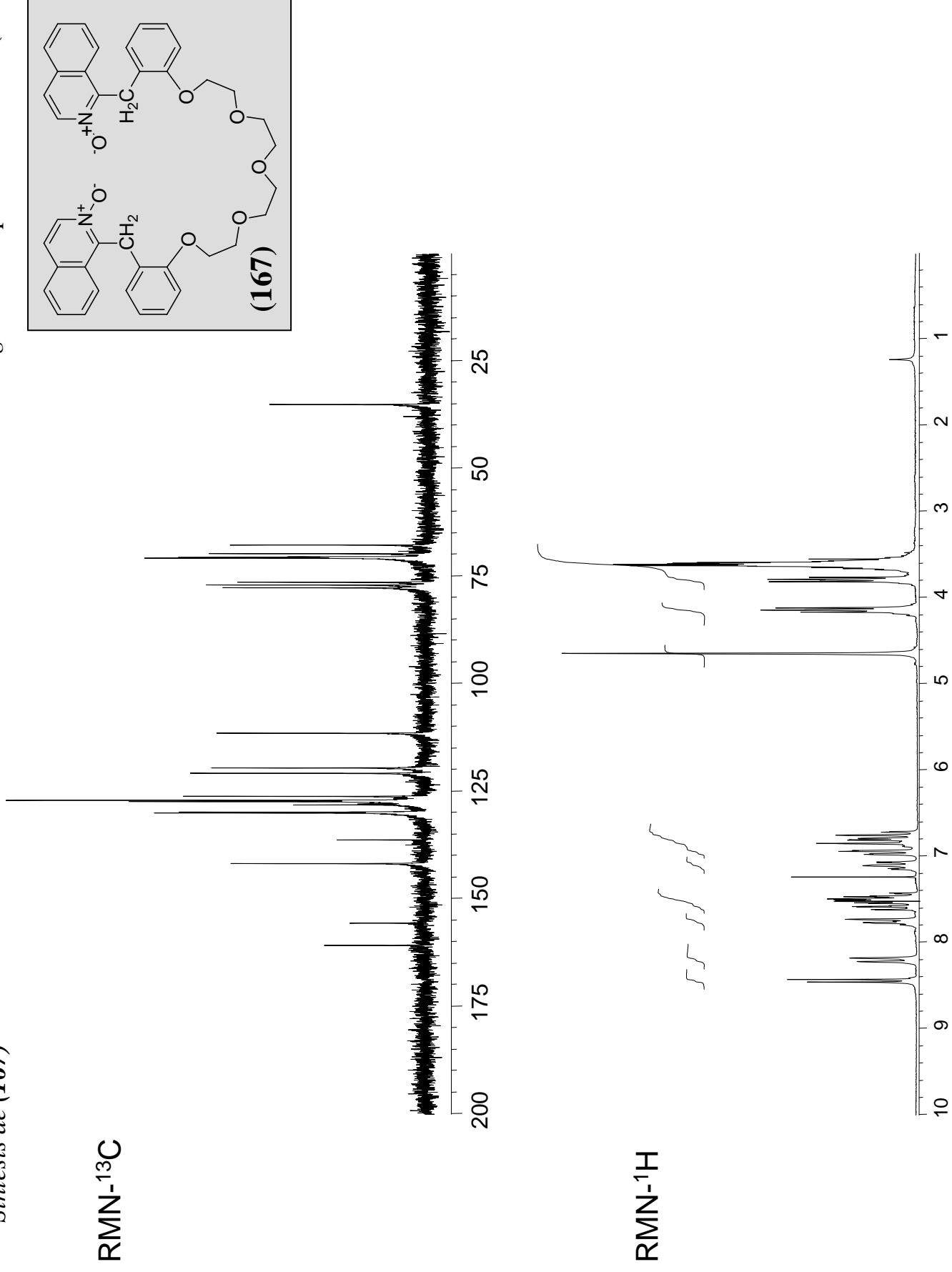


RMN-¹H



Síntesis de (167)

Figura 95. Espectros RMN de (167)



Síntesis de (167)

Figura 96. Espectros RMN de (167)

