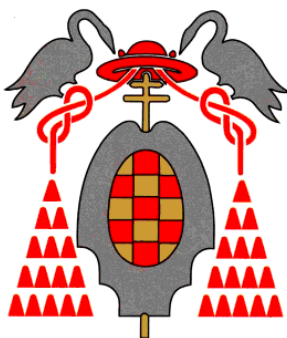


UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



***TESIS DOCTORAL***

*ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR PALADIO EN CATIONES  
HETEROAROMÁTICOS: SÍNTESIS Y PROPIEDADES ÓPTICAS NO  
LINEALES DE CROMÓFOROS CATIONICOS*

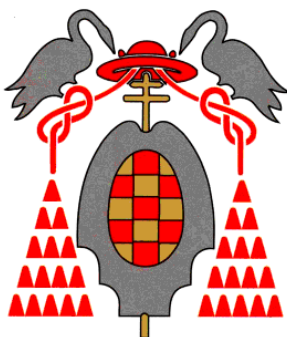
**Tatiana Cañeque Cobo**  
Alcalá de Henares, Octubre de 2010



UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



***TESIS DOCTORAL***

*ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR PALADIO EN CATIONES  
HETEROAROMÁTICOS: SÍNTESIS Y PROPIEDADES ÓPTICAS NO  
LINEALES DE CROMÓFOROS CATIONICOS*

*MEMORIA*

*Que para optar al grado de  
Doctor en Química Médica  
presenta*

**Tatiana Cañeque Cobo**

Alcalá de Henares, Octubre de 2010



*Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

**DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA**

---

El **Dr Antonio Lorente Pérez**, Profesor Titular y Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá

**CERTIFICA:** Que **Dña. Tatiana Cañeque Cobo**, Licenciada en Química por la Universidad de Alcalá, ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá bajo la dirección del **Prof. Dr. Juan José Vaquero López** y de la **Dra. Ana María Cuadro Palacios** el trabajo experimental recogido en la presente Memoria y titulado: **“ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR PALADIO EN CATIONES HETEROAROMÁTICOS: SÍNTESIS Y PROPIEDADES ÓPTICAS NO LINEALES DE CROMÓFOROS CATIONICOS”** y autoriza su presentación para optar al grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Octubre de 2010

Fdo. Antonio Lorente Pérez



*Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

**DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA**

---

Los abajo firmantes, **Dra. Ana María Cuadro Palacios**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá y **Prof. Dr. Juan José Vaquero López**, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá.

**CERTIFICAN:** Que la Memoria presentada por **Dña. Tatiana Cañeque Cobo**, con el título: “**ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR PALADIO EN CATIONES HETEROAROMÁTICOS: SÍNTESIS Y PROPIEDADES ÓPTICAS NO LINEALES DE CROMÓFOROS CATIONICOS**” ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, y autorizan su presentación para optar al grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Octubre de 2010

Dr. Juan José Vaquero López y Dra. Ana María Cuadro Palacios





*A mi madre*



*Es en estos momentos, cuando se finaliza una Tesis Doctoral, cuando realmente te das cuenta de cuantas personas han pasado por tu vida, a lo largo de estos años, y cuantas experiencias has acumulado a lo largo de su realización. Por este motivo quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas y cada una de esas personas que han contribuido con más o menos protagonismo a que ésto se hiciera posible.*

*Esta Tesis ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá bajo la dirección del Prof. Juan José Vaquero López y la Dra. Ana María Cuadro Palacios, a quienes agradezco su constante colaboración y consejo para sortear todas aquellas dificultades surgidas durante el arduo camino de ésta investigación.*

*También agradezco al Prof. Julio Álvarez-Builla y a los demás profesores del departamento, en especial a Marisa, Carolina y Ramón por su interés y buena disposición en todo momento.*

*Al Dr. Mijail Galakhov por siempre efectiva ayuda en RMN. A los técnicos de laboratorio Eugenia y Desi y a la mejor secretaria que se pueda tener, Gloria.*

*He de agradecer igualmente a la Universidad de Alcalá por la concesión de una beca predoctoral y por el apoyo financiero para la realización de las estancias. De igual forma agradezco a la CAM y REDinREN la financiación aportada hasta la terminación de esta Tesis.*

*Dr. Koen Clays, thank you very much for giving me the opportunity to make two visits to your group Molecular Electronics and Photonics (Department of Chemistry) of Catholic University of Leuven in Belgium, for the characterization of my molecules y muy especialmente al Dr. Javier Pérez-Moreno, mil gracias por tu*

*dedicación y esfuerzo para explicarme ese complejo mundo de la óptica no lineal, por enseñarme la vida en esa ciudad tan bonita como es Leuven y por tu resolución a distancia de tantas dudas.*

*Al Dr. Obis Castaño y al Dr. José Luis Andrés por su tiempo y dedicación en los estudios computacionales presentados en esta memoria. Al Dr. Francisco Mendicuti (Curro para los amigos) por las medidas e interpretación de los estudios de fluorescencia.*

*A la Dra. Pilar Gómez Sal por la resolución de Rayos X y por sus enseñanzas en esta técnica.*

*No puedo olvidarme de aquellos que me iniciaron en el mundo de los matraces y columnas cromatográficas, Ana, muchas gracias por resolver tantas dudas y por todos esos sabios consejos y Alejandro, toda una enciclopedia en vida capaz de darte siempre una respuesta útil y una buena y eterna conversación.*

*Agradezco de corazón a mis compañeros de laboratorio que día a día han compartido tantos momentos conmigo tanto dentro como fuera del laboratorio y me han echado una mano siempre que lo he necesitado con la química; Bea (gracias tu valiente sinceridad y por toda tu energía, sobre todo en esas mañanas grises), Patri (mi sol sonriente, de las pocas personas que quedan con tanta bondad, ¡no cambies nunca!), Rafa (no he visto persona más dispuesta a ayudar que tú, muchas gracias por tu tiempo y ¡por saberlo siempre todo!), Marco (gracias por esas clases de cocina mexicana que he puesto en práctica muchas veces), Raúl (contigo he conocido un poco mejor ese universo friki, lo digo con cariño eh!) y a los demás, María, Elena, Marta, Valentina y Katerina, gracias a todos.*

*A mi químico-física favorita, Gema, conocerte ha sido uno de los mejores regalos que me ha ofrecido esta Tesis, muchas gracias por*

*tener tanta paciencia para escuchar mis historias, por animarme siempre, aconsejarme y aportarme algo de tu locura.*

*A mis amigas (casi hermanas), Maribel, a pesar de la distancia siempre pendiente de mi, Nadia e Irene, con tantas obligaciones y siempre habéis encontrado un huequito para las amigas y Cristina, ya sabes que no hay palabras para expresar todo mi agradecimiento por tu apoyo en los momentos más difíciles (que han sido muchos), gracias por escucharme siempre, no te imaginas cuánto me has ayudado, te quiero amore.*

*Y a las personas más importantes en mi vida, mi familia, gracias Papá por hacerme como soy y por ser un pilar fundamental en mi vida, a mis hermanos Rosa y David, gracias por vuestros ánimos y apoyo siempre en todo, por vuestros consejos y por darme la fuerza para seguir. A mi sobrina Diana por devolverme la alegría que necesitaba y a Javi por estar siempre a mi lado y por tus esfuerzos en la comprensión de este mundo de “pociones” como tu dices. Y finalmente a mi Madre, gracias mamá, por ti estoy aquí, no he conocido mujer más maravillosa en el mundo (las palabras se quedan cortas para hablar de ti), se cuánto te hubiera gustado haber podido leer estas palabras, no hay día que no piense en ti, te echo mucho de menos. Os quiero.*



---

**ÍNDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2. CAPÍTULO I: Síntesis y propiedades ópticas de ONL-Catióforos</b>	13
<b>2.1. INTRODUCCIÓN.</b>	15
<b>2.2. TEORÍA DE LA ÓPTICA NO LINEAL</b>	17
2.2.1. <i>Generación del segundo armónico (SHG)</i>	18
2.2.1.1. <i>Hyper-Rayleigh Scattering</i>	19
<b>2.3. MATERIALES PARA ONL DE SEGUNDO ORDEN</b>	26
2.3.1. <i>Sistemas octopolares</i>	28
2.3.2. <i>Sistemas push-pull</i>	29
<b>2.4. FUNCIONALIZACIÓN DE SISTEMAS AZINIO Y QUINOLIZINIO MEDIANTE REACCIONES DE PALADIO</b>	38
2.4.1. <i>Aspectos generales de la química de Paladio</i>	39
2.4.2. <i>Reacción de Suzuki</i>	40
2.4.3. <i>Reacción de Heck</i>	51
2.4.4. <i>Reacción de Sonogashira</i>	57
<b>2.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	64
2.5.1. <i>Reacción de Suzuki sobre N-metilpiridinius con ácidos borónicos</i>	64

2.5.2. <i>Reacción de Suzuki sobre Bromoquinolizinos</i>	72
2.5.3. <i>Reacción de Suzuki sobre N-metilpiridinos</i>	85
2.5.4. <i>Reacción de Heck sobre vinilquinolizinos</i>	92
2.5.5. <i>Reacción de Sonogashira sobre N-metilazinos</i>	102
<b>2.6. ESTUDIO EXPERIMENTAL DE PROPIEDADES ÓPTICAS LINEALES Y ONL</b>	<b>118</b>
2.6.1. <i>Propiedades ópticas de azinos</i>	118
2.6.1.1. <i>Propiedades ópticas lineales de azinos</i>	119
2.6.1.2. <i>Propiedades ONL de azinos</i>	126
2.6.2. <i>Propiedades ópticas de quinolizinos</i>	129
2.6.2.1. <i>Propiedades ópticas lineales de     arilalquilquinolizinos</i>	129
2.6.2.2. <i>Propiedades ONL de     arilalquilquinolizinos</i>	132
2.6.2.3. <i>Propiedades ópticas lineales de     arilquinolizinos</i>	134
2.6.2.4. <i>Propiedades ONL de arilquinolizinos.</i>	137
2.6.2.5. <i>Propiedades ópticas lineales de     arilvinilquinolizinos.</i>	139
2.6.2.6. <i>Propiedades ONL de arilvinilquinolizinos.</i>	141
<b>2.7. ESTUDIO COMPUTACIONAL DE PROPIEDADES ÓPTICAS LINEALES Y ONL</b>	<b>143</b>
2.7.1. <i>Cálculos computacionales de óptica lineal de     14-18b, 14-16c y 14-16f</i>	144
2.7.2. <i>Cálculos computacionales ONL de 14-18b, 14-     16c y 14-16f</i>	146
2.7.3. <i>Cálculos computacionales de óptica lineal y no     lineal de 20a-d</i>	150



---

<b>2.8. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE LOS COMPUESTOS 23a Y 23b.</b>	151
<b>3. CAPÍTULO II: Síntesis de macrociclos catiónicos</b>	157
<b>3.1. ASPECTOS GENERALES</b>	159
<b>3.2. CONTROL CINÉTICO</b>	163
3.2.1. <i>Ciclooligomerización</i>	163
3.2.1.1. <i>Ciclación de monómeros de tipo AB o AA.</i>	163
3.2.1.2. <i>Ciclación de monómeros de tipo A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub></i>	164
3.2.2. <i>Cierre de anillo intramolecular de oligómeros difuncionalizados</i>	165
3.2.3. <i>Acoplamiento intermolecular seguido de ciclación unimolecular</i>	166
3.2.4. <i>Ciclación dirigida (Templated)</i>	166
<b>3.3. CONTROL TERMODINÁMICO</b>	169
3.3.1. <i>Formación de iminas</i>	169
3.3.2. <i>Metátesis de alquinos</i>	170
<b>3.4. PROPIEDADES Y APLICACIONES</b>	172
<b>3.5. SÍNTESIS DE MACROCICLOS RÍGIDOS CON CATIONES HETEROAROMÁTICOS EN SU ESTRUCTURA.</b>	173
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	207

<b>4.1. SÍNTESIS DE BROMO -N-METILAZINIOS</b>	211
<b>4.2. SÍNTESIS DE BROMOQUINOLIZINIOS</b>	216
<b>4.3. SÍNTESIS DE N-METILPIRIDINIOS SUSTITUÍDOS POR REACCIÓN DE SUZUKI CON ÁCIDOS BORÓNICOS</b>	228
<b>4.4. REACCIÓN DE SUZUKI SOBRE 1,2,3 Y 4- BROMOQUINOLIZINIO CON TRIFLUOROBORATOS</b>	243
<b>4.5. REACCIÓN DE SUZUKI SOBRE 1,2 Y 3- BROMOPIRIDINIO CON TRIFLUOROBORATOS</b>	267
<b>4.6. REACCIÓN DE HECK SOBRE 1,2,3 Y 4- VINILQUINOLIZINIOS</b>	281
<b>4.7. SÍNTESIS DE N-METILPIRIDINIOS POR REACCIÓN DE SONOGASHIRA.</b>	293
<b>4.8. SÍNTESIS DE MACROCICLOS DICATIÓNICOS</b>	319
4.8.1. <i>Síntesis de N-alquenilpiridinos: Reacción de N-           alquilación</i>	321
4.8.2. <i>Síntesis de 2,8-dimetilquinolizinio</i>	324
4.8.3. <i>Condensación de Knoevenagel sobre           hexafluorofosfato de 2,8-dimetilquinolizinio</i>	326
4.8.4. <i>Síntesis de templates.</i>	331

<b>4.9 PROPIEDADES ÓPTICAS LINEALES</b>	346
<b>4.10. PROPIEDAS ÓPTICAS NO LINEALES</b>	349
<b>4.11. CÁLCULOS TEÓRICOS</b>	349
<b>4.12. DATOS DE RAYOS X</b>	350
<b>5. CONCLUSIONES</b>	353
<b>6. SUMMARY</b>	359



---

Å	Armstrong
ac	Acuoso
AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AEM	“Arylene-ethynylene-macrocycle”
APCI	Ionización química a presión atmosférica
Ar	Arilo
atm	Atmósfera
$\beta$	Hiperpolarizabilidad
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BMIM	1-Butil-3-metilimidazolio
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
<i>t</i> BuOH	Alcohol <i>terc</i> -butílico
°C	Grado centígrado
c	Cuadruplete
c.c.	Concentrado
cat.	Catalítico / Catalizador
CI	Ionización química
<i>col.</i>	Colaboradores
<sup>13</sup> CRMN	Resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup> C
d	Doblete
<i>d</i>	Deuterado
dba	Dibencilidenacetona
$\delta$	Desplazamiento químico, en ppm
dd	Doblete de dobletes
DEAD	Dietilazodicarboxilato
deg	Degradianes
Desc.	Descomposición / descompone
DMA	Dimetilacetamida
DME	Dimetiléter
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida

*Glosario de abreviaturas*

---

DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dt	Doblete de tripletes
<i>E</i>	Trans
E <sup>+</sup>	Electrófilo
EFISHG	Generación del segundo armónico por campo eléctrico inducido
EI	Impacto electrónico
equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	Dietiléter
EtOH	Etanol
eV	Electrovoltios
h	Horas
Het	Heterociclo
HF	Hartree Fock
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HRS	Hyper-Rayleigh Scattering
HRMS	Espectrometría de Masas de alta resolución
<sup>1</sup> HRMN	Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H
Hz	Hercio
IE	Impacto electrónico
IQ	Ionización química
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento, en hercios
K	Grados kelvin
Kg	Kilogramos
Lit.	Literatura
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>

m	Multiplete
mm	Milímetros
<i>m-</i>	Sustitución en <i>meta</i>
M	Molaridad
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertzios
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MS	Espectrometría de masas
m/e	Relación masa/carga
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
nm	Nanómetro
NME	<i>N</i> -Metilpirrolidona
<i>o</i> -Tol	<i>o</i> -Metilfenilo
ONL	Óptica no lineal
<i>p-</i>	Sustitución en <i>para</i>
P.P.	Producto de partida
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
py	Piridina
<i>i</i> PrOH	2-Propanol
R	Sustituyente
RCM	Metátesis de cierre de anillo
Rdto.	Rendimiento
s	Singlete
SHG	Generación del segundo armónico
t	Triplete
T	Temperatura

*Glosario de abreviaturas*

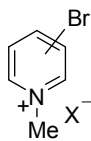
---

t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
td	Triplete de dobles
TDDFT	Teoría funcional de la densidad dependiente del tiempo
Tf <sub>2</sub> O	Anhídrido trifluorometanosulfónico (Anhídrido triflico)
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Trisopropilsililo
TMS	Trimetilsililo
TOF	Tiempo de vuelo
tt	Triplete de tripletes
μW	Microondas
UV	Ultravioleta
ν <sub>máx</sub>	Frecuencia máxima de vibración en infrarrojo
ω	Frecuencia
X	Halógeno / haluro
Z	Cis

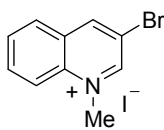




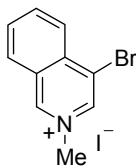




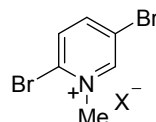
**1a** (3-Br) X= I  
**1b** (2-Br) X= I  
**1c** (4-Br) X= I  
**1d** (4-Br) X= PF<sub>6</sub><sup>-</sup>



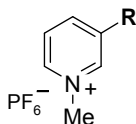
**1e**



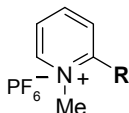
**1f**



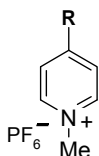
**1g**



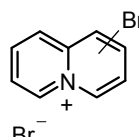
**2a-f**



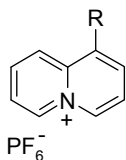
**3a-f**



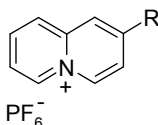
**4a-f**



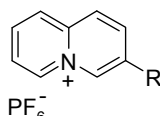
**5a** (1-Br)  
**5b** (2-Br)  
**5c** (3-Br)  
**5d** (4-Br)



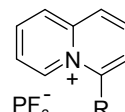
**6a-f**



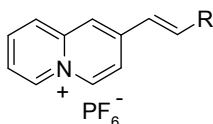
**7a-f**



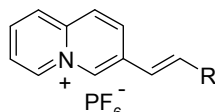
**8a-f**



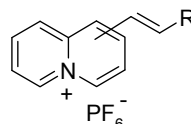
**9a-f**



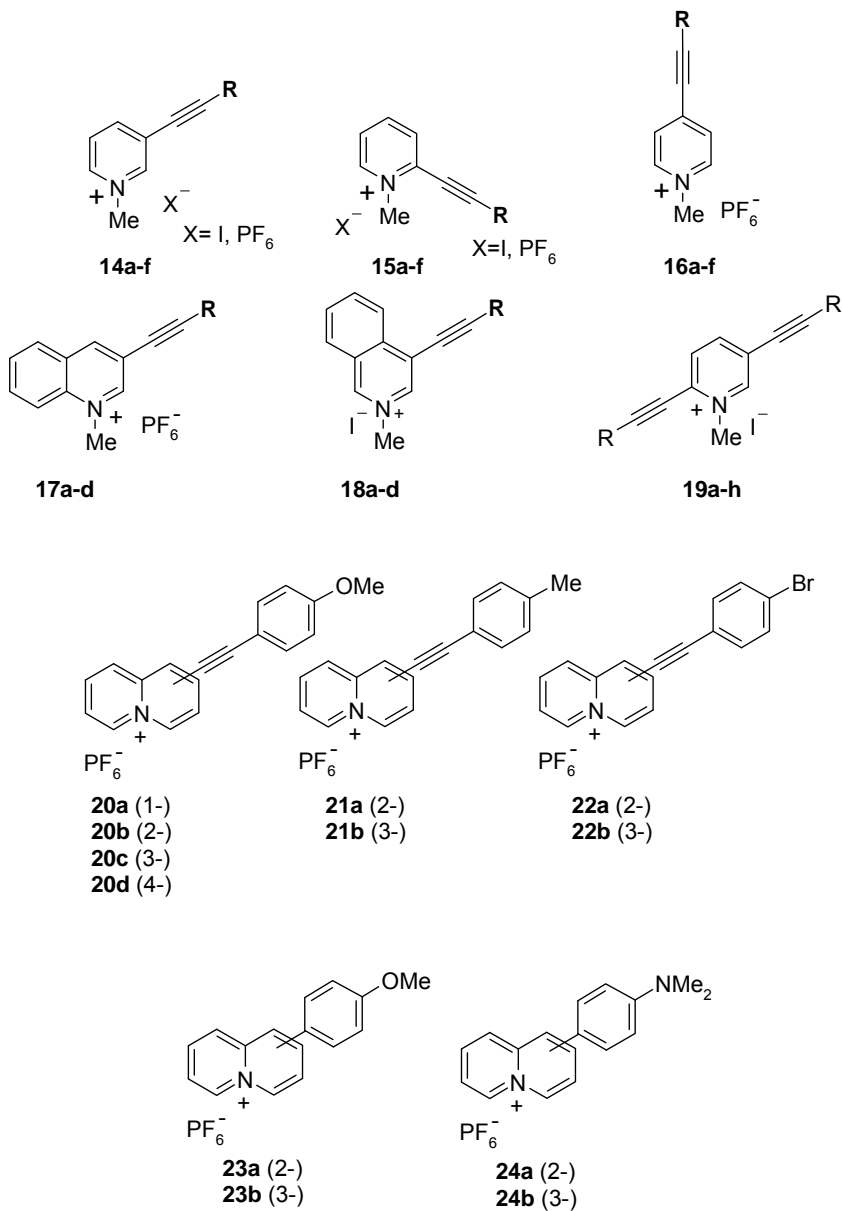
**10a-e**

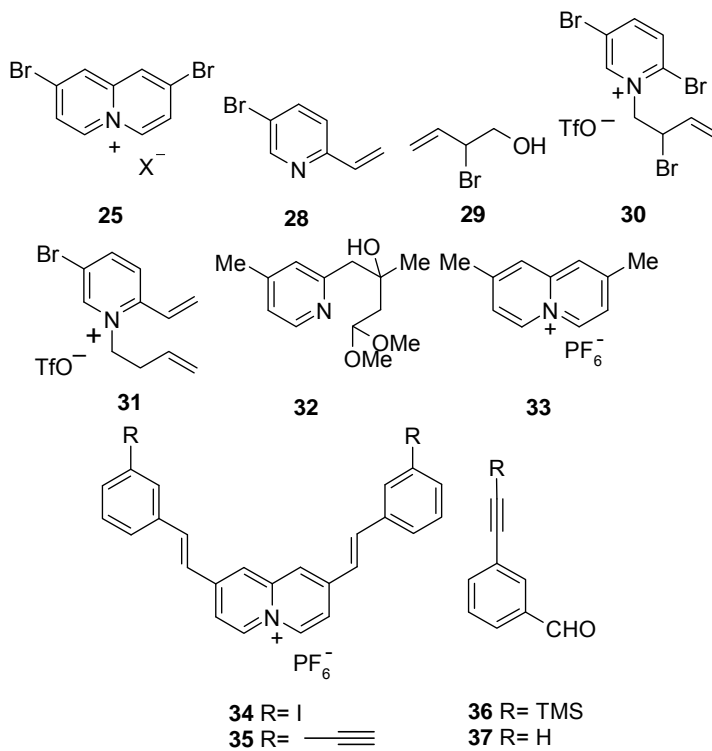


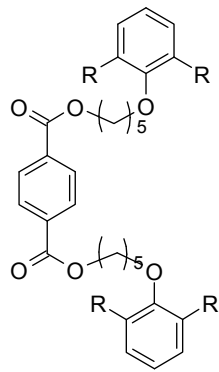
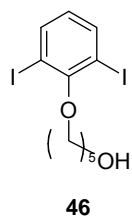
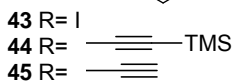
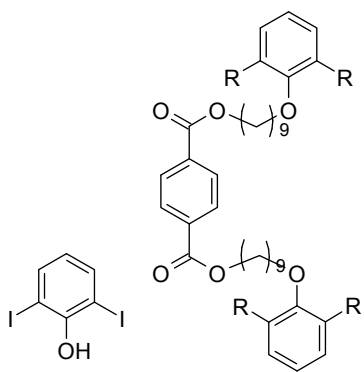
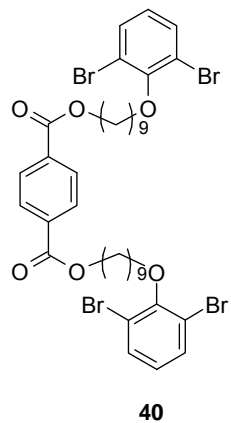
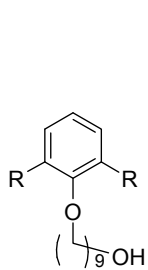
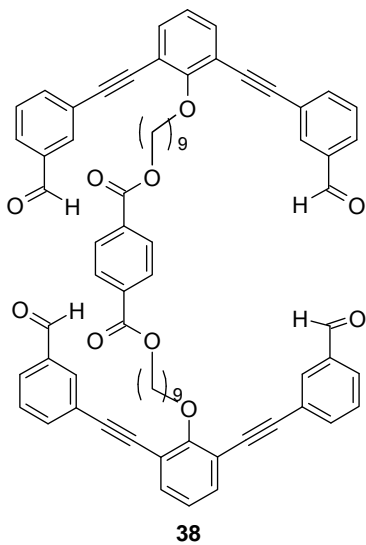
**11a-e**

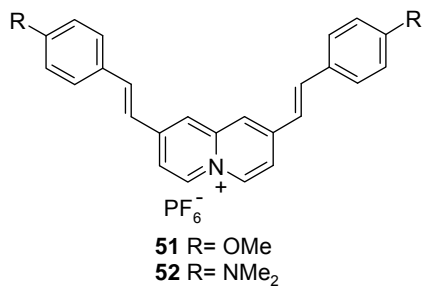
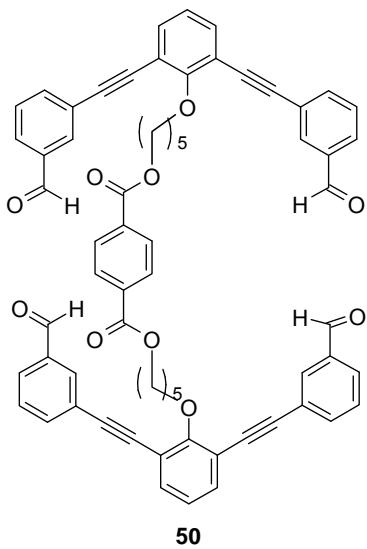


**12a,b** (1-)  
**13a,b** (4-)













El desarrollo de nuevos materiales orgánicos con propiedades ópticas no lineales (ONL) ha sido objeto de investigación durante las últimas décadas, debido a su potencial utilización en el campo de las telecomunicaciones, y tratamiento y almacenamiento de datos ópticos (computación óptica), entre otras,<sup>1</sup> ya que los compuestos orgánicos presentan una serie de ventajas respecto a los cristales inorgánicos como su bajo coste, facilidad de procesado y manipulación estructural, que hacen de ellos un objetivo de gran interés para la industria.

En los últimos años el mayor interés dentro del campo de la óptica no lineal se ha centrado en la búsqueda de nuevos cromóforos con elevadas polarizabilidades de segundo orden, para así optimizar la respuesta no lineal. Estos cromóforos orgánicos con propiedades ópticas no lineales están basados en moléculas altamente conjugadas, siendo el modelo más común de los estudiados los denominados de tipo dador-aceptor (*push-pull*), que están formados por una unidad electrodonadora (D) y una unidad electroattractora (A) unidos mediante

---

<sup>1</sup> (a) Marder, S.; Perry, J.; Yakymyshyn, C. *Chem. Mat.* **1994**, *6*, 1137-1147. (b) Barlow, S.; Marder, S. R. *Nonlinear Optical Properties of Organic Materials. In Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications*; Müller, T. J. J., Bunz, U. H. F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007; 393-437. (c) Papadopoulos, M. *Nonlinear optical properties of matter (Challenges & advances in computational chemistry & physics, Vol. 1)* 2006. (d) Prasad, P. N. *Contemporary Nonlinear Optics*; Academic Press: San Diego, 1992; 265. (e) Marder, S. R. *Chem. Commun.* **2006**, 131-134. (f) Saponitsky, K. Yu.; Timofeeva, T. V.; Antipin, M. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 457-496. (g) Georges, H. Wagnière, in *Linear and Nonlinear Optical Properties of Molecules*. 2003, Ed. Verlag Helvetica Chimica Acta. Zurich, Switzerland. (h) Dalton, L. R. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1421-1433. (i) Nalwa, H. S.; Miyata, S., *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*; Eds.; CRC Press: Boca Raton, 1997. (j) Marder, S. R.; Kippelen, B.; Jen, A. K.-Y.; Peyghambarian, N. *Nature*, **1997**, *388*, 845-851.

un sistema  $\pi$ -conjugado<sup>2</sup> (D- $\pi$ -A) (figura 1.1). Algunos grupos electroattractores frecuentemente utilizados en la unidad aceptora son grupos nitro, nitrilo, sulfonilo, policianovinilo y fosfonato, entre otros.<sup>3</sup>



Figura 1.1

También se han descrito algunos casos de sistemas D- $\pi$ -A donde el aceptor es una molécula orgánica cargada.<sup>4</sup> Los cromóforos orgánicos iónicos tienen algunas ventajas respecto a las especies no iónicas, como por ejemplo, mayor hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ) debido a la conjugación  $\pi$  del sistema cargado, estructura cristalina controlada por intercambios de contraión<sup>5</sup> y puntos de fusión más elevados.

---

<sup>2</sup> (a) Nerenz, H.; Meier, M.; Grahn, W.; Reisner, A.; Schmäzlin, E.; Stadler, S.; Meerholz, K.; Bräuchle, C.; Jones, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *2*, 437-447. (b) Varanasi, P.; Jen, A.; Chandrasekhar, J.; Namboothiri, I.; Rathna, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12443-12448.

<sup>3</sup> (a) Keshari, U.; Korna, S. P.; Prasad, N. P. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 3525-3529. (b) Morley, J. O.; Hutchings, M. G.; Zyss, J.; Ledoux, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1139-1141. (c) Müller, T. J. J.; Robert, J. P.; Schmäzlin, E.; Bräuchle, Meerholz, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2419-2422. (d) Chou, S.-S.; Hsu, G.-T.; Lin, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2157-2160. (e) Chou, S.-S. P.; Sun, D. J.; Lin, H.-C.; Yang, P.-K. *Chem. Commun.* **1996**, 1045-1046. (f) De Lucas, A. I.; Martyn, N.; Sánchez, L.; Seoane, C.; Garyn, J.; Orduna, J.; Alcalá, R.; Villacampa, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6107-6110. (g) Katz, H. E.; Singer, K. D.; Sohn, J. E.; Dirk, C. W.; King, L. A.; Gordon, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6561-6563. (h) Belfield, K.; Chinna, C.; Schafer, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6131-6134.

<sup>4</sup> a) Marder, S. R.; Perry, J. W.; Schaefer, W. P. *Science* **1989**, *245*, 626-628. (b) Lee, O.-K.; Kim, K.-S. *Photonics Sci. News* **1999**, *4*, 9-20. (c) Kaino, T.; Cai, B.; Takayama, K. *Adv. Funct. Mater.* **2002**, *12*, 599-603. (d) Taniuchi, T.; Nakanishi, H.; Ito, H. *Optronics* **2004**, *275*, 135-140.

<sup>5</sup> Meredith, G. *Nonlinear Optical Properties of Organic and Polymeric Materials*. ACS Symp. Ser., 233, Ed D.J Williams, ACS, Washington, D.C 1983, 27.

El uso de cationes orgánicos como unidadesceptoras se ha limitado a sales de diazonio<sup>6</sup> y algunos cationes heteroaromáticos derivados de sales de azinio y azolio<sup>7</sup> que han sido estudiados como aceptores catiónicos y dicatiónicos en sistemas dador-aceptor, siendo las sales de piridinio el aceptor cargado más comúnmente utilizado en estos tipos de sistemas<sup>7b,j,8</sup>. Un ejemplo de molécula de referencia en cuanto a las propiedades ONL, es el *p*-toluensulfonato de 1-metil-4-{2-[4(dimetilamino)fenil]etenil}piridinio (comúnmente conocido como DAST), uno de los sistemas dador-aceptor más sencillo y uno de los más estudiados (figura 1.2).<sup>8a,c,d</sup>

---

<sup>6</sup> Kang, S. H.; Jeon, Y.-M.; Kim, K.; Houbrechts, S.; Hendrickx, E.; Persoons, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 635-636.

<sup>7</sup> (a) Liao, Y.; Bhattacharjee, S.; Firestone, K.; Eichinger, B.; Paranj, R.; Anderson, C.; Robinson, B.; Reid, P.; Dalton, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6847-6853. (b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunshwig, B. S.; Garin, J.; Orduna, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3284-3285. (c) Taniuchi, T.; Nakanishi, H.; Ito, H. *Optronics* **2004**, *275*, 135-140. (d) González, M.; Segura, J. L.; Seoane, C.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8872-8882. (e) Clays, K.; Coe, B. J. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 642-648. (f) Kaino, T.; Cai, B.; Takayama, K. *Adv. Funct. Mater.* **2002**, *12*, 599-603. (g) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084. (h) Lee, O.-K.; Kim, K.-S. *Photonics Sci. News* **1999**, *4*, 9-20. (i) Coradin, T.; Nakatani, K.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Clément, R. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 853-854.

<sup>8</sup> (a) Asselberghs, I.; Hennrich, G.; McCleverty, J.; Boubekeur-Lecaque, L.; Coe, B.; Clays, K. *Organic Optoelectronics and Photonics III*, **2008**, 6999-7001. (b) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T.; Pagani, G. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4996-5005. (c) Pan, F.; Wong, M.; Bosshard, C.; Günter, P. *Adv. Mater.* **1996**, *8*, 592-596. (d) Umezawa, H.; Tsuji, K.; Duan, X.; Okada, S.; Oikawa, H.; Matsuda, H.; Nakanishi, H. *Nonlinear Opt.* **2000**, *24*, 35-37.

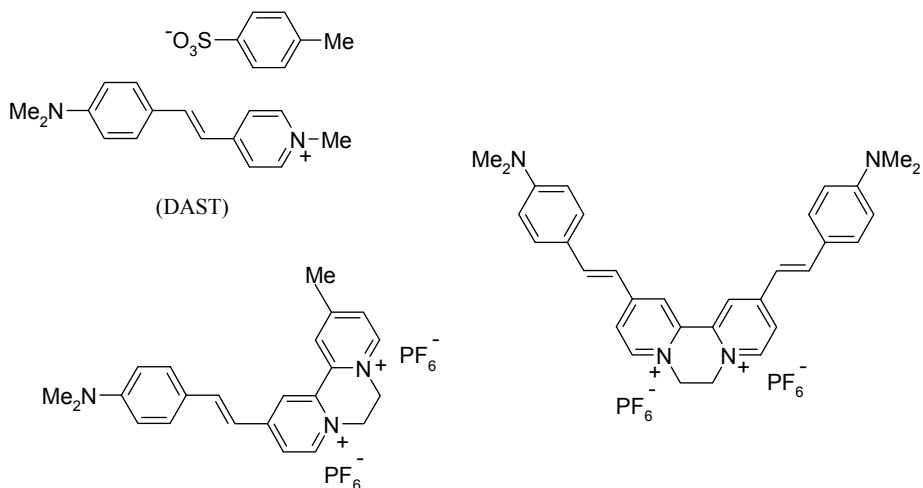


Figura 1.2

En este contexto, la experiencia de nuestro grupo de investigación en la química de cationes heteroaromáticos nos llevó a abordar un estudio comparativo entre diferentes cationes de azinio (piridinio, quinolinio e isoquinolinio) y tipo quinolizinio como posibles unidades aceptoras en ONL. Para estos sistemas se ha acuñado la denominación de “ONL-catióforos”<sup>9</sup> y las estructuras generales de algunos sistemas se muestran en la figura 1.3.

---

<sup>9</sup> Cañeque, T.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1419-1422

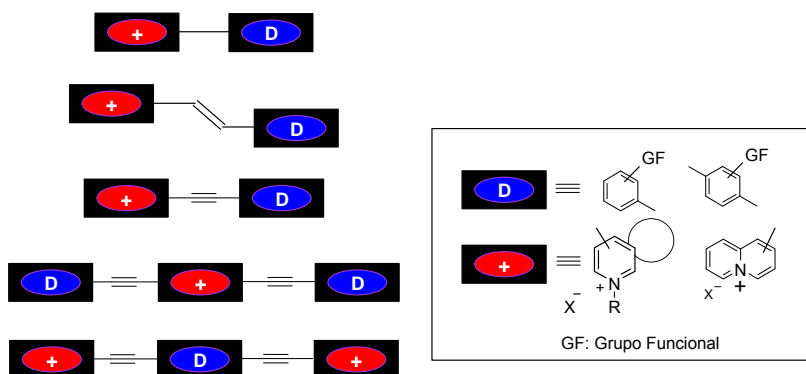


Figura 1.3

La posibilidad de mejorar las propiedades ONL de un cromóforo determinado se basa en poder desarrollar procedimientos sintéticos que permitan incorporar una mayor variedad de sustituyentes en el sistema conjugado. En los últimos años, nuestro grupo de investigación está desarrollando diferentes estrategias utilizando procesos de formación de enlaces C-C catalizadas por Pd<sup>10</sup> y metátesis de cierre de anillo<sup>11</sup> (RCM) para preparar nuevos derivados de azinio y quinolizino.

Además, dentro de este contexto de estudio de cationes heteroaromáticos en el campo de nuevos materiales, se ha planteado incorporar el sistema de quinolizino en estructuras macrocíclicas

<sup>10</sup> (a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M., Álvarez-Builla, J., Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-547. (b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904-1906. (c), García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *J Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995. (d), García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955-5958.

<sup>11</sup> (a) Núñez, A.; Cuadro, A. M., Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4125-412 (b), Núñez, A.; Cuadro, A. M., Álvarez - Builla, J., Vaquero, J. J. *Chem. Commun.* **2006**, 2690-2692. (c), Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2977-2980. (d) Núñez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J Org. Chem.* **2009**, *74*, 4166-4176.

rígidas (*shape-persistent*),<sup>12</sup> es decir, con un esqueleto rígido formado por unidades arilo unidas entre sí mediante triples enlaces, generando grandes arquitecturas moleculares que se organizan ordenadamente (figura 1.4). Estas propiedades hacen a los macrociclos tipo arileno-etinileno (AEMs, *arylene-ethynylene macrocycles*) estructuras de interés en el campo de los materiales orgánicos.

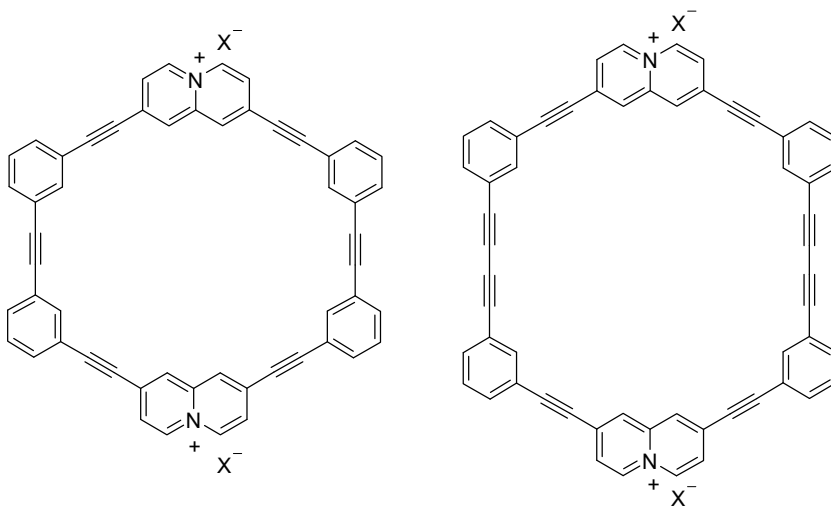


Figura 1.4

Las reacciones de acoplamiento C-C desempeñan un papel fundamental en la síntesis de AEMs y la obtención de estos macrociclos ha sufrido un gran impulso como consecuencia de los progresos en el área de las reacciones de acoplamiento  $sp-sp^2$  catalizadas por paladio. Esta química incluye la versión de la reacción de Heck sobre alquinos<sup>13</sup> que, en presencia de sales de cobre, se conoce como reacción de Sonogashira,<sup>14</sup> el acoplamiento de Negishi<sup>15</sup> entre

---

<sup>12</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416-4439

<sup>13</sup> Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.

<sup>14</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; (b) Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257. (c) Moore, J. S.;

haluros de arilo y halogenuros de alquilzinc, la reacción de homoacoplamiento de Glaser<sup>16</sup> entre alquinos terminales, así como el acoplamiento de Castro-Stephens promovido por Cu.<sup>17</sup>

El proyecto de Tesis Doctoral que se presenta en esta memoria se enmarca en el contexto de una búsqueda de nuevas moléculas de tipo dador-aceptor, basadas en cationes heteroaromáticos como unidadesceptoras en el cromóforo y, por otra parte, en la síntesis de nuevos macrociclos rígidos de naturaleza catiónica.

Los objetivos planteados y los resultados obtenidos se relacionan a continuación divididos en los dos capítulos que conforman esta memoria:

1. En el primer capítulo se describe la síntesis y el estudio de las propiedades ópticas no lineales mediante Hyper-Rayleigh Scattering (HRS),<sup>18,19</sup> de nuevos sistemas *push-pull* basados en

---

Zhang, J. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 873; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 922-924. (d) Zhang, J.; Pesak, D. J.; Ludwick, J. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4227-4239. (e) Lahiri, S.; Thompson, J. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11315-11319. (f) Bunz, U. H. F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1605-1644.

<sup>15</sup> (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684 (b) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, Jr. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360 (c) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

<sup>16</sup> (a) Höger, S.; Bonrad, K.; Mourran, A.; Beginn, U.; Müller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5651-5659. (b) Nomoto, A.; Sonoda, M.; Yamaguchi, Y.; Ichikawa, T.; Hirose, T.; Tobe, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 401-404. (c) Tobe, Y.; Utsumi, N.; Kawabata, K.; Nagano, A.; Adachi, K.; Araki, S.; Sonoda, M.; Hirose, K.; Naemura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5350-5364.

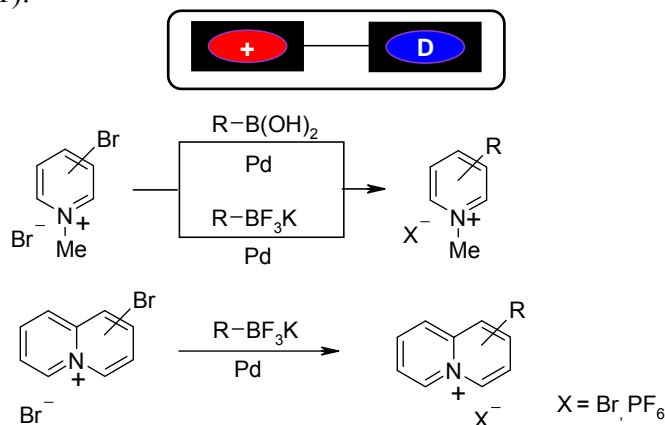
<sup>17</sup> Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

<sup>18</sup> Asselberghs, I.; Pérez-Moreno, J.; Clays, K. *Non linear Optical Properties of Matter*, **2006**, 419-459

<sup>19</sup> (a) Clays, K.; Peersons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980-2983 (b) Clays, K. *Hyper-Rayleigh Scattering*. Paleis der Academiën Hertogsstraat I Brussel, 2001.

cationes heteroaromáticos. Estos se han obtenido mediante la puesta a punto de las siguientes metodologías:

- Reacción de Suzuki sobre cationes heteroaromáticos tipo *N*-alquilazinio y quinolizinio como alternativa a la reacción de Stille previamente estudiada en nuestro grupo (Esquema 1.1).<sup>10</sup>

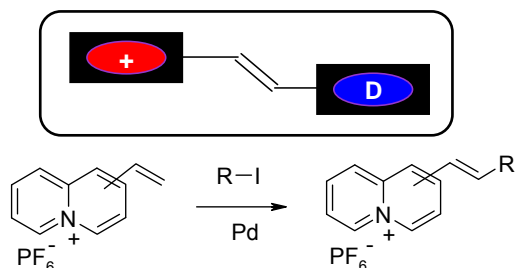


- Reacción de Heck sobre sales de 1-, 2-, 3- y 4-vinilquinolizinio (esquema 1.2).

---

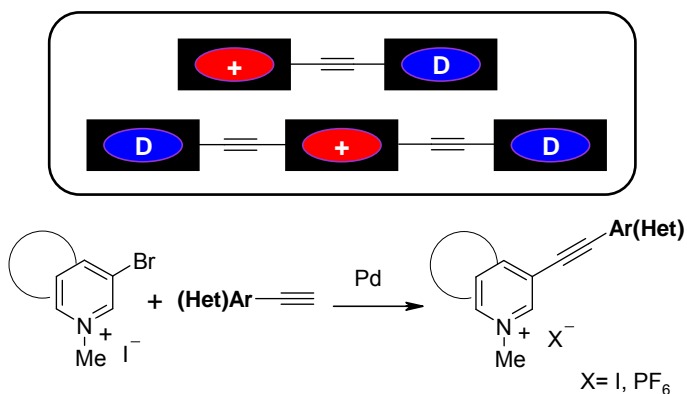
<sup>10</sup> (a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-546. (b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett*, **2002**, *11*, 1904-1906. (c), García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995. (d), García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955-5958.





Esquema 1.2

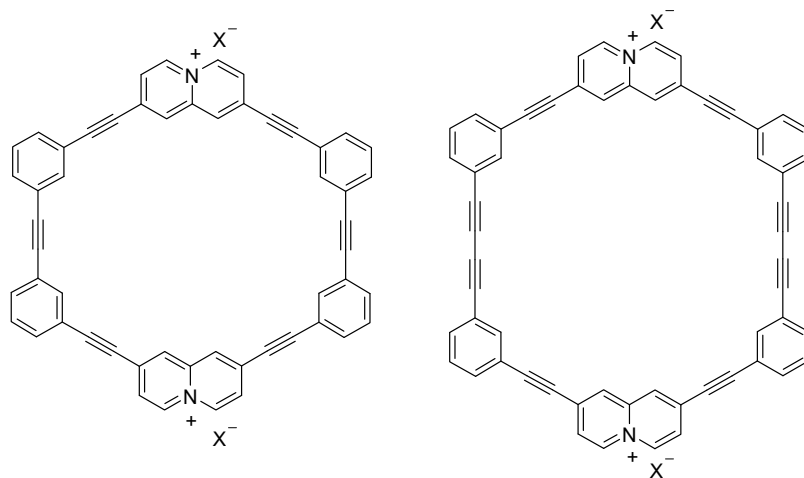
- Reacción de Sonogashira sobre sistemas de azinio (piridinio, quinolinio e isoquinolinio) (esquema 1.3).



Esquema 1.3

2. En el segundo capítulo se detallan los estudios llevados a cabo para la síntesis de sistemas macrocíclicos catiónicos como los que se muestran en la figura 1.5, mediante la aplicación de la química de paladio para la incorporación de las subunidades catiónicas al sistema macrocíclico.<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416-4439.



**Figura 1.5**

## 2.1. INTRODUCCIÓN

La óptica no lineal (ONL) es una rama de la óptica que se ocupa del estudio de la interacción de un campo electromagnético intenso de un haz de luz con la materia, donde la respuesta del medio es no lineal respecto al campo óptico aplicado.

Este nuevo concepto de propiedades ópticas, ha sido desarrollado durante décadas como un campo prometedor con aplicaciones importantes en fotoelectrónica y fotónica.<sup>1</sup> La fotónica es análoga a la electrónica en el sentido en que ésta describe la tecnología en la cual fotones, en lugar de electrones, son utilizados para adquirir, almacenar, transmitir y procesar información.

Los materiales con propiedades ópticas no lineales pueden utilizarse para manipular señales ópticas en sistemas de telecomunicación y también pueden aplicarse a otros procesos de este tipo.<sup>1</sup> La actividad ONL se describió inicialmente en cristales inorgánicos como  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  o

---

<sup>1</sup> (a) Marder, S.; Perry, J.; Yakymyshyn, C. *Chem. Mat.* **1994**, *6*, 1137-1147. (b) Barlow, S.; Marder, S. R. Nonlinear Optical Properties of Organic Materials. In *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications*; Müller, T. J. J., Bunz, U. H. F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007; 393-437. (c) Papadopoulos, M. *Nonlinear optical properties of matter* (Challenges & advances in computational chemistry & physics, Vol. 1) 2006. (d) Prasad, P. N. *Contemporary Nonlinear Optics*; Academic Press: San Diego, 1992; 265. (e) Marder, S. R. *Chem. Commun.* **2006**, 131-134. (f) Suponitsky, K. Yu.; Timofeeva, T. V.; Antipin, M. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 457-496. (g) Georges, H. Wagnière, in *Linear and Nonlinear Optical Properties of Molecules*. 2003, Ed. Verlag Helvetica Chimica Acta. Zurich, Switzerland. (h) Dalton, L. R. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1421-1433. (i) Nalwa, H. S.; Miyata, S., *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*; Eds.; CRC Press: Boca Raton, 1997. (j) Marder, S. R.; Kippelen, B.; Jen, A. K.-Y.; Peyghambarian, N. *Nature*, **1997**, *388*, 845-851.

$\text{LiNbO}_3$ ,<sup>1i,20</sup> pero el uso de estos materiales era bastante limitado. La mayoría de ellos tienen baja respuesta de ONL (por ejemplo los semiconductores) o importantes desventajas para ser procesados en películas delgadas y así incorporarlos en dispositivos micro-optoelectrónicos (por ejemplo cristales ferroeléctricos).

A mediados de los 80, los materiales orgánicos surgieron como una importante opción para aplicaciones ópticas no lineales al ofrecer respuestas no lineales elevadas y rápidas y, en general, por ser fáciles de procesar e integrar en dispositivos ópticos. Es más, los compuestos orgánicos ofrecen la ventaja de que las propiedades ópticas no lineales pueden ser moduladas por la modificación racional de la estructura química. Finalmente, son ideales para mejorar la miniaturización de dispositivos a nivel molecular.<sup>21</sup>

El empleo de los dispositivos láser (fuente de luz coherente de alta intensidad), ha posibilitado realizar importantes progresos en el campo de la óptica no lineal. La fuerte oscilación del campo eléctrico de un haz de un láser interacciona con la materia para generar nuevos campos electromagnéticos alterados respecto a la fase, frecuencia, amplitud u otras características de propagación del campo incidente.<sup>22</sup>

Uno de los fenómenos más estudiados en las propiedades ópticas no lineales es la generación del segundo armónico (SHG). Por este

---

<sup>20</sup> (a) Zernike, F., Midwinter, J.E.: *Applied nonlinear optics*, Wiley, New York, 1973. (b) Weis, R.S., Gaylord, T.K.: *Lithium niobate: Summary of physical properties and crystal structure*, *Appl. Phys.* 1985, 191–203 (c) Lines, M.E., Glass, A. M. *Principles and Applications of Ferroelectrics and Related Materials*, Clarendon, Oxford, 1997.

<sup>21</sup>(a) Marder, S. R.; Perry, J. W. *Science* **1994**, *263*, 1706-1707. (b) Umezawa, H.; Okada, S.; Oikawa, H.; Matsuda, H.; Nakanishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 344-348.

<sup>22</sup> Prasad, P.; Williams, D. *Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers*. Wiley Interscience, 1991.

proceso, la luz cercana al infrarrojo (frecuencia  $\omega$ ) puede ser convertida por un material óptico no lineal en luz azul ( $2\omega$ ). La longitud de onda resultante es la mitad de la luz de onda incidente y así materiales con esta propiedad pueden ser capaces de almacenar una alta densidad de información (figura 2.1)



Figura 2.1

## 2.2. TEORÍA DE LA ÓPTICA NO LINEAL

La interacción de un campo electromagnético con la materia induce su polarización  $\mathbf{P}$ . A bajas intensidades de radiación esta polarización es lineal al campo aplicado  $\mathbf{E}$  (ecuación 2.1), donde  $\chi^{(1)}$  es la susceptibilidad lineal.

$$\mathbf{P} = \chi^{(1)} \cdot \mathbf{E} \text{ (ecuación 2.1)}$$

Cuando el material se expone a un campo de alta intensidad (por ejemplo luz láser), la polarización no es función lineal del campo aplicado. Entonces la polarización no lineal puede expresarse como,

$$\mathbf{P} = \chi^{(1)} \cdot \mathbf{E} + \chi^{(2)} \cdot \mathbf{E}\mathbf{E} + \chi^{(3)} \cdot \mathbf{E}\mathbf{E}\mathbf{E} + \dots \text{ (ecuación 2.2)}$$

Donde  $\chi^{(2)}$  y  $\chi^{(3)}$  son, respectivamente, las susceptibilidades cuadráticas y cúbicas y son los parámetros que determinan la respuesta óptica no lineal de segundo y tercer orden respectivamente. A nivel molecular, se puede escribir una ecuación similar para el momento dipolar inducido,

$$\mathbf{p} = \alpha \cdot \mathbf{E} + \beta \cdot \mathbf{E}\mathbf{E} + \gamma \cdot \mathbf{E}\mathbf{E}\mathbf{E} + \dots \text{ (ecuación 2.3)}$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son las susceptibilidades moleculares de primer, segundo y tercer orden. Las susceptibilidades moleculares no lineales,  $\beta$  y  $\gamma$  también se llaman hiperpolarizabilidades de primer y segundo orden respectivamente (figura 2.2).

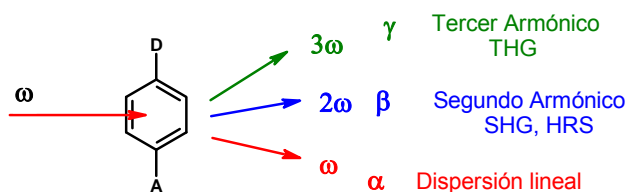


Figura 2.2

### 2.2.1. Generación del segundo armónico

En experimentos de generación del segundo armónico (SHG), un haz entrante de luz de frecuencia  $\omega$  incide en el material generando un haz saliente de frecuencia  $2\omega$ .

Algunas de las técnicas utilizadas para las medidas de SHG son generación del segundo armónico en cristales, generación del segundo armónico por campo eléctrico inducido (EFISHG) y dispersión Hyper-Rayleigh (HRS). A continuación se describe la técnica HRS por ser la utilizada en nuestras medidas de ONL.<sup>1c</sup>

<sup>1c</sup> Papadopoulos, M.; *Nonlinear optical properties of matter* (Challenges & advances in computational chemistry & physics, Vol. 1) 2006, 419-459.

### 2.2.1.1. Hyper-Rayleigh Scattering

Hyper-Rayleigh scattering (HRS) es una de las técnicas experimentales más utilizadas para medir la hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ) de compuestos con comportamiento óptico no lineal, gracias a que la centrosimetría de la disolución se rompe debido a las fluctuaciones de las orientaciones.<sup>1c, 19</sup>

Algunas ventajas de esta técnica son: a) que no es necesario conocer el momento dipolar de la molécula, b) las moléculas iónicas se pueden medir ya que no se aplica ningún campo eléctrico, c) el alineamiento de las moléculas no es necesario, por tanto las moléculas octoplares también pueden ser medidas.

Por otro lado, una de las desventajas es la dispersión incoherente de esta técnica (debido a la colocación al azar de las moléculas) por lo que las eficiencias de segundo orden son bajas. Además, esta incoherencia es la responsable de no poder distinguir entre la señal debida a la dispersión Hyper-Rayleigh y la señal de la fluorescencia que puede dar lugar a una sobreestimación de la hiperpolarizabilidad  $\beta$ . Una forma de solucionar este problema es utilizar la diferencia entre el tiempo de la señal de la fluorescencia que es más lento y la respuesta inmediata de HRS.

La primera hiperpolarizabilidad  $\beta$  de compuestos en solución (cloroformo) se determinó a través de HRS.<sup>19a</sup> Esta es la única técnica experimental disponible que permite medir directamente la respuesta molecular no lineal de segundo orden de especies iónicas en solución.

---

<sup>1c</sup> Papadopoulos, M.; *Nonlinear optical properties of matter* (Challenges & advances in computational chemistry & physics, Vol. 1) 2006, 419-459

<sup>19</sup> (a) Clays, K; Peersons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980-2983. (b) Koen, C. *Hyper-Rayleigh Scattering*. Paleis der Academiën Hertogsstraat I Brussel, 2001.

Debido a que la técnica de HRS es incoherente, la fluorescencia multifotón puede interferir a la señal, resultando una sobreestimación sistemática del valor de la primera hiperpolarizabilidad.<sup>23</sup> Por este motivo, el grupo de Koen Clays, ha implantado un sistema de supresión de la fluorescencia basado en la demodulación (disminución de la amplitud) del tiempo de retardo de la fluorescencia por frecuencias de alta amplitud-demodulación. El método permite determinar la contribución de fluorescencia multifotón a la señal de HRS y corregirla tomando en cuenta el límite de altas frecuencias donde la fluorescencia no tiene contribución. Cuando no se observa demodulación (es decir, la señal de HRS aparente es constante) la señal es únicamente debido a HRS sin fluorescencia multifotón. Si la señal disminuye, significa que a bajas frecuencias armónicas la señal es sobrevalorada. En este último caso, un ajuste de la señal aparente de HRS en función de la frecuencia de armónicos proporciona el valor de la primera hiperpolarizabilidad sin fluorescencia, así como el tiempo de vida media de la fluorescencia de decaimiento exponencial.<sup>24,25</sup>

Un experimento de HRS se realiza midiendo la intensidad de la luz de doble frecuencia incoherentemente dispersada que se genera por un intenso haz de láser a través de una disolución isotrópica. La intensidad dispersada ( $I$ ) de una molécula a la longitud de onda del armónico puede calcularse a partir del valor medio de la orientación de la hiperpolarizabilidad  $\langle \beta \rangle$ , donde  $\lambda$  es la longitud de onda del haz incidente y  $r$  la distancia del detector a la molécula,  $c$  es la velocidad de la luz en el vacío ( $c = 2.998 \times 10^8$  m/s) y  $\epsilon_0$  la permisividad en el espacio ( $\epsilon_0 = 8.85 \times 10^{-12}$  F/m) (ecuación 2.4).

---

<sup>23</sup> Noordman, O. F. J.; van Hulst, N. F. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *253*, 145-150.

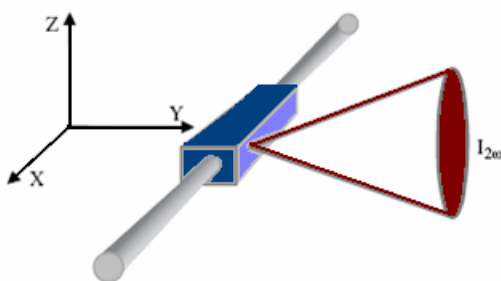
<sup>24</sup> Pérez-Moreno, J.; Zhao, Y.; Clays, K.; Kuzyk, M. G.; Shen, Y.; Qiu, L.; Hao, J.; Guo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5084-5093.

<sup>25</sup> Olbrechts, G.; Trobbe, R.; Cáliz, K., Persoons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1998**, *69*, 2233-2241.



$$I_{2\omega} = \frac{32\pi^2}{c\epsilon_0^3\lambda^4r^2} \langle \beta_{HRS}^2 \rangle I_{\omega}^2 \quad (\text{ecuación 2.4})$$

La relación entre  $\langle \beta_{HRS}^2 \rangle$  y los componentes tensoriales de la molécula  $\beta_{ijk}$  depende de la orientación de la polarización de la luz a la entrada y a la salida de la muestra. Normalmente en los experimentos HRS clásicos se utiliza como ángulo de geometría  $90^\circ$ . Por tanto el haz de luz incidente se propaga en la dirección  $x$  y está polarizado en la dirección  $z$ , y la dispersión de la luz es detectada en la dirección  $y$ .



**Figura 2.3.** Esquema de un haz de luz láser incidiendo en una celda que contiene una solución isotrópica. La luz de frecuencia  $I_{2\omega}$  se recoge y detecta a  $90^\circ$ .<sup>1c</sup>

La primera hiperpolarizabilidad medida en el laboratorio ( $\beta_{HRS}$ ) depende de los diferentes componentes de la primera hiperpolarizabilidad molecular y específicamente de la geometría del aparato instrumental. En el caso de estructuras de 1 dimensión (1D), solo hay un componente de primera hiperpolarizabilidad molecular, por este motivo, la señal de HRS se analiza como un único tensor a lo largo

<sup>1c</sup> Papadopoulos, M.; et al. *Nonlinear optical properties of matter* (Challenges & advances in computational chemistry & physics, Vol. 1) 2006, 419-459

del eje molecular z,  $\beta_{zzz}$ . El valor de la resonancia dinámica,  $\beta_{zzz,800}$  que se obtiene a 800 nm se reduce al valor estático o fuera de resonancia  $\beta_{zzz,0}$  por aplicación del modelo clásico de dos niveles,<sup>26</sup> donde  $\beta_{HRS}$  y  $\beta_{zzz}$  se relacionan entre sí.

Así, para una molécula de simetría  $C_{\infty v}$  se puede establecer a través de un desarrollo matemático, la relación entre  $\beta_{HRS}$  y  $\beta_{zzz}$ , asumiendo que  $\beta_{zzz}$  es mucho mayor que  $\beta_{zyy}$ ,  $\beta_{zxx}$  obteniendo la siguiente ecuación,<sup>1c</sup>

$$\langle \beta_{HRS}^2 \rangle \approx \frac{6}{35} \beta_{zzz}^2 \quad (\text{ecuación 2.5})$$

El valor medio de la hiperpolarizabilidad por tanto, depende de la simetría de la molécula y existen diferentes relaciones entre los elementos tensoriales de la molécula.

La detección de la señal a partir de una disolución isotrópica (por tanto centrosimétrica) es posible debido a que la centrosimetría se rompe a nivel local debido a fluctuaciones rotacionales y de densidad. Estas pequeñas desviaciones proporcionan una no-centrosimetría local, y por tanto, pueden generar una señal débil del segundo armónico. Como consecuencia se necesitan campos ópticos de alta densidad para detectar la señal de HRS.

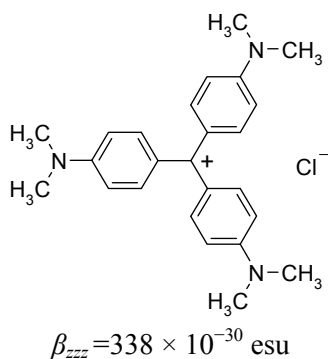
El sistema de medida de HRS utilizado se basa en un láser  $\text{Nd}^{3+}:\text{YAG}$  con un haz de luz incidente de 800 nm. La fuente del láser opera a 80 MHz, por lo que la señal está compuesta por los diferentes armónicos: 0, 80, 160, 240, 320, 400 MHz, etc. En el laboratorio es posible medir la respuesta no lineal en cada uno de los armónicos. La transformada de Fourier nos permite analizar las señales en el dominio

---

<sup>26</sup> Oudar, J. L.; Chemla, D. S. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2664-2668.

de la frecuencia, y separar efectivamente entre la contribución de HRS (en fase) y la señal de fluorescencia (desfasada). Al ir aumentando la frecuencia del láser se origina una mayor diferencia entre las fases de las señales debidas a la fluorescencia y a la excitación, así se puede diferenciar entre ambas. Se utiliza la transformada de Fourier para pasar las señales al dominio de la frecuencia ya que experimentalmente es más rápido y simple que el dominio del tiempo.

Para calcular el valor  $\beta$  de una molécula se utiliza como referencia un valor  $\beta$  conocido de una molécula no fluorescente como es el violeta cristal (figura 2.4).



**Figura 2.4**

Para obtener un valor de  $\beta$  se sigue el siguiente método estándar. Primero se prepara una serie de cinco concentraciones diferentes tanto del violeta cristal como de la molécula de interés. Al aumentar la frecuencia disminuye la intensidad de la señal detectada. Las relaciones matemáticas entre la intensidad del segundo armónico  $I(2\omega)$  a 400 nm ( $2\omega$ ) y la intensidad del láser  $I(\omega)$  a 800 nm ( $\omega$ ) para una disolución de dos componentes (soluto, x y disolvente, s) se muestran en las siguientes ecuaciones:

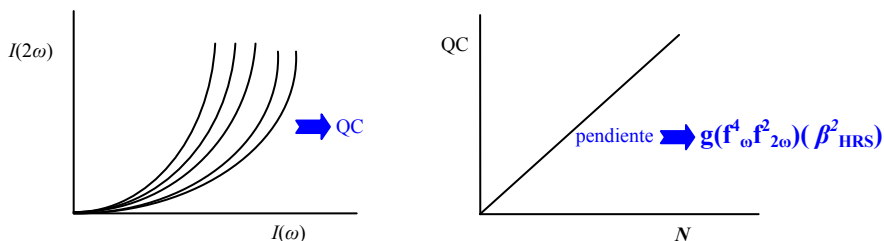
$$I(2\omega) = QC \cdot I(\omega) \quad (\text{ecuación 2.6})$$

$$QC = g(N_s \cdot (\beta_{\text{HRS}}^2)_s + N_x \cdot (\beta_{\text{HRS}}^2)_x) \quad (\text{ecuación 2.7})$$

QC es el coeficiente cuadrático donde  $g$  es un factor instrumental,  $N_s$  y  $N_x$  son las concentraciones de disolvente y soluto respectivamente. Para una serie de concentraciones se puede determinar  $(\beta_{\text{HRS}}^2)_x$  cuando se conoce el valor de  $(\beta_{\text{HRS}}^2)_s$ , esto es lo que se llama método de referencia interna.

Existe también el método de referencia externa en el cual se mide una serie de concentraciones de un compuesto de referencia con una  $\beta_{\text{HRS}}^2$  conocida (en nuestro caso el violeta cristal,  $\beta_{\text{HRS}}^{\text{CV}} = 338 \times 10^{-30}$  esu a 800 nm). La relación entre ambas nos permite conocer  $(\beta_{\text{HRS}}^2)_s$ . En este caso no es necesario corregir los factores del campo local ya que la muestra está disuelta en el mismo disolvente que la referencia.

Representando  $I(2\omega)$  frente a  $I(\omega)$  para cada concentración, tanto de la muestra como del violeta cristal (que se toma como referencia), se obtienen los coeficientes cuadráticos QC, que se representan en función de la concentración,  $N$ , y a partir de la recta obtenida se calcula la pendiente. Por comparación de las pendientes de la muestra y del violeta cristal se puede calcular la  $\beta_{\text{HRS}}^2$  de la muestra (figura 2.5).



**Figura 2.5**

$$QC = g \cdot N(f_{\omega}^4 f_{2\omega}^2) (\beta_{HRS}^2) \quad (\text{ecuación 2.8})$$

Donde  $f_{\omega}^4$  y  $f_{2\omega}^2$  son los factores del campo eléctrico aplicado al sistema y el valor del campo eléctrico local que llega a la molécula (debido a la interacción con el medio, el campo que llega a la molécula no es el mismo que el que se aplica).

$$\frac{\text{pendiente}_{\text{muestra}}}{\text{pendiente}_{CV}} = \frac{(f_{\omega}^4 f_{2\omega}^2)_{\text{muestra}} \langle \beta_{HRS}^2 \rangle_{\text{muestra}}}{(f_{\omega}^4 f_{2\omega}^2)_{CV} \langle \beta_{HRS}^2 \rangle_{CV}} \quad (\text{ecuación 2.9})$$

Una vez conocido el valor de  $\beta_{HRS}$  podemos calcular  $\beta_{HRS, zzz}$  y  $\beta_0$

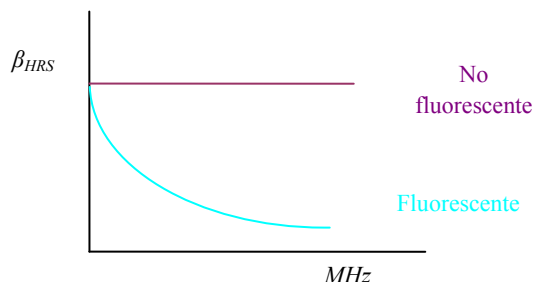
$$\langle \beta_{HRS}^2 \rangle \approx \frac{6}{35} \beta_{zzz}^2 \quad (\text{ecuación 2.5})$$

$$\beta_0 = \beta_{HRS} \left( 1 - \left( \frac{\lambda_{\max}}{800} \right)^2 \right) \left( 1 - \left( \frac{\lambda_{\max}}{400} \right)^2 \right) \quad (\text{ecuación 2.10})$$

$\beta_0$  es el valor de la hiperpolarizabilidad que se obtiene una vez se han corregido los efectos de resonancia. La ecuación 2.10 se obtiene asumiendo sólo una resonancia en el espectro. Para cada frecuencia se calcula el valor  $\beta$ , como se ha comentado anteriormente, si la muestra no tiene contribución de fluorescencia los valores de  $\beta$  son iguales en todas las frecuencias, pero en cambio si estos valores disminuyen a medida que aumenta la frecuencia quiere decir que la molécula presenta fluorescencia. (figura 2.6).<sup>25</sup>

---

<sup>25</sup> Olbrechts, G., Strobbe, R.; Clays, K., Persoons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1998**, 69, 2233-2241.

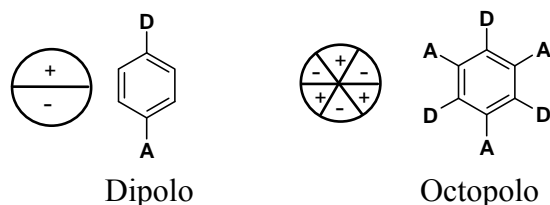
**Figura 2.6**

### 2.3. MATERIALES PARA ONL DE SEGUNDO ORDEN

Como se ha comentado anteriormente, los materiales que exhibían un comportamiento de óptica no lineal de segundo orden eran cristales inorgánicos, pero en los últimos años los compuestos orgánicos han surgido como alternativa al ofrecer una serie de ventajas con respecto a los primeros, ya que han demostrado ofrecer mejores propiedades físicas y de óptica no lineal, tales como tiempos de respuesta ultrarrápidos, bajas constantes dieléctricas, mejores características para el procesamiento, una mayor resistencia al daño óptico en comparación a los materiales inorgánicos, alta hiperpolarizabilidad, compatibilidad con la tecnología existente en semiconductores, bajo coste y facilidad de fabricación.<sup>27</sup> Además, la fácil modificación de la estructura de las moléculas orgánicas hace posible la modulación de las propiedades ópticas. Estas moléculas las podemos clasificar principalmente en dos grupos: sistemas octopolares y sistemas dador-aceptor (figura 2.7).

---

<sup>27</sup> Ashwell G. J. and Bloor, D. *Optical Materials for Non-linear Optics*. III, Eds. RSC, London, **1993**.

**Figura 2.7**

El principio de Newmann establece que bajo cualquier operación de simetría en el sistema, la señal y la amplitud de la propiedad física deberían permanecer inalteradas. Esto tiene importantes consecuencias para los efectos de segundo orden: solo sistemas sin centro de simetría son válidos. Un sistema es centrosimétrico cuando sus propiedades físicas permanecen inalteradas bajo la transformación de la inversión de simetría ( $x \rightarrow -x$ ,  $y \rightarrow -y$ ,  $z \rightarrow -z$ ).

Esta regla se aplica tanto a escala molecular como a escala macroscópica. A escala molecular este problema puede ser solventado utilizando moléculas bipolares conjugadas con grupos electrodonadores y electroattractores y con moléculas octopolares. Cuando estas moléculas están orientadas al azar no tendrán ninguna señal de segundo orden, únicamente se puede inducir una polaridad a escala macroscópica al aplicar un campo eléctrico, por crecimiento de cristales no centrosimétricos, técnica de Langmuir-Blodgett, etc. Como una excepción, el Hyper-Rayleigh Scattering sí permite medir la respuesta no lineal de segundo orden de las moléculas al azar ya que las fluctuaciones naturales de las moléculas en disolución permiten una ruptura local de la centrosimetría macroscópica.

### 2.3.1. Sistemas octopolares

Este tipo de sistemas se caracterizan por no tener momento dipolar tanto en estado fundamental como en el excitado.<sup>28</sup> La respuesta no lineal de segundo orden de estas moléculas se debe a las excitaciones de transferencia de carga multidireccionales. En este tipo de moléculas se pueden medir las propiedades ONL a través de la técnica de HRS.

Los sistemas octopolares han dado lugar a materiales poliméricos, cristalinos y cristales líquidos activos en ONL en los cuales la unidad básica es una molécula no centrosimétrica.

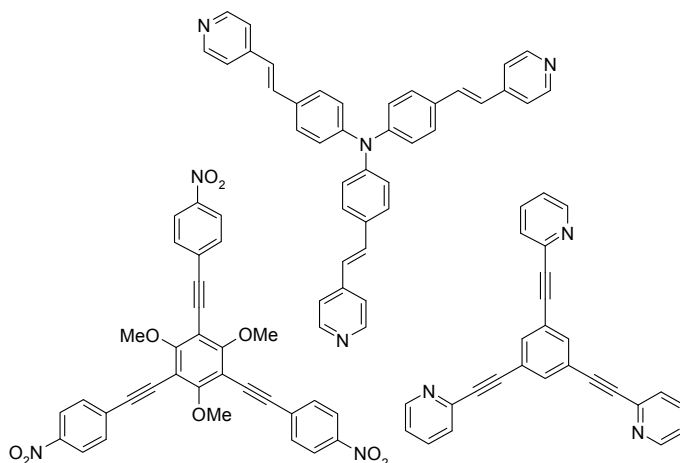
El grupo de Zyss y *col.* ha sido uno de los pioneros en el estudio de este tipo de sistemas. Ellos establecen la simetría de las moléculas octopolares y utilizan un sistema de formulación de tensores adecuado para calcular el valor de  $\beta$ .<sup>27</sup> Algunos ejemplos de este tipo de moléculas son los que se muestran en la figura 2.8.<sup>29</sup>

---

<sup>28</sup> Zyss, J.; Ledoux, I. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 77-105

<sup>29</sup> (a) Hennrich, G.; Omenat, A.; Asselberghs, I.; Foerier, S.; Clays, K.; Verbiest, T.; Serrano, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1-5 (b) Asselberghs, I., Hennrich, G.; Clays, K. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 6271-6275 (c) Bhaskar, A.; Ramakrishna, G.; Lu, Z.; Twieg, R.; Hales, J. M.; Hagan, D. J.; Van Stryland, E.; Goodson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11840-11849





**Figura 2.8.** Cromóforos octopolares

### 2.3.2. Sistemas *push-pull*

Los compuestos orgánicos de tipo dador-aceptor (“*push-pull*”), están basados en moléculas altamente conjugadas, sustituidas con grupos dadores y aceptores en ambos extremos de la molécula, que provocan transferencia de carga intramolecular a través de un sistema  $\pi$  (figura 2.9).

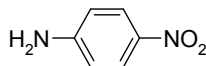


**Figura 2.9**

Estos sistemas son generalmente los más estudiados para establecer las características estructurales que permitan mejorar la respuesta

ONL.<sup>2,26</sup> De hecho, estas moléculas (para tener propiedades de interés en ONL) deben poseer: a) estados electrónicos excitados cercanos en energía al estado fundamental, b) fuerzas del oscilador elevadas para transiciones electrónicas desde el estado fundamental al excitado, y c) una gran diferencia entre los momentos dipolares del estado excitado y del fundamental. Tales requerimientos se cumplen para moléculas altamente polarizables de tipo dador-aceptor estableciéndose una transferencia de carga entre grupos electrodonadores y grupos electroattractores.

Una de las primeras moléculas estudiadas por la técnica de HRS por su gran polarizabilidad y por no ser centrosimétrica, fue la *p*-nitroanilina (figura 2.10). Además, es una molécula fácilmente asequible, de gran estabilidad y debido a su pequeño tamaño, también se han realizado sobre ella cálculos mecano-cuánticos y se han estudiado sus propiedades ópticas lineales, siendo una molécula óptima para el desarrollo de la técnica.<sup>19</sup>



**Figura 2.10**

Posteriormente se empezaron a diseñar otro tipo de estructuras dipolares con propiedades ONL como los estilbenos *para*-sustituídos

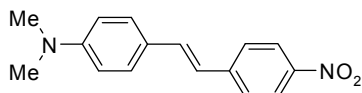
---

<sup>2</sup> (a) Nerenz, H.; Meier, M.; Grahn, W.; Reisner, A.; Schmäzlin, E.; Stadler, S.; Meerholz, K.; Bräuchle, C.; Jones, P. *J.Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *2*, 437-447. (b) Varanasi, P.; Jen, A.; Chandrasekhar, J.; Namboothiri, I.; Rathna, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12443-12448.

<sup>26</sup> Oudar, J. L.; Chemla, D. S. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2664-2668.

<sup>19</sup> (a) Clays, K.; Persoons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980-2983 (b) Clays, K. *Hyper-Rayleigh Scattering*. Paleis der Academiën Hertogsstraat I Brussel, 2001.

(figura 2.11). Estas moléculas presentaban mayor hiperpolarizabilidad, por tanto se empezó a correlacionar la estructura con las propiedades ONL, las cuales aumentaban utilizando grupo dadores y aceptores más potentes o incrementando la extensión de la conjugación entre los sustituyentes (tabla 2.1). Un ejemplo es el 4-(*N,N*-dimetilamino)-4'-nitroestilbeno (DANS).<sup>30</sup>



**Figura 2.11**

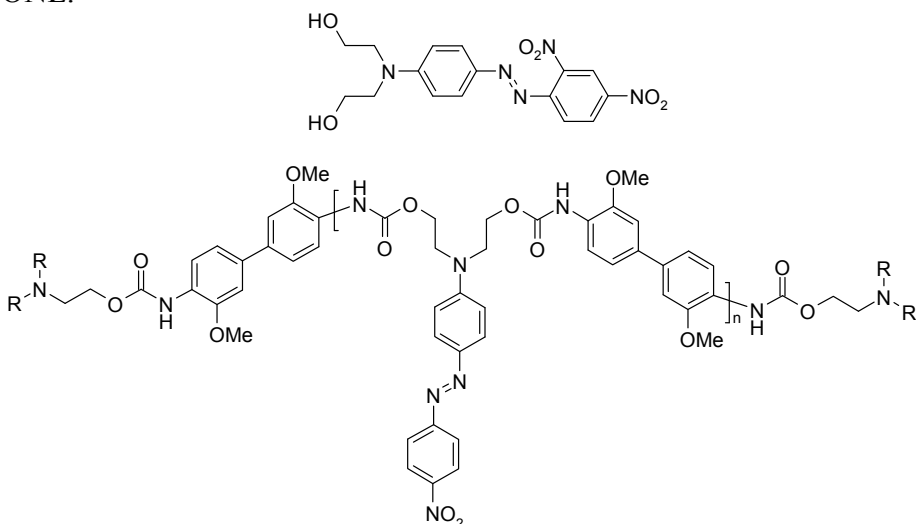
**Tabla 2.1.** Cromóforos de diferente extensión de conjugación

Cromóforo	$\beta$ ( $10^{-30}$ cm <sup>5</sup> esu <sup>-1</sup> )
	34.5
	220
	260
	450

También existen ejemplos en la literatura de cromóforos con puentes de conjugación  $\pi$  de tipo azo (N=N) (figura 2.12), los cuales

<sup>30</sup> Kanis, D. R.; Ratner, M. A., Marks, T. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195-242.

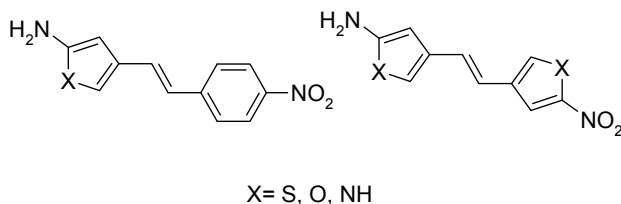
han sido muy utilizados para síntesis de polímeros con propiedades ONL.<sup>31</sup>



**Figura 2.12**

El grupo de Dalton y *col.* ha desarrollado materiales más estables y con mayor respuesta no lineal utilizando puentes de conjugación  $\pi$  basados en anillos heterocíclicos.<sup>7a</sup> El uso de heterociclos en cromóforos ONL presenta dos ventajas principales: por una parte se mejora el compromiso transparencia óptica - no linealidad y por otra, se mejora la estabilidad térmica, lo cual es importante en el caso de cromóforos incorporados a polímeros en películas delgadas.<sup>2</sup> El tiofeno ha sido uno de los heterociclos más utilizados en sistemas dador-aceptor (figura 2.13).

<sup>31</sup> (a) Qiu, L.; Shen, Y.; Hao, J.; Zhai, J.; Zu, F.; Zhang, T.; Zhao, Y.; Clays, K.; Persoons, A. *Journal of Materials Science*. **2004**, *39*, 2335-2340. (b) Dalton, L.; Harper, A.; Ren, A.; Wang, F.; Todorova, G.; Chen, J.; Zhang, C.; Lee, M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 8-33

**Figura 2.13**

A partir del descubrimiento de Meredith en 1983, de las propiedades ONL en sistemas cargados,<sup>5</sup> se ha desarrollado una amplia investigación de sales orgánicas con importantes aplicaciones en este campo.<sup>1a,6,7,8</sup>

<sup>5</sup> Meredith, G. *Nonlinear Optical Properties of Organic and Polymeric Materials*. ACS Symp. Ser., 233, ed D.J Williams, ACS, Washington, D.C **1983**, 27.

<sup>1a</sup> Marder, S.; Perry, J.; Yakymyshyn, C. *Chem. Mat.* **1994**, *6*, 1137-1147

<sup>6</sup> Kang, S. H.; Jeon, Y.-M.; Kim, K.; Houbrechts, S.; Hendrickx, E.; Persoons, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 635-636.

<sup>7</sup> Liao, Y.; Bhattacharjee, S.; Firestone, K.; Eichinger, B.; Paranj, R.; Anderson, C.; Robinson, B.; Reid, P.; Dalton, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6847-6853. (b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunshwig, B. S.; Garín, J.; Orduna, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3284-3285. (c) Taniuchi, T.; Nakanishi, H.; Ito, H. *Optronics* **2004**, *275*, 135-140. (d) González, M.; Segura, J. L.; Seoane, C.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8872-8882. (e) Clays, K.; Coe, B. J. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 642-648. (f) Kaino, T.; Cai, B.; Takayama, K. *Adv. Funct. Mater.* **2002**, *12*, 599-603. (g) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084. (h) Lee, O.-K.; Kim, K.-S. *Photonics Sci. News* **1999**, *4*, 9-20. (i) Coradin, T.; Nakatani, K.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Clément, R. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 853-854.

<sup>8</sup> (a) Asselberghs, I.; Hennrich, G.; McCleverty, J.; Boubekeur-Lecaque, L.; Coe, B.; Clays, K. *Organic Optoelectronics and Photonics III*, **2008**, 6999-7001. (b) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T.; Pagani, G. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4996-5005. (c) Pan, F.; Wong, M.; Bosshard, C.; Günter, P. *Adv. Mater.* **1996**, *8*, 592-596. (d) Umezawa, H.; Tsuji, K.; Duan, X.; Okada, S.; Oikawa, H.; Matsuda, H.; Nakanishi, H. *Nonlinear Opt.* **2000**, *24*, 35-40.

Como se ha indicado en la introducción, las sales de estilbeno son las más estudiadas, ya que la polarización es mayor al alquilar el nitrógeno de la piridina y la transferencia de carga en la molécula es por simple movimiento de la carga, lo cual hace que las energías de las formas resonantes sean parecidas maximizando el valor de  $\beta$ . Un ejemplo comparativo de formas resonantes entre una molécula neutra y una cargada se muestra en la figura 2.14.<sup>1a</sup>

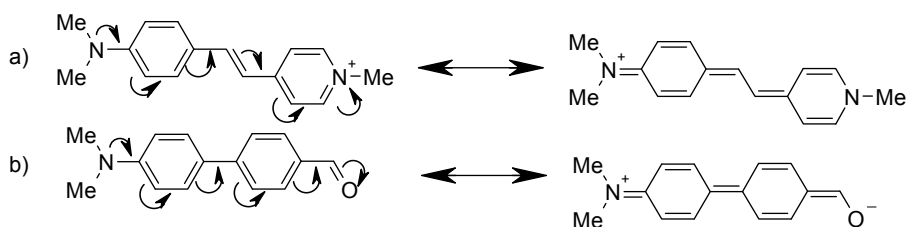


Figura 2.14

Posteriormente se empezaron a estudiar otras moléculas cargadas, en las cuales el grupo aceptor era un catión heteroaromático  $\pi$ -deficiente (figura 2.15).<sup>2a</sup>

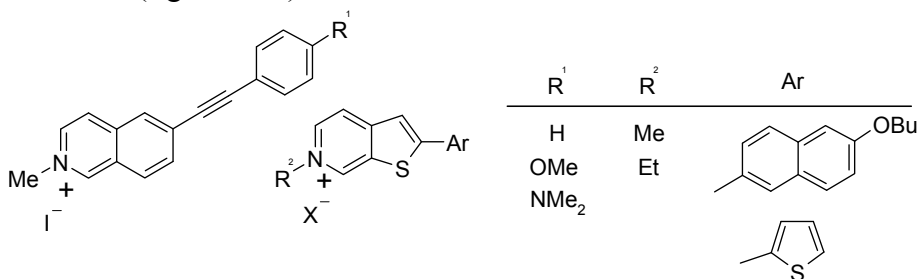


Figura 2.15

Los cromóforos basados en azinios han sido utilizados como base para sintetizar monocapas autoensambladas con propiedades ONL en la

fabricación de dispositivos ópticos, donde el grupo aceptor es una sal de heterociclo  $\pi$ -deficiente mientras que el grupo dador es un anillo de pirrol rico en electrones (figura 2.16).<sup>8b</sup>

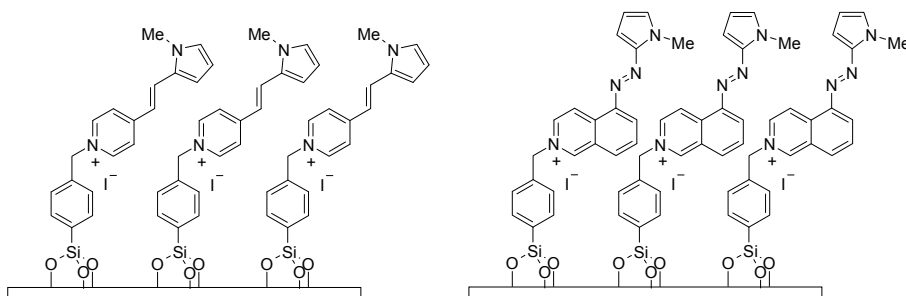


Figura 2.16

Los cromóforos catiónicos, al tener momentos dipolares elevados, tienden a alinearse de forma antiparalela disminuyendo las propiedades ópticas, por este motivo, Dalton y *col.* desarrollaron moléculas que son capaces de autoensamblarse disminuyendo o anulando su momento dipolar. Estos dicromóforos poseen mayor hiperpolarizabilidad (figura 2.17).<sup>7a</sup>

<sup>8b</sup> Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T.; Pagani, G. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4996-5005

<sup>7a</sup> Liao, Y.; Bhattacharjee, S.; Firestone, K.; Eichinger, B.; Paranjli, R.; Anderson, C.; Robinson, B.; Reid, P.; Dalton, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6847-6853

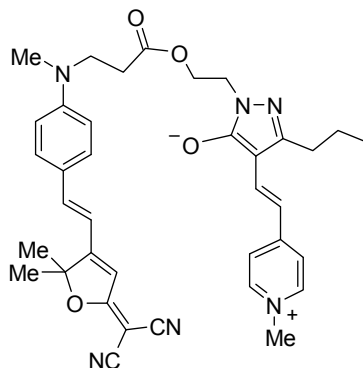


Figura 2.17

Otro tipo de moléculas cargadas que se han desarrollado para ONL son cromóforos complejados con metales de transición, donde los procesos de transferencia de carga intramolecular son del tipo Metal-Ligando o Ligando-Metal (figura 2.18).<sup>32</sup>

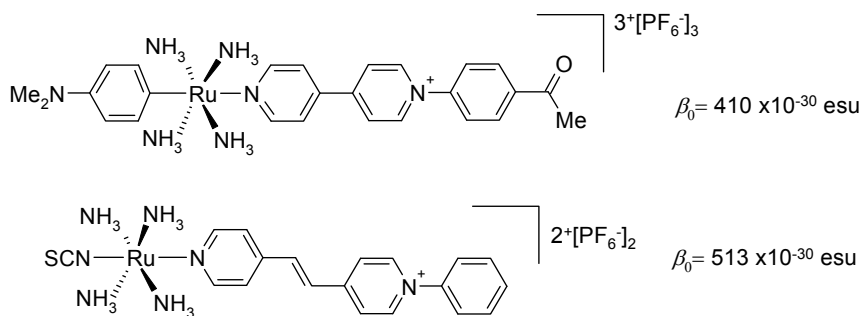
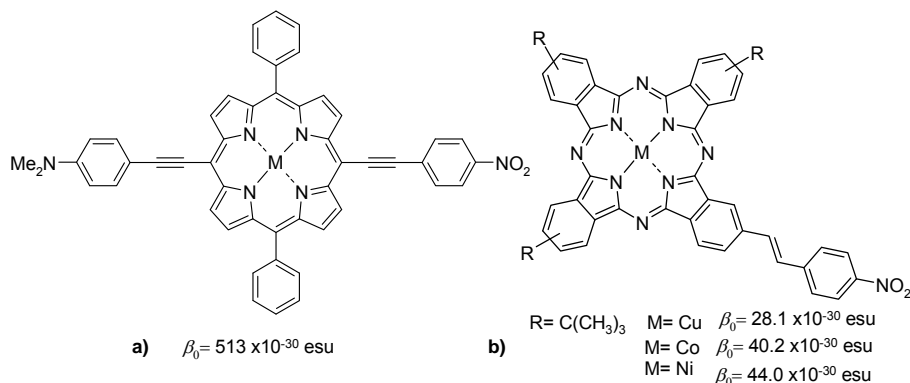


Figura 2.18

<sup>32</sup> Coe, B. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 383-393



Dentro de este grupo de moléculas organometálicas, encontramos en la literatura ejemplos de porfirinas y ftalocianinas, que presentan un sistema  $\pi$ -deslocalizado en dos dimensiones (2D), donde su simetría  $D_{3h}$  hace que su comportamiento ONL se asemeje más a moléculas octopolares a pesar de ser de tipo *push-pull* (figura 2.19).<sup>33</sup>



**Figura 2.19.** a) Porphirina, b) Ftalocianina

Por otra parte, existe una gran variedad de derivados acetilénicos de tipo *push-pull* con elevadas actividades ópticas no lineales de segundo y tercer orden.<sup>34</sup> Como por ejemplo los tetraetinitilenos (TEE) y los dietinilenos (DEE) que se muestran en la figura 2.20.

<sup>33</sup> De la Torre, G.; Vázquez, P.; Agulló-López, F.; Torres, T. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3723-3750.

<sup>34</sup> (a) Pahadi, N.; Camacho, D. P.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1152-1155. (b) Kivala, M.; Diederich, F. *Accs. Chem. Res.* **2009**, *42*, 235-248.

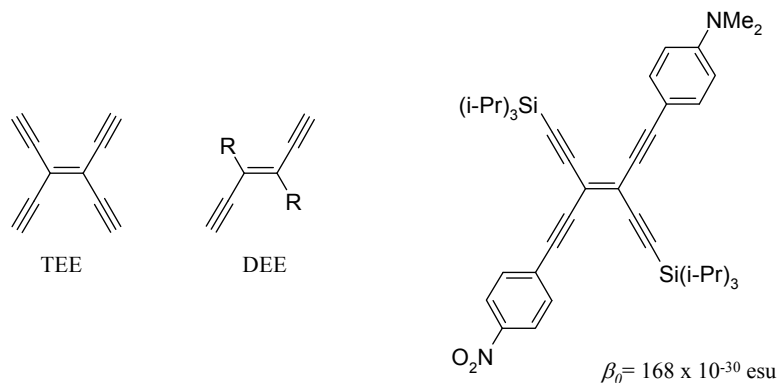


Figura 2.20

#### 2.4. FUNCIONALIZACIÓN DE SISTEMAS AZINIO Y QUINOLIZINIO MEDIANTE REACCIONES DE PALADIO.

Teniendo en cuenta estos antecedentes de sistemas *push-pull* con moléculas cargadas como parte aceptora, nos propusimos sintetizar varias series de nuevos cromóforos incluyendo cationes de azinio y quinolizinio en su estructura con la finalidad de realizar un estudio comparativo de sus propiedades de ONL. La funcionalización de estos cationes se ha realizado mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio como son la reacción de Suzuki, reacción de Heck y reacción de Sonogashira para obtener sistemas como los que se muestran en la figura 2.21.

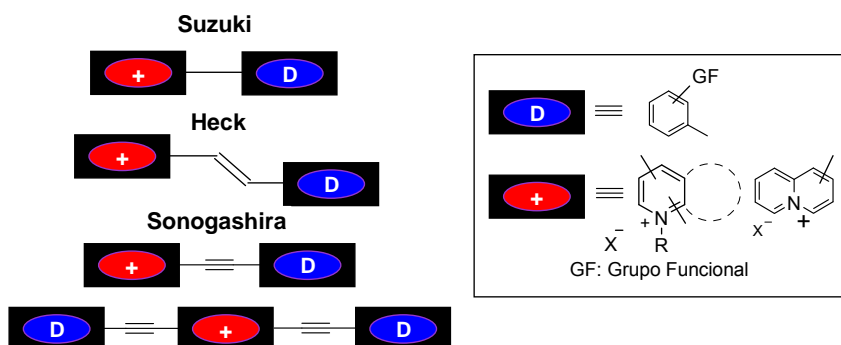


Figura 2.21

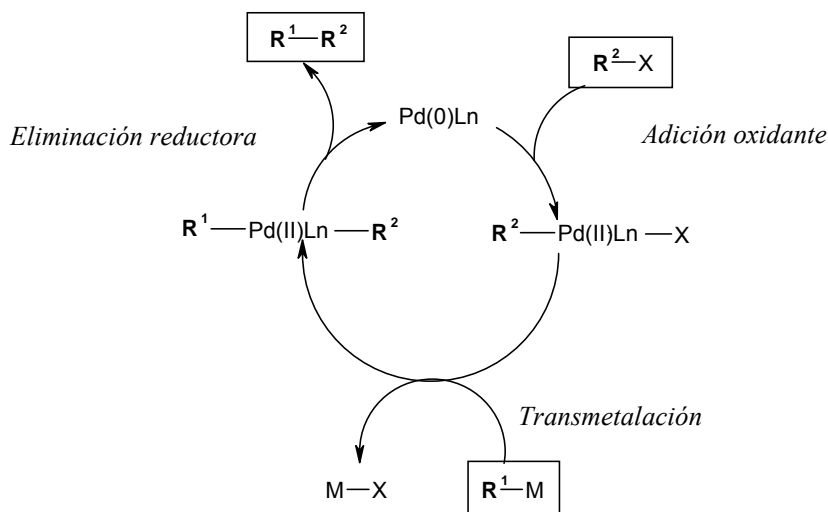
#### 2.4.1. Aspectos generales de la química de Paladio.

Las reacciones de acoplamiento carbono-carbono (C-C) catalizadas por paladio se han convertido en una de las áreas de mayor interés en química orgánica, y los compuestos organometálicos son ideales para llevarlas a cabo debido a que la polaridad del enlace carbono-metal confiere un carácter nucleófilo al carbono unido a él, haciendo que éste pueda reaccionar con electrófilos orgánicos conduciendo a la formación de un enlace sencillo C-C.<sup>35</sup>

Estas reacciones siguen un ciclo catalítico común del que se conocen las características generales. Consta de tres etapas: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora, siendo la especie activa un complejo de Pd(0). Sin embargo los detalles de cada etapa,

<sup>35</sup> (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, Ed. Wiley New York, **2005**. (b) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 4442-4489. (c) Liu, S.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. Chem.* **2007**, *270*, 1-43 (d) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133-173.

sobre todo de la transmetalación, no se conocen en toda su extensión y además dependen del nucleófilo utilizado en cada reacción de acoplamiento (esquema 2.1).



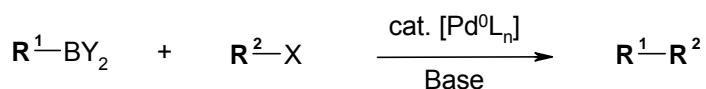
**Esquema 2.1**

De entre las distintas reacciones de acoplamiento que se conocen, se comentarán brevemente las características generales de las reacciones de Suzuki, Heck y Sonogashira sobre sistemas heterocíclicos, por ser éstas las que se han empleado en esta Tesis Doctoral.

#### 2.4.2. Reacción de Suzuki

Desde su descubrimiento en 1979, la reacción de Suzuki-Miyaura ha sido una de las herramientas más poderosas para la construcción de enlaces C-C. Esta reacción implica el acoplamiento de un electrófilo

orgánico como pueden ser triflatos o haluros de arilo o alqueno, con un organoborano en presencia de una base (esquema 2.2).<sup>36</sup>



R<sup>1</sup> = alquil, alquinil, aril, vinil

R<sup>2</sup> = alquil, alquinil, aril, bencil, vinil

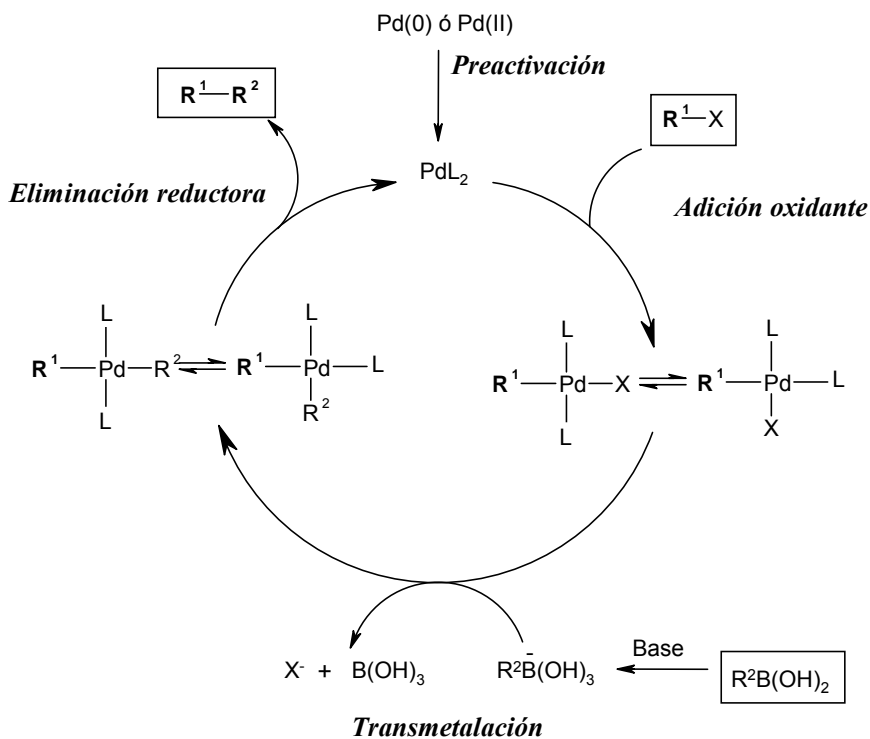
X = Br, Cl, I, OTf, OTs, OP(=O)(OR)<sub>2</sub>

### Esquema 2.2

El ciclo general para esta reacción se muestra en el esquema 2.3, donde la adición oxidante de un haluro de arilo a un complejo de Pd(0) para formar un intermedio de haluro de arilpaladio(II). La transmetalación con un ácido borónico y la posterior eliminación reductora conlleva al correspondiente producto de acoplamiento y se regenera el complejo de Pd(0). Las bases comúnmente empleadas en esta reacción son K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El papel de la base es facilitar la transmetalación formando especies más reactivas como son los boronatos.<sup>37</sup>

<sup>36</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

<sup>37</sup> Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.

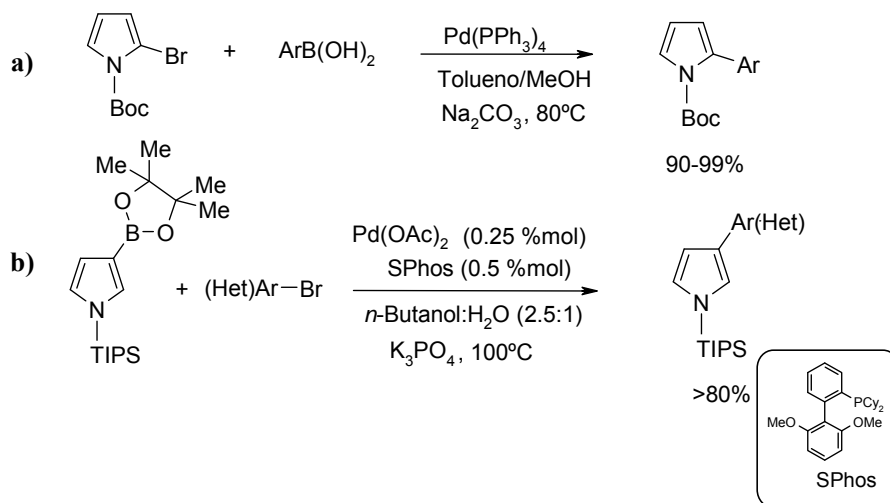


Esquema 2.3

La reacción de Suzuki es muy utilizada para la síntesis de dienos conjugados y polienos, así como para síntesis de biarilos. Además, la fácil preparación de organoboranos y su relativa estabilidad al aire y al agua, combinado con las suaves condiciones de reacción y subproductos menos tóxicos, han hecho de esta reacción un proceso muy utilizado en química orgánica.<sup>35b</sup>

<sup>35b</sup> Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 4442-4489.

Tanto haluros como triflatos de heteroarilo pueden actuar como electrófilos o nucleófilos en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd. Hasta la fecha, se han descrito acoplamientos de Suzuki, en prácticamente cualquier posición del heterociclo. Así, por ejemplo, el pirrol puede ser funcionalizado en posición  $\alpha$  ó  $\beta$  con respecto al nitrógeno (esquema 2.4).<sup>38,39</sup>



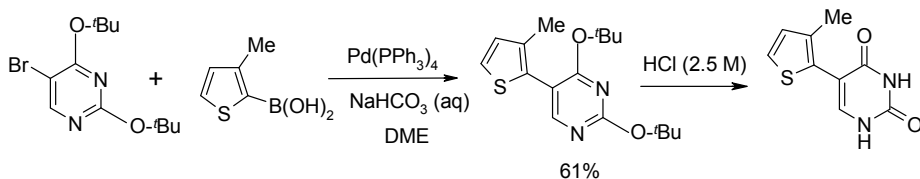
Esquema 2.4.

La reacción de Suzuki sobre pirimidinas con distintos ácidos borónicos, es una forma sencilla y eficaz de acceder a uracilos 5-sustituidos, que son potenciales agentes antivirales<sup>40</sup> (esquema 2.5).

<sup>38</sup> Li, J. J.; G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Tetrahedron Organic Chemistry Series Volume 20, 2000.

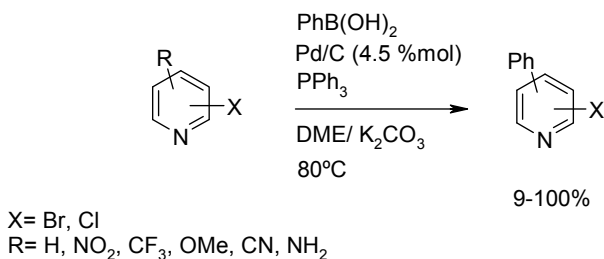
<sup>39</sup> (a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Accs. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473 (b) Billingsley, K.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358-3366.

<sup>40</sup> Wellmar, U.; Hörnfeldt, A. B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1159-1163.



Esquema 2.5

Se han descrito ejemplos de acoplamiento mediante reacción de Suzuki de *N*-heterociclos con el ácido fenilborónico, donde el sistema catalítico es heterogéneo (Pd/C) (esquema 2.6).<sup>41</sup>



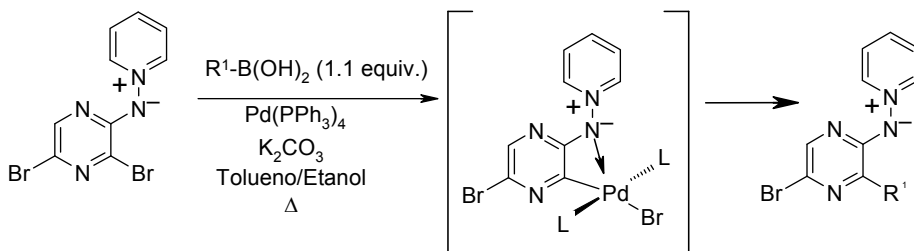
Esquema 2.6

Más recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un método de síntesis de *N*-haloheteroarilaminidas de piridinio mediante una reacción de Suzuki regioselectiva. Esta selectividad se atribuye a una especie intermedia en la cual el par de electrones del nitrógeno de la aminida se coordina al paladio estabilizando el complejo<sup>42</sup>(esquema 2.7).

<sup>41</sup> (a) Tagata, T.; Nishida, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9412-9415. (b) Parry, P.; Wang, C.; Batsanov, A.; Bryce, M.; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7541-7543.

<sup>42</sup> (a) Castillo, R.; Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *64*, 1351-1370. (b) Reyes, M. J.; Castillo, R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6457-6460.





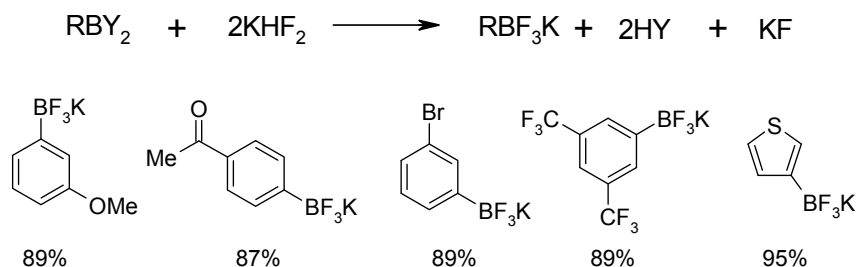
Esquema 2.7

Muchos organoboranos no son estables en condiciones atmosféricas, particularmente alquil- y alquínilboranos. Esto se debe al orbital vacante en el boro, el cual puede ser atacado por oxígeno o agua, produciendo la descomposición del reactivo. Una solución surgió en los años 60 con el descubrimiento de los organotrifluoroboratos potásicos. Estos reactivos mostraron estabilidades excepcionales frente a compuestos nucleófilos, frente al aire y a la humedad. La gran mayoría se pueden almacenar indefinidamente a temperatura ambiente sin ningún tipo de precaución, sin embargo, esta estabilidad no disminuye su alta reactividad en una gran variedad de reacciones, en particular en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.<sup>43</sup>

En 1995, Vedejs y *col.* describieron un método altamente eficaz para la preparación de organotrifluoroboratos potásicos, en el que utilizaban fluoruro ácido de potasio (KHF<sub>2</sub>) como agente fluorante para reactivos de boro trivalente. En el esquema 2.8 se recogen algunos

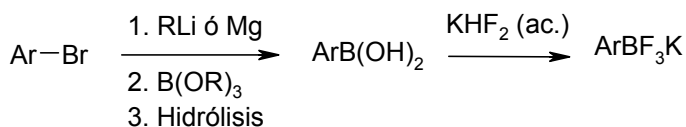
<sup>43</sup> (a) Darses, S.; Genet, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325. (b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286. (c) Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973-980.

ejemplos de dichas sales de organotrifluoroboratos preparados por este procedimiento.<sup>44,45</sup>



**Esquema 2.8**

La preparación de organotrifluoroboratos potásicos no requiere el uso de ácidos borónicos purificados y así es posible generar estos compuestos mediante métodos clásicos de síntesis de organoboranos como, por ejemplo, procesos de transmetalación y posterior tratamiento con  $\text{KHF}_2$  que conllevan altos rendimientos (esquema 2.9).<sup>45</sup>

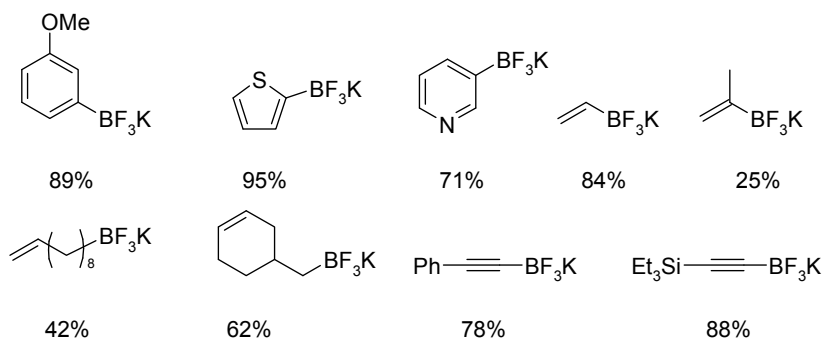


**Esquema 2.9**

<sup>44</sup> (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027. (b) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D.R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470. (c) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883.

<sup>45</sup> Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870.

Recientemente, el grupo de Molander ha sintetizado una gran variedad de estos reactivos incluyendo derivados de arilo,<sup>46</sup> heteroarilo,<sup>47,44c</sup> alquenilo,<sup>46</sup> alquilo<sup>47</sup> y alquiltrifluoroboratos.<sup>48</sup> Algunos ejemplos se muestran en la figura 2.22.



**Figura 2.22**

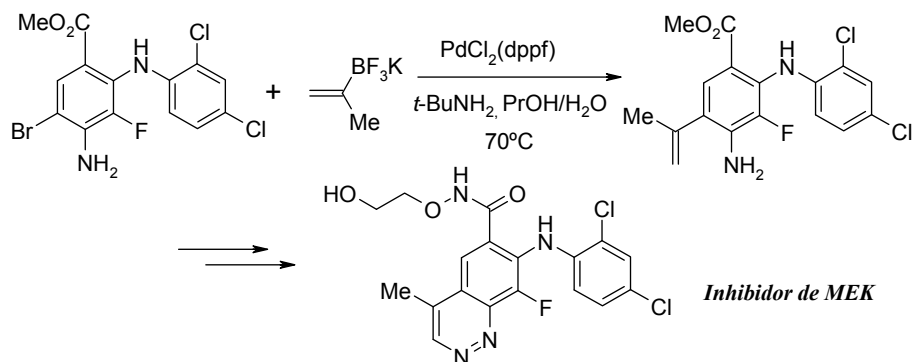
Las reacciones de acoplamiento con organotrifluoroboratos catalizadas por paladio han tenido un rápido desarrollo debido a sus importantes aplicaciones, particularmente en la industria farmacéutica. Un ejemplo es la síntesis de inhibidores MEK (quinasa reguladora de la señal extracelular mitógeno-activado), útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer e inflamaciones (esquema 2.10).<sup>43a</sup>

<sup>46</sup> Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.

<sup>47</sup> Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 75-78.

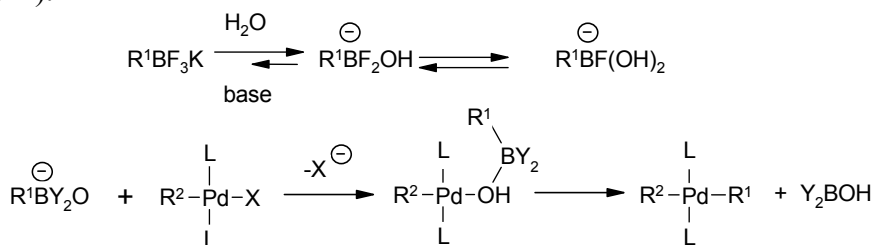
<sup>48</sup> Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouki, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416.

<sup>43a</sup> (a) Darses, S.; Genet, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325.



Esquema 2.10

El papel de la base en la reacción es facilitar la etapa lenta de la transmetalación del ciclo catalítico a través de un puente hidroxilo entre el centro catalítico del paladio y el reactivo de boro. Estudios de RMN demostraron que el intercambio fluoruro-hidroxilo en el organotrifluoroborato es viable, produciendo intermedios que son mecanísticamente capaces de promover la transmetalación (esquema 2.11).<sup>43b</sup>



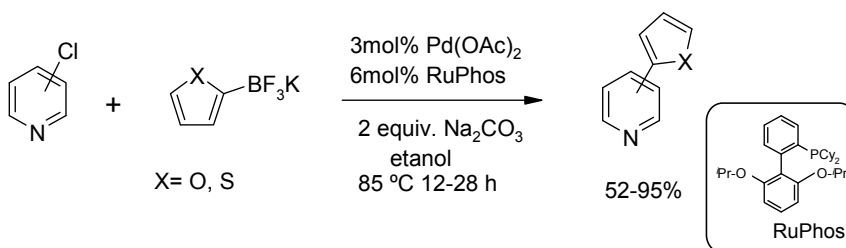
X= haluro; Y= OH; L= fosfina

Esquema 2.11

<sup>43b</sup> (b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.

Este descubrimiento se ha incorporado en el desarrollo de métodos de reacciones de acoplamiento, donde el agua y la base se consideran componentes claves de las reacciones. En realidad, se puede decir que los trifluoroboratos son una forma muy útil de ácidos borónicos protegidos, ya que generan productos intermedios similares a estos en el ciclo catalítico del paladio.

En la literatura se han descrito ejemplos de acoplamientos de trifluoroboratos potásicos sobre heterociclos donde las condiciones de reacción desarrolladas son escalables y económicamente viables (esquema 2.12).<sup>43c</sup>

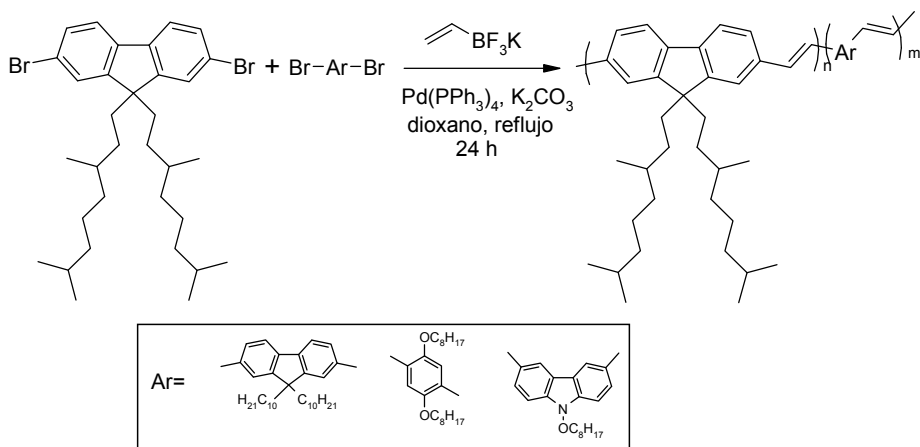


**Esquema 2.12**

Uno de los reactivos desarrollados más importantes es el viniltrifluoroborato potásico, cuyas propiedades físicas y químicas le hacen un reactivo de vinilación excepcional frente al ácido vinilborónico y algunos ésteres vinilboronato que son inestables (esquema 2.13).<sup>49</sup>

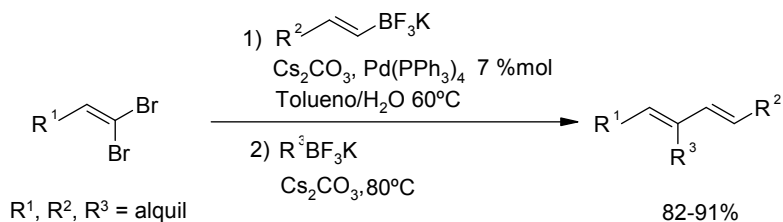
<sup>43c</sup> (c) Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973-980.

<sup>49</sup> (a) Darses, S.; Michaud, G.; Genét, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5045-5048. (b) Grisorio, R.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Romanazzi, G.; Suranna, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2555-2558.



Esquema 2.13.

También se ha descrito una síntesis secuencial de dienos conjugados trisustituidos con excelentes rendimientos a través de Suzuki-Miyaura con alquencil y alquiltrifluoroboratos en presencia de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  como catalizador y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base, en una mezcla tolueno- $\text{H}_2\text{O}$  a 60-80 °C (esquema 2.14).<sup>50</sup>

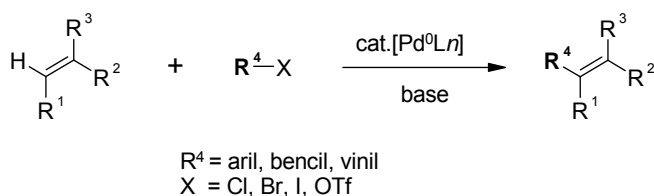


Esquema 2.14

<sup>50</sup> Molander, G. A.; Elia, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9198-9202.

### 2.4.3. Reacción de Heck

La reacción de Heck es una de las reacciones más importantes de formación de enlaces C-C<sup>51,52</sup> y se puede definir como el acoplamiento catalizado por paladio de haluros o triflatos de alqueno o arilo (sp<sup>2</sup>) con alquenos (esquema 2.15). El primer ejemplo fue descrito por Mizokori en 1971<sup>53</sup> y posteriormente mejorado por Heck en 1972.<sup>54</sup>



**Esquema 2.15**

Esta reacción es una de las vías más sencillas para obtener olefinas diferentemente sustituidas, dienos y otros compuestos insaturados. La reacción también es útil en procesos de polimerización dando lugar a polímeros conjugados que tienen aplicación como materiales con propiedades ópticas.<sup>55</sup>

El mecanismo básico de la reacción de Heck consta de tres etapas principales: adición oxidante, inserción migratoria y eliminación reductora (esquema 2.16).

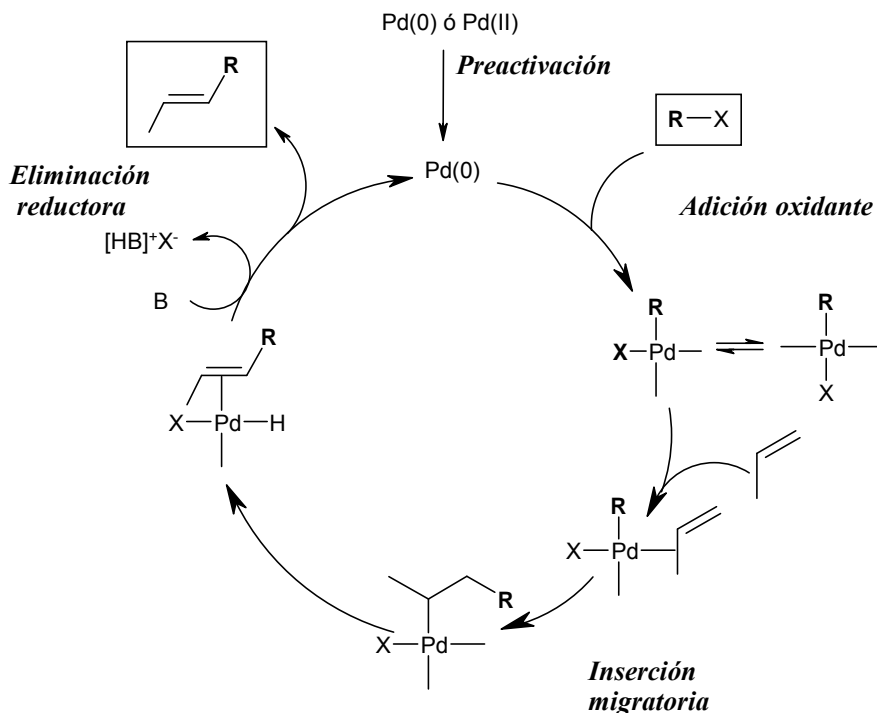
<sup>51</sup> Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308-2322.

<sup>52</sup> Dounay, A.; Overman, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963.

<sup>53</sup> Mizokori, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581.

<sup>54</sup> Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

<sup>55</sup> Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.



Esquema 2.16

El paso principal de la reacción es la inserción migratoria, donde se forma el nuevo enlace C-C y es el paso responsable de la regio- y estereoselectividad del producto formado y, por tanto, se han realizado numerosos estudios para intentar comprender éste paso. Uno de los mecanismos más aceptados asume que la especie intermedia  $\text{RPdX}$  se une al doble enlace en un proceso concertado.

Se han propuesto dos rutas diferentes para este proceso, una ruta neutra y otra ruta catiónica. Los nombres de estas rutas se deben a la

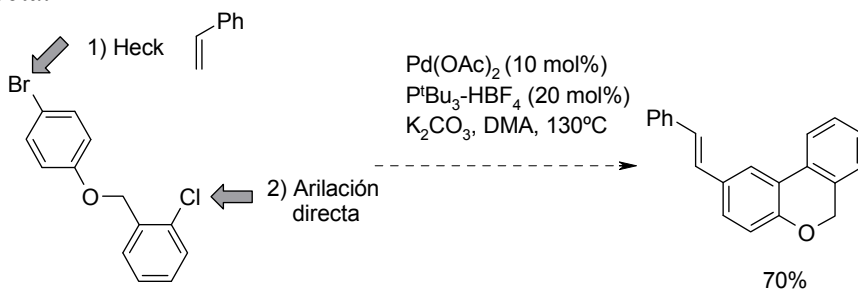


carga formal en el primer complejo formado de Pd(II)-alqueno. La naturaleza del ligando es la que define esta ruta.<sup>55</sup>

Otros mecanismos alternativos se han propuesto por Amatore y Jutand,<sup>56</sup> para reacciones de Heck promovidas por fosfinas y por de Vries,<sup>57</sup> para sistemas sin fosfinas y yodobencenos como sustratos.

A través de la reacción de Heck ha sido posible obtener una gran variedad de biarilos, heterociclos y productos naturales, entre otros. En los últimos años, entre muchas de sus aplicaciones, hay que destacar su utilización en la síntesis de productos naturales.<sup>35b,52</sup>

En la literatura encontramos ejemplos de reacciones tándem, de dos o tres transformaciones secuenciales catalizadas por paladio para la síntesis de biarilos citotóxicos con buenos rendimientos. En el esquema 2.17 se muestra un ejemplo de reacción tándem Heck-arilación directa.<sup>58</sup>



**Esquema 2.17**

<sup>35b</sup> Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 4442-4489.

<sup>52</sup> Dounay, A.; Overman, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963. <sup>55</sup> Beletskaya, I.P.;

Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

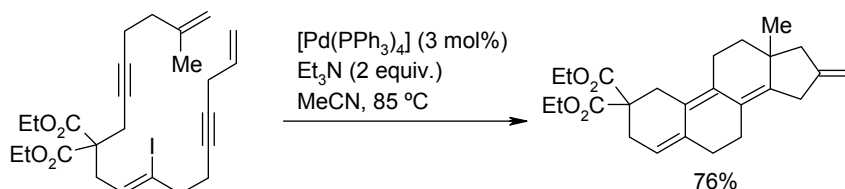
<sup>55</sup> Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

<sup>56</sup> Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321

<sup>57</sup> de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, 421.

<sup>58</sup> Leclerc, J.-P.; André, M.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711-1714.

También se han obtenido sistemas policíclicos a través de una reacción dominó de Heck intramolecular. Así, por ejemplo, se ha descrito la formación de sistemas esteroideos a partir de una molécula precursora acíclica poliinsaturada desarrollada por Negishi y *col.* Esta reacción involucra una serie de carbopaladaciones consecutivas que llevan a la formación regiocontrolada de cuatro nuevos enlaces C-C y cuatro anillos carbocíclicos con un 76% de rendimiento global (esquema 2.18).<sup>59</sup>



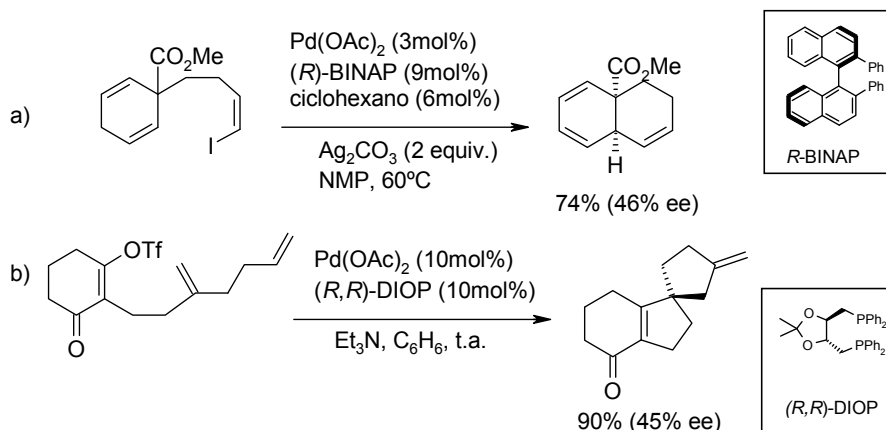
**Esquema 2.18**

En 1989, Shibasaki<sup>60</sup> y Overman<sup>61</sup> describieron de forma independiente el primer ejemplo de la reacción de Heck asimétrica (esquema 2.19). El desarrollo de esta variante de la reacción de Heck fue inspirada por la necesidad de mejorar métodos catalíticos asimétricos para la construcción de estereocentros terciarios y cuaternarios mediante la formación de enlaces C-C.

<sup>59</sup> Zhang, Y.; Wu, G.; Angel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590-8592.

<sup>60</sup> Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.

<sup>61</sup> Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.



Esquema 2.19.

En la última década se han introducido una multitud de nuevas formulaciones de complejos de paladio utilizados como precatalizadores en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd(0). El descubrimiento de Herrmann y Beller de la actividad catalítica del complejo dimérico  $\text{Pd}_2(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2(\mu\text{-OAc})_2$  (figura 2.23), ha sido un gran avance en la catálisis con paladio. Este complejo y derivados similares llamados *paladaciclos*, presentan gran estabilidad termodinámica y en presencia de oxígeno.<sup>62</sup>

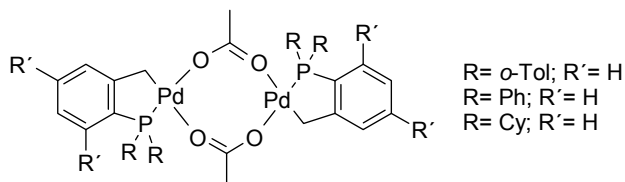
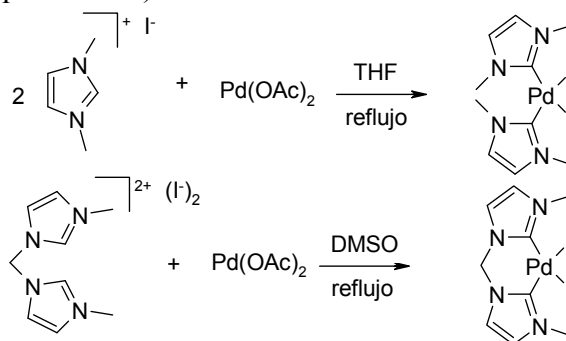


Figura 2.23

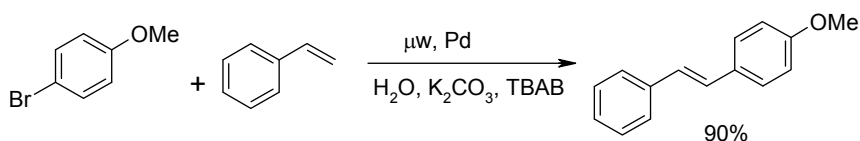
<sup>62</sup> Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848.

Por otra parte se han desarrollado complejos de carbeno y paladio que presentan mayor reactividad en la adición oxidante del ciclo catalítico (esquema 2.20).<sup>55</sup>



**Esquema 2.20**

En los últimos años se han conseguido métodos más sostenibles ambientalmente utilizando la reacción de Heck en medio acuoso e irradiando con microondas (esquema 2.21).<sup>63</sup>



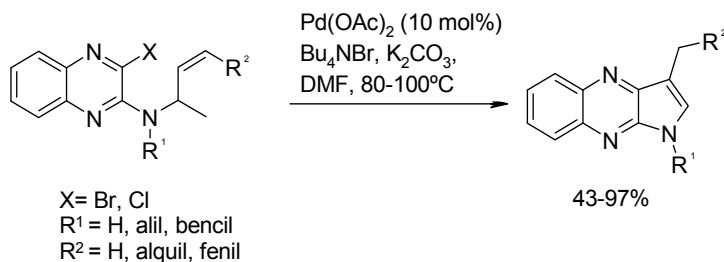
**Esquema 2.21**

Un ejemplo de síntesis de heterociclos es la formación de pirroloquinoxalinas en condiciones de transferencia de fase y sin el empleo de fosfinas (esquema 2.22). Esta reacción produce buenos rendimientos con tiempos de reacción cortos, incluso cuando X = Cl.<sup>64</sup>

<sup>55</sup> Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

<sup>63</sup> Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Collins, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 9349-9355

<sup>64</sup> Li, J.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8425-8427.



Esquema 2.22

Finalmente, en la figura 2.24 se incluyen algunos ejemplos de productos naturales donde la reacción de Heck es el paso clave de la síntesis total.<sup>35b</sup>

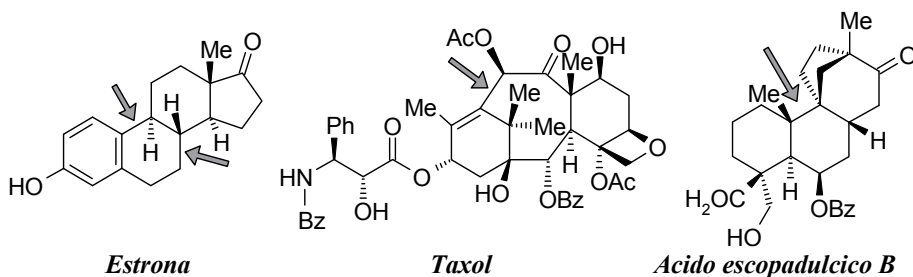


Figura 2.24

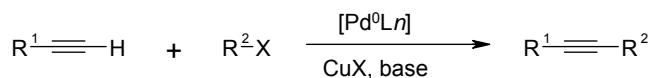
#### 2.4.4. Reacción de Sonogashira

La reacción de acoplamiento  $\text{sp}^2\text{-sp}$  catalizada por paladio entre haluros o triflatos de arilo o alquenilo y alquinos terminales ha llegado a ser el método más importante para preparar arilalquinos y eninos

<sup>35b</sup> (b) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 4442-4489.

conjugados, los cuales, son precursores de productos naturales, fármacos y materiales orgánicos moleculares.<sup>35b</sup>

En 1975, Sonogashira y Hagihara describieron que la adición catalítica de CuI aceleraba considerablemente la reacción lo cual permitía llevar a cabo la reacción de alquiniación a temperatura ambiente.<sup>65</sup> Así el método de Sonogashira-Hagihara (más conocido como acoplamiento de Sonogashira) llegó a ser el procedimiento más utilizado para la alquiniación de haluros de arilo o alqueniolo (esquema 2.23).



R<sup>1</sup>= alquil, aril, bencil

R<sup>2</sup>= aril, bencil, vinil

X= Br, Cl, I, OTf

### Esquema 2.23

Las numerosas modificaciones y mejoras de la reacción original han llevado a ampliar la aplicabilidad de esta reacción en síntesis de una gran variedad de compuestos incluyendo diferentes heterociclos<sup>38</sup> y la han convertido en un método muy útil para la síntesis de “*building blocks*” empleados en la preparación de macrociclos de esqueleto

<sup>35b</sup> (b) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 4442-4489

<sup>65</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. (b) Sonogashira, K.; Yatake, T.; Tohda, Y.; Takahashi, S.; Hagihara, N. *Chem. Commun.* **1977**, 291-292. (c) Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627-630. (d) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.

<sup>38</sup> Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon: Amsterdam, 2000; Vol. 20

rígido (*shape persistent*),<sup>66</sup> sistemas electrónicos moleculares,<sup>67</sup> dendrímeros,<sup>68</sup> etc.

El mecanismo exacto de esta reacción todavía se desconoce ya que aún quedan algunos aspectos que no están totalmente aclarados. Se cree que la reacción transcurre a través de dos ciclos catalíticos independientes (esquema 2.24). El ciclo catalítico generalmente aceptado para la catálisis de paladio se basa normalmente en una adición oxidante rápida de  $R^1-X$  ( $R^1 =$  aril, heteroaril, vinil;  $X =$  I, Br, Cl, OTf) al catalizador generado por el complejo inicial de paladio. El siguiente paso debe conectar con el ciclo del cocatalizado de Cu. Así la transmetalación desde el acetiluro de cobre formado en el ciclo de Cu generaría una especie  $R^1Pd(-C\equiv CR^2)L_2$  que proporciona el producto de acoplamiento y la eliminación reductora con regeneración del catalizador.

En el ciclo de Cu general, la base (generalmente una amina) abstrae el protón acetilénico del alquino terminal formando un acetiluro de cobre en presencia de la sal de Cu(I). Estos acetiluros de cobre también pueden involucrarse en la formación de la especie inicial de  $Pd^0L_2$  por reacción con el complejo de Pd(II) formando  $Pd(-C\equiv CR^2)_2L_2$ , el cual,

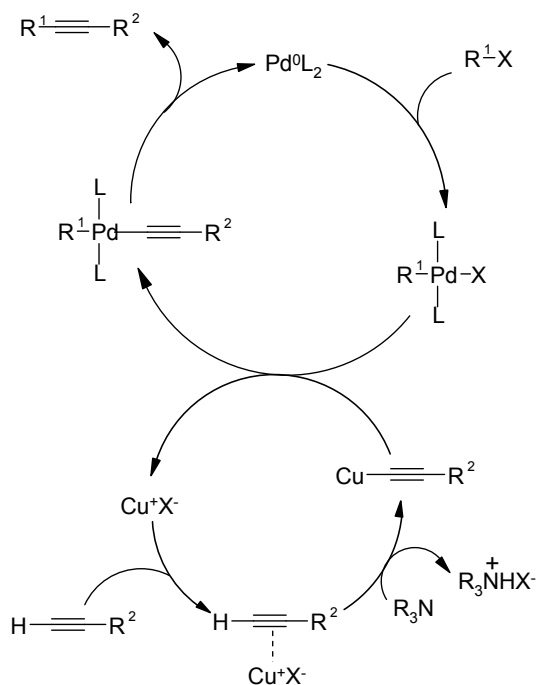
---

<sup>66</sup> (a) Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807-818. (b) Grave, C.; Schluter, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3075-3098. (c) Haley, M. M.; Pak, J. J.; Brand, S. C. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *201*, 81-130.

<sup>67</sup> Tour, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 791-804.

<sup>68</sup> (a) Itoh, T.; Maemura, T.; Ohtsuka, Y.; Ikari, Y.; Wildt, H.; Hirai, K.; Tomioka, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *14*, 2949-2955. (b) Heuze', K.; Méry, D.; Gauss, D.; Astruc, D. *Chem. Commun.* **2003**, 2274-2275. (c) Diez-Barra, E.; Garcia-Martinez, J. C.; Rodriguez Lopez, J. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 832-838. (d) Wang, J.; Lu, M.; Pan, Y.; Peng, Z. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7781-7786. (e) Zeng, F.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5326-5327.

después de la eliminación reductora, regeneraría la especie activa  $\text{Pd}^0\text{L}_2$  y algunas cantidades de diacetileno como subproducto.<sup>65d</sup>



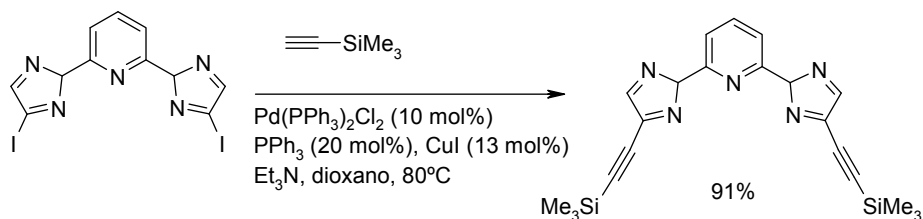
**Esquema 2.24**

Dentro de las múltiples aplicaciones de la reacción de Sonogashira se destacan algunas de mayor interés en relación con nuestra línea de investigación.

En primer lugar, la alquilación de sistemas heterocíclicos aromáticos mediante reacción de Sonogashira permite una doble alquilación de un anillo de pirazol (esquema 2.25).<sup>69</sup>

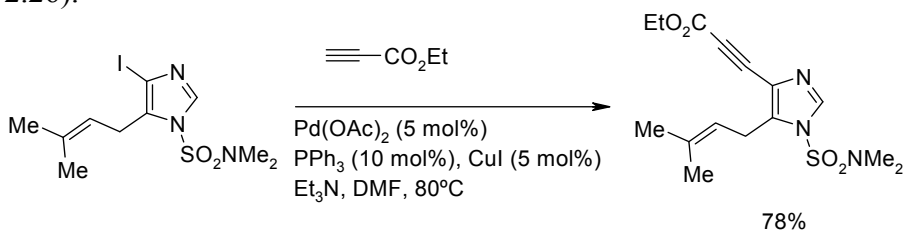
<sup>65d</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.





Esquema 2.25

La reacción de Sonogashira también se ha empleado en 4-yodoimidazoles sustituidos para la preparación de otros compuestos potencialmente útiles en el tratamiento de artritis reumatoide (esquema 2.26).<sup>70</sup>



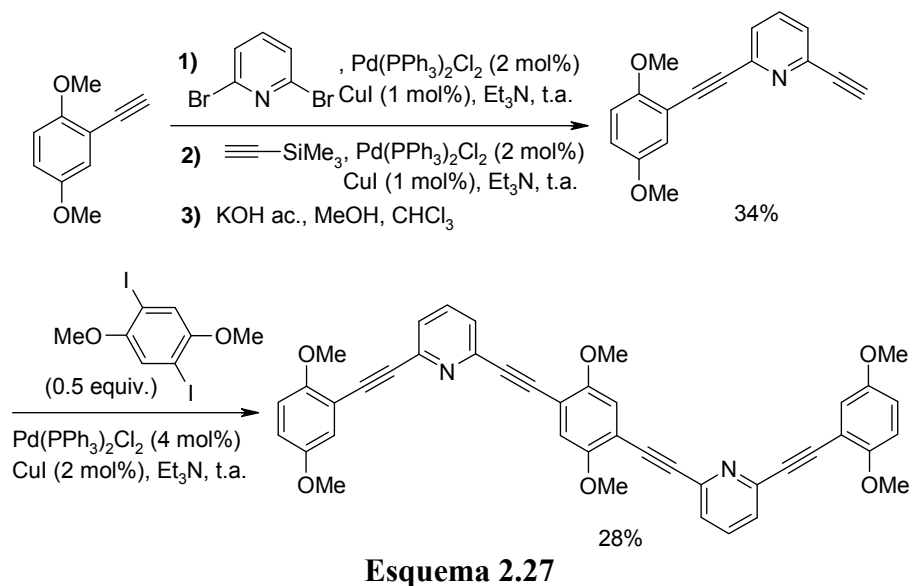
Esquema 2.26

En el caso de heterociclos  $\pi$ -deficientes como la piridina, la deficiencia electrónica favorece las reacciones de acoplamiento cuando actúa como electrófilo. La alquilación de halopiridinas es un buen método para la obtención de materiales conductores o ligandos de metales. Un ejemplo de síntesis de cadenas oligoméricas mediante acoplamiento de Sonogashira, incorporando anillos de piridina se muestra en el esquema 2.27.<sup>71</sup>

<sup>69</sup> Zoppellaro, G.; Baumgarten, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2888-2892.

<sup>70</sup> Dobler, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7115-7117.

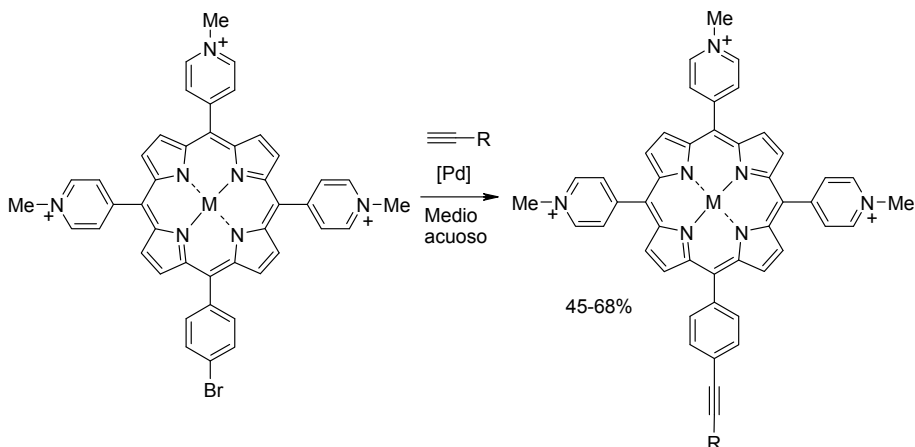
<sup>71</sup> Yamaguchi, Y.; Kobayashi, S.; Wakamiya, T.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7040-7044.



Esquema 2.27

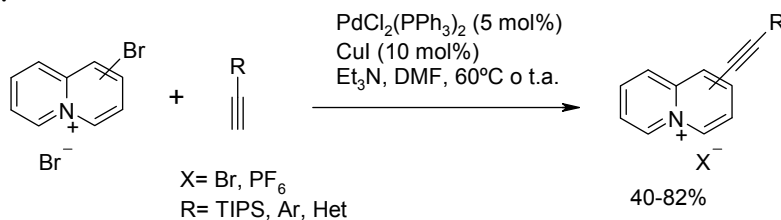
En la literatura apenas existen ejemplos de rutas de acoplamiento de Sonogashira involucrando un catión heteroaromático. Uno de los pocos ejemplos es la preparación de porfirinas catiónicas con grupos alquino terminales. Estas porfirinas se pueden funcionalizar con buen rendimiento en medio acuoso, lo cual proporciona una interesante alternativa para la preparación de quimiotecas de porfirinas catiónicas con una amplia gama de aplicaciones biológicas, en particular para terapias fotodinámicas (esquema 2.28).<sup>72</sup>

<sup>72</sup> Tremblay-Morin J.-P.; Ali, H.; van Lier, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6999–7002.



Esquema 2.28

Por otro lado, en nuestro grupo de investigación, se ha realizado la reacción de acoplamiento cruzado con alquinos, sobre el sistema de quinolininio en las cuatro posiciones del heterociclo, poniéndose de manifiesto que es posible utilizar el sistema catiónico como electrófilo. De esta forma se ha conseguido la obtención de aril- y heteroariletinilquinolinios de manera sencilla y eficaz (esquema 2.29).<sup>73</sup>



Esquema 2.29

<sup>73</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175-4178.

## 2.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 2.5.1. Reacción de Suzuki sobre *N*-metilpiridinius con ácidos borónicos

Estudios previos en nuestro grupo de investigación, demostraron que la reacción de acoplamiento de Stille sobre el sistema de bromoquinolizino era el procedimiento más eficaz para su funcionalización en comparación con otras reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, las cuales conducían a quinolizinos aril, heteroaril y alquil sustituidos con rendimientos bajos-medios. Sin embargo, la reacción de Stille presentaba algunas limitaciones: en ciertas posiciones del sistema heterocíclico no era posible llevar a cabo el acoplamiento con estannanos que poseen grupos con hibridación  $Csp^3$  y la reacción con tributivinilestannano producía rendimientos muy bajos para el 2- y 3-bromoquinolizino y en el caso del 4-bromoquinolizino la reacción de acoplamiento no tenía lugar.<sup>10a,c</sup>

Así mismo, estos estudios previos también pusieron de manifiesto que la reacción de Stille sobre haluros de azinio también fallaba en algunas posiciones cuando se empleaba el vinilestannano en los procesos de acoplamiento.<sup>10b</sup> Por tanto, para la síntesis de nuevos cromóforos con propiedades ONL, se planteó como alternativa la utilización de la reacción de Suzuki para sintetizar sistemas de tipo dador-aceptor unidos mediante enlace sencillo (figura 2.25) y, además, comprobar la generalidad y limitaciones del método sobre sistemas de azinio.

---

<sup>10</sup> (a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M., Álvarez-Builla, J., Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-547. (b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904-1906. (c), García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *J Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995.

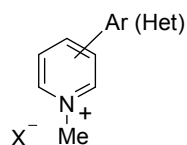
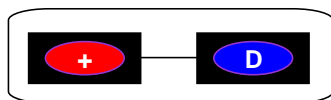
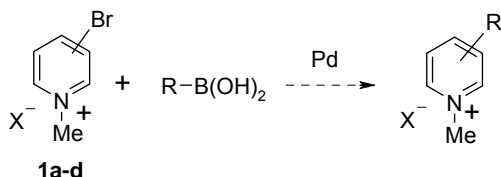


Figura 2.25

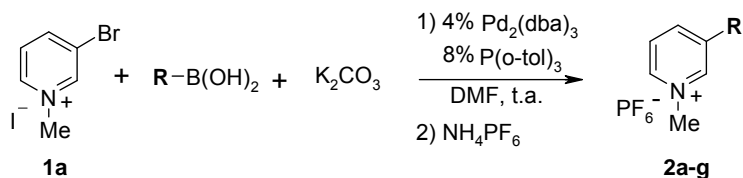
El planteamiento general de funcionalización de bromuros de *N*-metilpiridinio (**1a-d**) para la construcción de este tipo de cromóforos se muestra en el esquema 2.30.



Esquema 2.30

El estudio se inició con el yoduro de 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**), el sustrato menos activado de los tres posibles isómeros y, por tanto, con menor tendencia a dar posibles reacciones secundarias. Como condiciones de reacción se utilizaron las empleadas en nuestro grupo de investigación sobre el sistema de quinolizinio,<sup>10c</sup> es decir, 4% mol de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalizador, 8% mol de P(*o*-tol)<sub>3</sub> como fosfina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 equiv.) como base y DMF como disolvente. El ácido borónico elegido para el primer ensayo fue el ácido fenilborónico (1.3 equiv.). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en estas condiciones se obtuvo el producto de acoplamiento **2a** con un 62% de rendimiento (esquema 2.31). Como los intentos de mejora de este rendimiento resultaron infructuosos, estas mismas condiciones de

reacción se aplicaron a diferentes ácidos borónicos, aunque se decidió intercambiar el contraión por hexafluorofosfato ya que, en los casos en los que era necesaria una purificación por cromatografía en gel de sílice, el hexafluorofosfato hace más apolar el producto y, por tanto, facilita su aislamiento, obteniéndose los resultados y rendimientos que se muestran en la tabla 2.2.



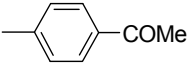
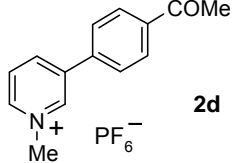

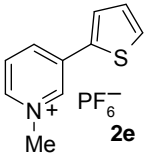
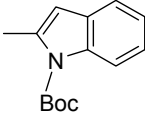
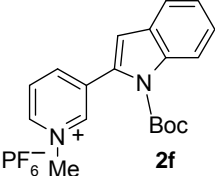

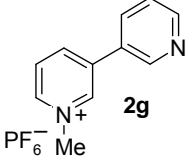
Esquema 2.31

**Tabla 2.2.** Reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)

Borónico (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—Ph	24	 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+\text{Me} \text{ PF}_6^-$ <b>2a</b>	62
	22	 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+\text{Me} \text{ PF}_6^-$ <b>2b</b>	38
	42	 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+\text{Me} \text{ PF}_6^-$ <b>2c</b>	40

...continuación

**Tabla 2.2.** Reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)

Borónico (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	22		30
	7.5		64
	2.5		28
	23		-- <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Productos de descomposición

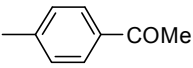
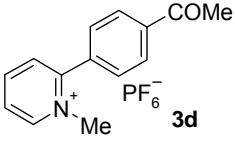

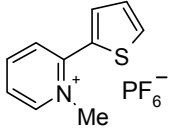

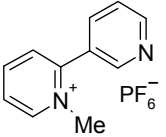
Como se observa en la tabla 2.2 la reacción produce rendimientos aceptables con algunos heterociclos  $\pi$ -excedentes (tabla 2.2, **2e**) pero en el resto de los casos el producto de acoplamiento se obtiene con rendimientos medios o bajos. Los sustituyentes electroattractores en el sistema arílico producen rendimientos más bajos (tabla 2.2, **2d** vs **2b,c**) y cuando el ácido borónico es un heterociclo  $\pi$ -deficiente, se forman





...continuación

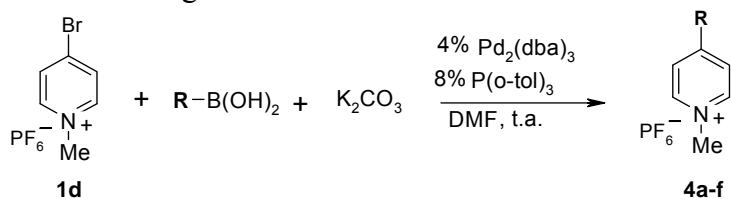
**Tabla 2.3.** Reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre 2-bromo-1-metilpiridinio (**1b**)

Borónico (R)	T (°C)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	60	24		--
	t.a.	23		23
	t.a.	24		54
	t.a.	24		--

Estos resultados reflejan que la reacción también produce mejores rendimientos con ácidos borónicos electrodonadores y también, al igual que con el 3-bromo-1-metilpiridinio, el acoplamiento con ácidos borónicos con sustituyentes electroattractores o con ácidos borónicos de heterociclos  $\pi$ -deficientes conduce a peores resultados. En general, el acoplamiento en la posición C2 se produce con rendimientos inferiores debido a que es una posición más activada (facilitando que se produzcan otras reacciones secundarias) que los obtenidos en la posición C3.

El último catión azinio sobre el que se estudió la reacción de Suzuki fue el hexafluorofosfato de 4-bromo-1-metilpiridinio (**1d**) (esquema 2.33). Los acoplamientos también se llevaron a cabo utilizando las

condiciones anteriormente indicadas y los resultados para cada acoplamiento se recogen en la tabla 2.4.




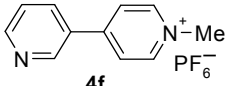
Esquema 2.33

**Tabla 2.4.** Reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre 4-bromo-1-metilpiridinio (**1d**)

Borónico (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	22	 <b>4a</b>	--
	48		28
	6	 <b>4b</b>	34
	24	 <b>4c</b>	23
	17	 <b>4d</b>	77
	25	 <b>4e</b>	70

...continuación

**Tabla 2.4.** Reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre 4-bromo-1-metilpiridinio (**1d**)

Borónico (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	24	 <b>4f</b>	--

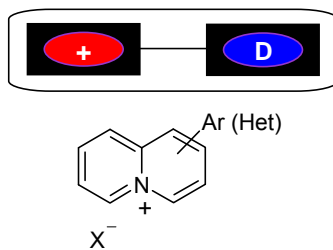
Los resultados muestran que la reacción de acoplamiento también conduce a mejores resultados cuando el ácido borónico heterocíclico es  $\pi$ -excedente (**4e** vs **4f**). Sin embargo, en este caso, la presencia de un sustituyente electroattractor en el areno conduce al producto de acoplamiento con rendimiento superior al que se obtiene con sustituyentes electrodonadores (**4d** vs **4b,c**). En general, los resultados son mejores que los obtenidos para la posición C2, probablemente debido a un mayor impedimento estérico de esta posición.

Del estudio de la reacción de Suzuki utilizando sales de 3-, 2- y 4-bromo-1-metilpiridinios (**1a-d**) como electrófilos, se concluye que la reacción es un método aceptable de funcionalización de estos sistemas con ácidos borónicos electrónicamente ricos, es decir, con heterociclos  $\pi$ -excedentes o con arilos con sustituyentes electrodonadores. En cambio, con ácidos arilborónicos con sustituyentes electroattractores, los rendimientos, en general, son inferiores y con ácidos borónicos de heterociclos  $\pi$ -deficientes no llega a producirse el acoplamiento.

En cuanto a la posición de funcionalización, se observa que la reacción conduce a rendimientos algo superiores cuando el acoplamiento se realiza sobre la posición electrónicamente menos activada (3-bromo-1-metilpiridinio) (**1a**), ya que ésta es la que presenta menor tendencia a dar reacciones secundarias.

### 2.5.2. Reacción de Suzuki sobre bromoquinolizínios

Como ya se ha comentado anteriormente, la síntesis de quinolizínios se ha abordado mediante diferentes metodologías que siempre han estado acompañadas de limitaciones.<sup>10</sup> Por esta razón, en este proyecto y teniendo en cuenta los estudios previos de la reacción de Suzuki sobre el sistema de quinolizínio como electrófilo, se trató de diseñar un método general basado en la reacción de Suzuki con trifluoroboratos potásicos (RBF<sub>3</sub>K) como alternativa a la reacción de Stille,<sup>10c</sup> que pudiese proporcionar este tipo de sistemas diferentemente funcionalizados para la obtención de nuevos cromóforos basados en el sistema de quinolizínio como unidad aceptora (figura 2.26).

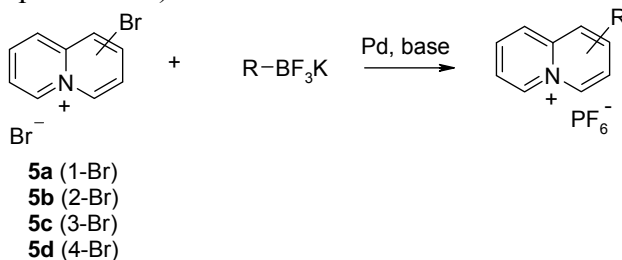


**Figura 2.26**

Se trataba de poner a punto esta reacción sobre un sistema heteroaromático catiónico, utilizando trifluoroboratos potásicos y así comprobar la generalidad y limitaciones del método para generar

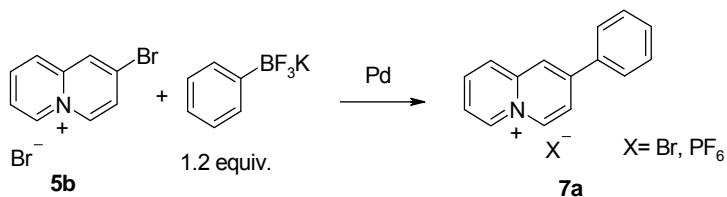
<sup>10</sup> (a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M., Álvarez-Builla, J., Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-547. (b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904-1906. (c) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995. (d) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955-5958.

estructuras de tipo dador-aceptor con potenciales propiedades de óptica no lineal (esquema 2.34).



**Esquema 2.34**

El estudio se inició sobre el bromuro de 2-bromoquinolininio como modelo para encontrar unas condiciones de reacción adecuadas y se utilizó el feniltrifluoroborato potásico para estudiar el acoplamiento (esquema 2.35). Los ensayos se llevaron a cabo variando catalizadores, ligandos, bases y disolventes. Los resultados se muestran en la tabla 2.5.



**Esquema 2.35**

**Tabla 2.5.** Estudio de las condiciones de reacción de Suzuki sobre **5b**

Ensayo	Sistema catalítico	Condiciones de reacción	Rdto. (%)
1	4% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> / 8% P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	1.5 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, t.a., Ar., 24 h	NR
2	4% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> / 8% P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	1.5 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 80 °C, Ar., 24 h	Trazas
3	4% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> / 8% bifenil <i>tert</i> butilfosfina	1.5 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, t.a., Ar., 24 h	Trazas
4	0.5% PdCl <sub>2</sub> (dppf).CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 equiv. E <sub>3</sub> N, 19 h, EtOH,reflujo	Desc.
5	0.5% PdCl <sub>2</sub> (dppf).CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 equiv. ( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub> EtN, MeOH,reflujo, 19 h	Desc.
6	1% Pd(OAc) <sub>2</sub>	3 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , EtOH/H <sub>2</sub> O, 65 °C, 5 h	-- <sup>a</sup>
7	1% Pd(OAc) <sub>2</sub>	3 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O, 65°C, 5 h	56
8	1% Pd(OAc) <sub>2</sub>	3 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O, 65°C, 5 h, H <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub>	76

NR: No hay reacción; Desc.: productos de descomposición; <sup>a</sup> Se forma etoxiquinolizinio

Las primeras condiciones de reacción ensayadas fueron las utilizadas en nuestro grupo de investigación para la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el bromuro de 2-bromoquinolizinio y el ácido fenilborónico<sup>10c</sup> (tabla 2.5, ensayo 1). Sin embargo, en estas condiciones de reacción el acoplamiento no se produce, recuperándose la sal de quinolizinio después de 24 h. Resultados similares se obtuvieron calentando a 80°C o utilizando bifenil*tert*butilfosfina como

<sup>10c</sup> Garcia-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchin, B. M.; Nunez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7989-7995.

ligando alternativo, aunque en ambos casos se detectaron trazas del producto de acoplamiento (tabla 2.5, ensayos 2 y 3).

Los resultados obtenidos utilizando otras condiciones comúnmente empleadas en la reacción de ariltrifluoroboratos potásicos y halogenuros de arilo electrónicamente deficitarios se resumen en la tabla 2.5.<sup>45,48</sup> Los ensayos 4 y 5 muestran que cuando la reacción se llevó a cabo sin ligando en presencia de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Et<sub>3</sub>N (o base de Hünig), en etanol o metanol como disolventes, se produjo la descomposición.

Se observó que la reacción llevada a cabo en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1), dio como resultado bromuro de 2-etoxiquinolizinio con rendimiento variable (43-56%) y resultados similares se obtuvieron sustituyendo el etanol por metanol como disolvente (Tabla 2.5, ensayo 6). Este resultado se puede interpretar asumiendo una sustitución nucleófila del disolvente sobre el sistema de quinolizinio o por una posible activación del enlace C-O en presencia de Paladio.

Sólo en medios acuosos se observó la reacción de acoplamiento, aunque en este caso surgieron otras dificultades debido a que el producto de acoplamiento es muy soluble en el medio de reacción y esto dificulta su purificación. En consecuencia, el rendimiento de los compuestos aislados fue sólo moderado (56% en el mejor de los casos).

Entre los intentos de encontrar condiciones más adecuadas para el aislamiento y la purificación de los productos de acoplamiento se ensayó un intercambio de contraión para obtener sales menos

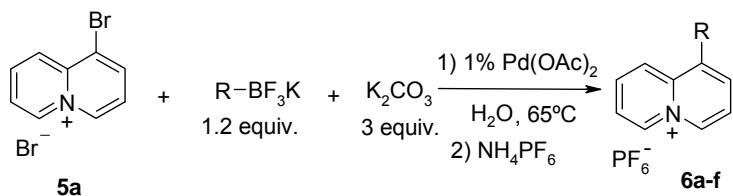
---

<sup>45</sup> Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870.

<sup>48</sup> Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouki, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423.

solubles que pudieran aislarse con mayor facilidad del medio acuoso. El intercambio por el contraión hexafluorofosfato generó una sal muy insoluble en agua, que permite el aislamiento de la sal con buen rendimiento y un alto grado de pureza mediante simple filtración (Tabla 2.5, ensayo 8).

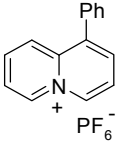
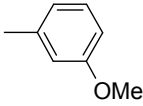
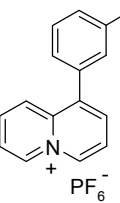
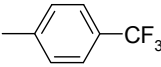
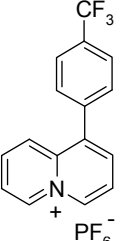

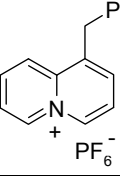

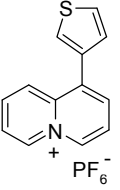
Una vez puesta a punto la reacción para el acoplamiento con el feniltrifluoroborato, se extendió el estudio a los cuatro isómeros del bromoquinolizinio, con diferentes trifluoroboratos potásicos. Los resultados obtenidos para el sistema de bromuro de 1-bromoquinolizinio con diferentes sales de organotrifluoroboratos potásicos quedan reflejados en la tabla 2.6 (esquema 2.36).



Esquema 2.36




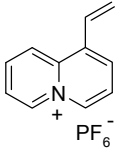
**Tabla 2.6.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre **5a**.

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—Ph	23	 <b>6a</b>	93
	17	 <b>6b</b>	93
	27	 <b>6c</b>	91
	24	 <b>6d</b>	48 <sup>a</sup>
	23	 <b>6e</b>	76

<sup>a</sup>Purificación mediante columna cromatográfica.

...continuación.

**Tabla 2.6.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 1-bromoquinolizino.

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	23	 <b>6f</b>	72

Como se puede observar en la tabla 2.6, el menor rendimiento obtenido es en el caso del acoplamiento del benciltrifluoroborato potásico para dar el producto **6d**. Este resultado se puede atribuir principalmente a que el carbono involucrado en el acoplamiento tiene hibridación  $sp^3$  y, por tanto, el organotrifluoroborato tiene hidrógenos  $\beta$  por lo que la adición oxidativa del haluro  $Csp^3$ -alquil a la especie de paladio es lenta y la competencia de la  $\beta$ -eliminación de hidruro del intermedio alquil-Pd-X es rápida, pudiendo sufrir una  $\beta$  eliminación y generando así subproductos de reacción.<sup>74,75</sup>


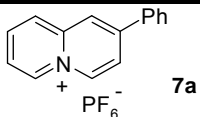
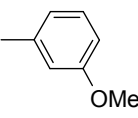
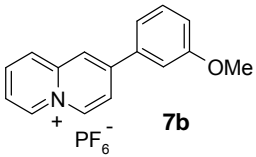
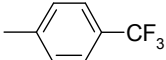
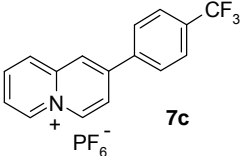

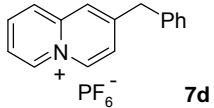

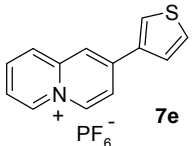

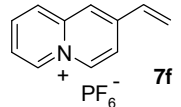
Por otra parte, la baja pureza de este compuesto cuando se aísla directamente por filtración del medio de reacción, obligó a realizar una segunda purificación por columna de cromatografía y en consecuencia, el rendimiento del compuesto puro aislado fue algo inferior, pero aún así resulta un procedimiento viable ya que intentos anteriores realizados en nuestro grupo de investigación de acoplamiento de sales de bromoquinolizino con estannanos con hibridación  $Csp^3$  fracasaron.

<sup>74</sup> Molander, G.; Ham, J.; Seapy, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63, 768-775.

<sup>75</sup> Luh, T-Y.; Leung, M-K.; Wong, K-T. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3187-3204.



**Tabla 2.7.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 2-bromoquinolizino (**5b**).

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	4.5		76
	7		71
	3.5		43 <sup>a</sup>
	2		64 <sup>a</sup>
	2		98
	23		71

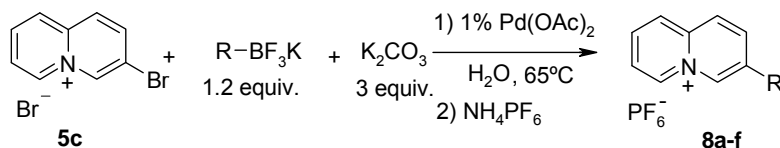
<sup>a</sup>Purificación mediante columna cromatográfica

Al igual que en el caso del bromuro de 1-bromoquinolizino, los rendimientos más bajos corresponden a aquellos productos que han necesitado una segunda purificación mediante cromatografía en columna (**7c,d**). Cabe destacar que los tiempos de reacción para la

posición C2 del quinolizinio son más cortos, como consecuencia de la mayor reactividad de esta posición, más favorecida electrónicamente en procesos de adición nucleófila, que los empleados para la posición C1. Los resultados obtenidos en esta posición muestran que sustituyentes electrodonadores en el arilo producen rendimientos más elevados (**7b**, 71%) que los electroattractores (**7c**, 43%).

Finalmente, también cabe destacar el elevado rendimiento obtenido en la preparación del 2-vinilquinolizinio que contrasta con el 10% que se obtuvo por reacción de Stille.<sup>10a</sup>

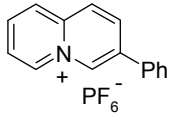
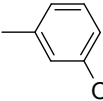
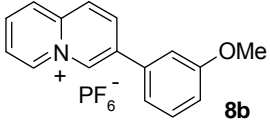
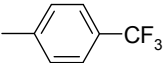
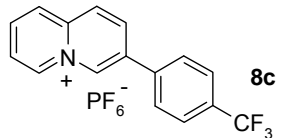

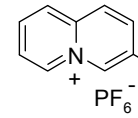

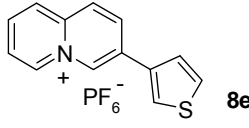

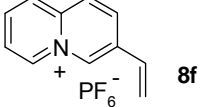
El siguiente catión de quinolizinio a estudiar fue el 3-bromoquinolizinio (**5c**). Las condiciones de reacción empleadas son las mismas que en los dos casos anteriores (esquema 2.38, tabla 2.8).



**Esquema 2.38**

<sup>10a</sup> Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, AM, Álvarez-Builla, J., Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-546.

**Tabla 2.8.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 3-bromoquinolizino (**5c**).

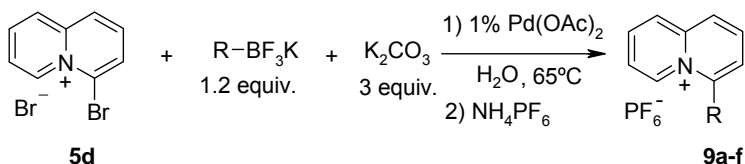
Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—Ph	21	 <b>8a</b>	74
	5	 <b>8b</b>	77
	21	 <b>8c</b>	54 <sup>a</sup>
	21	 <b>8d</b>	39 <sup>a</sup>
	20	 <b>8e</b>	83
	24	 <b>8f</b>	70

<sup>a</sup>Purificación mediante columna cromatográfica

El bromuro de 3-bromoquinolizino (**5c**) presenta un comportamiento muy similar al observado con **5a,b**, es decir, los rendimientos son buenos exceptuando los obtenidos para **8c** y **8d**, cuya

formación va acompañada de productos secundarios que dificultan la purificación y el aislamiento. Como en los casos anteriores, los sustituyentes electrodonadores son los que conllevan a mejores rendimientos (**8b**, 77% y **8e**, 83%) y el vinilderivado **8f** se forma con un rendimiento similar al obtenido para **6f** y **7f**.

Por último, los resultados de la reacción de acoplamiento de organotrifluoroboratos potásicos con bromuro de 4-bromoquinolizinio (**5d**) se muestran en la tabla 2.9 (esquema 2.39).



**Esquema 2.39**

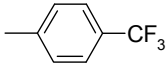
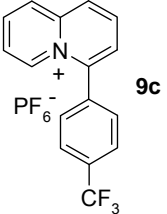

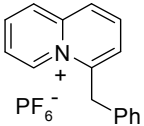

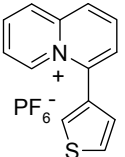

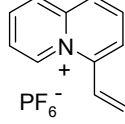
**Tabla 2.9.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 4-bromoquinolizinio.

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—Ph	17	 $\text{PF}_6^-$ <b>9a</b>	24 <sup>a</sup>
 OMe	15	 $\text{PF}_6^-$ <b>9b</b>	63

<sup>a</sup>Purificación mediante columna cromatográfica.

...continuación

**Tabla 2.9.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 4-bromoquinolinio.

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	2		40 <sup>a</sup>
	17		67
	20		56
	22		53

<sup>a</sup>Purificación mediante columna cromatográfica.

Los rendimientos obtenidos para la posición C4 son inferiores respecto a los obtenidos en el resto de las posiciones. Esto puede ser debido por una parte, a la mayor reactividad de esta posición ya que está más activada electrónicamente y, por otro lado, al ser una posición en  $\alpha$  respecto al nitrógeno, esta deficiencia electrónica es más acusada. En este caso, con tiempos de reacción más prolongados, no se logró



mejorar los rendimientos y al igual que para los isómeros anteriores, los productos que necesitaron una purificación adicional (**9a**, **9c**), son los que se obtuvieron con rendimientos más bajos.

En este caso, hay que destacar que este método permite sintetizar el hexafluorofosfato de 4-vinilquinolizino (**9f**), el cual no pudo obtenerse mediante el acoplamiento de Stille previamente estudiado en nuestro grupo.<sup>10a,c</sup>

En conclusión, este estudio ha demostrado que los organotrifluoroboratos potásicos pueden utilizarse eficazmente para la reacción de acoplamiento de Suzuki con los cuatro isómeros del bromuro de bromoquinolizino. Esta reacción de acoplamiento cruzado permite la síntesis de nuevos derivados de quinolizino que no fueron obtenidos por la reacción de Stille y mejora claramente el rendimiento de los anteriormente obtenidos por esta reacción. Por otra parte, la facilidad con la que estos organotrifluoroboratos potásicos reaccionan con sales de quinolizino en agua y los productos de acoplamiento pueden ser aislados, representa una ventaja adicional del procedimiento y proporciona una alternativa a la reacción de Stille para acceder a una gran variedad de derivados de quinolizino.

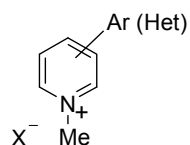
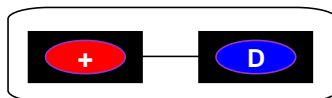
### **2.5.3. Reacción de Suzuki sobre N-metilpiridinos**

Una vez comprobada la eficacia de la reacción de Suzuki con organotrifluoroboratos sobre un sistema cargado como el quinolizino,

---

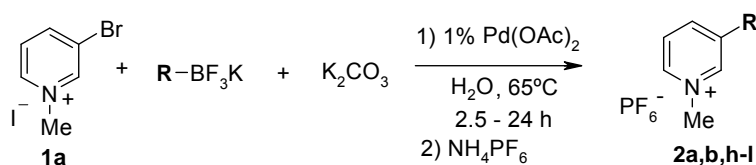
<sup>10a,c</sup> (a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, AM, Álvarez-Builla, J., Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-547. (c), García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchin, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *J Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995.

se aplicó el método a otros cationes heteroaromáticos tipo azinio con la finalidad de obtener nuevos cromóforos dador-aceptor (figura 2.27).



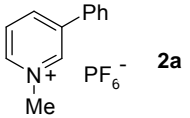
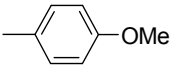
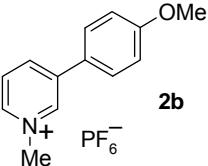
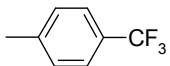
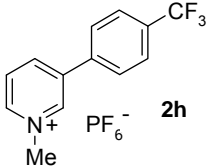

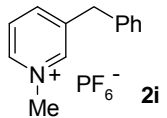

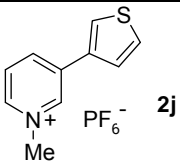

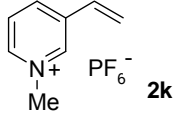
**Figura 2.27**

El estudio se inició con el yoduro de 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**). Las condiciones de reacción utilizadas fueron las encontradas para el sistema de quinolizinio, es decir 1% de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, 3 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y 1.2 equiv. del trifluoroborato potásico. La reacción se llevó acabo a 65 °C y en estas condiciones se obtuvo el producto de acoplamiento **2a** con un 99% de rendimiento. El cambio de contraión por otro menos nucleófilo como el hexafluorofosfato produce la precipitación de los productos facilitando su aislamiento. A la vista de este buen resultado se aplicaron las mismas condiciones de reacción a diferentes organotrifluoroboratos potásicos (esquema 2.40) obteniéndose los resultados y rendimientos que se muestran en la tabla 2.10.



**Esquema 2.40**

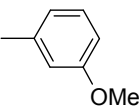
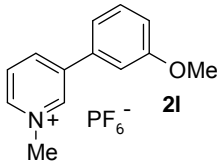
**Tabla 2.10.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—Ph	2.5	 <b>2a</b>	99 (62)
	23	 <b>2b</b>	75 <sup>a</sup> (38)
	4	 <b>2h</b>	66 <sup>a</sup>
	24	 <b>2i</b>	55 <sup>a</sup>
	6	 <b>2j</b>	60
	22	 <b>2k</b>	39 <sup>a</sup>

(Rendimientos obtenidos empleando arilborónicos) <sup>a</sup>Purificación por cromatografía en columna.

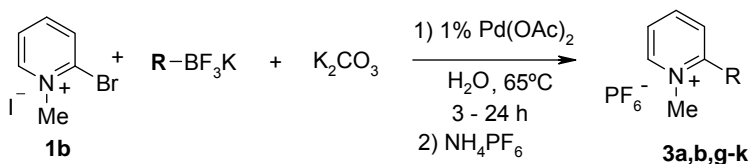
...continuación.

**Tabla 2.10.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	4.5		99

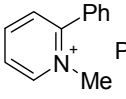
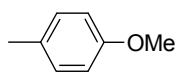
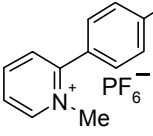
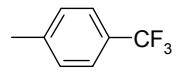
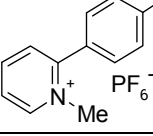

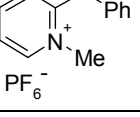

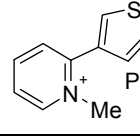

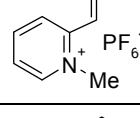
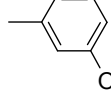
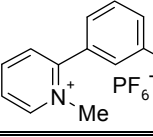
Como se observa en la tabla 2.10 la reacción produce rendimientos más elevados cuando el producto de acoplamiento se puede aislar y purificar por filtración, siendo estos inferiores cuando el sólido obtenido requiere purificación posterior. La mayor o menor dificultad en el aislamiento del producto de acoplamiento y su relación con el rendimiento obtenido dificulta, en este caso, una interpretación de los rendimientos en función de los efectos electrónicos.

Los resultados obtenidos en el acoplamiento con el 2-bromo-1-metilpiridinio utilizando las mismas condiciones de reacción que para el 3-bromo-1-metilpiridinio (esquema 2.41) se muestran en la tabla 2.11.



**Esquema 2.41**

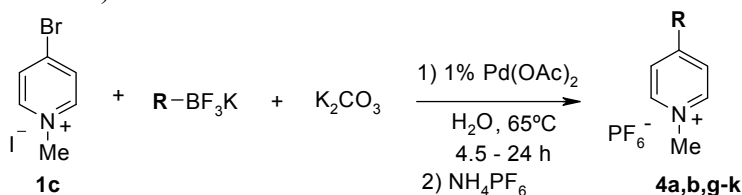
**Tabla 2.11.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 2-bromo-1-metilpiridinio (**1b**)

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—Ph	3	 <b>3a</b>	96 (12)
	7	 <b>3b</b>	60 (25)
	4	 <b>3g</b>	90
	24	 <b>3h</b>	--
	6	 <b>3i</b>	86
	22	 <b>3j</b>	74 <sup>a</sup>
	7	 <b>3k</b>	60

(Rendimientos obtenidos con ácidos borónicos) <sup>a</sup>Purificación por cromatografía en columna.

Los datos de la tabla 2.11 muestran que la reacción de Suzuki es también un buen método para la funcionalización de 2-bromo-1-metilpiridinio, con organotrifluoroboratos potásicos de tipo arilo, vinilo o heteroarilos  $\pi$ -excedentes. En el caso del benciltrifluoroborato potásico se obtienen productos de descomposición y los cambios ensayados respecto al catalizador, disolvente y temperatura no modificaron en ningún caso este resultado.

En cuanto a la reacción con el bromuro de 4-bromo-1-metilpiridinio, los acoplamientos también se llevaron a cabo en las mismas condiciones ya establecidas para los sustratos anteriores (esquema 2.42). Los rendimientos se muestran en la tabla 2.12.



**Esquema 2.42**

**Tabla 2.12.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre 4-bromo-1-metilpiridinio (**1c**)

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—Ph	4.5	 <b>4a</b>	96 (28)
	6	 <b>4b</b>	74 <sup>a</sup> (34)

(Rendimientos obtenidos con ácidos borónicos) <sup>a</sup>Purificación por cromatografía en columna.

... continuación.

**Tabla 2.12.** Reacciones de acoplamiento de organotrifluoroboratos sobre bromuro de 4-bromo-1-metilpiridinio (**1c**)

Trifluoroborato (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	4		89
	24		--
	6		82
	22		71
	4.5		74 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Purificación por cromatografía en columna.

A la vista del conjunto de resultados obtenidos, la reacción de Suzuki entre 2-, 3- y 4-bromo-1-metilpiridinius y trifluoroboratos potásicos es también un método eficaz para la funcionalización de *N*-metilpiridinius, con trifluoroboratos potásicos de tipo arilo con grupos electroattractores y electrodonadores y con heterociclos  $\pi$ -excedentes. En el caso del benciltrifluoroborato únicamente se consiguió aislar el producto de acoplamiento con el 3-bromo-1-metilpiridinio ya que para

2-bromo- y 4-bromo-1-metilpiridinio se obtenía una mezcla compleja de difícil separación.

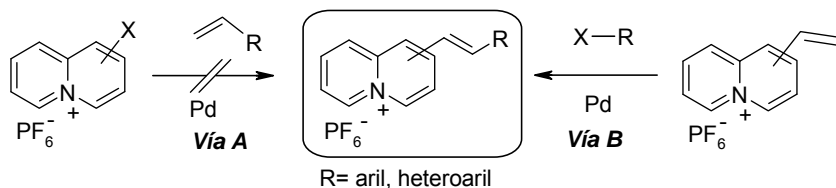
Del conjunto de ensayos realizados empleando la reacción de Suzuki con trifluoroboratos potásicos sobre sistemas de quinolizinio y piridinio se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- Los trifluoroboratos potásicos muestran una mayor reactividad que los correspondientes borónicos, son más estables, pueden prepararse fácilmente y tienen la ventaja de poder utilizar agua como disolvente, haciendo el proceso interesante desde el punto de vista de la química verde.
- La reacción es un buen método general para funcionalizar cationes heteroaromáticos, tanto con arilos con grupos electrodonadores como electroattractores, así como con heteroátomos  $\pi$ -excedentes, obteniendo en estos casos rendimientos buenos e incluso cuantitativos. La aplicación de estas condiciones a los mismos sustratos utilizados en la reacción de Suzuki con ácidos borónicos, ha permitido obtener los productos de acoplamiento con mejores rendimientos.

#### ***2.5.4. Reacción de Heck sobre vinilquinolizinos***

Estudios previos en nuestro grupo de investigación demostraron que no era posible el acoplamiento mediante la reacción de Heck cuando se utilizaba el quinolizinio como electrófilo sobre una olefina (esquema 2.43, vía A). Por ese motivo decidimos ensayar la combinación inversa, es decir, el vinilquinolizinio previamente sintetizado mediante acoplamiento de Suzuki y un haluro de arilo o heteroarilo (esquema 2.43, vía B) actuando como electrófilo.





Esquema 2.43

En la bibliografía se encuentra descrita la síntesis de vinilquinolinios con excelentes rendimientos mediante una reacción de Knoevenagel<sup>76</sup> pero mediante esta condensación únicamente se ha conseguido obtener derivados en la posición C2. Por tanto, para solventar la formación de alquencilquinolinios en el resto de posiciones y teniendo en cuenta que no existen precedentes en la literatura sobre la reacción de Heck en cationes heteroaromáticos, se procedió al ensayo de dicha reacción sobre los cuatro isómeros de este catión con la finalidad de poner a punto un método general de síntesis de vinilquinolinios (figura 2.28).

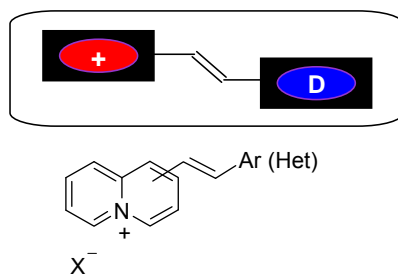
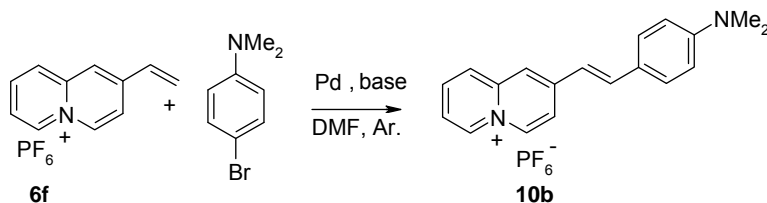


Figura 2.28

El estudio se inició con el hexafluorofosfato de 2-vinilquinolinio (**6f**) y se intentó el acoplamiento con el 1-bromo-4-(*N,N*-

<sup>76</sup> Richards, A.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3067-73.

dimetilamino)benceno (esquema 2.44). Se hicieron diferentes ensayos, todos ellos en atmósfera de argón, utilizando como disolvente DMF y variando el sistema catalítico, la base, la temperatura y el tiempo de reacción, obteniéndose en todos los casos resultados negativos (tabla 2.13).



Esquema 2.44

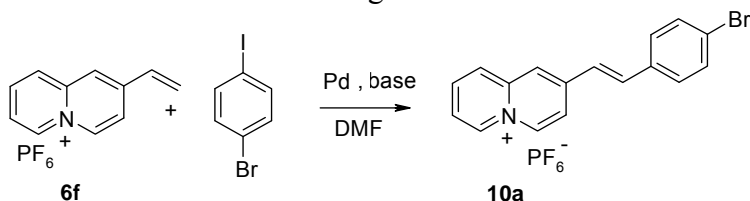
**Tabla 2.13.** Estudio de condiciones de reacción de Heck con **6f** y 1-bromo-4-(N,N-dimetilamino)benceno

Sistema catalítico	Base	T <sup>a</sup> (°C)	Tiempo (h)	Rdto (%)
2.5% Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	18	Desc.
4% PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	75	24	Mezcla compleja
4% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> / 8%P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	75	18	Mezcla compleja
4% Pd(OAc) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	65	7	p.p. + Desc.
4% Pd(OAc) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	75	24	Mezcla compleja
4% Pd(OAc) <sub>2</sub>	Base Hünig	65	22	Trazas + Desc.

p.p.: producto de partida; Desc: descomposición

Independientemente del sistema catalítico, base, temperatura y tiempo de reacción, se obtuvieron productos de descomposición y mezclas complejas en la mayoría de los casos. Sólo cuando se usó Pd(OAc)<sub>2</sub> y base de Hünig, se obtuvo una mezcla de productos, que no fue posible separar, entre los que se podía identificar por <sup>1</sup>H-RMN el producto de acoplamiento del vinilquinolinio con el haluro de arilo.

Posteriormente, y a la vista de estos resultados, se intentó el acoplamiento con el 1-bromo-4-yodobenceno para comprobar si la mayor reactividad del yodo frente al bromo posibilitaba obtener el producto de acoplamiento de la reacción de Heck (esquema 2.45). Se hicieron diferentes ensayos también en DMF como disolvente y con atmósfera de argón, variando el sistema catalítico, la base y la temperatura. Los resultados se recogen en la tabla 2.14.



Esquema 2.45

**Tabla 2.14.** Estudio de condiciones de reacción de Heck con **6f** y 1-bromo-4-yodobenceno.

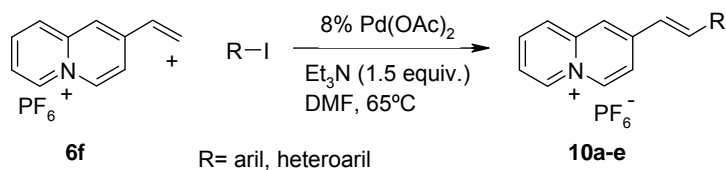
Ensayo	Sistema catalítico	Base	T <sup>a</sup>	Tiempo (h)	Rdto (%)
1	4% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> / 8%P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	24	Desc.
2	4% Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65	18	Desc.
3	4% Pd(OAc) <sub>2</sub>	Base de Hünig	65	15	Trazas <b>10a</b> + Desc.
4	4% PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	60	24	Desc.
5	4% Pd(OAc) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	t.a.	2-4	Trazas <b>10a</b> + p.p.
6	4% Pd(OAc) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	65	22	50
7	8% Pd(OAc) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	65	24	59

p.p.: producto de partida; Desc: descomposición

Se ensayaron diferentes bases, comprobando que cuando se utilizaba  $K_2CO_3$  (tabla 2.14, ensayos 1 y 2) únicamente se formaban productos de descomposición, incluso cuando la reacción se realizaba a temperatura ambiente (tabla 2.14, ensayo 1). Otras condiciones comúnmente empleadas en la reacción de Heck también se ensayaron. Sin embargo, fue con el catalizador de  $Pd(OAc)_2$  y con bases orgánicas, cuando se detectaron trazas del producto de acoplamiento (tabla 2.14, ensayos 3 y 5), obteniéndose el mejor resultado cuando se empleó  $Et_3N$  (tabla 2.14, ensayos 3-7).

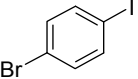
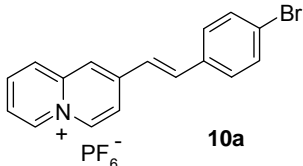
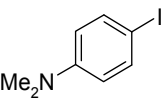
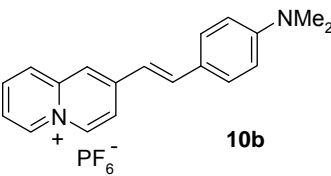
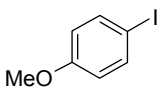
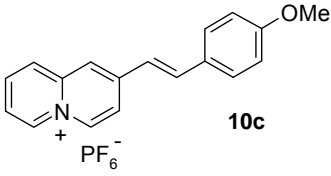
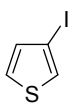
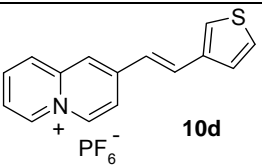

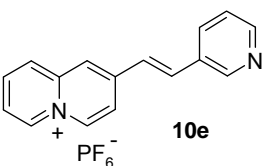
Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de  $Pd(OAc)_2$  con  $Et_3N$  a  $65^\circ C$  dio como resultado el producto de acoplamiento con rendimiento variable (45-59%). Por último, un ligero aumento de la cantidad de catalizador apenas logró mejorar el resultado (tabla 2.14, ensayo 7). Por tanto las mejores condiciones encontradas para la reacción fueron empleando 8%  $Pd(OAc)_2$ , 1.5 equivalentes de  $Et_3N$ , a  $65^\circ C$ , durante 24 h en DMF como disolvente.

Empleando estas condiciones con otros yodoarilos se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 2.15.



**Esquema 2.46**

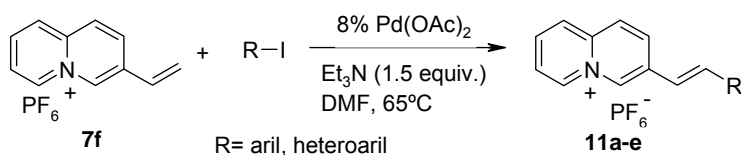
**Tabla 2.15.** Reacciones de acoplamiento de Heck sobre el hexafluorofosfato de 2-vinilquinolinio (**6f**).

Halogenado	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	24	 <b>10a</b>	59
	19	 <b>10b</b>	Mezcla compleja <sup>a</sup>
	24		Trazas + P.P. <sup>b</sup>
	24		42
	6		20 <sup>c</sup>
	24	 <b>10c</b>	Mezcla compleja
	20		37 <sup>c</sup>
	22	 <b>10d</b>	Mezcla compleja
	24		31 <sup>c</sup>
	22	 <b>10e</b>	Mezcla compleja

<sup>a</sup> 1.2 equiv. del yodoareno, <sup>b</sup> 4% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/ 8%P(*o*-tol)<sub>3</sub>, <sup>c</sup> 2 equiv. del yodoareno

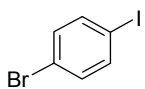
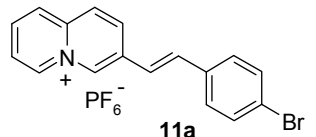
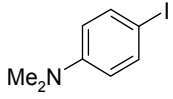
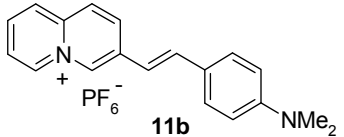
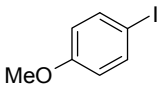
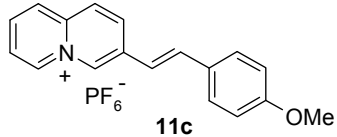
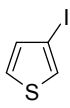
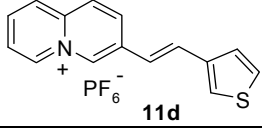

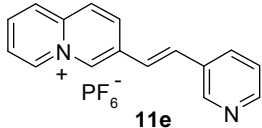
Como queda reflejado en la tabla 2.15, la reacción de Heck presenta algunas limitaciones para la síntesis de estos sistemas debido principalmente a la formación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans* que dificulta y, en algunos casos, impide el aislamiento y purificación de los productos de acoplamiento. En todos los casos se observa el predominio del isómero *E* frente al *Z*. En el caso del producto **10e**, no fue posible su aislamiento al formarse en el medio de reacción una mezcla de difícil separación y purificación.

En cuanto a la reacción del hexafluorofosfato de 3-vinilquinolizinio (esquema 2.47), los resultados obtenidos se presentan en la tabla 2.16. Los datos indican que en general hay una mejoría en los rendimientos del acoplamiento del 2-vinilquinolizinio respecto al 3-vinilquinolizinio. Al igual que ocurre con el acoplamiento del 2-vinilquinolizinio, los rendimientos mejoran al añadir un pequeño exceso de equivalentes del derivado halogenado (tabla 2.16, productos **11a**, **11c** y **11d**). Un aumento del tiempo de reacción no mejoró los resultados de forma significativa (tabla 2.16, productos **11b-d**). El producto de acoplamiento de **7f** con un sustrato electrónicamente deficitario como es el caso de la 3-yodopiridina (**11e**), se obtuvo con un 28%.



**Esquema 2.47**

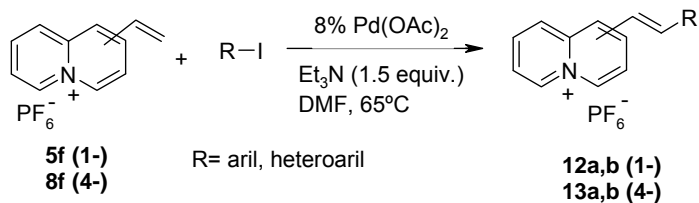
**Tabla 2.16.** Reacciones de acoplamiento de Heck sobre el hexafluorofosfato de 3-vinilquinolizino (**7f**).

Halogenado	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	24	 <b>11a</b>	36 <sup>a</sup>
	46	 <b>11b</b>	26 + P.P.
	48	 <b>11c</b>	10
	48		26 <sup>a</sup>
	22	 <b>11d</b>	P.P.
	48		28 <sup>a</sup>
	22	 <b>11e</b>	28

<sup>a</sup> 2 equiv. del yodoareno

Por último, se ensayaron algunos ejemplos representativos en 1-vinil- y 4-vinilquinolizino (esquema 2.48). A pesar de que la posición C4 está más activada para el acoplamiento que la C1, no se encontraron diferencias significativas en los resultados de la reacción de Heck sobre estas posiciones. Los resultados para los dos haluros de arilo estudiados

en posiciones C1 y C4, se muestran en la tabla 2.17 y 2.18 respectivamente.



**Esquema 2.48**

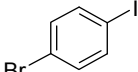
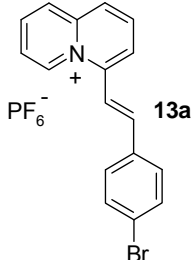
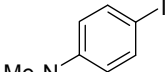
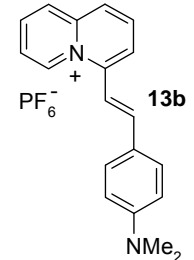
**Tabla 2.17.** Reacciones de acoplamiento de Heck sobre el hexafluorofosfato de 1-vinilquinolizino (**5f**).

Halogenado	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	18		20 <sup>a</sup> + P.P.
	48		28 <sup>b</sup> + P.P.

<sup>a</sup> 1.2 equiv. del yodoareno, <sup>b</sup> 2 equiv. del yodoareno



**Tabla 2.18.** Reacciones de acoplamiento de Heck sobre el hexafluorofosfato de 4-vinilquinolizino (**8f**).

Halogenado	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	15	 <b>13a</b>	Mezcla compleja <sup>a</sup>
	18	 <b>13b</b>	51

<sup>a</sup> 1.2 equiv. del yodoareno.

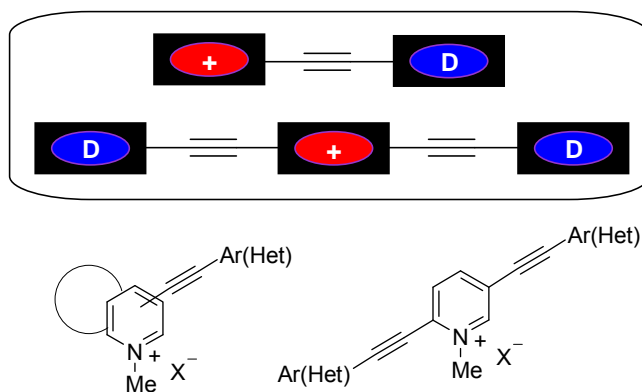
En todos los ensayos de la reacción sobre la posición C1 del quinolizino se recuperaba material de partida junto con el producto de reacción (tabla 2.17). Un aumento del tiempo de reacción no mejoró los resultados de forma significativa (tabla 2.17, **12b**). En el caso del producto **13a** no fue posible aislar ninguno de los isómeros de la mezcla formada.

El mejor resultado se obtuvo para el compuesto procedente del acoplamiento del hexafluorofosfato de 4-vinilquinolizino con 4-yodofenildimetilamina después de 18 horas de reacción (**13b**, 51 %).

En conclusión, se ha demostrado que los cuatro isómeros del vinylquinolizinio pueden actuar como sustratos olefinicos en la reacción de Heck aunque la reacción presenta algunas limitaciones para la síntesis de estirilquinolizinos debido principalmente a la formación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans* que dificulta el aislamiento y purificación de los productos. En todos los casos estudiados siempre se observa el predominio del isómero *E* frente al *Z*.

### 2.5.5. Reacción de Sonogashira sobre *N*-metilazínios

Sobre la base de los trabajos llevados a cabo en nuestro grupo de la reacción de Sonogashira sobre el sistema de quinolizinio,<sup>73</sup> nos planteamos utilizar la reacción de Sonogashira para la generación de otro tipo de cationes heteroaromáticos como subunidades en sistemas como los indicados en la figura 2.29.



**Figura 2.29**

<sup>73</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175.

La reacción se ha aplicado a otros cationes heteroaromáticos como 1-bromo-, 2-bromo- y 3-bromo-*N*-metilpiridinio (**1a-d**), 3-bromo-*N*-metilquinolinio (**1e**), 4-bromo-*N*-metilisoquinolinio (**1f**) y 2,5-dibromo-*N*-metilpiridinio (**1g**) (figura 2.30), con la finalidad de sintetizar cromóforos con potenciales propiedades ONL.

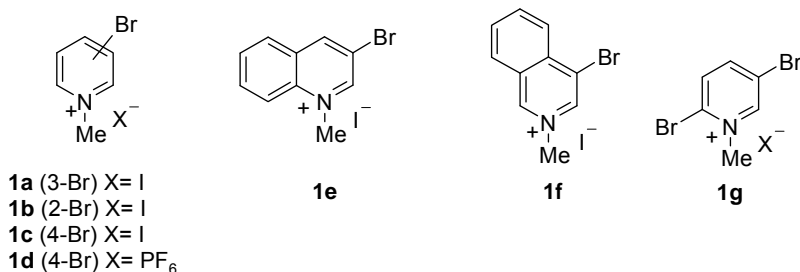
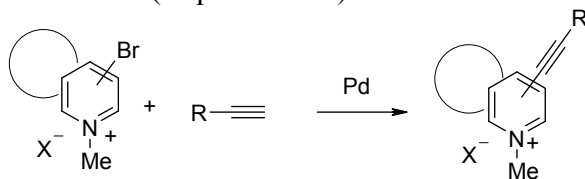


Figura 2.30

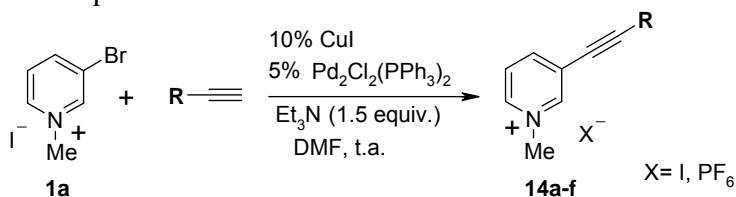
Para la construcción de este tipo de sistemas se siguió el planteamiento general de funcionalización utilizando el sistema de azinio como electrófilo (esquema 2.49).



Como condiciones de reacción se utilizaron las previamente descritas en nuestro grupo de investigación sobre el sistema de quinolizinio,<sup>73</sup> es decir, 5% mol de Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como catalizador, 10% mol de CuI como cocatalizador, Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv.) como base y DMF como disolvente. El alquino elegido para el primer ensayo fue el

<sup>73</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175-4178.

triisopropilsililacetileno (1.2 equiv.), ya que había conducido a buenos resultados con sistemas de quinolizinio. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en estas condiciones se obtuvo el producto de acoplamiento **14a** con un 75% de rendimiento. En algunos casos, el cambio de contraión por otro menos nucleófilo como el hexafluorofosfato facilitó el aislamiento de los productos. A la vista de este buen resultado se aplicaron las mismas condiciones de reacción a diferentes alquinos (esquema 2.50) obteniéndose los resultados y rendimientos que se muestran en la tabla 2.19.



Esquema 2.50

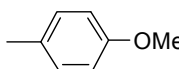
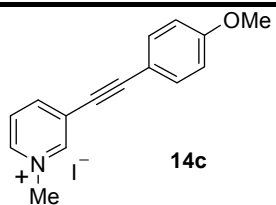
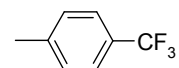
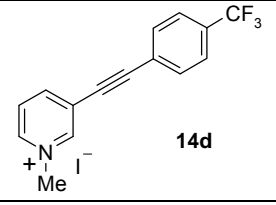

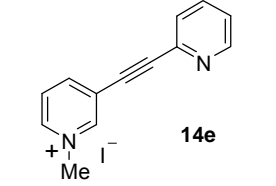
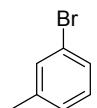
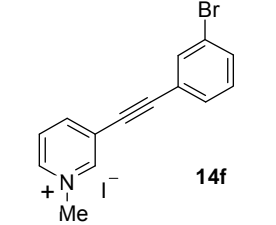
**Tabla 2.19.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—TIPS	24	<p style="text-align: center;"><b>14a</b></p>	75
	2.5	<p style="text-align: center;"><b>14b</b></p>	75

<sup>a</sup>: Contraión PF<sub>6</sub><sup>-</sup>; <sup>b</sup>: Contraión I<sup>-</sup>

...continuación

**Tabla 2.19.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	3.5	 <b>14c</b>	77
	3.5	 <b>14d</b>	69
	4	 <b>14e</b>	Desc. <sup>a</sup>
	4		49 <sup>b</sup>
	20.5	 <b>14f</b>	-- <sup>a</sup>
	5		73 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: Contraión PF<sub>6</sub><sup>-</sup>; <sup>b</sup>: Contraión I<sup>-</sup>

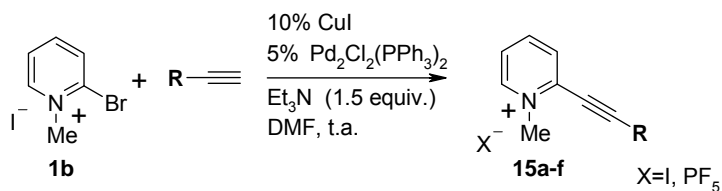
Como queda reflejado en la tabla 2.18, la reacción parece ser un método general de síntesis de 3-ariletinilpiridinius diferentemente funcionalizados con rendimientos comprendidos entre un 49% y un 77%.

En general, las diferencias observadas en los rendimientos no se podrían justificar solamente por efecto electrónico de los grupos en los anillos aromáticos, sino que posiblemente también se deben a los procesos de purificación de cada uno de los productos (como yoduros o como hexafluorofosfatos). Aún así, se observa un ligero incremento de los rendimientos con sustituyentes electrodonadores en el arilo (tabla 2.19, **14b,c**).

También debido a la forma de obtención del producto como yoduro, sin posteriores manipulaciones en la purificación, hace que, en el caso de los productos **14e** y **14f**, se obtenga un rendimiento algo superior a lo esperado, ya que normalmente para sustituyentes con grupos electroattractores en el anillo aromático los rendimientos suelen ser más bajos debido a que el acoplamiento C-C está menos favorecido que en el caso de tener grupos electrodonadores.

También es interesante destacar el caso del producto **14f**, ya que el compuesto 3-(3-bromofeniletinil)-1-metilpiridinio en condiciones de Sonogashira podría polimerizar. En cambio, la elevada reactividad de **1a** con respecto a esta reacción, hace que el acetileno únicamente reaccione con él dando lugar mayoritariamente al producto **14f**.

En cuanto a la reacción del yoduro de 2-bromo-1-metilpiridinio, se ensayó en las mismas condiciones utilizadas en el caso del 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**) ya que éstas, en general, dieron resultados satisfactorios (esquema 2.51, tabla 2.20).




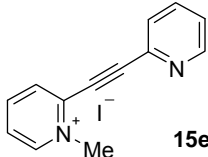
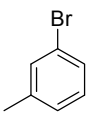
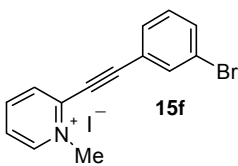
Esquema 2.51

**Tabla 2.20.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira con 2-bromo-1- metilpiridinio (**1b**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—TIPS	21.5		50
	2.5		57
	2.5		56
	3		72

...continuación

**Tabla 2.20.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 2-bromo-1-metilpiridinio (**1b**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	2-24	 <b>15e</b>	-- a,b,c
	3-24		
	3	 <b>15f</b>	40

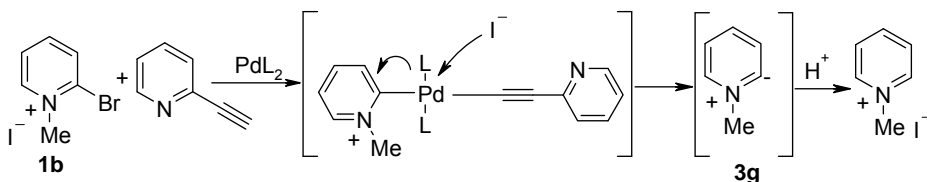
<sup>a</sup> Contraión PF<sub>6</sub><sup>-</sup>; <sup>b</sup> Contraión I<sup>-</sup>; <sup>c</sup> Producto de deshalogenación

Análogamente a lo observado con la sal de 3-bromo-1-metilpiridinio, los mejores rendimientos se obtienen cuando los productos se aíslan como yoduros (sin intercambio de contraión a hexafluorofosfato), excepto para **15a** debido a su dificultad de purificación. En general, los rendimientos obtenidos en la posición C2 son algo inferiores a los obtenidos en la posición C3. Esta diferencia se puede explicar teniendo en cuenta que la posición C2 está más activada y facilita que se produzcan reacciones secundarias no deseadas.

El acoplamiento de **1b** con 2-etinilpiridina no condujo al producto deseado. Al llevar a cabo esta reacción se obtuvo una mezcla compleja en la que el yoduro de *N*-metilpiridinio era el producto mayoritario. Este resultado puede interpretarse por formación de un iluro estabilizado de piridinio (**3g**) generado por ataque nucleofílico del

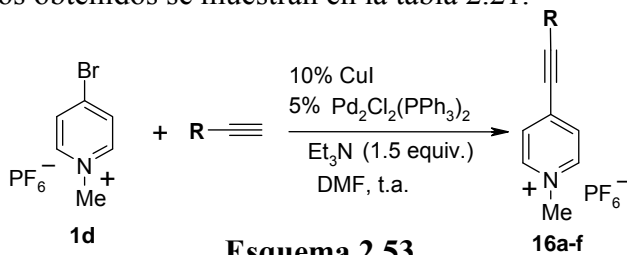


yoduro sobre el complejo que se forma con posterioridad a la transmetalación (esquema 2.52), un resultado similar fue descrito por Zoltewicz al intentar la *N*-alquilación del tributil(2-piridinil)estannano con yoduro de metilo.<sup>77</sup> El cambio de contraión por otro menos nucleófilo como el hexafluorofosfato, tampoco evitó la formación de éste producto secundario.



Esquema 2.52

En cuanto al 4-bromo-1-metilpiridinio, los acoplamientos se hicieron a partir del hexafluorofosfato de 4-bromo-1-metilpiridinio (**1d**), ya que al sintetizarlo como yoduro la purificación era más complicada. Por tanto se evitó el paso de intercambio de contraión una vez terminada la reacción de acoplamiento. Las condiciones de reacción utilizadas fueron las mismas que las empleadas en el acoplamiento para las posiciones C3 y C2 (esquema 2.53). Los rendimientos obtenidos se muestran en la tabla 2.21.



Esquema 2.53

<sup>77</sup> a) Zoltewicz, J. A.; Kauffman, G. M.; Smith, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5939-5942. b) Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. Dill, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 264.

**Tabla 2.21.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 4-bromo-1-metilpiridinio (**1d**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—TIPS	6.5	 <b>16a</b>	45
	6.5	 <b>16b</b>	57
	2.5	 <b>16c</b>	59
	2	 <b>16d</b>	59
	3	 <b>16e</b>	p.p.
	2.5	 <b>16f</b>	66

p.p.: producto de partida

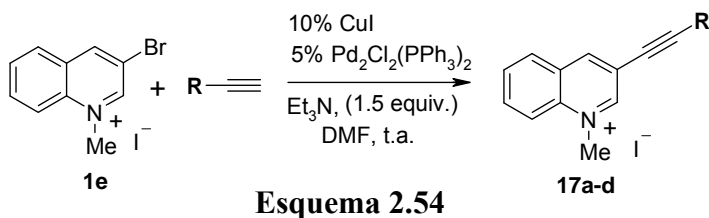
De los resultados obtenidos se deduce que la reacción de acoplamiento sobre **1d** también conduce a resultados aceptables, aunque al igual que sucedía en la posición C2 los rendimientos son menores que en el caso de la posición C3, menos activada.

En este caso, y a análogamente a C2, el efecto de los sustituyentes parece no tener mucha influencia sobre los rendimientos, debido a la

activación mencionada anteriormente. No obstante, es interesante comentar que para la 2-etinilpiridina se obtiene una mezcla compleja donde se puede identificar por  $^1\text{H}$  RMN el producto de partida pero no el producto de deshalogenación. El motivo del fracaso de este acoplamiento no es el mismo que en la posición C2, es decir ataque nucleofílico del contraión sobre el complejo de paladio. En este caso, este resultado puede explicarse por la menor estabilización del iluro en  $\gamma$  con respecto al iluro en  $\alpha$ .<sup>77</sup>

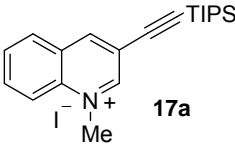
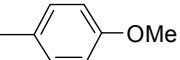
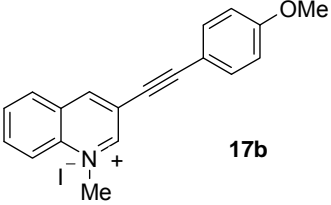
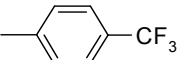
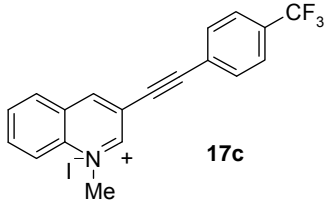

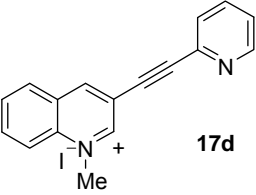
Una vez completado el estudio de funcionalización a tres isómeros del sistema de piridinio, se aplicó el método a otros cationes de azinio, en particular con los yoduros de 3-bromo-1-metilquinolinio (**1e**), y 4-bromo-2-metilisoquinolinio (**1f**). En cuanto al primero de ellos, se ensayaron las mismas condiciones que para los sistemas de *N*-metilpiridinos (esquema 2.54), aunque sin intercambio de contraión a hexafluorofosfato, ya que en general se obtenían mejores resultados como yoduro al evitarse pasos de manipulación.

Los datos de la tabla 2.22 reflejan que el acoplamiento tiene lugar con rendimientos moderados y únicamente en el caso de la 2-etinilpiridina (al igual que para las posiciones C2 y C4 del piridinio) no se aísla el producto de acoplamiento, obteniéndose mezclas complejas de difícil separación e identificación.

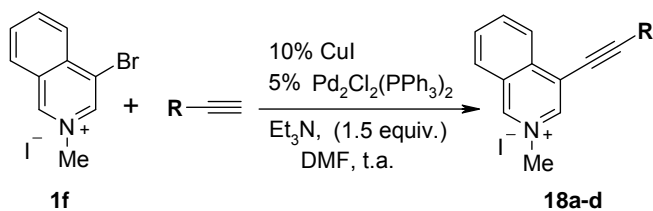


<sup>77</sup> a) Zoltewicz, J. A.; Kauffman, G. M.; Smith, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5939-5942. b) Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. Dill, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 264.

**Tabla 2.22.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 3-bromo metilquinolinio (**1e**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—TIPS	2.5	 <b>17a</b>	43
	4	 <b>17b</b>	44
	6	 <b>17c</b>	45
	6.5	 <b>17d</b>	Mezcla compleja

El último catión heteroaromático sobre el que se estudió la reacción de Sonogashira fue el yoduro de 4-bromo-2-metilisoquinolinio (**1f**) (esquema 2.55), utilizando las mismas condiciones de reacción anteriormente comentadas. En la tabla 2.23 se recogen los resultados obtenidos para cada reacción de acoplamiento.



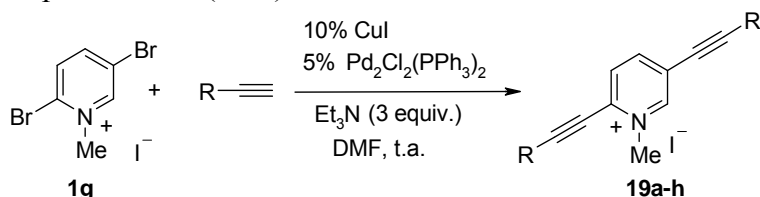
**Tabla 2.23.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 4-bromo-1-metilisquinolinio (**1f**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—TIPS	24	 <b>18a</b>	37
	4	 <b>18b</b>	23
	4-20	 <b>18c</b>	Mezcla compleja
	7	 <b>18d</b>	Mezcla compleja

En este último caso el método presenta más limitaciones sobre alquinos con grupos electroattractores en el anillo aromático y con heterociclos  $\pi$ -deficientes y, en general, los rendimientos son inferiores a los obtenidos en los acoplamientos con los derivados de azinio anteriormente comentados.

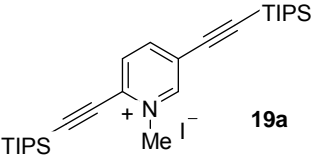
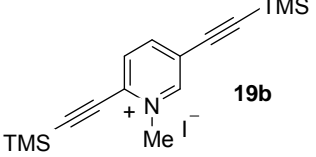
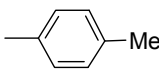
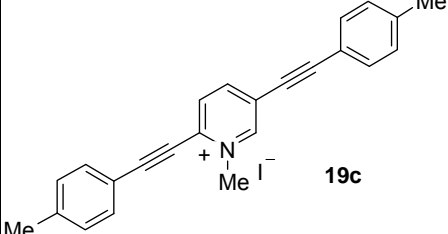

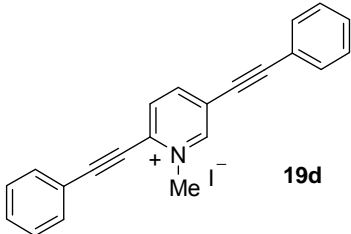
Para la síntesis de los cromóforos con la estructura general representada en la figura 2.29 (D-A<sup>+</sup>-D), se utilizó el yoduro de 2,5-dibromo-1-metilpiridinio (**1g**) como sustrato dihalogenado para la reacción de Sonogashira (esquema 2.56). Cuando **1g** se ensayó en las condiciones encontradas para **1a-c**, con el único cambio del número de equivalentes de alquino (2.4 equiv.) y de la base (3 equiv.) se obtuvieron rendimientos bajos de los productos de diacoplamiento. Se consiguió una mejora al aumentar los tiempos de reacción y llevando a cabo la reacción en condiciones más diluidas. Un cambio de 0.05 a 0.002 M conducía a una mejora de los rendimientos en todos los casos mostrados en la tabla 2.24. Si se calienta la reacción a 60°C se produce la descomposición de algunos compuestos tales como **19f**. Un aumento en el número de equivalentes de alquino (**19a,c,h**) tampoco resultó ser favorable, produciéndose productos de descomposición

Con algunos acetilenos se observó que sólo el incremento del tiempo de reacción hacía viable la transformación del producto de monoacoplamiento en el compuesto diacoplado. La reacción de **1g** con triisopropilsililacetileno, únicamente dio lugar al derivado monoacoplado en C2 (34%).



Esquema 2.56

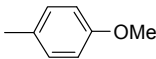
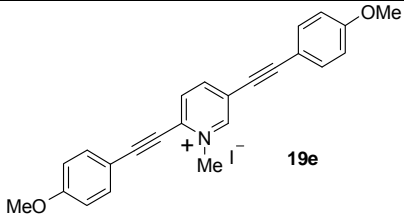
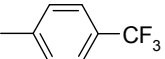
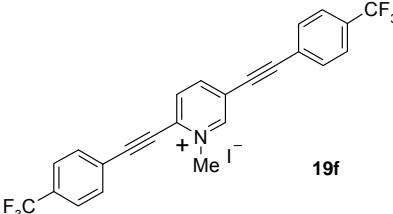

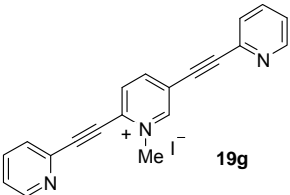
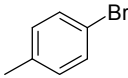
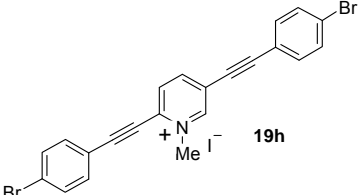
**Tabla 2.24.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 2,5-dibromo-1-metilpiridinio (**1g**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
—TIPS	7 <sup>a,d</sup>	 <b>19a</b>	Monoac.
	24 <sup>a,d</sup>		Desc.
	24 <sup>b,c</sup>		Monoac.
—TMS	24 <sup>b,c</sup>	 <b>19b</b>	Desc.
	1.5 <sup>a,c</sup>	 <b>19c</b>	p.p.
	20 <sup>a,d</sup>		Desc.
	4 <sup>b,c,e</sup>		Monoac.
	18 <sup>b,c</sup>		45
	3 <sup>b,c</sup>	 <b>19d</b>	Desc.

<sup>a</sup> 0.05 M; <sup>b</sup> 0.002 M; <sup>c</sup> 2.4 equiv. de alquino; <sup>d</sup> 4 equiv. de alquino; <sup>e</sup> 8% CuI, 10% Pd  
 Monoac.: monoacoplado, Desc.: descomposición, p.p.: producto de partida

...continuación

**Tabla 2.24.** Reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre 2,5-dibromo-1-metilpiridinio (**1g**)

Alquino (R)	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
	1.5 <sup>b,c</sup>		66
	1.5 <sup>a,d</sup>		Trazas
	4 <sup>a,d</sup> (60°C)		Desc
	24 <sup>b,c</sup>		Desc
	19 <sup>b,c</sup>		31
	6 <sup>b,c</sup>		Desc
	4.5 <sup>b,c</sup>		75

<sup>a</sup> 0.05 M; <sup>b</sup> 0.002 M; <sup>c</sup> 2.4 equiv. de alquino; <sup>d</sup> 4 equiv. de alquino



El estudio realizado sobre el 2,5-dibromopiridinio, muestra que, en general, la reacción de acoplamiento transcurre con rendimientos aceptables con arilalquinos sustituidos en el benceno con grupos electrodonadores, siendo menos eficaz el acoplamiento con arilalquinos con sustituyentes electroattractores y con etinilpiridina.

Con la perspectiva global de este estudio de la reacción de Sonogashira sobre sistemas de azinio, se pueden extraer las conclusiones siguientes:

- En cuanto al tipo de alquino, se observa que la reacción es un método versátil de funcionalización de cationes heteroaromáticos con alquinos de tipo arilo y heteroarilo  $\pi$ -excedente, con ligeras diferencias en los rendimientos, que son debidas fundamentalmente al proceso de purificación del producto, bien como yoduro o como hexafluorofosfato.
- En general, con alquinos aromáticos sustituidos por grupos electrodonadores y con alquinos de heterociclos  $\pi$ -deficientes, los rendimientos son menores y en algunos casos no se obtiene el producto de acoplamiento, bien porque se produce la descomposición del producto o porque se obtienen mezclas complejas que dificultan su aislamiento y purificación.
- En relación a la posición de funcionalización en el catión heteroaromático es un método bastante general de funcionalización del piridinio, quinolinio e isoquinolinio en posición  $\beta$  respecto al heteroátomo. En cambio en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  del piridinio existen mayores limitaciones, al ser posiciones activadas frente a nucleófilos.

- Respecto al tipo de catión heteroaromático, los resultados muestran que la reacción es un método aceptable para la funcionalización de los diferentes cationes de tipo azinio (piridinio, quinolinio e isoquinolinio).

## **2.6. ESTUDIO EXPERIMENTAL DE PROPIEDADES ÓPTICAS LINEALES Y NO LINEALES (ONL)**

Para el estudio comparativo de las propiedades ópticas lineales y no lineales de los cromóforos catiónicos sintetizados, se han seleccionado algunos ejemplos que incluyen en su estructura sales de azinio y de quinolinio. Para cada uno de los diferentes tipos de sistemas preparados, los que tienen mayor interés son los que poseen sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático, pero también se han estudiado cromóforos con sustituyentes electroattractores con la finalidad de realizar un estudio comparativo de la influencia del sustituyente en las propiedades ópticas de los sistemas seleccionados.

### ***2.6.1. Propiedades ópticas de cromóforos basados en sales de arilalquilazínios***

A continuación se detalla el estudio y los resultados de los sistemas de tipo azinio unidos mediante triple enlace a uno o dos anillos aromáticos diversamente funcionalizados (figura 2.31).

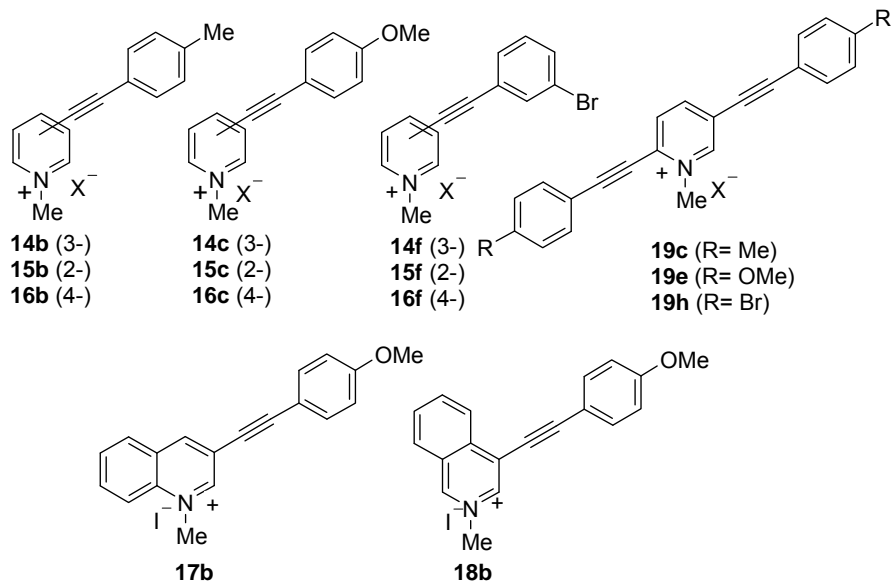
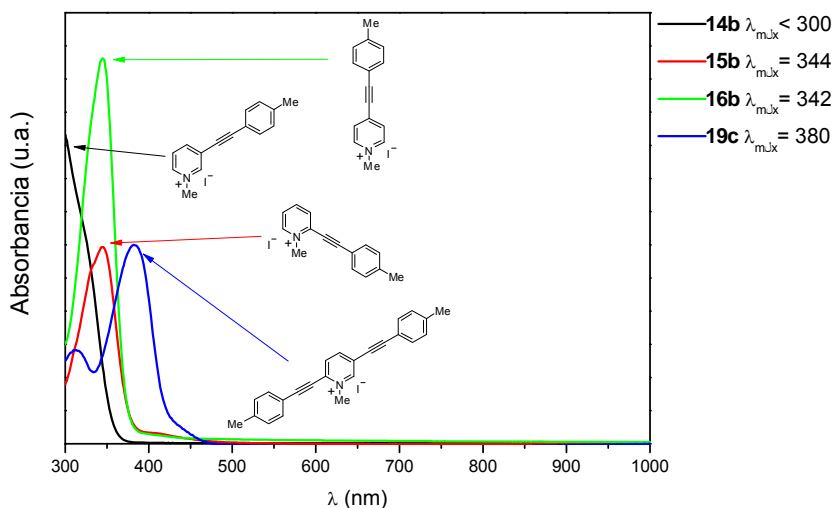


Figura 2.31

### 2.6.1.1. Propiedades ópticas lineales de arilalquilazínios

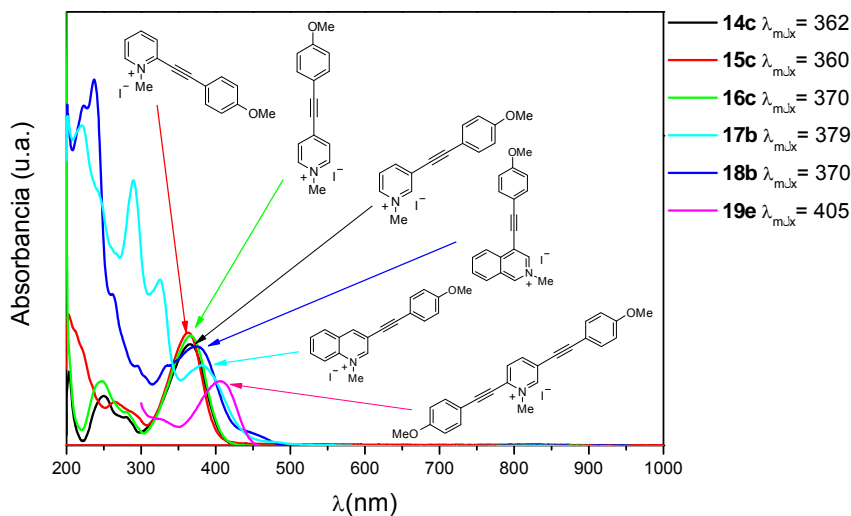
En primer lugar se realizó el estudio de las propiedades lineales de esta serie de moléculas, es decir, para cada una de ellas, se estudió el espectro de absorción UV, el rendimiento cuántico de la fluorescencia y el tiempo de vida media de ésta. Las propiedades de absorción lineal de los compuestos (en metanol), se determinaron con un espectrómetro Perkin-Elmer Lambda 900, en el rango entre 200-1000 nm comprobándose que los compuestos no absorbieran a 400 nm para evitar la absorción de la señal del segundo armónico.

La figura 2.32 muestra el espectro de absorción UV para la serie de cromóforos con grupo metilo (**14b**, **15b**, **16b** y **19c**); la figura 2.33 la serie con el grupo metoxilo (**14c**, **15c**, **16c**, **17b**, **18b** y **19e**) y la figura 2.34 el espectro UV de los compuestos con bromo como sustituyente (**14f**, **15f**, **16f** y **19h**).



**Figura 2.32**

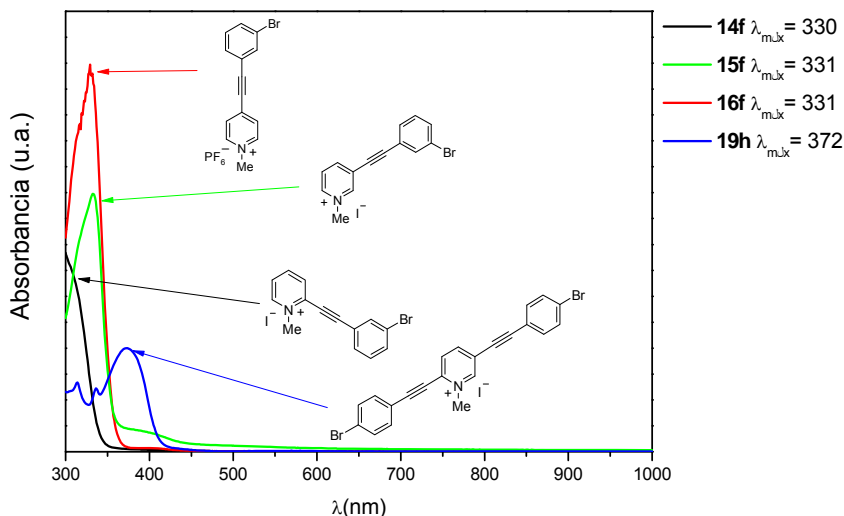
Centrándonos en la banda de absorción de menor energía  $\pi-\pi^*$ , los resultados muestran que la incorporación de un segundo grupo electrodonador a la unidad aceptora del piridinio, contribuye significativamente a extender la deslocalización  $\pi$  desplazándose esta banda hacia el rojo, como se observa en la figuras 2.32, 2.33 y 2.34 para los compuestos **19**. El máximo de esta banda se desplaza hacia el rojo ( $\sim 40$  nm) cuando se comparan los compuestos **14c-16c** y **14b-16b** con **19c-h** debido al incremento de la conjugación.



**Figura 2.33**

Los cromóforos con sustituyentes electrodonadores también contribuyen a la estabilización del sistema. Se ejerce un efecto batocrómico sobre el espectro de absorción con respecto a aquellos que contienen electroattractores. Así, el máximo de la banda de absorción  $\pi$ - $\pi^*$  para compuestos que contienen sustituyentes metoxilo se desplaza a mayores longitudes de onda en aproximadamente 30-40 nm (figura 2.33) con respecto a aquellos compuestos que contienen bromo como sustituyente (figura 2.34).

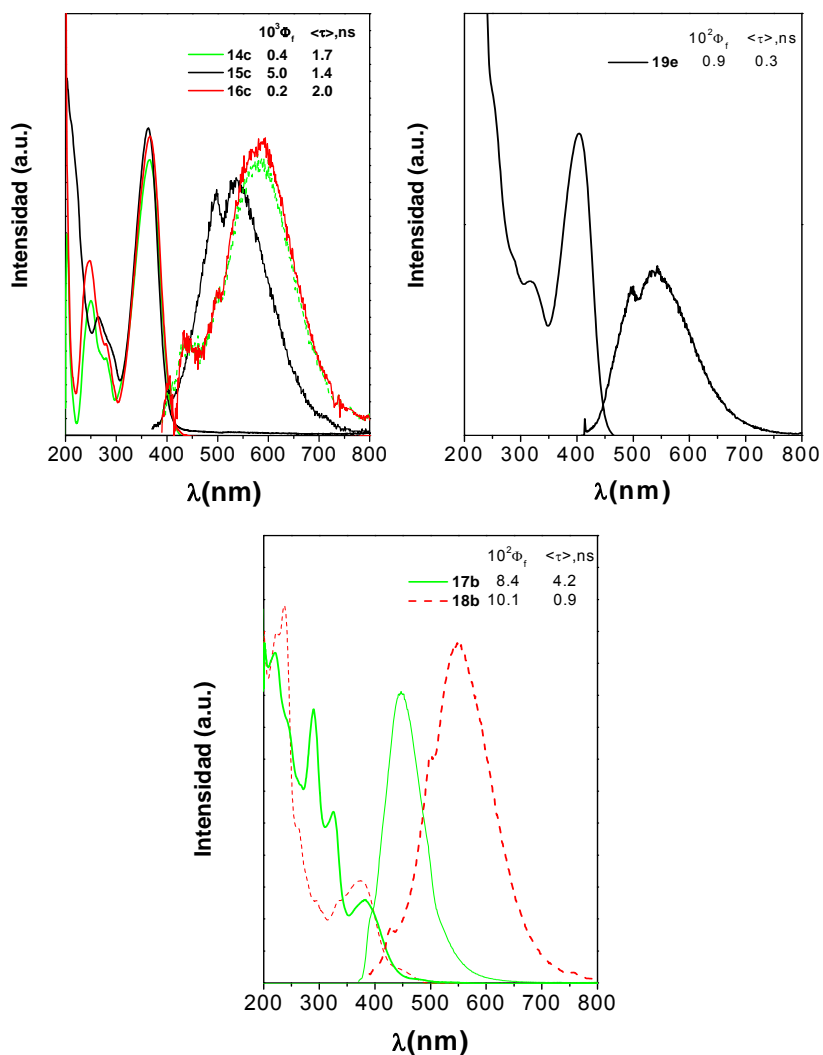
La sustitución del sistema aceptor del piridinio por quinolinio (**17b**) o isoquinolinio (**18b**) (figura 2.33), produce un ligero desplazamiento batocrómico de la banda de absorción de mínima energía.



**Figura 2.34**

Respecto a la influencia de la posición de sustitución del ariletinilo en el piridinio sobre la longitud de onda máxima  $\lambda_{\text{max}}$ , se observa, en general, una mayor estabilización en las posiciones *para* y *orto* con respecto a la *meta*. Este resultado demuestra, como cabía esperar, que estas posiciones deslocalizan mejor la carga, estabilizando el sistema y, por tanto, disminuyendo la energía de la banda de absorción  $\pi$ - $\pi^*$ .

El estudio de la fluorescencia se llevó a cabo en el departamento de Química Física de la Universidad de Alcalá en el grupo de investigación del Dr. Francisco Mendicuti y se realizó para los sistemas sustituidos con el grupo metoxilo. Se puede comprobar que la emisión de fluorescencia para toda la serie (**14-16c** y **19e**) obtenida a través de la excitación a la longitud de onda de la banda  $\pi$ - $\pi^*$  exhibe características similares a la de sus correspondientes espectros de absorción (figura 2.35).



**Figura 2.35.** Espectros de absorción y emisión para los cromóforos con sustituyente metoxilo (en metanol a 25°C).

Los compuestos **14c** y **16c**, muestran emisión a mayores longitudes de onda, con máximos a 537 y 594 nm estabilizando los sistemas, mientras que para **15c**, éste aparece a 497 nm. El espectro de emisión para **17b** y **18b** presentan grandes diferencias, con máximos situados a 447 y 546 nm respectivamente (figura 2.35). El rendimiento cuántico de la fluorescencia ( $\Phi_f$ ) y los perfiles de la disminución de la intensidad de todos los sistemas fueron estudiados en metanol a 25°C, utilizando sulfato de quinina en 0.1M de ácido sulfúrico como referencia. Los datos se recogen en la tabla 2.25.

**Tabla 2.25.** Rendimiento cuántico de la fluorescencia,  $\Phi_f$ , y tiempos de vida media,  $\langle\tau\rangle$ .

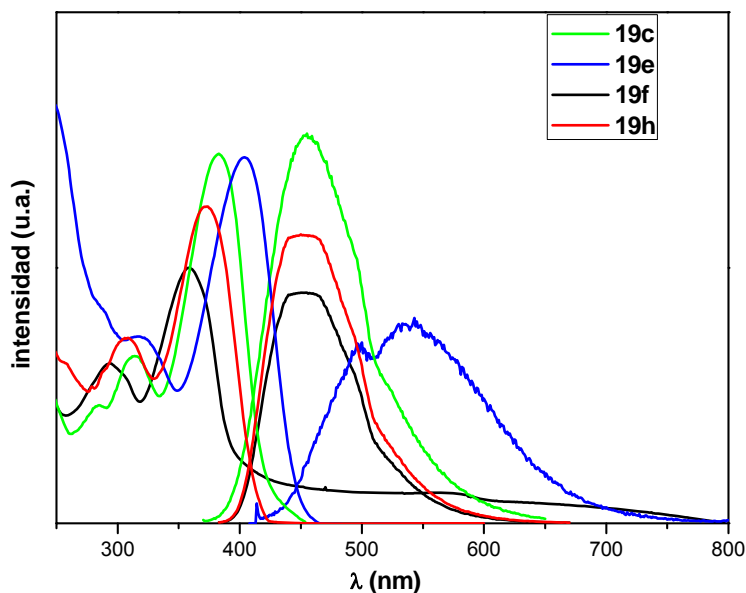
Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\text{exc}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\Phi_f (\times 10^{-3})$	$\langle\tau\rangle$
<b>14c</b>	362	365	537	0.4	1.7
<b>15c</b>	360	358	497	5	1.4
<b>16c</b>	370	370	594	0.2	2.0
<b>17b</b>	379	365	447	84	4.2
<b>18b</b>	370	378	546	101	0.9
<b>19e</b>	405	400	550	9	0.3

Todos los compuestos exhiben  $\Phi_f < 0.1$ . Grupos dadores y/o aceptores fuertes normalmente conllevan a transiciones más eficientes del tipo HOMO-LUMO y por lo tanto la fluorescencia es desactivada en disolventes relativamente polares.<sup>78</sup> Los perfiles de la intensidad de la fluorescencia para todas las muestras fueron ajustados a decaimientos biexponenciales. Esto indica que participan otros procesos más complejos que la simple emisión de radiación, como la transferencia de carga.

<sup>78</sup> Spitler, E. L.; Shirtcliff, L. D.; Haley, M. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 86-96.



Finalmente, se realizó un estudio de la fluorescencia de algunos compuestos de la serie **19**, con la finalidad de hacer una comparación entre los diferentes grupos funcionales en el sistema de piridinio y así, poder evaluar la influencia de éstos en sus propiedades ópticas lineales. La figura 2.36 muestra el espectro de absorción y emisión para estas moléculas, en metanol a 25°C.



**Figura 2.36.** Espectros de absorción y emisión para los cromóforos **19c** (Me), **19e** (OMe), **19f** (CF<sub>3</sub>) y **19h** (Br).

Los sustituyentes que contribuyen a estabilizar el sistema mediante extensión de la conjugación, muestran emisión a mayores longitudes de onda, siendo máxima para **19c** y **19e** (463 y 540nm respectivamente).

En la tabla 2.26 se recogen los valores del rendimiento cuántico de la fluorescencia ( $\Phi_f$ ) y los perfiles de la disminución de la intensidad de

estos sistemas ( $\langle\tau\rangle$ ) en metanol a 25°C, utilizando sulfato de quinina en 0.1M de ácido sulfúrico como referencia.

**Tabla 2.26.** Rendimiento cuántico de la fluorescencia  $\Phi_f$  y tiempos de vida media  $\langle\tau\rangle$ .

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\text{exc}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\Phi_f$ ( $\times 10^2$ )	$\langle\tau\rangle$
<b>19c</b>	380	383	463	21.0	2.7
<b>19e</b>	405	404	540	0.9	0.3
<b>19f</b>	359	350	415	13.1	1.2
<b>19h</b>	372	373	450	9.5	1.4

### 2.6.1.2. Propiedades ONL de arilalquinilazínios

La polarizabilidad no-lineal de segundo orden, o primera hiperpolarizabilidad de los compuestos,  $\beta$ , se determinó mediante Hyper-Rayleigh Scattering (HRS)<sup>19a,79</sup> en el Departamento de Química de la Universidad de Leuven (Bélgica) en el grupo del Prof. Koen Clays y la colaboración del Dr. Javier Pérez-Moreno.

La HRS es la única técnica experimental que puede medir directamente la respuesta no lineal de segundo orden de especies iónicas en disolución. Las medidas de HRS se llevaron a cabo a temperatura ambiente en metanol, utilizando como molécula de referencia el violeta cristal y con una demodulación de alta frecuencia

<sup>19a</sup> Clays, K.; Peersons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980-2983.

<sup>79</sup> a) Clays, K.; Peersons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1992**, *63*, 3285-3289. b) Clays, K.; Wostyn, K.; Binnemans, K.; Persoons, *Rev. Sci. Instrum.* **2001**, *72*, 3215-3220.

de la contribución multifotón de la fluorescencia.<sup>25</sup> En el equipo de medición de HRS la luz incidente a 800 nm se genera por un sistema laser que pulsa a femtosegundos (Spectra Physics, Millennia X + Tsunami). Se utilizó como método de referencia una serie de diferentes concentraciones del cristal violeta en metanol, que se miden cada vez que se caracteriza una serie de concentraciones de la muestra.

A pesar de que el láser fundamental que se utilizó para las medidas es a 800 nm, la señal puede ser aumentada si las estructuras son resonantes en las proximidades de 800 o 400 nm. A la vista de los diagramas de los espectros de absorción lineal en función de la longitud de onda (figuras 2.32-2.34), en principio no se espera un aumento de resonancia debido al haz fundamental ya que no se observan picos de absorción en las proximidades de 800 nm. Sin embargo, es posible algún aumento de resonancia debido a los picos de absorción que se encuentran cercanos a 400 nm. Con el fin de eliminar la dependencia de la frecuencia en las medidas de la primera hiperpolarizabilidad, se utilizó el modelo simple de dos niveles para extrapolar el valor límite fuera de resonancia,  $\beta_{zzz,0}$ .<sup>80</sup> Este es el valor que se obtendría si las medidas no tuvieran aumentos por resonancia, y se calcula a partir de la longitud de onda en la máxima absorción,  $\lambda_{\max}$  (en nm) y del valor de la primera hiperpolarizabilidad a 800 nm.

En la tabla 2.27 se muestran los resultados experimentales para la serie de moléculas sintetizadas. Como información adicional, los valores de los tiempos de vida media de la fluorescencia ( $\tau$ , en nanosegundos) se obtienen a partir del ajuste de demodulación.

---

<sup>25</sup> Olbrechts, G.; Strobbe, R.; Clays, K.; Peersons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1998**, *69*, 2233-2241.

<sup>80</sup> Orr, B. J.; Ward, J. F. *Mol. Phys.* **1971**, *20*, 513-526.

**Tabla 2.27.** Resultados experimentales de ONL para los compuestos 14-16

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\beta_{HRS}$	$\beta_{ZZZ}$	$\beta_{ZZZ,0}$	$\tau$
<b>14c</b>	362	176 ± 7	430 ± 20	61 ± 2	--
<b>15c</b>	360	129 ± 4	312 ± 10	47 ± 2	--
<b>16c</b>	370	210 ± 10	500 ± 30	56 ± 3	--
<b>17b</b>	379	230 ± 20	550 ± 60	44 ± 5	--
<b>18b</b>	370	92 ± 9	220 ± 20	25 ± 2	--
<b>14b</b>	<300	---	---	---	---
<b>15b</b>	344	140 ± 10	350 ± 30	74 ± 7	5.3 ± 1.8
<b>16b</b>	342	55 ± 2	135 ± 5	29 ± 1	3.8 ± 0.6
<b>14f</b>	<300	25 ± 2	60 ± 5	12 ± 2	--
<b>15f</b>	331	40 ± 8	100 ± 20	25 ± 4	--
<b>16f</b>	331	28 ± 2	68 ± 5	18 ± 2	--

$\lambda_{\max}$ : Longitud de onda a la máxima absorción (nm);  $\beta_{HRS}$ : primera hiperpolarizabilidad ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{ZZZ}$ : hiperpolarizabilidad del componente de la diagonal ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{ZZZ,0}$ : primera hiperpolarizabilidad fuera de resonancia ( $10^{-30}$  esu);  $\tau$ : tiempo de vida media de la fluorescencia (ns)

Las medidas por HRS de los compuestos seleccionados, se realizaron a temperatura ambiente utilizando metanol como disolvente y mediante un láser con un haz de longitud de onda de 800 nm (tabla 2.26). Los datos presentados en la tabla 2.26 confirman el potencial de estos pequeños cromóforos cargados con sustituyentes electrodonadores (**16c**, **17b**). En correlación con la tendencia observada en los experimentos de absorción lineal, los valores de la primera hiperpolarizabilidad  $\beta_{HRS}$ , para los compuestos basados en el sistema de piridinio como aceptor son mayores para los que poseen el grupo metoxilo como grupo dador (compuestos **14c**, **15c** y **16c**), siendo el compuesto **16c** el de mayor valor de  $\beta_{HRS}$ .

Respecto a los valores de la componente diagonal de la primera hiperpolarizabilidad libre de resonancia  $\beta_{zzz,0}$ , se puede observar que aunque existen variaciones, en general, los valores están dentro del mismo rango y son moderados teniendo en cuenta que se trata de moléculas de pequeño tamaño.

En general, moléculas con estructuras similares tienen un valor de  $\beta_{zzz,0}$  parecido. Por ejemplo, los compuestos **14c**, **15c** y **16c** con el mismo grupo dador (metoxilo) y que sólo difieren en la posición de éste respecto al anillo del piridinio presentan valores similares. Análogamente, los compuestos **14b**, **15b** y **16b** deberían tener un valor similar de  $\beta_{zzz,0}$ , pero únicamente pudieron medirse **15b** y **16b** (tabla 2.27).

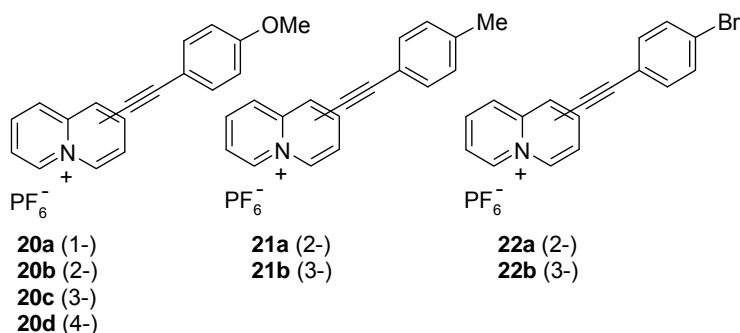
Finalmente, se puede indicar que la contribución multifotón puede sobrevalorar el valor de la primera hiperpolarizabilidad en este tipo de moléculas. Al menos la mitad de las moléculas del grupo tienen fluorescencia multifotón a 400 nm. Sin la técnica de supresión de la fluorescencia, los valores de la primera hiperpolarizabilidad aparecerían ampliamente sobreestimados.

## ***2.6.2. Propiedades ópticas de cromóforos basados en sales de quinolizinio***

### **2.6.2.1. Propiedades ópticas lineales de arilalquilquinolizinos**

El estudio de las propiedades ópticas de los sistemas catiónicos basados en el quinolizinio se inició con la serie de arilalquilquinolizinos con el mismo tipo de sustituyentes que en el

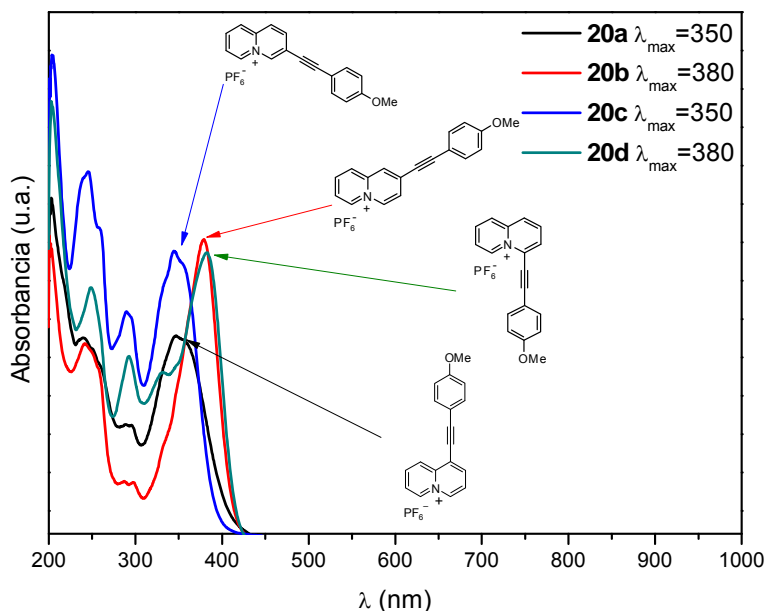
caso de la serie del piridinio (metilo, metoxilo y bromo),<sup>73</sup> con el fin de realizar un análisis comparativo entre ambas unidades aceptoras (azinio vs quinolizinio) (figura 2.37). Análogamente, el estudio de las propiedades lineales de esta serie de moléculas se realizó mediante los espectros de absorción UV.



**Figura 2.37**

La figura 2.38 muestra el espectro de absorción UV para los cationes con el grupo metoxilo (**20a-d**) y la figura 2.39 el espectro de absorción UV de las series con metilo y bromo como sustituyentes (**21a-b** y **22a-b** respectivamente).

<sup>73</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175-4178.

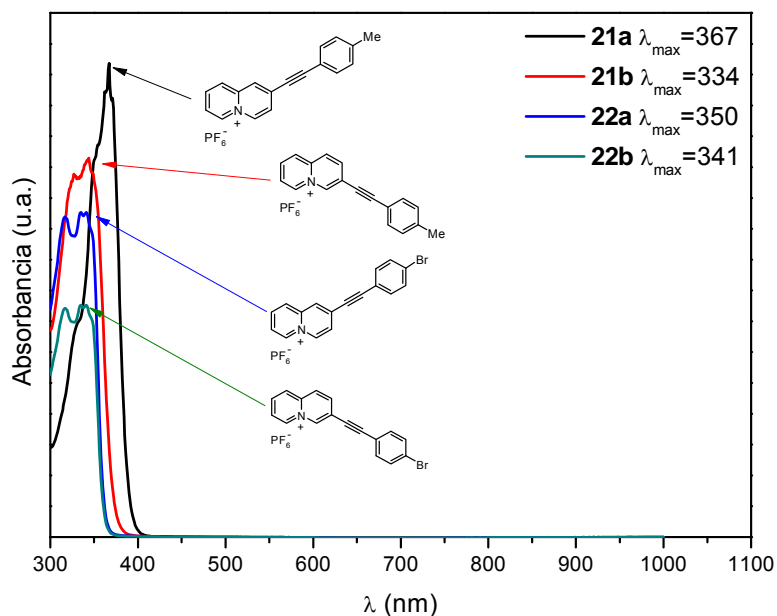


**Figura 2.38**

En el espectro de absorción para las moléculas **20a-d** (figura 2.38) se puede observar un pequeño desplazamiento de la banda de absorción de menor energía  $\pi-\pi^*$  hacia longitudes de onda mayores para los cationes de quinolininio sustituidos en las posiciones C2 (**20b**) y C4 (**20d**), debido a la mayor facilidad de estas posiciones para estabilizar la carga por resonancia (similar a las posiciones C2 y C4 del piridinio).

En el caso de cromóforos que poseen el grupo metilo (**21a-b**) o bromo (**22a-b**) como sustituyente (figura 2.39), las longitudes de onda máxima están ligeramente desplazadas hacia el azul respecto a la serie de moléculas con metoxilo, indicando una menor transferencia de carga debido a la menor capacidad dadora de estos grupos funcionales. Sin embargo, las moléculas sustituidas en posición C2 (**21a** y **22a**)

presentan un ligero desplazamiento batocrómico debido a la mejor estabilidad de esta posición como ya se ha comentado anteriormente.



**Figura 2.39**

### 2.6.2.2. Propiedades ONL de arilalquilquinolizínios

Las medidas de  $\beta_{\text{HRS}}$  llevadas a cabo mediante HRS de esta serie de quinolizínios seleccionados, se realizaron de forma análoga a los sistemas de piridinio (temperatura ambiente, metanol como disolvente y un láser con un haz de longitud de onda de 800 nm). Los resultados experimentales de  $\beta_{\text{HRS}}$ ,  $\beta_{\text{ZZZ}}$ ,  $\beta_{\text{ZZZ},0}$  y  $\tau$  se muestran en la tabla 2.28.



**Tabla 2.28.** Datos experimentales de ONL para las moléculas **20-22**

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\beta_{\text{HRS}}$	$\beta_{\text{ZZZ}}$	$\beta_{\text{ZZZ},0}$	$\tau$
<b>20a</b>	350	122 ± 10	300 ± 20	60 ± 4	--
<b>20b</b>	380	284 ± 14	690 ± 40	152 ± 5	--
<b>20c</b>	350	245 ± 20	600 ± 40	112 ± 6	--
<b>20d</b>	380	202 ± 18	490 ± 40	37 ± 3	8 ± 2
<b>21a</b>	367	380 ± 60	918 ± 140	110 ± 20	6 ± 2
<b>21b</b>	334	74 ± 3	178 ± 7	45 ± 2	2.6 ± 0.2
<b>22a</b>	350	186 ± 28	350 ± 70	86 ± 12	1.5 ± 0.3
<b>22b</b>	341	34 ± 8	80 ± 12	18 ± 2	2.3 ± 0.2

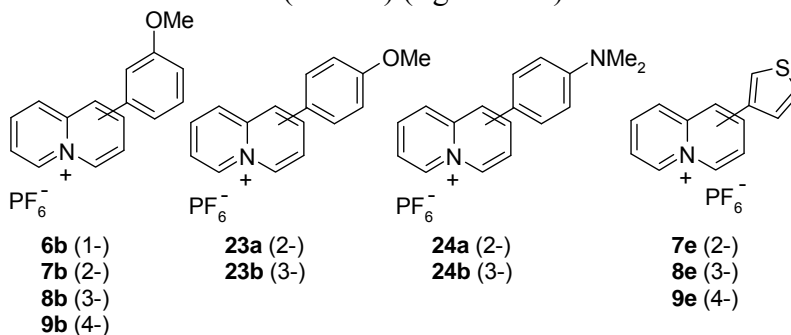
$\lambda_{\max}$ : Longitud de onda a la máxima absorción (nm);  $\beta_{\text{HRS}}$ : primera hiperpolarizabilidad ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ}}$ : hiperpolarizabilidad del componente de la diagonal ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ},0}$ : primera hiperpolarizabilidad fuera de resonancia ( $10^{-30}$  esu);  $\tau$ : tiempo de vida media de la fluorescencia (ns)

Comparando los datos indicados en la tabla 2.28 con los datos obtenidos para la serie de sales de piridinio (tabla 2.27), se observa que el sistema de quinolizinio aumenta la respuesta no lineal del cromóforo. Este hecho también está en concordancia con el desplazamiento observado de la longitud de onda máxima hacia el rojo de los quinolizinos.

Al igual que la tendencia observada en los experimentos de absorción lineal, los valores de  $\beta_{\text{ZZZ},0}$  para los compuestos con el catión de quinolizinio como aceptor, en general, son mayores para los que poseen el grupo metoxilo como grupo dador (compuestos **20a-d**), seguido por el grupo metilo y por último el bromo. Como cabe esperar, los cationes sustituidos en la posición C2 del quinolizinio tienen mejor respuesta no lineal, (**20b**, **21a** y **22a**), donde el valor de la primera hiperpolarizabilidad es mayor que para la posición C3 (**20c**, **21b** y **22b**).

### 2.6.2.3. Propiedades ópticas lineales de arilquinolizínios

El estudio prosiguió con la serie D-A<sup>+</sup> obtenida por acoplamiento de bromoquinolizínios con ariltrifluoroboratos (o ácidos borónicos). En esta serie el estudio se realizó únicamente con aquellos derivados que poseen grupos electrodonadores (OMe y NMe<sub>2</sub>) y con un sustituyente heterocíclico  $\pi$ -excedente (tiofeno) (figura 2.40).



**Figura 2.40**

El espectro de absorción UV para la serie de quinolizínios con el grupo metoxilo en posición *orto* (**6b-9b**) se muestra en la figura 2.41. En la figura 2.42 se incluye el espectro de absorción UV para las series con el sustituyente metoxilo y *N,N*-dimetilamino- en posición *para* (**23a,b** y **24a,b** respectivamente)<sup>10c</sup> y el espectro UV para los sistemas que poseen tiofeno como sustituyente (**7e-9e**) se muestra en la figura 2.43.

<sup>10c</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *J Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7989-7995.

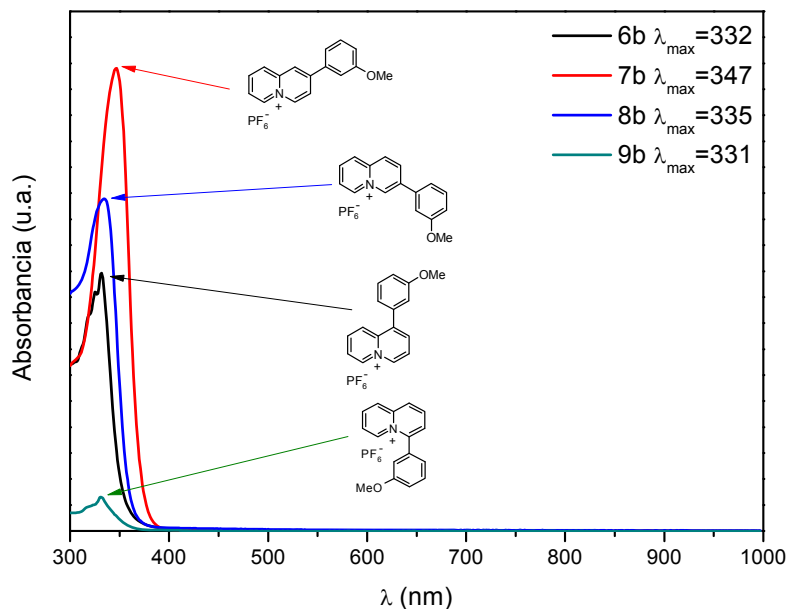
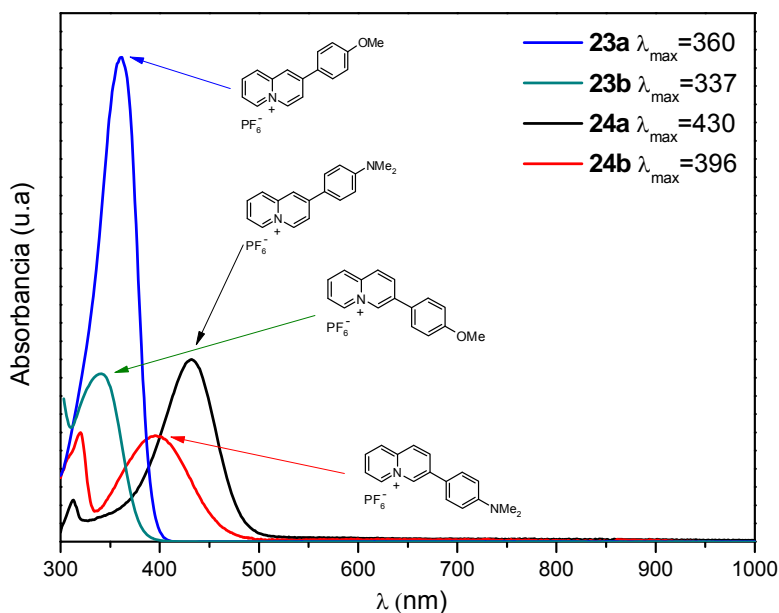


Figura 2.41

En el espectro de absorción para las moléculas **6b-9b** (figura 2.41) se puede observar un pequeño desplazamiento hacia longitudes de onda menores de la banda de absorción de menor energía  $\pi-\pi^*$  en comparación a la serie de quinolinios unidos mediante triple enlace, con lo cual cabría esperar valores de primera hiperpolarizabilidad algo inferiores ya que la transferencia de carga está más dificultada debido a que la posición del grupo metoxilo en *meta* en el anillo bencénico no es la que más favorece a la deslocalización de la carga a través de la molécula como cuando el sustituyente se encuentra en posición *para*.

En cambio, en la figura 2.42, el espectro de absorción UV para los grupos metoxilo en posición *para* (**23a,b**) permite comprobar que las longitudes de onda a la máxima absorción se desplazan

significativamente hacia el rojo. Este efecto es más acusado cuando el sustituyente es NMe<sub>2</sub>, debido a que este grupo es mejor electrodonador que el grupo OMe, con lo cual la transferencia de carga es más efectiva ya que la energía de la transición  $\pi$ - $\pi^*$  es menor.



**Figura 2.42**

En el caso de los quinolinizinos que poseen el heterociclo de tiofeno como sustituyente (**7e-9e**), los valores de longitud de onda a la máxima absorción se encuentran intermedios entre las dos situaciones anteriores (figura 2.43), siendo los quinolinizinos sustituidos en C2 y en C4 (**7e** y **9e**) los que se encuentran algo más desplazados hacia el rojo debido a la facilidad de estas posiciones de realizar la transferencia de carga.

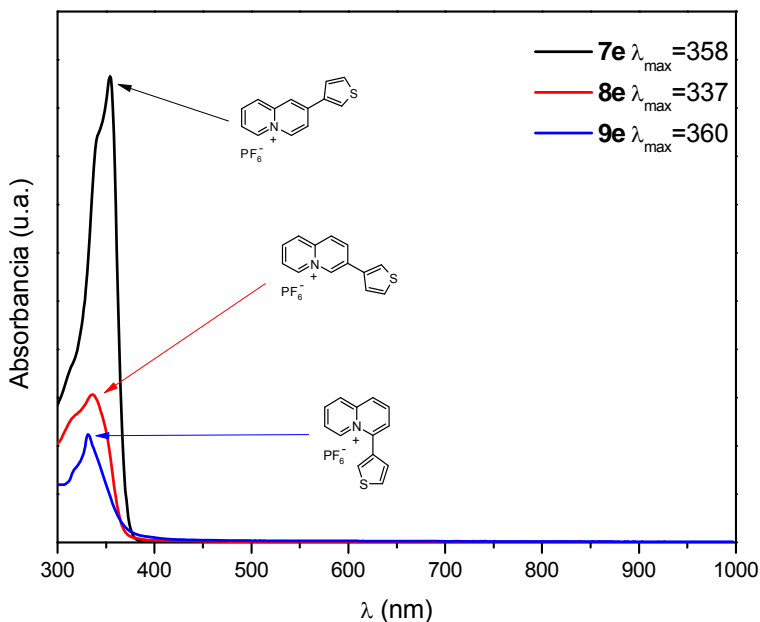


Figura 2.43

#### 2.6.2.4. Propiedades ONL de arilquinolizinos.

Una vez realizado el estudio de la óptica lineal para estas moléculas, se llevó a cabo la medición de  $\beta$  mediante HRS de la misma forma que en los casos anteriores (temperatura ambiente, metanol como disolvente y el mismo láser con un haz de longitud de onda de 800 nm). Los resultados experimentales de  $\beta_{\text{HRS}}$ ,  $\beta_{\text{ZZZ}}$ ,  $\beta_{\text{ZZZ},0}$  y  $\tau$  se recogen en la tabla 2.29.

**Tabla 2.29.** Datos experimentales de ONL para las moléculas **6b-9b**, **7e-9e**, **23** y **24a,b**.

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\beta_{\text{HRS}}$	$\beta_{\text{zzz}}$	$\beta_{\text{zzz},0}$	$\tau$
<b>6b</b>	332	--	--	--	--
<b>7b</b>	347	$30 \pm 7$	$72 \pm 17$	$15 \pm 3$	$4.8 \pm 2.2 \cdot 10^{-8}$
<b>8b</b>	335	--	--	--	--
<b>9b</b>	331	--	--	--	--
<b>23a</b>	360	$500 \pm 50$	$1190 \pm 120$	$180 \pm 20$	$9 \pm 2$
<b>23b</b>	337	$61 \pm 7$	$147 \pm 17$	$35 \pm 4$	$0.45 \pm 0.2 \cdot 10^{-8}$
<b>24a</b>	430	$286 \pm 30$	$450 \pm 70$	$50 \pm 7$	$1.5 \pm 0.3$
<b>24b</b>	396	--	--	--	--
<b>7e</b>	358	$20 \pm 5$	$48 \pm 12$	$8 \pm 2$	$2.00 \pm 0.04$
<b>8e</b>	336	$50 \pm 3$	$121 \pm 72$	$29 \pm 18$	$0.099 \pm 1.7 \cdot 10^{-8}$
<b>9e</b>	331	--	--	--	--

$\lambda_{\max}$ : Longitud de onda a la máxima absorción (nm);  $\beta_{\text{HRS}}$ : primera hiperpolarizabilidad ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{zzz}}$ : hiperpolarizabilidad del componente de la diagonal ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{zzz},0}$ : primera hiperpolarizabilidad fuera de resonancia ( $10^{-30}$  esu);  $\tau$ : tiempo de vida media de la fluorescencia (ns)

Comparando los valores del componente diagonal de la primera hiperpolarizabilidad libre de resonancia  $\beta_{\text{zzz},0}$ , para las diferentes estructuras, se puede observar que para el grupo que posee el metoxilo en posición *meta*- (**6b-9b**), únicamente tuvo respuesta no lineal el quinolizinio sustituido en posición C2 (**7b**). Este resultado puede explicarse por la falta de conjugación del grupo metoxilo en *meta*- como ya se ha comentado anteriormente. Por otra parte, la molécula **23a** es la que mejor respuesta no lineal posee. De los compuestos con grupo NMe<sub>2</sub> solo se pudo caracterizar el compuesto en posición C2 (**24a**), ya que el **24b** tiene su máximo de absorción casi a 400 nm, resultando imposible su caracterización. Para la serie de quinolizinos

sustituidos con tiofeno (**7e-9e**), los resultados de  $\beta_{zzz,0}$ , fueron moderados.

### 2.6.2.5. Propiedades ópticas lineales de arilvinilquinolizínios.

Para finalizar el estudio comparativo del catión quinolizínio como grupo aceptor en sistemas de tipo dador-aceptor, se estudió la serie D- $\pi$ -A<sup>+</sup> donde el grupo aceptor y el grupo dador están unidos mediante un doble enlace. Como grupos dadores se han seleccionado los mismos que en los cromóforos dador-aceptor unidos mediante enlace sencillo [dimetilamino (**11b-13b**), metoxilo (**10c-11c**) y tienilo (**10d-11d**)] (figura 2.44).

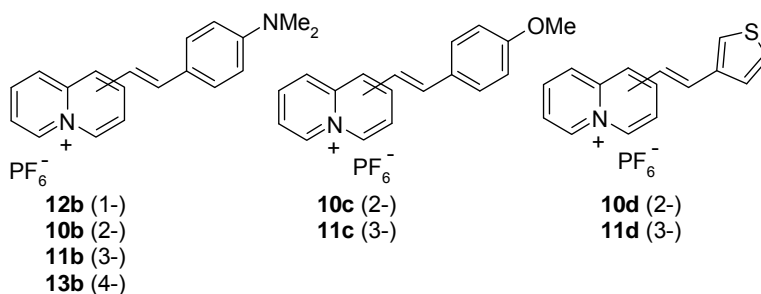
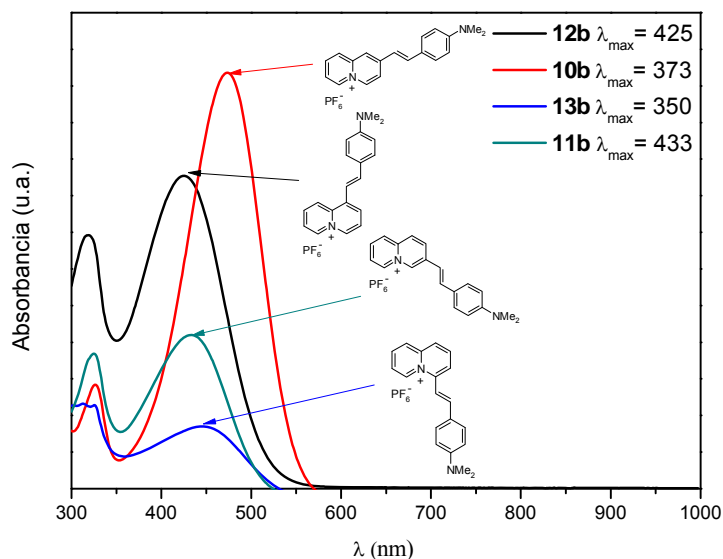


Figura 2.44

La figura 2.45 muestra el espectro de absorción UV para la serie de quinolizínios con el grupo dimetilamino (**10b-13b**) y en la figura 2.46 se incluye el espectro de absorción UV para las series con el grupo metoxilo y tienilo como sustituyentes (**10c-11c** y **10d-11d** respectivamente).



**Figura 2.45**

En el espectro de absorción para las moléculas **10b-13b** (figura 2.45) se pueden observar valores de longitudes de onda a la máxima absorción similares a los correspondientes sistemas de quinolinio sustituidos con el grupo *N,N*-dimetilaminofenilo (**24a-b**, figura 2.42), por lo que la transferencia electrónica debería ser igual de efectiva y, por tanto, obtenerse valores similares de primera hiperpolarizabilidad.

Para las series **10c,d** y **11c,d**, se puede observar el espectro de absorción UV en la figura 2.46. Los sistemas que poseen como sustituyente metoxilo (**10c-11c**), tienen longitudes de onda de máxima absorción mayores que los que poseen el grupo tienilo (**10d-11d**), por lo que poseen menor energía de la transición  $\pi-\pi^*$ . En cuanto a la influencia de la posición sobre los desplazamientos de las  $\lambda_{\text{max}}$ , para los compuestos **10d-11d**, no se aprecia apenas la influencia de la posición



C2 sobre la transferencia de carga, estando alrededor de 330 para ambas moléculas. Sin embargo, con el grupo metoxilo si se puede observar un ligero desplazamiento hacia el rojo para el quinolizinio sustituido en C2 (**10c**) respecto al sustituido en la posición C3 (**11c**).

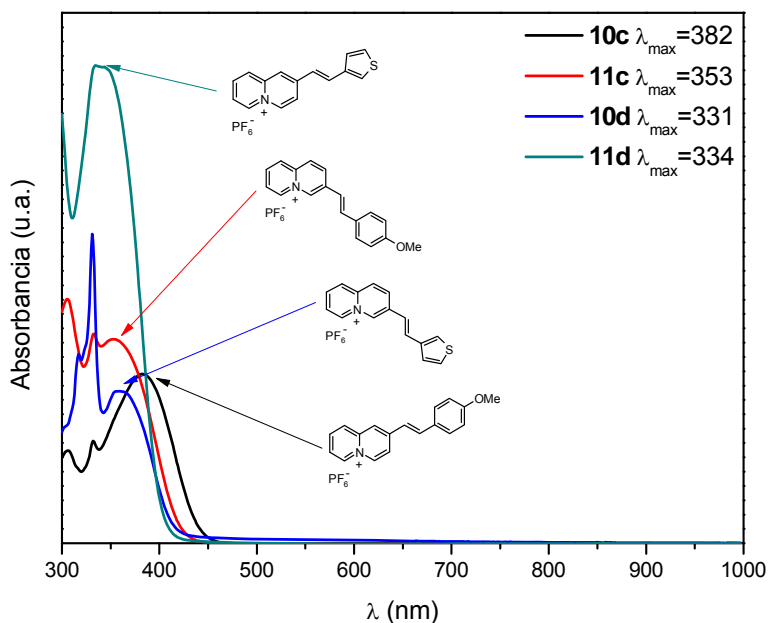


Figura 2.46

### 2.6.2.6. Propiedades ONL de arilvinilquinolizínios.

La medición de las propiedades de óptica no lineal se llevó a cabo mediante HRS de la misma forma que en los casos anteriores (temperatura ambiente, metanol como disolvente y con el mismo láser con un haz de longitud de onda de 800 nm). Los resultados experimentales de  $\beta_{\text{HRS}}$ ,  $\beta_{\text{ZZZ}}$ ,  $\beta_{\text{ZZZ},0}$  y  $\tau$  se muestran en la tabla 2.30.

**Tabla 2.30.** Datos experimentales de ONL para las moléculas **10b-d-11b-d** y **12b-13b**

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\beta_{\text{HRS}}$	$\beta_{\text{ZZZ}}$	$\beta_{\text{ZZZ},0}$	$\tau$
<b>10b</b>	373	199 ± 6	482 ± 51	49 ± 5	NC
<b>11b</b>	433	191 ± 28	462 ± 49	56 ± 6	NC
<b>12b</b>	425	142 ± 7	343 ± 17	31 ± 2	--
<b>13b</b>	350	83 ± 6	202 ± 42	38 ± 8	NC
<b>10c</b>	382	118 ± 17	285 ± 41	19 ± 2	--
<b>11c</b>	353	162 ± 16	391 ± 39	70 ± 7	--
<b>10d</b>	331	132 ± 6	319 ± 14	83 ± 4	7 ± 2
<b>11d</b>	334	75 ± 38	181 ± 92	45 ± 23	2.2 ± 0.4

$\lambda_{\max}$ : Longitud de onda a la máxima absorción (nm);  $\beta_{\text{HRS}}$ : primera hiperpolarizabilidad ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ}}$ : hiperpolarizabilidad del componente de la diagonal ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ},0}$ : primera hiperpolarizabilidad fuera de resonancia ( $10^{-30}$  esu);  $\tau$ : tiempo de vida media de la fluorescencia ( $10^{-10}$  ns); NC: no calculado

En correlación con la tendencia observada en los experimentos de absorción lineal, los valores  $\beta_{\text{ZZZ},0}$  para los sistemas dador-aceptor unidos mediante doble enlace (tabla 2.30), en general, son similares a los correspondientes sistemas unidos mediante enlace sencillo (tabla 2.29), siendo algo superiores para el sustituyente tienilo unido al quinolizinio mediante doble enlace (**10d-11d**) en comparación con el unido por enlace sencillo (**7e-9e**). En cambio ocurre lo contrario cuando el sustituyente es un metoxilo.

Como conclusión general, los datos obtenidos reflejan que los cromóforos que incorporan el sistema de quinolizinio como unidad aceptora generalmente poseen mejores valores para la primera hiperpolarizabilidad cuando se comparan con sus equivalentes basados en azinios. Por otra parte, dichos valores se incrementan cuanto más electrodonador es el sustituyente de la unidad arílica.

## 2.7. ESTUDIO COMPUTACIONAL DE PROPIEDADES ÓPTICAS LINEALES Y NO LINEALES (ONL)

La información obtenida mediante los datos experimentales anteriormente comentados de algunos cromóforos (**14b-18b**, **14c-16c**, **14f-16f** y **20a-d**), se ha complementado con un estudio de cálculos teóricos realizados por el Dr. Obis Castaño y el Dr. José L. Andrés del Departamento de Química Física de la Universidad de Alcalá. Para este estudio computacional, debido al tamaño relativamente grande de los sistemas estudiados, la mayoría de las técnicas *ab initio* quedan fuera del área de aplicabilidad y la Teoría del Funcional de la Densidad Dependiente del Tiempo constituye un método alternativo de coste computacional asequible (TDDFT).

Todos los cálculos teóricos se realizaron con el programa de química teórica Gaussian.<sup>81</sup> Para todos los cromóforos seleccionados, la estructura molecular utilizada para estudiar las propiedades de óptica no lineal (ONL) corresponde a la de mínima energía calculada a nivel HF/6-31G(d). Se ha comprobado que estas estructuras son las de

---

<sup>81</sup> Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

mínima energía por evaluación de la frecuencia del armónico vibracional.

### 2.7.1. Cálculos computacionales de óptica lineal de azinios (14b-18b, 14c-16c y 14f-16f)

Para el primer estado excitado de los cromóforos estudiados, las longitudes de onda calculadas se han comparado con las correspondientes determinadas experimentalmente ( $\lambda_{\text{máx}}$ , en nm). Las longitudes de onda se han estimado mediante dos métodos diferentes: a) el método CIS(D),<sup>82</sup> el cual predice por lo general con exactitud los estados excitados que son principalmente transiciones electrónicas desde el estado fundamental, y b) el método de densidad funcional CAM-B3LYP,<sup>83</sup> desarrollado recientemente para calcular las interacciones de mayor alcance.

En la tabla 2.31 se muestra la longitud de onda observada experimentalmente y la obtenida mediante cálculos teóricos para el primer estado electrónico excitado, observándose que los valores obtenidos mediante CIS(D) están subestimados con respecto a los valores experimentales. Para los sistemas seleccionados, la mayor desviación de los valores experimentales es aproximadamente un 10%.

---

<sup>82</sup> Gordon, M. H.; Rico, R.J.; Oumi, M.; Lee, T. J. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 219, 21-29.

<sup>83</sup> a) Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 393, 51-57. b) Peach, M. J. G.; Helgaker, T.; Salek, P.; Keal, T. W.; Lutnaes, O. B.; Tozer, D. J.; Handy, N. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 558-562. c) Jacquemin, D.; Perpete, E. A.; Scalmani, G.; Frisch, M. J.; Kobayashi, R.; Adamo, C. *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 144105-144116.

**Tabla 2.31.** Longitudes de onda de máxima absorción ( $\lambda_{max}$ , en nm) experimentales y teóricas (CIS(D)/6-31G(d) y CAM-B3LYP/6-31G(d))

	$\lambda_{max}$ exp.	CIS(D)	CAM-B3LYP
<b>14b</b>	<300	289	359
<b>15b</b>	344	311	349
<b>16b</b>	342	336	363
<b>14c</b>	362	325	389
<b>15c</b>	360	342	371
<b>16c</b>	370	374	386
<b>17b</b>	379	377	394
<b>18b</b>	370	343	400
<b>14f</b>	<300	267	355
<b>15f</b>	331	290	352
<b>16f</b>	331	310	367

Los valores calculados para los sistemas **14b** y **14f** son claramente inferiores a 300 nm de acuerdo con los obtenidos experimentalmente. Por otra parte, los valores de las longitudes de onda obtenidas con el método funcional CAM-B3LYP aparecen sobreestimados en torno al 5-10% con respecto al valor experimental. En el caso particular de **14c** los cálculos confirman la existencia de un segundo pico a 339 nm como resultado de una transición HOMO-LUMO+1. Con esta excepción todos los compuestos estudiados tienen una clara transición HOMO-LUMO, dando lugar a una eficiente transferencia de carga D-A<sup>+</sup>. En el caso particular de **17b** el valor obtenido de  $\lambda$  está de acuerdo con el

resultado teórico obtenido mediante el método CIS(D). Por otra parte, el valor teórico de 394 nm utilizando el método funcional CAM-B3LYP proviene de una transición HOMO-LUMO+1.

### 2.7.2. Cálculos computacionales ONL de azinios (14b-18b, 14c-16c y 14f-16f)

La estimación teórica de la generación del segundo armónico (SHG) de la hiperpolarizabilidad  $\beta(-2\omega; \omega, \omega)$  se comparó con el determinado experimentalmente por Hyper-Rayleigh Scattering (HRS) para sistemas catiónicos ( $\beta_{HRS}$ ). Las hiperpolarizabilidades resonantes o dependientes de la frecuencia obtenidas a nivel MP2/6-31G incluye el efecto de correlación electrónica en esta propiedad NLO  $\beta_{MP2}(-2\omega; \omega, \omega)$ , que ha sido estimada para la  $\beta$  resonante o dinámica ( $\beta(-2\omega; \omega, \omega)$ ) a nivel HF/6-31G(d) y para la  $\beta$  estática o fuera de resonancia ( $\beta(0; 0, 0)$ ) a nivel HF/6-31G(d) y MP2/6-31G(d),<sup>84</sup> siguiendo el esquema de aproximación multiplicativa donde la frecuencia de dispersión se estima similar para estos dos niveles de teoría.

$$\beta_{MP2}(-2\omega; \omega, \omega) \approx \beta_{HF}(-2\omega; \omega, \omega) \frac{\beta_{MP2}(0; 0, 0)}{\beta_{HF}(0; 0, 0)} \quad (\text{ecuación 2.11})$$

La polarizabilidad de segundo orden o primera hiperpolarizabilidad  $\beta$ , se calcula como la segunda derivada del momento dipolar con respecto al campo eléctrico. Al nivel de Hartree-Fock (HF), estas derivadas del dipolo se calculan analíticamente resolviendo las correspondientes ecuaciones CPHF (Coupled Perturbated Hartree-Fock).

<sup>84</sup> a) Rice, J.; Handy, N. C. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *43*, 91-118. b) Sekino, H.; Bartlett, R. J. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *234*, 87-93. c) Jacquemin, D.; Champagne, B.; Hatting, C. *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, *319*, 327-334.

Por otro lado, cuando el efecto de correlación electrónica se realiza a través del método MP2, estas derivadas del dipolo se obtienen numéricamente. Las hiperpolarizabilidades calculadas se obtienen en el eje molecular  $\beta_{ijk}$  y a continuación, se transforman a los ejes del laboratorio  $\beta_{XYZ}$  aplicando las ecuaciones publicadas por el grupo de Civin *et al.* (ecuaciones 2.12-2.15).<sup>85</sup>

$$\rho = \frac{\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle}{\langle \beta_{XZZ}^2 \rangle} \quad (\text{ecuación 2.12})$$

$$\beta_{HRS} = \sqrt{\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle + \langle \beta_{XZZ}^2 \rangle} \quad (\text{ecuación 2.13})$$

$$\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle = \frac{1}{7} \sum_i^{xyz} \beta_{iii}^2 + \frac{6}{35} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{iii} \beta_{ijj} + \frac{9}{35} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{ijj}^2 + \frac{6}{35} \sum_{ijk, \text{cíclico}}^{xyz} \beta_{ijj} \beta_{jkk} + \frac{12}{35} \beta_{ijk}^2$$

(ecuación 2.14)

$$\langle \beta_{XZZ}^2 \rangle = \frac{1}{35} \sum_i^{xyz} \beta_{iii}^2 - \frac{2}{105} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{iii} \beta_{ijj} + \frac{11}{105} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{ijj}^2 - \frac{2}{105} \sum_{ijk, \text{cíclico}}^{xyz} \beta_{ijj} \beta_{jkk} + \frac{8}{35} \beta_{ijk}^2$$

(ecuación 2.15)

---

<sup>85</sup> Civin, S. J.; Rauch, J. E.; Decius, J. C. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 4083-4095.

**Tabla 2.32.** Datos de  $\beta_{HRS}$  experimentales y calculados mediante MP2/6-31G(d) a 800 nm y dispersión  $\rho$  a 400 nm. ( $\beta_{HRS}$  en  $10^{-30}$  esu).

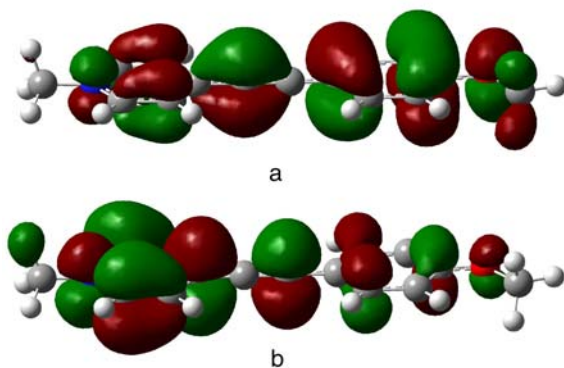
Compuesto	$\beta_{HRS}$		$\rho$
	<i>Exp</i>	800 nm	400 nm
<b>14b</b>	-	53	2.5
<b>15b</b>	140	77	4.2
<b>16b</b>	55	139	3.8
<b>14c</b>	176	88	4.4
<b>15c</b>	129	130	2.9
<b>16c</b>	210	234	2.5
<b>17b</b>	230	108	2.4
<b>18b</b>	92	102	2.5
<b>14f</b>	25	34	5.3
<b>15f</b>	40	48	2.4
<b>16f</b>	28	85	3.6

En la tabla 2.32 se representan dos tipos diferentes de datos: hiperpolarizabilidades HRS ( $\beta$ ) y dispersión ( $\rho$ ). La dispersión tiene un valor de 5 en el límite para moléculas puramente lineales, como puede observarse de las expresiones de *Civin y col.* y es sensible a las diferentes contribuciones de los componentes *non-zero* del tensor  $\beta$  y además de la simetría de la dispersión. Los valores calculados de dispersión  $\rho$  a 800 nm para los compuestos estudiados seleccionados están comprendidos entre 4.8 y 5.3 como debería ser para estos sistemas lineales. Por otro lado, a 400 nm los valores calculados de



dispersión parecen ser bastante diferentes. Estos cambios pueden ser debidos a la resonancia entre la frecuencia óptica y la longitud de onda a la máxima absorción,  $\lambda_{\text{max}}$ , a cambios inducidos en la nube electrónica debidos a la frecuencia óptica o a ambos y probablemente podrían explicar las diferencias entre las hiperpolarizabilidades HRS calculadas y observadas.

En las series estudiadas de cromóforos incorporando piridinio se observa que el sustituyente metoxilo en posición *para* del anillo bencénico **16c** es el que presenta mejor respuesta no lineal, lo cual se ha comprobado mediante la teoría computacional. La representación de orbitales moleculares se muestra en la figura 2.47.



**Figura 2.47.** HOMO (a) y LUMO (b) de **16c**.

La figura 2.47 muestra para el compuesto **16c**, como el HOMO está localizado principalmente en el grupo arilo y el LUMO sobre el sistema de piridinio. La diferente localización de estos orbitales indica el carácter de transferencia de carga de la transición HOMO-LUMO y muestran la superposición HOMO-LUMO necesaria para obtener buenas respuestas ONL.<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Kanis, D. R.; Ratner, M. A., Marks, T. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195-242

### 2.7.3. Cálculos computacionales de óptica lineal y no lineal de 20a-d

El mismo estudio teórico se realizó con los cromóforos de arilalquilquinolizino que incorporan como unidad aceptora un grupo metoxilo en *para* unido al catión a través de un triple enlace **20a-d**.

**Tabla 2.33.** Longitudes de onda de máxima absorción ( $\lambda_{max}$  en nm) determinadas experimentalmente y calculadas teóricamente a nivel teórico CIS(D)/6-31G(d)

Compuesto	$\lambda_{max}$ exp.	CIS(D)
<b>20a</b>	350	312
<b>20b</b>	380	364
<b>20c</b>	350	324
<b>20d</b>	380	335

Al igual que ocurre para la serie de piridinos seleccionados, al comparar la longitud de onda obtenida experimentalmente y la determinada mediante cálculos teóricos para el primer estado electrónico excitado (tabla 2.33), se observa que los valores obtenidos mediante CIS(D) están subestimados con respecto a los valores experimentales en aproximadamente un 10% pero la tendencia de los valores se mantiene.

**Tabla 2.34.** Datos de  $\beta_{\text{HRS}}$  experimentales y calculados mediante MP2/6-31G(d) a 800 nm

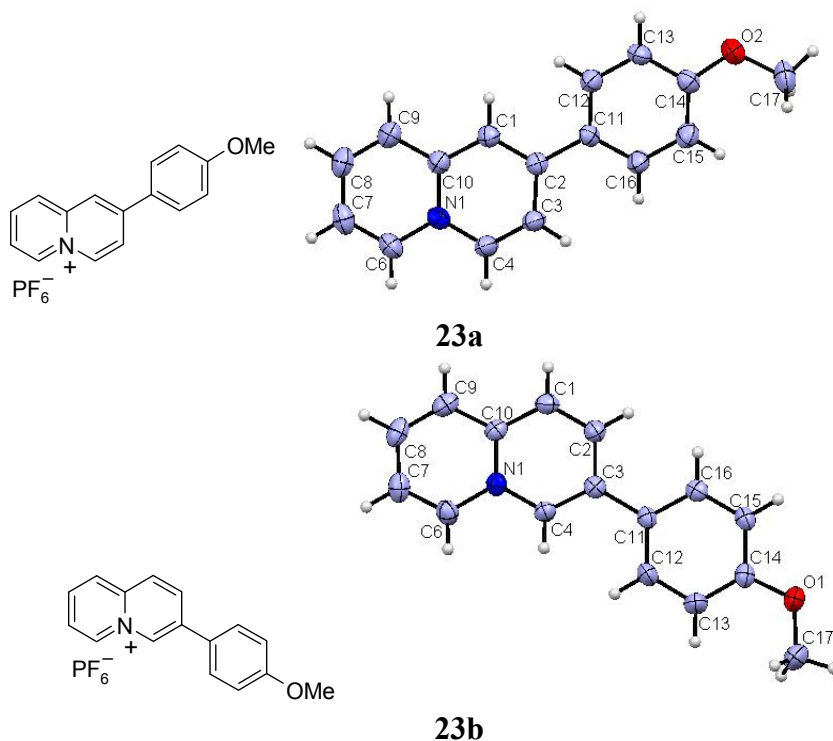
Compuesto	$\lambda_{\text{max}}$	$\beta_{\text{HRS}}^{\text{exp}}$	$\beta_{\text{HRS}}^{\text{cal}}$	$\beta_{\text{ZZZ},0}^{\text{exp}}$	$\beta_{\text{ZZZ},0}^{\text{cal}}$
<b>20a</b>	350	122 ± 10	83	60 ± 4	79
<b>20b</b>	380	284 ± 14	256	52 ± 5	187
<b>20c</b>	350	245 ± 20	131	112 ± 6	126
<b>20d</b>	380	202 ± 18	115	37 ± 3	96

Comparando los valores teóricos con los experimentales (tabla 2.34) para la serie de quinolizinio seleccionada **20a-d** (con metoxilo en *para* como sustituyente) se observa que existe una buena correlación entre ambos, demostrando así que el isómero C2 del quinolizinio es el que posee mejor respuesta no lineal con un mejor valor de  $\beta_{\text{HRS}}$ .

## 2.8. DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE LOS COMPUESTOS **23a** Y **23b**.

Se ha llevado a cabo un estudio de Rayos X de los cromóforos **23a** y **23b**, realizado por la Dra. Pilar Gómez Sal del departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá.

Las estructuras de ambos compuestos aparecen representadas en la figura 2.48.



**Figura 2.48.** Estructuras de rayos-X de los cationes **23a** y **23b**

En la tabla 2.34 se muestran algunas longitudes de enlace donde se puede destacar que la distancia C(2)-C(11) en **23a** es de 1.485(5) y C(3)-C(11) en **23b** 1.481(4) Å. Ligeramente más cortas al correspondiente valor medio de un enlace C-C (1.54(3) Å),<sup>86</sup> indicando que existe conjugación  $\pi$  entre el sistema dador y el quinolinio.

<sup>86</sup> Wilberg N.; Holeman, A. F.; Wiberg, E. Holleman-Wiberg: Inorganic Chemistry. Eds. Walter de Gruyter GmbH & Co. Berlin, 2001; 1757-1759.

**Tabla 2.34.** Longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para las moléculas **23a** y **23b**.

<b>23a</b>		<b>23b</b>	
N(1)-C(10)	1.375(5)	N(1)-C(10)	1.377(4)
N(1)-C(4)	1.375(5)	N(1)-C(4)	1.382(4)
N(1)-C(6)	1.383(5)	N(1)-C(6)	1.389(4)
O(2)-C(14)	1.359(4)	O(1)-C(14)	1.358(4)
O(2)-C(17)	1.430(5)	O(1)-C(17)	1.428(4)
C(2)-C(1)	1.374(5)	C(2)-C(1)	1.355(5)
C(2)-C(3)	1.407(5)	C(2)-C(3)	1.420(4)
C(2)-C(11)	1.485(5)	C(3)-C(11)	1.481(4)
C(11)-C(16)	1.382(5)	C(11)-C(16)	1.390(4)
C(11)-C(12)	1.400(5)	C(11)-C(12)	1.389(5)
C(1)-C(10)	1.405(5)	C(1)-C(10)	1.402(5)
C(14)-C(15)	1.369(5)	C(14)-C(15)	1.390(5)
C(14)-C(13)	1.384(5)	C(14)-C(13)	1.386(5)
C(16)-C(15)	1.392(5)	C(16)-C(15)	1.376(5)
C(10)-C(9)	1.403(5)	C(10)-C(9)	1.406(5)
C(6)-C(7)	1.346(5)	C(6)-C(7)	1.346(5)
C(13)-C(12)	1.371(5)	C(13)-C(12)	1.388(5)
C(3)-C(4)	1.344(5)	C(3)-C(4)	1.365(4)
C(7)-C(8)	1.396(6)	C(7)-C(8)	1.403(5)

En los compuestos **23a** y **23b** se observa que el grupo arilo es prácticamente coplanar con el sistema de quinolizinio, con ángulos entre los planos de las unidades dadoras y receptoras de 11.87 (15) y 13.91 (11) respectivamente. La práctica coplanaridad del cromóforo corrobora la deslocalización y transferencia de carga entre el arilo y el

quinolininio que justifican los elevados valores de hiperpolarizabilidad tal y como predice el modelo de dos niveles.<sup>87,26</sup>

Comparando los valores del ángulo diedro entre el grupo metoxilo y el fenilo para ambas moléculas, se observa para **23a**, que el ángulo entre C(15)-C(14)-O(2)-C(17) es 1.5° y para **23b** C(13)-C(14)-O(1)-C(17) es de 6°. Esta diferencia probablemente indica que la planaridad de **23a** al ser algo mayor, favorece una mejor transferencia de carga ( $\beta_{HRS} = 500 \pm 50 \cdot 10^{-30}$  esu para **23a** y  $\beta_{HRS} = 61 \pm 7 \cdot 10^{-30}$  esu para **23b**).

Respecto a la disposición de las moléculas en la celdilla unidad para **23a** (figura 2.49), se muestra como existe una ligera interacción intermolecular correspondiente a la distancia entre O(2)-H(13)-C(13). Distancia O(2)-C(13) de 3.456(1) (Å) y ángulo O(2)-H(13)-C(13) de 170.3 (1)°

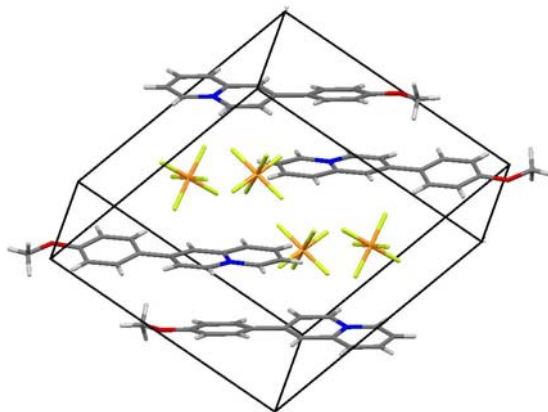
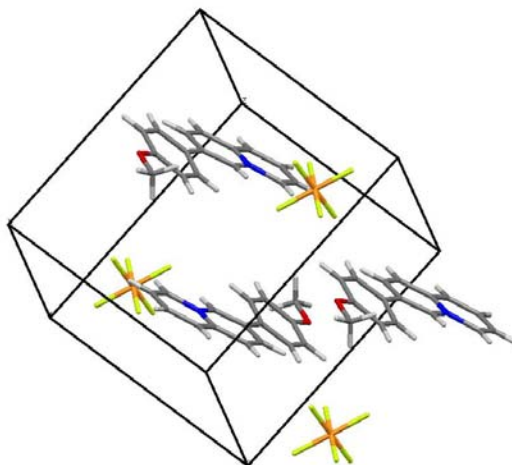


Figura 2.49

<sup>87</sup> Carella, A.; Centrore, R.; Fort, A.; Peluso, A.; Sirigu, A.; Tuzi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2620-2626.

<sup>26</sup> Oudar, J. L.; Chemla, D. S. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2664-2668.

En el caso de **23b** la interacción más corta se encuentra entre O(1)-H(2)-C(2) con un valor de 3.319(2) Å y ángulo de 106.1 (1)°, además existe otra interacción entre O(1)-H(14)-C(14) de 3.429(4) Å y ángulo de 170.29(1)°, correspondientes a ligeras interacciones entre moléculas de celdillas contiguas. (Figura 2.50).



**Figura 2.50**

Del estudio de los valores de ONL de las moléculas seleccionadas se pueden obtener las siguientes conclusiones:

- Los cationes heteroaromáticos de tipo azinio y quinolizinio producen buenas respuestas de ONL para ser moléculas de pequeño tamaño.
- En general, para el catión de piridinio, la sustitución en el C4 produce mejor respuesta ONL y en el caso del catión quinolizinio en la posición C2.

- Los sustituyentes más electrodonadores favorecen la transferencia de carga en el sistema Dador-Aceptor.
- Respecto al grupo aceptor, se ha observado que el quinolizinio es mejor unidad aceptor al incrementar el valor de  $\beta$  para igual sustitución que en otros cationes.



### 3.1. ASPECTOS GENERALES

En los últimos años se ha generado un creciente interés en los macrociclos de tipo aril-etinil de estructura rígida debido a su papel como subunidades (*building-blocks*) de estructuras supramoleculares que generan arquitecturas moleculares con interacciones de tipo  $\pi$  en solución, sólidos nanoporosos no colapsables y fases fluidas de ordenación tubular.<sup>12</sup>

Los macrociclos de estructura rígida generalmente tienen una unidad repetitiva regularmente con algunos grados de libertad conformacional. Su esqueleto rígido da lugar a grandes superficies moleculares que se organizan ordenadamente siendo el grupo etinil una subunidad fundamental como consecuencia de la posibilidad que ofrece para obtener conjugación extendida, geometría lineal simple y de su amplia accesibilidad a través de diferentes métodos sintéticos.<sup>12</sup>

Los macrociclos de estructura rígida tienen un interior y un exterior con sitios específicos que pueden ser sustituidos por diferentes grupos funcionales. Todas estas propiedades hacen de los macrociclos de tipo arileno-etinileno (AEMs, *arylene-ethynylene macrocycles*) estructuras básicas de gran interés para materiales orgánicos.

La síntesis de estos macrociclos se ha beneficiado enormemente de los progresos en el área de las reacciones de acoplamiento  $sp-sp^2$  catalizadas por paladio, como la reacción de Heck,<sup>13</sup> la reacción de acoplamiento de Sonogashira,<sup>14a,b</sup> el acoplamiento de Negishi,<sup>15</sup> la

---

<sup>12</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416 – 4439.

<sup>13</sup> Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.

<sup>14a,b</sup> (a) Sonogashira, K., Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; (b) Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.

reacción de homoacoplamiento de Glaser,<sup>88</sup> así como el acoplamiento de Castro-Stephens.<sup>17</sup>

Estas reacciones de acoplamiento tienen una gran tolerancia para grupos funcionales, por lo general dan rendimientos altos en los distintos pasos y los precursores necesarios se pueden obtener fácilmente. Recientemente, con el rápido progreso y el interés creciente en la metátesis de alquinos, este tipo de construcción de enlaces C-C también ha sido aplicado a la síntesis de estructuras moleculares que contienen grupos etinilo.<sup>89</sup>

Las estrategias más comunes que se han utilizado en síntesis de macrociclos son procesos controlados cinéticamente y se pueden clasificar en cuatro tipos principales<sup>12</sup> (figura 3.1): a) ciclooligomerización; b) cierre de anillo intramolecular de oligómeros  $\alpha,\omega$ -difuncionalizados, c) acoplamiento intermolecular entre dos o más fragmentos oligoméricos seguido por ciclación unimolecular, d) ciclación dirigida de dos o más fragmentos. Cuando el enfoque ciclooligomerización (estrategia a) involucra reacciones irreversibles (por ejemplo reacciones de acoplamiento), el problema de los

---

<sup>15</sup> a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684; (b) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, Jr. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360; (c) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

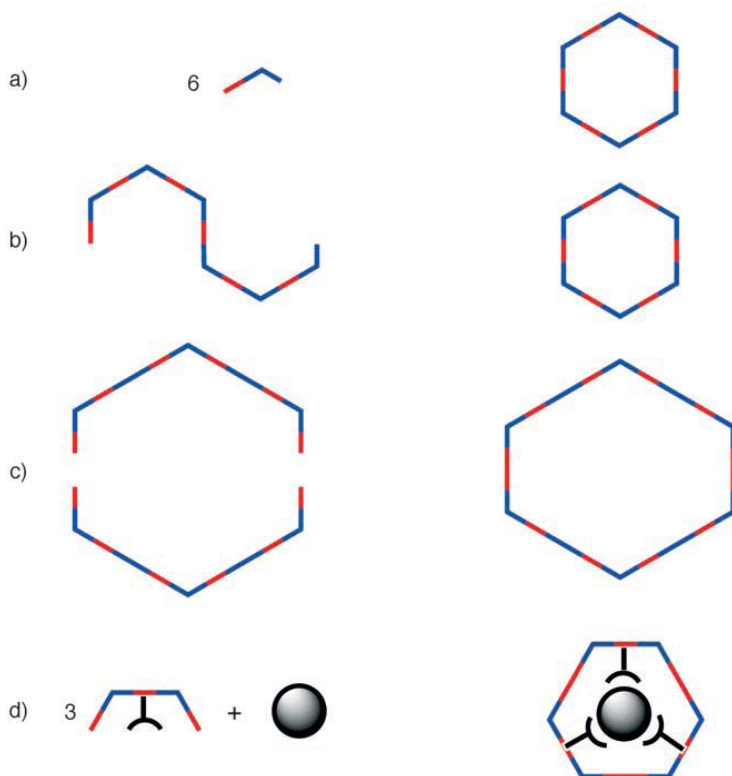
<sup>88</sup> a) G. Eglinton, A. R. Galbraith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 889-896; b) O. M. Behr, G. Eglinton, A. R. Galbraith, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3614-3625; c) D. OHKrongly, S. R. Denmeade, M. Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5544-5545.

<sup>17</sup> Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

<sup>89</sup> a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320; b) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740-4782; c) R. R. Schrock, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145-180; d) A. Fürstner in *Handbook of Metathesis*, Vol. 2 (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, 2003, chap. 2.12; e) U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 998-1010.

<sup>12</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416-4439

productos secundarios disminuye significativamente el rendimiento. Las estrategias b y c son las más comúnmente utilizadas en la síntesis de macrociclos mediante reacciones de acoplamiento.



**Figura 3.1.** a) *ciclooligomerización*; b) *cierre de anillo intramolecular*, c) *acoplamiento intermolecular seguido por ciclación unimolecular*, d) *ciclación dirigida*.

Por otra parte, en el contexto de la síntesis de macrociclos, se ha desarrollado una química covalente dinámica (DCC) que en química supramolecular se refiere a reacciones reversibles llevadas a cabo en

condiciones de equilibrio. La reversibilidad ofrece la posibilidad de evitar los "defectos" químicos que ocurren en procesos controlados cinéticamente como la ciclooligomerización. Por otra parte, la química covalente dinámica ha sido aplicada con éxito en la preparación de macrociclos con rendimientos altos. Para cualquier proceso controlado termodinámicamente, el éxito de generar una única especie entre una multitud de productos posibles depende de las energías libres relativas de todas las especies involucradas. En los casos en que existe una gran diferencia de energía entre el macrociclo objetivo y otros posibles productos macrocíclicos, la DCC es capaz de generar el producto deseado con altos rendimientos, incluso cuando la cinética inicialmente favorece la formación de productos no deseados.<sup>12</sup>

Para los sistemas construidos a partir de infraestructuras conformacionalmente flexibles, domina la entropía y, por lo general, predomina el macrociclo de menor tamaño (monómero o dímero cíclico). Dentro de los AEMs, los macrociclos pequeños como monómeros o dímeros cíclicos son a menudo los más desfavorecidos a causa de la gran tensión angular, lo que abre una interesante posibilidad de generar anillos de gran tamaño en virtud del control termodinámico.

---

<sup>12</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416 – 4439

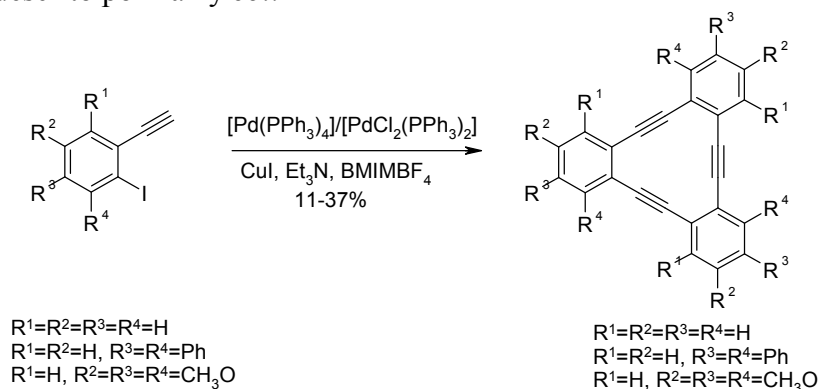
## 3.2. CONTROL CINÉTICO

### 3.2.1. Ciclooligomerización

#### 3.2.1.1. Ciclación de monómeros de tipo AB o AA.

Se pueden considerar dos tipos de monómeros dependiendo de si la reacción de oligomerización es de acoplamiento cruzado o de homoacoplamiento. Un monómero difuncionalizado AB (donde la misma molécula posee dos grupos funcionales distintos A y B donde A solo reacciona con B) es representativo de ciclooligomerización de acoplamiento cruzado, mientras que un monómero difuncionalizado de tipo AA (dos grupos funcionales idénticos A en la misma molécula y A reacciona con A) es representativo de ciclooligomerización por homoacoplamiento.

Un ejemplo de esta estrategia de ciclooligomerización en un paso es el descrito por Pan y *col.*<sup>90</sup>

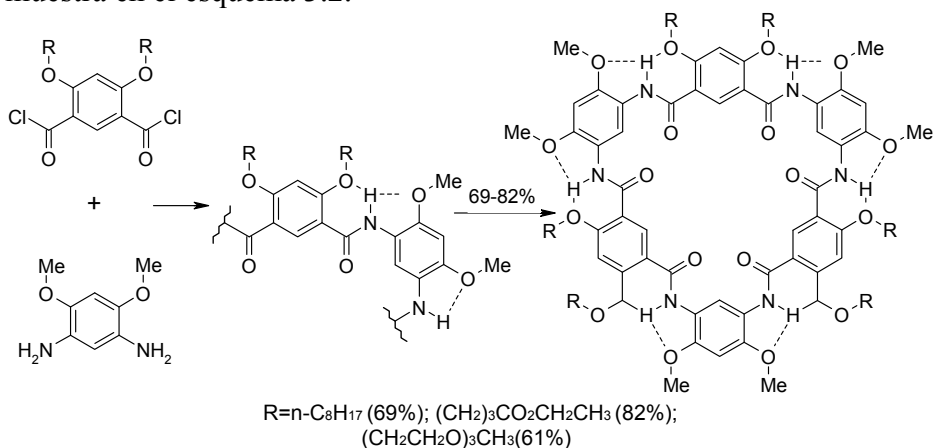


**Esquema 3.1**

<sup>90</sup> Zhang, Y.; Wang, W.; Miao, Q.; She, X.; Pan, X., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3285-3287.

### 3.2.1.2. Ciclación de monómeros de tipo A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>

En este tipo de ciclooligomerización reaccionan dos tipos de monómeros diferentes entre sí, el A<sub>2</sub> y el B<sub>2</sub> que dan lugar a la formación de ciclohexámeros. Una vez formado en el medio de reacción el hexámero lineal, este cicla y no se forma ninguna otra especie cíclica en el medio de reacción. Un interesante ejemplo se muestra en el esquema 3.2.<sup>91</sup>



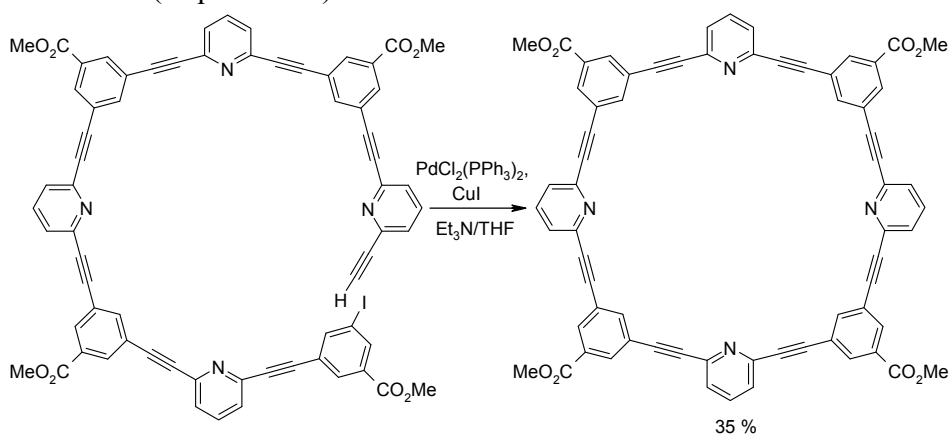
**Esquema 3.2**

La ventaja de este procedimiento de ciclooligomerización es que el macrociclo objetivo es generado en un paso y los materiales de partida son fácilmente accesibles. El rendimiento de este método es bajo debido a la formación de una gran variedad de oligómeros y polímeros de diferente longitud de cadena, que complican la purificación del macrociclo.

<sup>91</sup>Yuan, L.; Feng, W.; Yamato, K.; Sanford, A. R.; Xu, D.; Guo, H.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11120-11121.

### 3.2.2. Cierre de anillo intramolecular de oligómeros difuncionalizados

En esta estrategia la formación del macrociclo se realiza paso a paso a partir de oligómeros funcionalizados en posiciones definidas. Este proceso permite un control más preciso de la estructura donde la ciclación unimolecular es cinéticamente más favorable que el acoplamiento bimolecular en condiciones de pseudo alta dilución, obteniéndose rendimientos entre moderados y altos en el paso de ciclación<sup>92</sup> (esquema 3.3).



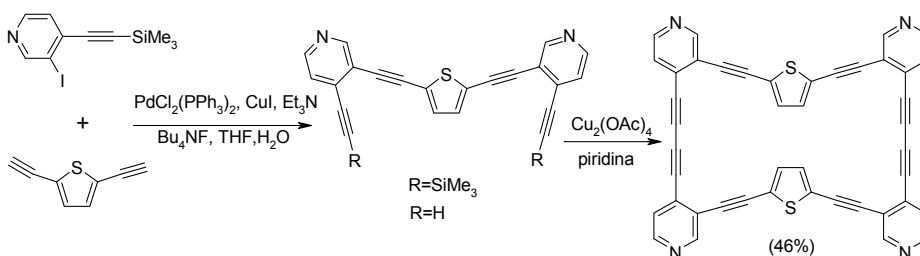
**Esquema 3.3**

Aunque la estrategia de cierre de anillo intramolecular tiene una gran versatilidad gracias al control estructural laboriosa síntesis y purificación de los precursores hace poco eficaz el método y dificulta el escalado de la síntesis de macrociclos.

<sup>92</sup> Yamaguchi, Y.; Kobayashi, S.; Miyamura, S.; Okamoto, Y.; Wakamiya, Y.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z., *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 370-373.

### 3.2.3. Acoplamiento intermolecular seguido de ciclación unimolecular

Esta estrategia alternativa permite que dos oligómeros precursores con una longitud de cadena apropiada y grupos funcionales adecuados puedan acoplarse intermolecularmente, seguido por una ciclación intramolecular en un único paso. Aunque esta combinación de pasos normalmente conduce a menores rendimientos que en el caso anterior, el rendimiento global es a menudo mayor debido al menor número de pasos sintéticos, haciendo este procedimiento más eficaz.<sup>93</sup> Un ejemplo se muestra en el esquema 3.4.



Esquema 3.4

### 3.2.4. Ciclación dirigida (Templated)

Una estrategia de ciclación dirigida promueve más fácilmente el acoplamiento intramolecular y por tanto aumenta la proporción de especies cíclicas frente a las lineales. Anderson y Sanders fueron los

<sup>93</sup> Baxter, P. N. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1813-1821.

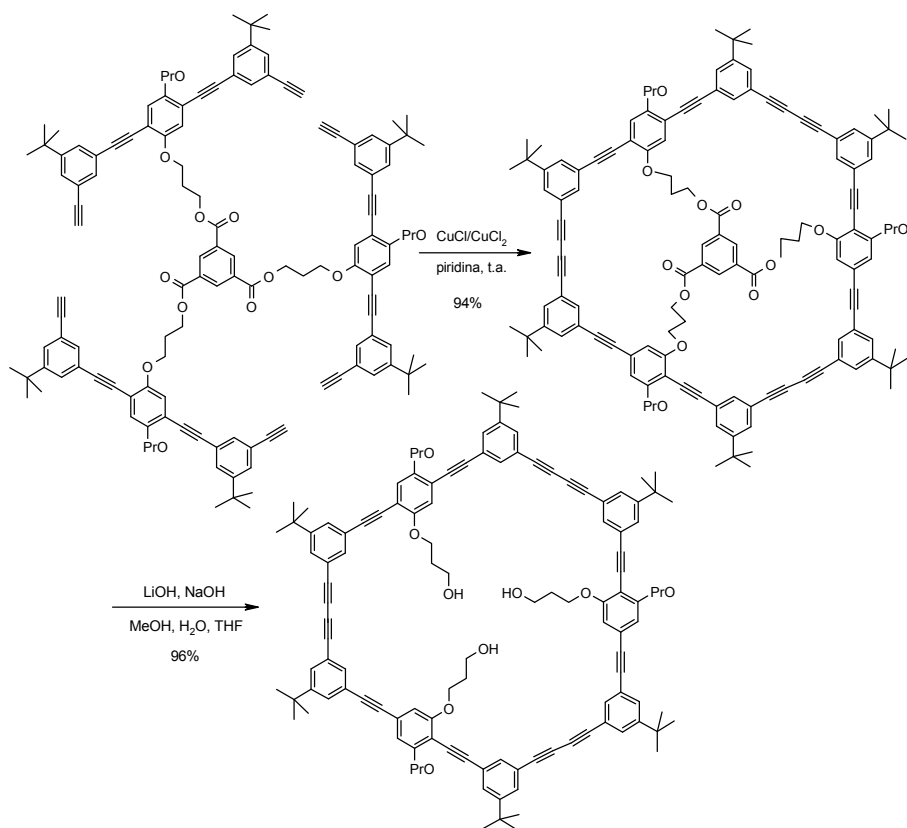


primeros en utilizar estas “*plantillas*” químicas en la síntesis de macrociclos.<sup>94</sup>

El concepto básico de esta ciclación mediante “*templates*” implica una baja concentración de reactivo en la mezcla de reacción (condiciones de alta dilución) junto con una alta concentración local del acetileno terminal (como consecuencia de la preorganización de los precursores en la reacción), facilitando así el proceso de ciclación. En estas reacciones, el tamaño del macrociclo puede ser controlado mediante el diseño del *template*. Höger y *col.*<sup>94c</sup> utilizaron esta estrategia de síntesis empleando un éster como unión en lugar de una coordinación metálica no covalente o interacciones electrostáticas en su síntesis dirigida por *templates* para la obtención de macrociclos de tipo feniletinilo (esquema 3.5).

---

<sup>94</sup> a) Anderson, H. L., Sanders, J. K. M. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1478-1480. b) McCallien, D. W. J.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6611-6612. c) Höger, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 2685-2698

**Esquema 3.5**

Los *templates* unidos covalentemente por lo general requieren la introducción de determinados grupos funcionales en el sustrato y pasos sintéticos adicionales para la unión y eliminación de dichos *templates*. Desde el punto de vista sintético los *templates* no covalentes son más eficaces debido a su formación reversible y fácil eliminación.

### **3.3. CONTROL TERMODINÁMICO**

En la última década se han utilizado reacciones controladas termodinámicamente para sintetizar macrociclos de estructura rígida unidos no covalentemente a metales de coordinación con altos rendimientos. Recientemente se ha utilizado con éxito la química covalente dinámica (condensación de iminas y metátesis de alquinos) para sintetizar AEMs con altos rendimientos. El carácter reversible de esta química evita la formación de enlaces no deseados. La distribución de los productos depende de las estabilidades relativas de todas las posibles estructuras.

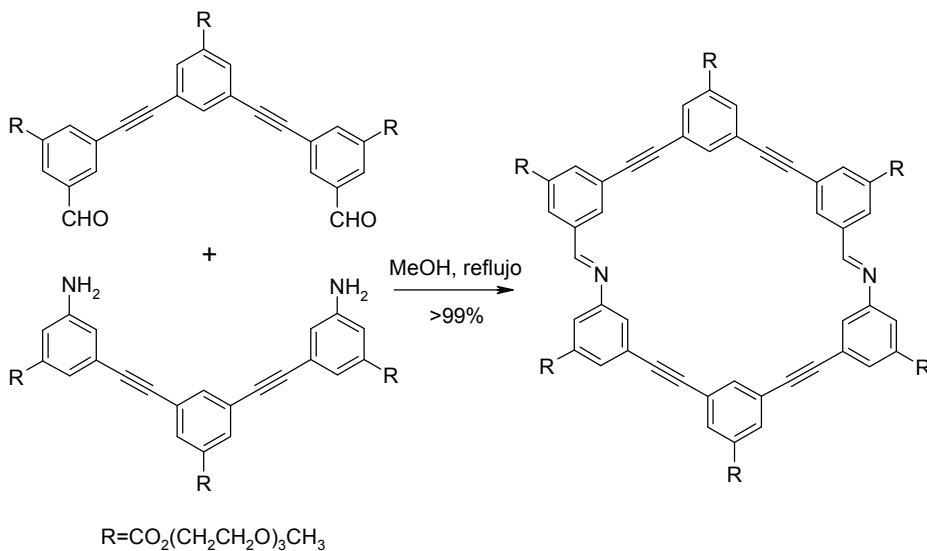
#### **3.3.1. Formación de iminas**

La reacción de un aldehído y una diamina en alta concentración, proporciona altos rendimientos de macrociclo.

Un ejemplo de esta formación reversible de iminas es el descrito por *Moore y col.*<sup>95</sup> donde una imina funcionalizada puede utilizarse como grupo de unión reversible, para dar lugar a la obtención de polímeros o de estructuras macrocíclicas dependiendo de las condiciones en que se lleve a cabo la reacción (esquema 3.6).

---

<sup>95</sup> Zhao, D.; Moore, J. S, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3548-3554.



Esquema 3.6

La incorporación de grupos espaciadores de tipo etinilfenileno dentro de la estructura de este tipo de macrociclos posibilita la preparación de grandes sistemas planos con diámetros variables. Estos macrociclos pueden unir múltiples metales y formar complejos solubles luminiscentes que posibilitan el desarrollo de materiales supramoleculares y sensores de metales-ligando de coordinación.

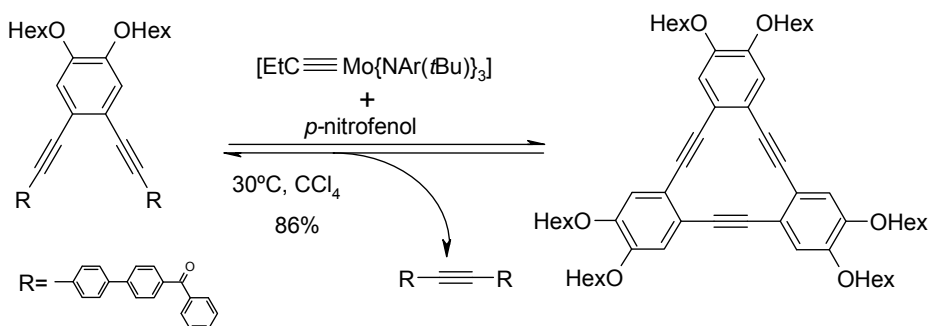
### 3.3.2. Metátesis de alquinos

Al igual que la metátesis de alquenos e iminas, la metátesis de alquinos es un proceso rápido y reversible. Hace algunos años, la metátesis de alquinos con complejos carbino o catalizadores generados *in situ* se utilizaba para sintetizar sistemas cíclicos saturados e insaturados. La reversibilidad de la reacción de metátesis de alquinos

ha recibido una atención creciente como método potencialmente útil para preparar macrociclos de tipo AEMs.

Bunz y *col.* fueron los primeros en utilizar esta estrategia para preparar hexakis(etinilfenil) macrociclos,<sup>96</sup> pero la alta temperatura necesaria para la generación *in situ* del catalizador y la dificultad de purificación del producto producían bajos rendimientos.

Este problema se solucionó gracias a catalizadores más activos, capaces de reaccionar a baja temperatura. Los complejos de molibdeno y tungsteno son los más utilizados para la metátesis de alquinos y su alta actividad permite llevar a cabo síntesis de macrociclos en un solo paso y con altos rendimientos<sup>97</sup> (esquema 3.7).



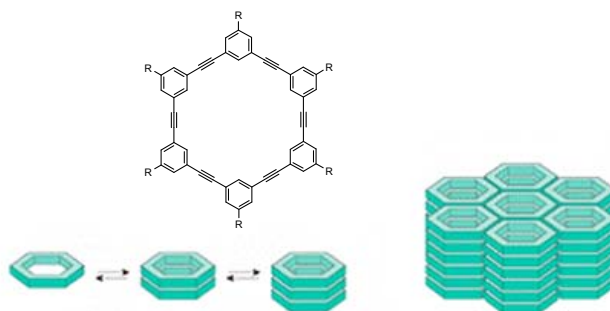
Esquema 3.7

<sup>96</sup> Ge, P. H.; Fu, W.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E.; Campana, C.; Adams, R.D.; Bunz, U. H. F. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3753-3756.

<sup>97</sup> Zhang, S.; Brombosz, S. M.; Mendoza, J. M.; Moore, J. S.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10198-10201.

### 3.4. PROPIEDADES Y APLICACIONES

Los macrociclos de estructuras rígidas (AEMs), tienen propiedades interesantes debido a su capacidad de autoorganización y a sus aplicaciones optoelectrónicas. La organización de estos macrociclos en una, dos o tres dimensiones es un tema de gran interés para la obtención de estructuras supramoleculares tales como canales tubulares, cristales líquidos, dispositivos electrónicos y ópticos y reactores microscópicos (figura 3.2).



**Figura 3.2**

Otra posibilidad es la síntesis de macrociclos anfifílicos (con núcleos hidrofóbicos y cadenas flexibles polares), que confieren un carácter de autoensamblaje a la molécula en soluciones acuosas formando vesículas que tienen potenciales aplicaciones en transporte de fármacos o genes, nanotecnología y modelos de biomembranas<sup>98</sup> (figura 3.3).

<sup>98</sup> Seo, S. H.; Chang, J. Y.; Tew, G. N, *Angew, Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7526-7530.

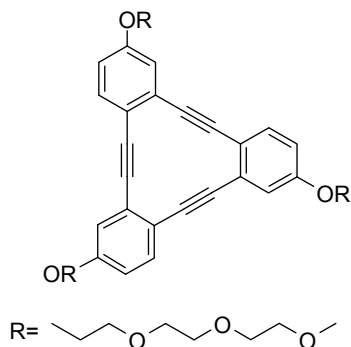


Figura 3.3

### 3.5. SÍNTESIS DE MACROCICLOS RÍGIDOS CON CATIONES HETEROAROMÁTICOS EN SU ESTRUCTURA.

Como ya se ha comentado anteriormente, la reacción de Sonogashira es un buen método de funcionalización de cationes heteroaromáticos. Por este motivo y por los escasos ejemplos existentes de macrociclos con sistemas catiónicos en su estructura, nuestro grupo abordó la síntesis de este tipo de sistemas tanto con unidades de azinio (figura 3.4, actualmente objeto de otra Tesis Doctoral realizada en el grupo) como con unidades de quinolininio que han sido los estudiados en esta Tesis (figura 3.5).

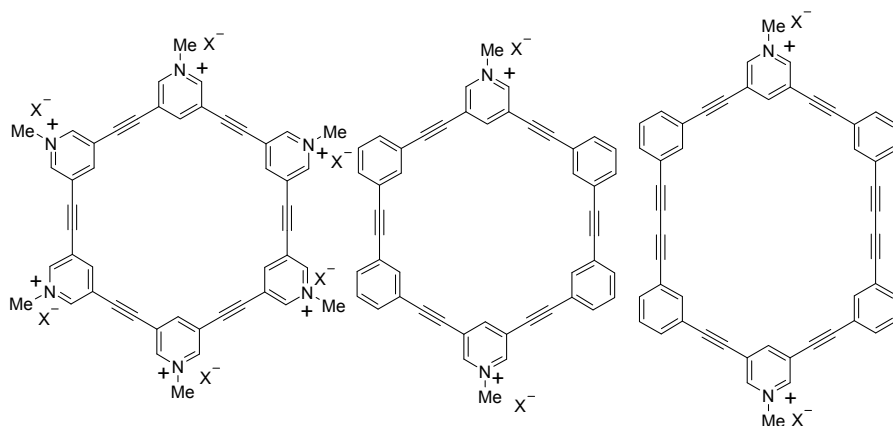


Figura 3.4

En nuestro caso la síntesis se orientó hacia sistemas como los macrociclos A y B que incluyen en su estructura unidades de quinolizinio (figura 3.5).

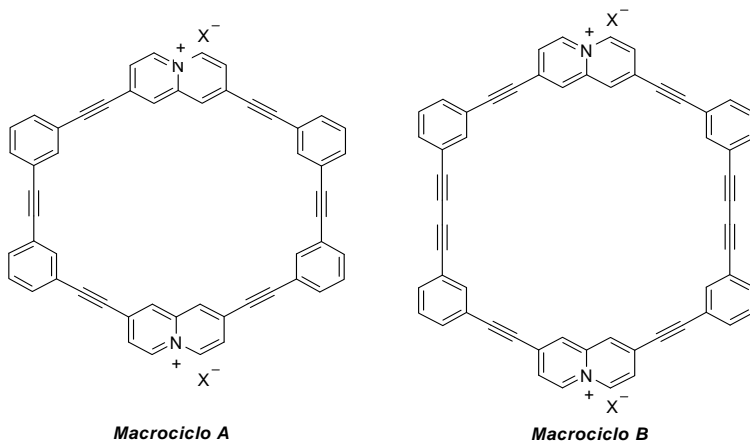
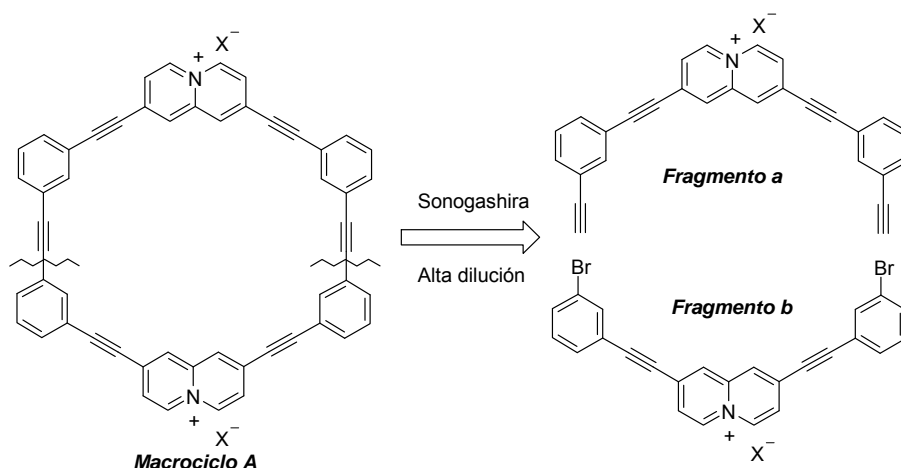


Figura 3.5

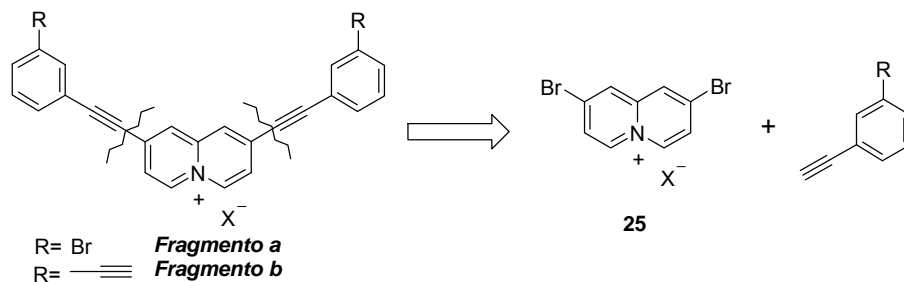


Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes estrategias para la síntesis de macrociclos de estructura rígida. En nuestro caso, nos planteamos en primer lugar explorar una síntesis de acoplamiento bimolecular seguida de ciclación unimolecular ya que es un método en el que se llega a una situación de compromiso entre el número de pasos de síntesis y el rendimiento de la ciclación, según el esquema retrosintético que se muestra a continuación (esquema 3.10).



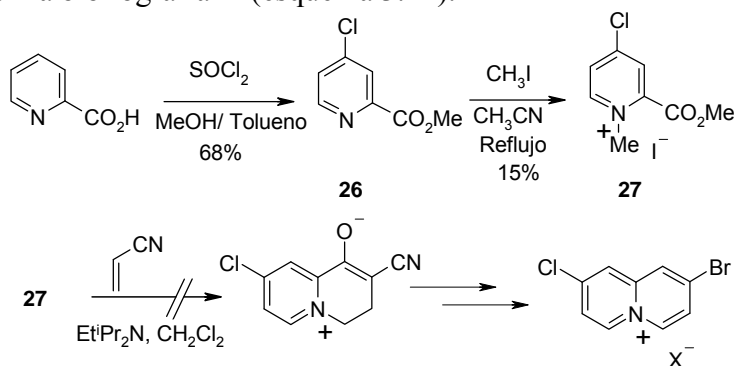
Esquema 3.10

Una posible retrosíntesis para la obtención de los fragmentos **a** y **b** se detalla en el esquema 3.11, donde la desconexión conduce a un quinolizinio dihalogenado **25** y a un acetileno diferentemente funcionalizado.



Esquema 3.11

Estudios previos en nuestro grupo de investigación, para preparar un 2,8-dihaloquinolinizinio, a través de una metodología clásica, fueron infructuosos, debido a que el paso de reacción entre el yoduro de *N*-metil-4-cloro-2-metoxicarbonilpiridinio (**27**) y el acilonitrilo conducía a la descomposición del producto de partida o a la formación del *N*-iluro.<sup>99</sup> Los productos **26** y **27** se obtuvieron según la metodología descrita en la bibliografía<sup>100</sup> (esquema 3.12).



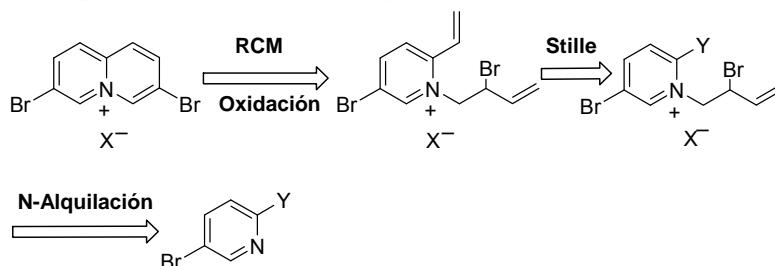
Esquema 3.12

Como alternativa, se ensayó una nueva metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación, que se basa en la cuaternización de una

<sup>99</sup> Sánchez, E. Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá, **2004**.

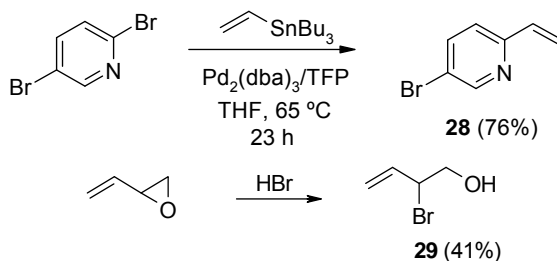
<sup>100</sup> Lohse, O. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2017–2025.

vinilpiridina halogenada con un triflato adecuado para generar un dieno sobre el que se pueda llevar a cabo una reacción de metátesis de cierre de anillo y posterior oxidación (esquema 3.13).<sup>101</sup>



Esquema 3.13

La síntesis se abordó llevando a cabo en primer lugar la reacción de Stille sobre la 2,5-dibromopiridina,<sup>102</sup> utilizando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{TFP}$  (1:2) en THF a reflujo, para obtener el producto **28**. Posteriormente se sintetizó el 2-bromo-3-butenol (**29**) a través de una hidrobromación del vinilepóxido<sup>103</sup> (esquema 3.14).



Esquema 3.14

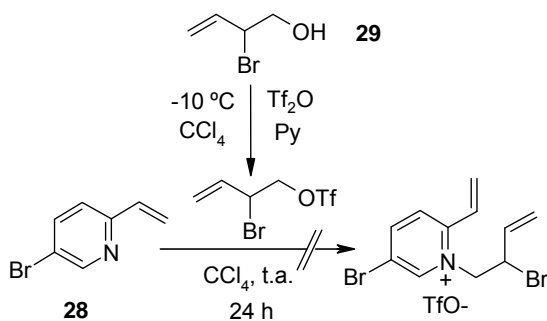
Una vez obtenido el alcohol **29**, se llevó a cabo la cuaternización de la 3-bromo-2-vinilpiridina **28** mediante triflato de 2-bromo-3-butenol

<sup>101</sup> Núñez, A. Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá, **2005**.

<sup>102</sup> Marsella, M.; Fu, D. K.; Swager, T. M. *Adv. Mat.* **1995**, *7*, 145-147.

<sup>103</sup> Petrov, A. A. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1941**, *11*, 991-995.

en lugar del haluro, debido a que permite trabajar en condiciones más suaves y evitar la descomposición de los productos finales.<sup>104</sup> El triflato se preparó a partir del alcohol **29** por reacción con anhídrido trifílico y piridina seca. Estos triflatos son productos inestables al aire y muy sensibles a la humedad, por lo que inmediatamente después de su síntesis se realiza la *N*-alquilación sin aislamiento previo para evitar su descomposición.<sup>105</sup> Sin embargo la reacción de *N*-alquilación no condujo al compuesto deseado, posiblemente debido a la inestabilidad del triflato empleado y del derivado de piridinio resultante (esquema 3.15).

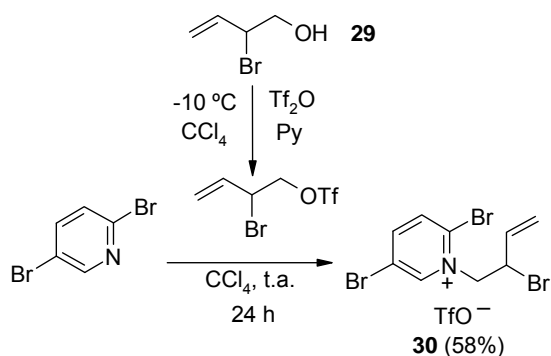


**Esquema 3.15**

A la vista de los resultados obtenidos se exploró una segunda opción realizando en primer lugar la cuaternización de la piridina dihalogenada y posteriormente la reacción de acoplamiento de Stille. La *N*-alquilación de la 2,5-dibromopiridina con el triflato preparado *in situ* a partir del alcohol **29**, condujo al producto cuaternizado **30** con un 58% de rendimiento (esquema 3.16).

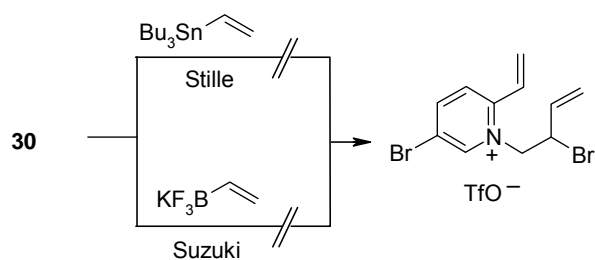
<sup>104</sup> a) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85-126. b) Huang, W.-Y. Chen, O.-Y. *The Chemistry of Sulphonic Acids, Esters and Their Derivatives*; Patai, S.; Rapport, Z., Eds.; Wiley: New York, **1991**.

<sup>105</sup> Beard, C. D.; Baum, K.; Grakauskas, V. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3673-3677.



Esquema 3.16

Una vez obtenido el producto de *N*-alquilación **30** en el siguiente paso se debía realizar una reacción de acoplamiento sobre el bromo de la posición C2 del piridinio. Dicho acoplamiento se ensayó mediante reacción de Stille con tributilvinilestannano y reacción de Suzuki con viniltrifluoroborato potásico obteniéndose en ambos casos resultados negativos (esquema 3.17).

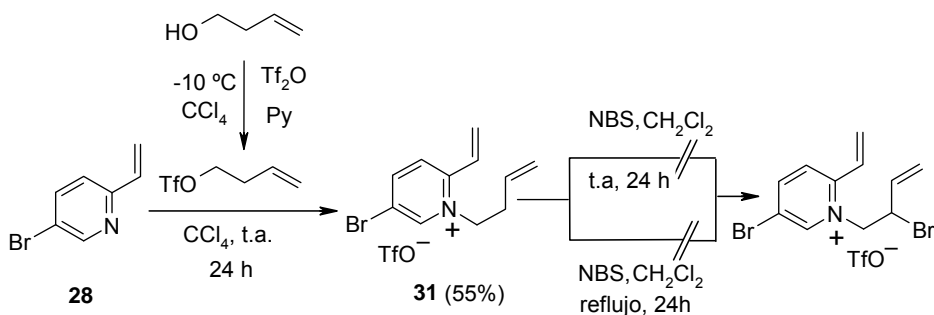


Esquema 3.17

Aunque la reacción de Stille se ensayó variando los catalizadores de paladio con diversas fosfinas, utilizando THF como disolvente, se obtuvieron únicamente productos de descomposición cuando la reacción se calentaba a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  y a temperatura ambiente se recuperaba el producto de partida. Para la reacción de Suzuki se utilizó  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

como catalizador con diferentes bases y disolventes formándose productos de descomposición en todos los casos ensayados.

Como último intento para obtener el dieno se planteó realizar la *N*-alquilación sobre la vinilpiridina **28** con triflato de 3-butenilo<sup>106</sup> para dar lugar al compuesto cuaternizado **31**<sup>11a</sup> y posteriormente mediante bromación alílica generar el dieno deseado. Aunque se realizaron varios ensayos de halogenación alílica, únicamente se pudo aislar producto de partida del medio de reacción (esquema 3.18).



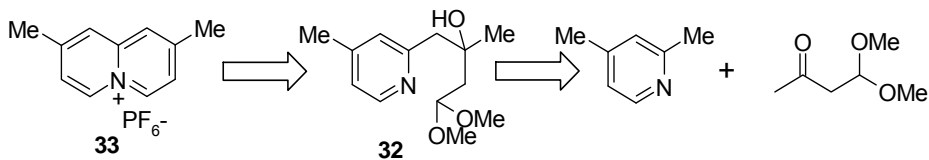
**Esquema 3.18**

Ante la imposibilidad de sintetizar el quinolinizino dihalogenado, se planteó como alternativa la obtención del 2,8-dimetilquinolinizino (**33**), por doble condensación de Knoevenagel (esquema 3.19).<sup>107</sup>

<sup>106</sup> Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5383-5386.

<sup>11a</sup> Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Organic Letters* **6**, **2004**, 4125-4127.

<sup>107</sup> Sato, K., Okazaki, S., Yamagishi, T., Arai, S. *J. Heterocyclic. Chem.* **2004**, *41*, 443-447.



Esquema 3.19

Esta modificación en la estrategia sintética conduciría a fragmentos con dobles enlaces en su estructura, por lo que el macrociclo tendría combinación de dobles y triples enlaces que mediante oxidación posterior daría lugar a macrociclos totalmente acetilénicos (figura 3.6).

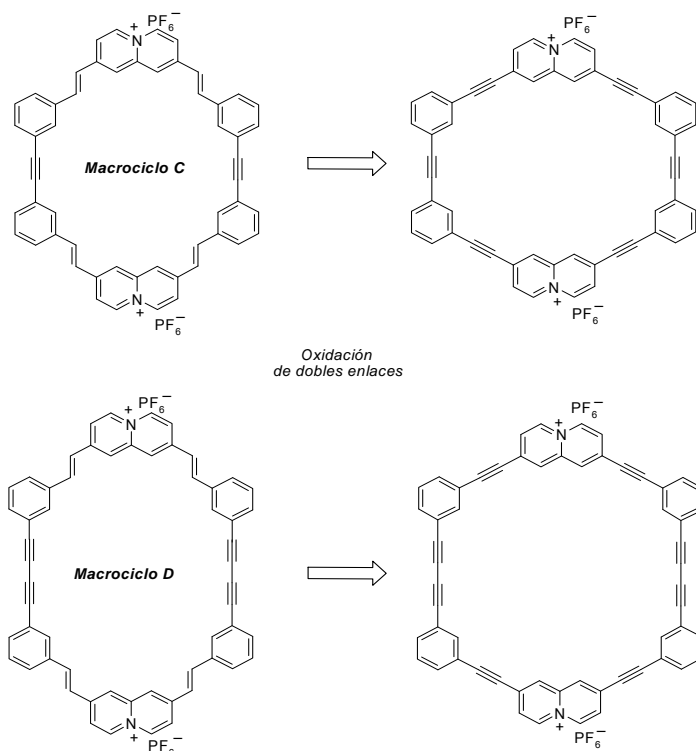
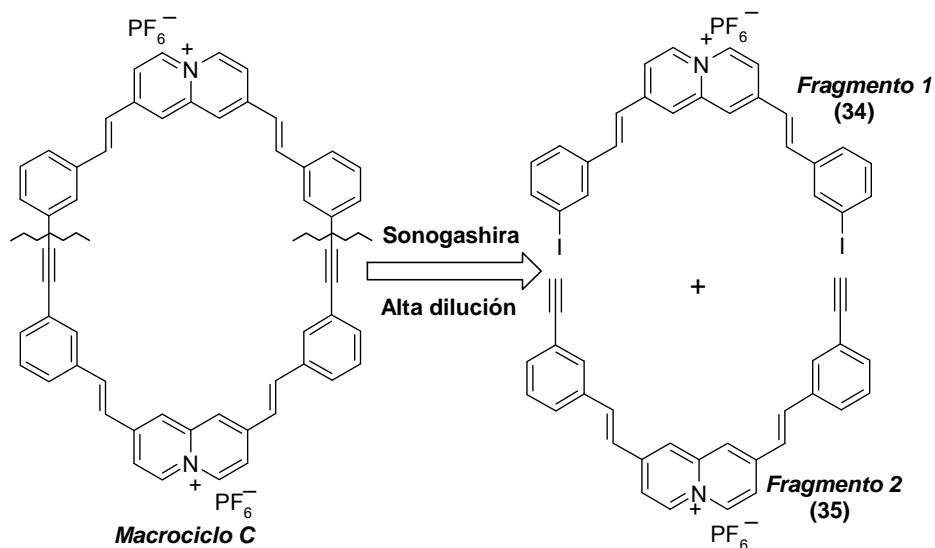


Figura 3.6

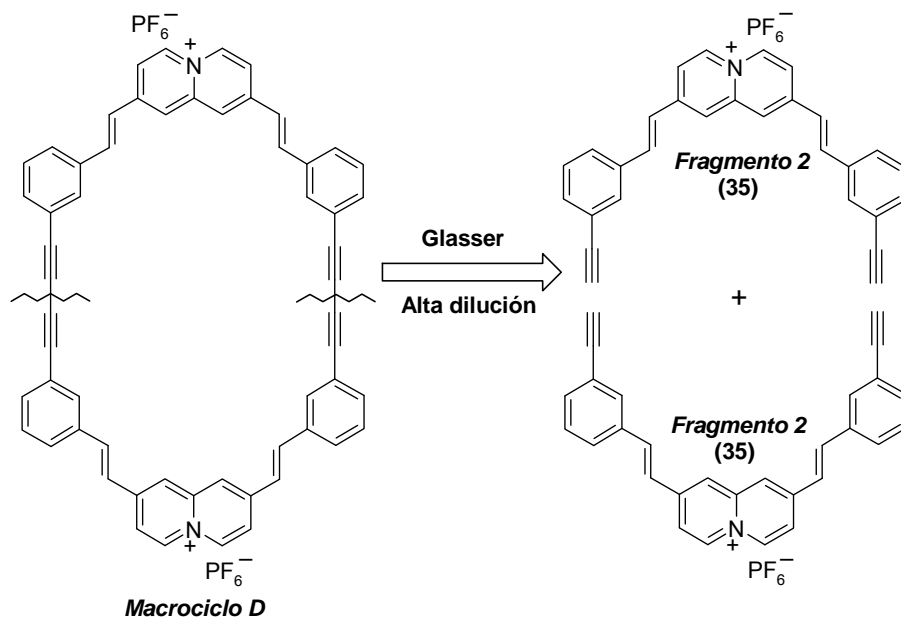
La estrategia sintética planteada en primer lugar fue una síntesis por acoplamiento bimolecular seguida de ciclación unimolecular mediante reacción de Sonogashira para obtener el macrociclo **C** (esquema 3.20).



Esquema 3.20

A través de una desconexión similar, el macrociclo **D**, se obtendría a partir del fragmento 2, mediante una reacción de Glaser en condiciones de alta dilución (esquema 3.21).

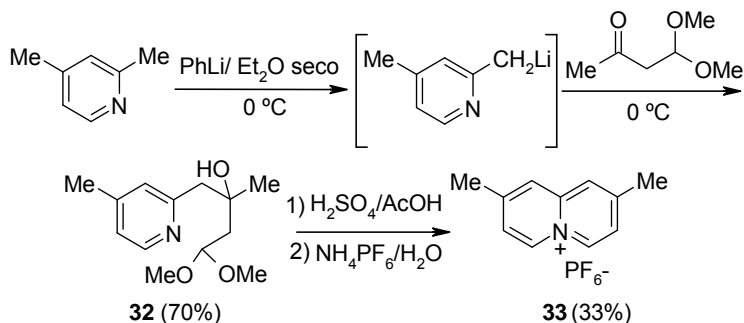




Esquema 3.21

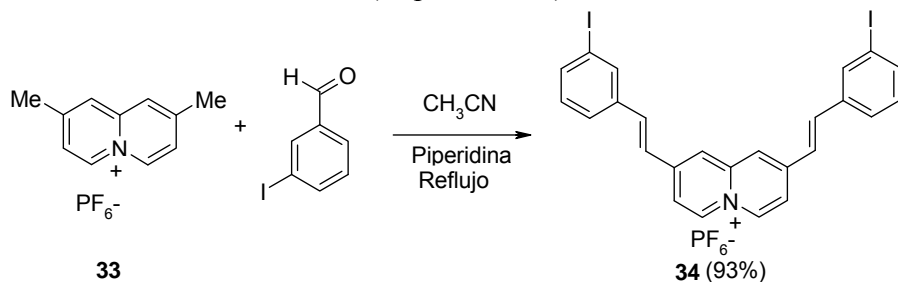
Una vez establecidas las estrategias, la síntesis de hexafluorofosfato de 2,8-dimetilquinolininio (**33**) se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito por Yamagishi y *col.*,<sup>107</sup> por litación selectiva en la posición C2 de la 2,4-lutidina y posterior reacción con 4,4-hidroxi-2-butanona y formando el hidroxiacetal **32**. Una ciclación posterior en medio ácido proporciona **33** (esquema 3.22).

<sup>107</sup> Sato, K., Okazaki, S., Yamagishi, T., Arai, S. *J. Heterocyclic. Chem.* **2004**, *41*, 443-447.



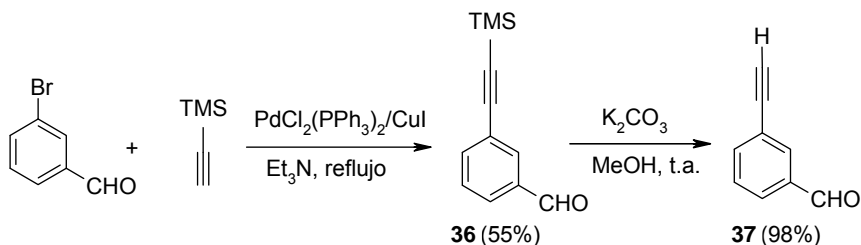
Esquema 3.22

La condensación de Knoevenagel entre hexafluorofosfato de 2,8-dimetilquinolinizino **33** y 3-yodobenzaldehído en presencia de piperidina, dio excelentes resultados, conduciendo al fragmento 1 (**34**) con un rendimiento del 93% (esquema 3.23).



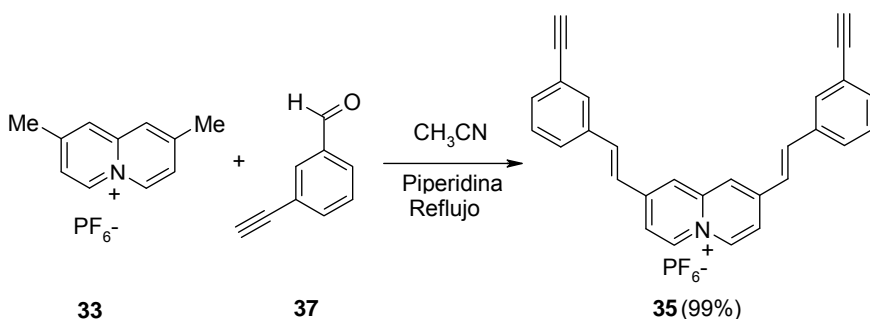
Esquema 3.23

Por otra parte, la síntesis del fragmento 2 (**35**), se abordó partiendo del 3-yodobenzaldehído, que por reacción de Sonogashira con trimetilsililacetileno en condiciones clásicas proporcionó el compuesto **36**, cuya desprotección ( $K_2CO_3$  en MeOH) conduce al alquino **37** con excelente rendimiento (esquema 3.24).



Esquema 3.24

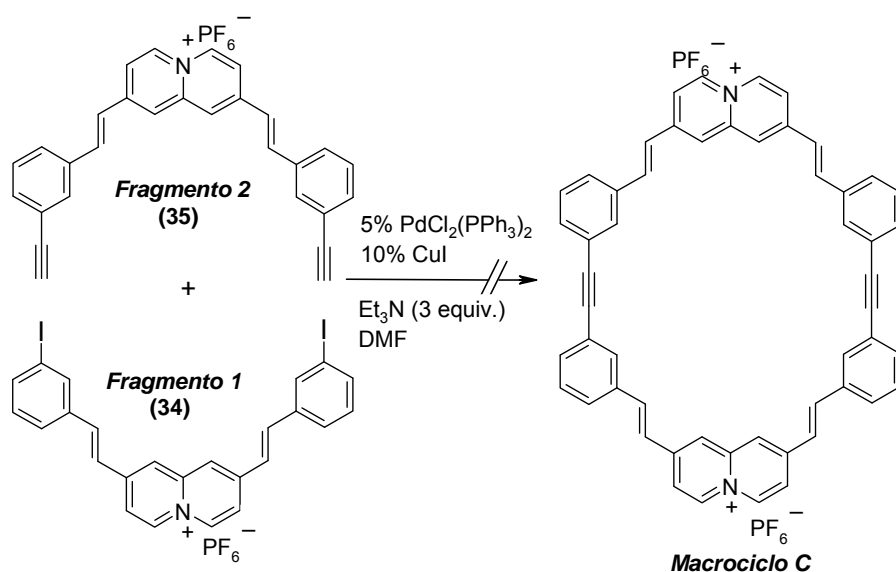
Posteriormente, el acoplamiento de 3-etinilbenzaldehído **37** con el hexafluorofosfato de 2,8-dimetilquinolizino **33** mediante condensación de Knoevenagel, condujo al fragmento **2** (**35**) con un rendimiento prácticamente cuantitativo (esquema 3.25).



Esquema 3.27

Una vez obtenidos los fragmentos **31** y **32**, se procedió a ensayar la ciclación para la obtención del macrociclo C. En primer lugar se llevó a cabo la reacción de Sonogashira a alta dilución, añadiendo lentamente (0.15 mL/h) una disolución del fragmento **2** (**35**) y  $\text{Et}_3\text{N}$  en DMF seca, sobre una suspensión del fragmento **1** (**34**),  $\text{CuI}$  y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  en DMF seca y bajo atmósfera de argón (esquema 3.28). Inicialmente, la reacción se ensayó a temperatura ambiente, con tiempos de reacción largos (7 días), ya que al realizarse a alta dilución la reacción sería más lenta, pero cuando se analizó el crudo de reacción por HPLC/MS,

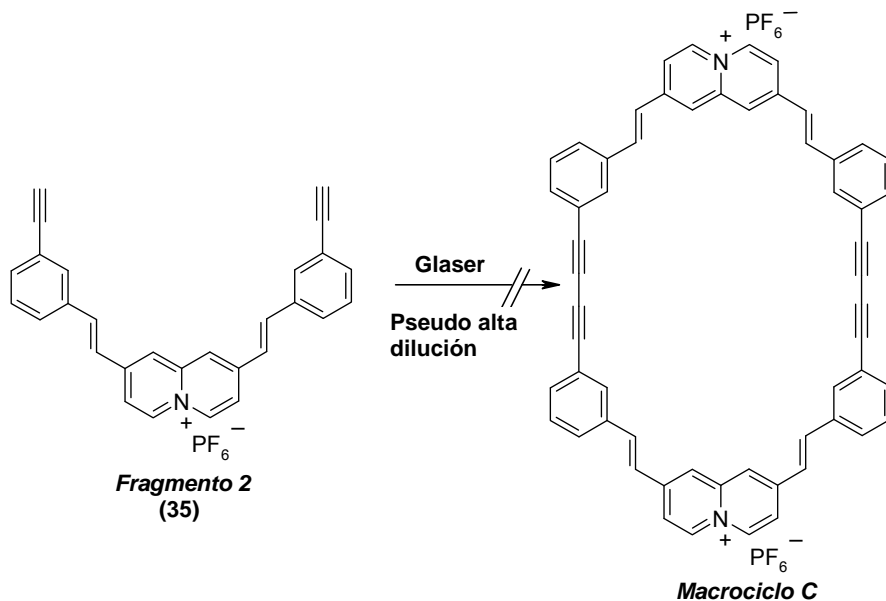
únicamente se detectaron los picos correspondientes a los productos de partida. La reacción también se ensayó calentando a 80°C durante 7 días, pero el resultado fue similar. Tiempos de reacción más largos, tampoco condujeron al producto deseado.



Esquema 3.26

Ante estos resultados, se decidió probar la metodología puesta a punto en nuestro grupo de investigación sobre cationes de *N*-alquilpiridínios, la cual implicaba la reacción de Glaser a pseudo alta dilución<sup>108</sup> (esquema 3.27). Se ensayaron varias condiciones de reacción con diferentes sistemas catalíticos, todas ellas en DMF, a pseudo alta dilución (tabla 3.1).

<sup>108</sup> García Cuadrado, D. Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá, 2004.



Esquema 3.27

**Tabla 3.1.** Ensayos de la reacción de Glaser para la obtención del Macrociclo C.

Ensayo	Sistema catalítico	Base	T (°C)	Tiempo (días)	Producto
1	CuCl	no	60	4	No reacción
2	CuCl/CuCl <sub>2</sub>	Piridina	t.a.	4	Descomposición
3	CuCl/CuCl <sub>2</sub>	no	t.a.	6	No reacción
4	CuCl/CuCl <sub>2</sub>	no	70	11	Mezcla compleja
5	Cu(OAc) <sub>2</sub>	Piridina	t.a.	4	Mezcla compleja

Utilizando las condiciones que resultaron favorables en el caso de fragmentos con *N*-alquilpiridínios,<sup>108</sup> es decir, CuI a 60 °C, se recuperaba únicamente el producto de partida (tabla 3.1, ensayo 1). Se buscó otro sistema catalítico que permitiese llevar a cabo la ciclación<sup>109</sup> (tabla 3.1, ensayo 2), pero en este caso se obtenían productos de descomposición. En ausencia de la base y con tiempos de reacción más prolongados se recuperaba el producto de partida sin reaccionar (tabla 3.1, ensayo 3) y un aumento de temperatura con este sistema catalítico conducía a una mezcla compleja de difícil identificación (tabla 3.1, ensayo 4). Ensayos con otro catalizador diferente y en presencia de base<sup>110</sup> (tabla 3.1, ensayo 5), tampoco se consiguió obtener el producto de acoplamiento.

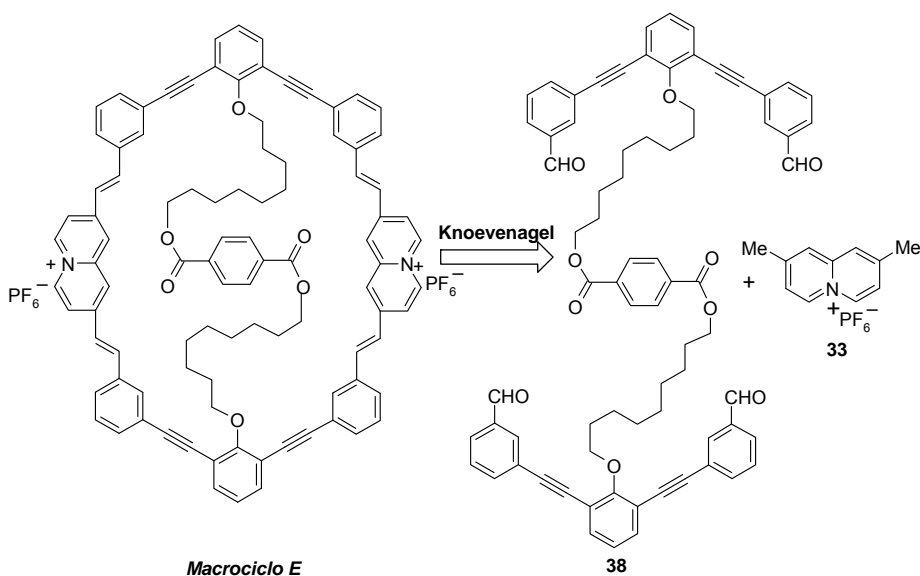
A la vista de los resultados obtenidos para llevar a cabo la síntesis de macrociclos con cationes de quinolizínio mediante acoplamiento bimolecular seguida de ciclación unimolecular, y para evitar el posible problema de repulsión de cargas, se planteó como estrategia sintética la utilización de *templates*, es decir, dirigir los extremos reactivos en la síntesis para que adopten una conformación adecuada, facilitando la ciclación (esquema 3.28).

---

<sup>108</sup> García Cuadrado, D. Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá, **2004**.

<sup>109</sup> Fischer, M.; Lieser, G.; Rapp, A.; Schnell, I.; Mamdouh, W.; De Feyter, S.; De Schryver, C.; Höger, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 214-222.

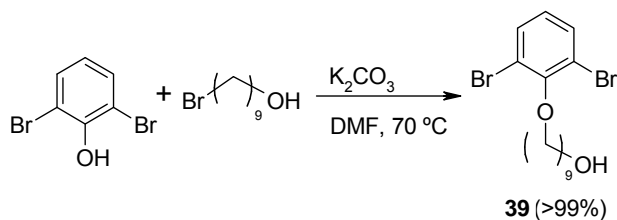
<sup>110</sup> Nomoto, A.; Sonoda, M.; Yamaguchi, Y.; Ichikawa, T.; Hirose, K.; Tobe, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 401-404.



Esquema 3.28

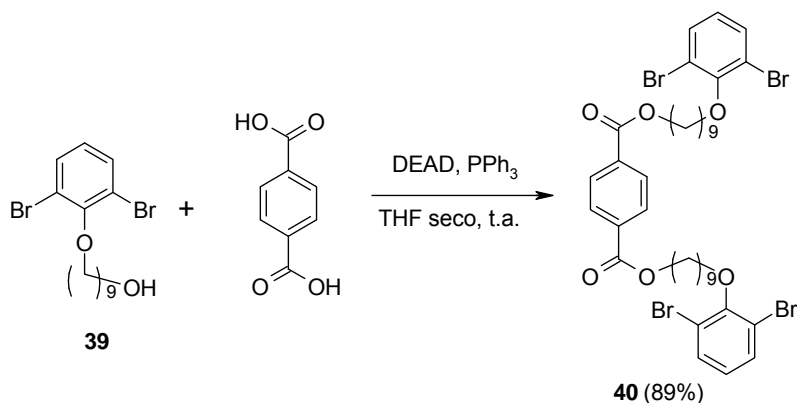
El primer paso en esta nueva estrategia era la síntesis del *template*. Como primer modelo se planteó sintetizar un *template* bromado en cuatro posiciones sobre el cual ir construyendo el macrociclo E. El primer paso fue la alquilación en el grupo hidroxilo del 2,6-dibromofenol con una cadena alquílica de longitud media (nueve átomos de carbono), ya que en la bibliografía existen precedentes de ciclación con cadenas de longitud variable.<sup>94c</sup> La reacción se llevó a cabo en medio básico y a 70 °C proporcionando el compuesto **39** con rendimiento cuantitativo (esquema 3.29).

<sup>94c</sup> Höger, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 2685-2698.



Esquema 3.29

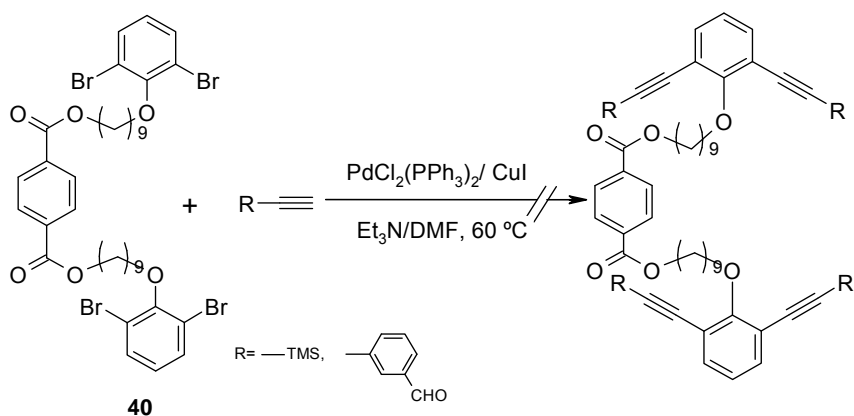
Sobre el producto alquilado **39** se llevó a cabo una doble esterificación con ácido tereftálico, en presencia de DEAD y PPh<sub>3</sub> en THF seco a temperatura ambiente, obteniéndose **40** con un rendimiento del 89% (esquema 3.30).



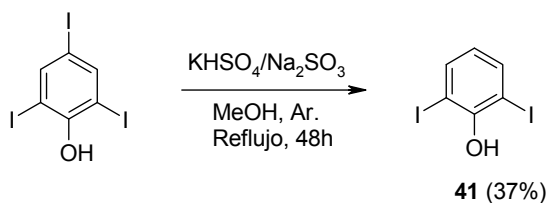
Esquema 3.30

En este punto, con la estructura base **40** construida, se procedió a aumentar la longitud del *template* utilizando la reacción de Sonogashira para dar lugar a la estructura etinil-arílica de los AEMs. Se realizaron varios intentos de acoplamiento de alquinos sobre **40**, pero dicho acoplamiento no tuvo lugar (esquema 3.31), aislándose producto de partida y observándose la formación de productos de descomposición en el medio de reacción.





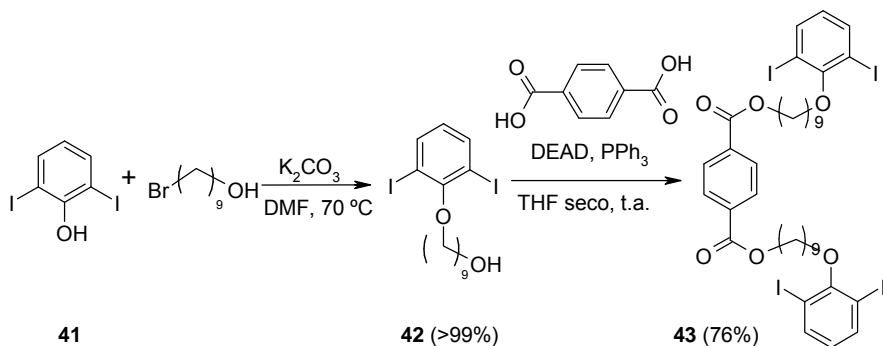
Por ello se planteó la síntesis de una estructura similar pero empleando yododerivados, ya que la reactividad del yodo es superior a la del bromo y la reacción de Sonogashira podría darse más fácilmente. El 2,6-diiodofenol **41** no es comercial y se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía que se basa en la deshalogenación del 2,4,6-triiodofenol mediante  $\text{KHSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_3$  en metanol a reflujo, para obtener **41** con rendimientos medios (esquema 3.32).<sup>111</sup>



**Esquema 3.32**

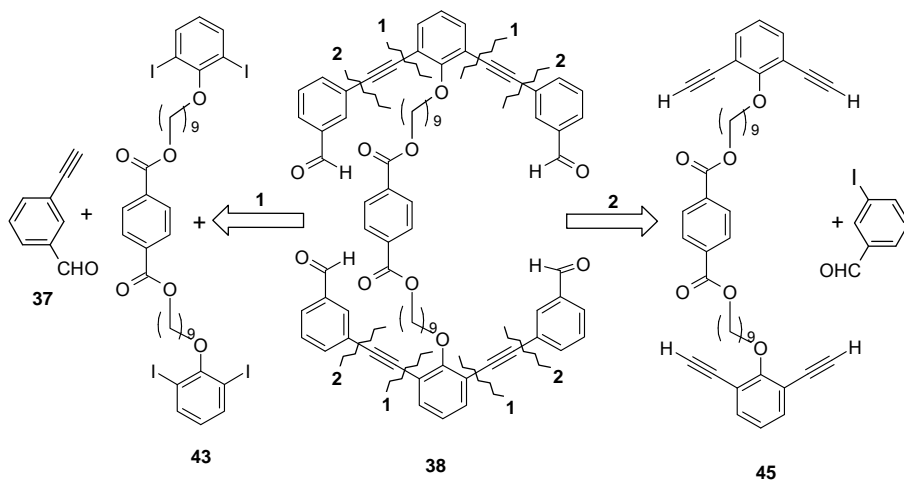
<sup>111</sup>Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5251–5252.

La síntesis de **43** se obtuvo de manera análoga al producto bromado **40**, es decir, alquilación para obtener **42** y posterior diesterificación para dar lugar al compuesto tetrayodado **43** (esquema 3.33).



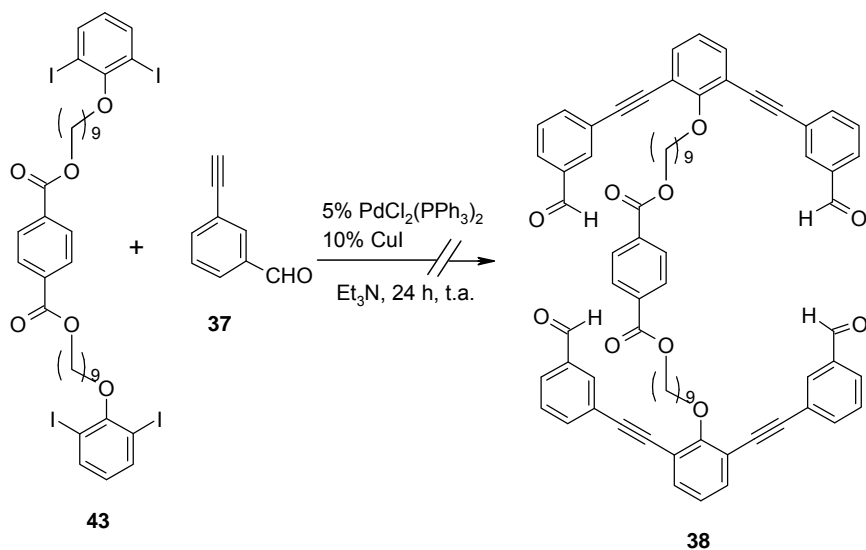
**Esquema 3.33**

En este punto nos planteamos dos posibles rutas sintéticas para obtener el tetraaldehído **38**, la primera de ellas (ruta 1) por acoplamiento directo mediante reacción de Sonogashira del fragmento **43** con el 3-etinilbenzaldehído **37** y la segunda (ruta 2) sintetizando el tetraalquino **45** y con una segunda reacción de Sonogashira con yodobenzaldehído generar **38** (esquema 3.34).



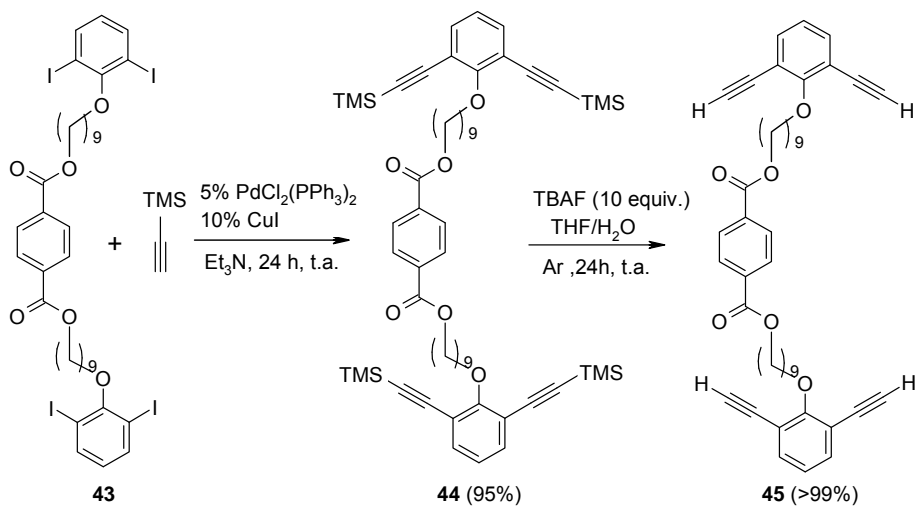
Esquema 3.34

Para llevar a cabo la ruta 1, se ensayó el acoplamiento entre el 3-etinilbenzaldehído **37** y el fragmento **43** mediante reacción de Sonogashira. La reacción no condujo al producto deseado, obteniéndose productos de partida y mezclas complejas de productos de descomposición (esquema 3.35).



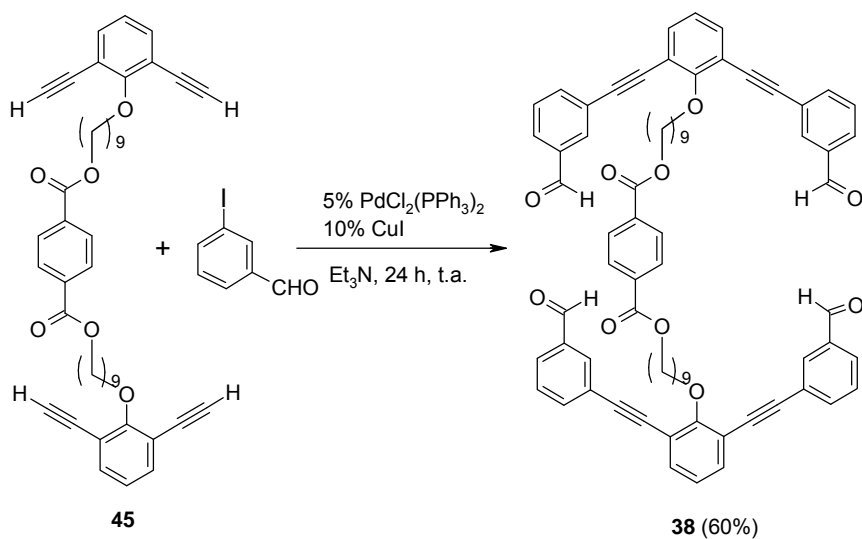
Esquema 3.35

La segunda ruta consistía en realizar una primera reacción de acoplamiento del trimetilsililacetileno sobre el compuesto tetrayodado **43**, seguida por desprotección del grupo sililo y a continuación una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira sobre estos alquinos con yodobenzaldehído. El primer acoplamiento se realizó utilizando condiciones clásicas para la reacción de Sonogashira y condujo al producto **44** con un 95% de rendimiento. La reacción de desprotección se llevó a cabo con 10 equiv. de TBAF en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O (20:1) a temperatura ambiente durante 24 h, obteniéndose el alquino **45** con rendimiento cuantitativo (esquema 3.36).



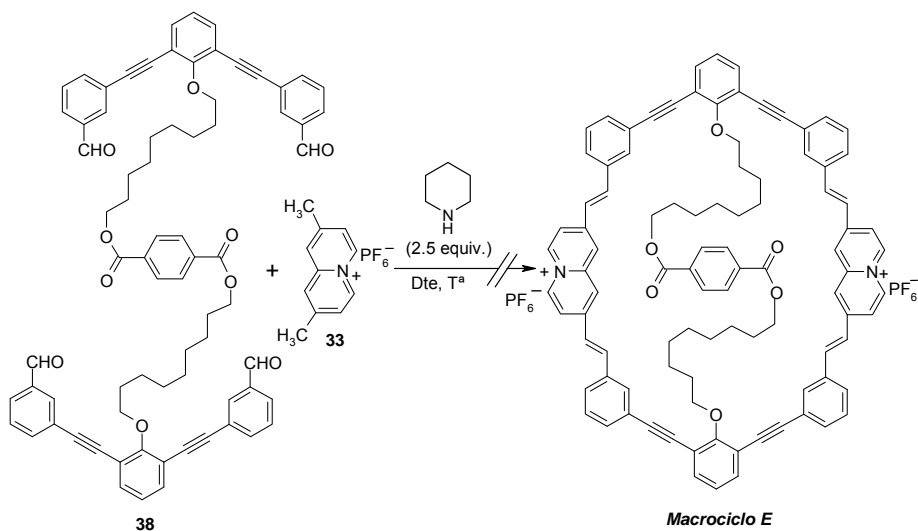
Esquema 3.36

Una vez desprotegidos los grupos alquinos del producto **44**, se procedió a la segunda reacción de Sonogashira sobre el tetraalquino **45** con yodobenzaldehído en las mismas condiciones comentadas anteriormente, obteniéndose el aldehído **38** con 60% de rendimiento (esquema 3.37).



Esquema 3.37

Con el tetraaldehído **38** ya sintetizado, el paso final para la síntesis del macrociclo E es una múltiple condensación de Knoevenagel con el hexafluorofosfato de 2,8-dimetilquinolizinio **33** (esquema 3.38). Se ensayaron diferentes condiciones de reacción, todas a temperatura de reflujo y la mayoría con adición lenta (entre 0.5-0.26 mL/h) y a alta o pseudo alta dilución. Las pruebas realizadas se recogen en la tabla 3.2.



Esquema 3.38

Tabla 3.2. Ensayos de condensación de Knoevenagel para la obtención del Macrociclo E.

Ensayo	Equiv. de base	Dte.	C(M)	Tiempo	Producto
1	2.5	CH <sub>3</sub> CN	0.005	4d	p.p + desc.
2	2.5	CH <sub>3</sub> CN	0.002	4d	p.p.
3	5	CH <sub>3</sub> CN/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.002	8d	p.p.
4	4	CH <sub>3</sub> CN/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.01	6h	p.p.
5	4	CH <sub>3</sub> CN/ DMF	0.005	24h <sup>a</sup>	p.p
6	4	CH <sub>3</sub> CN/ DMF	0.02	48h	Producto insoluble

<sup>a</sup>85 °C

...continuación

**Tabla 3.2.** *Ensayos de condensación de Knoevenagel para la obtención del Macrociclo E*

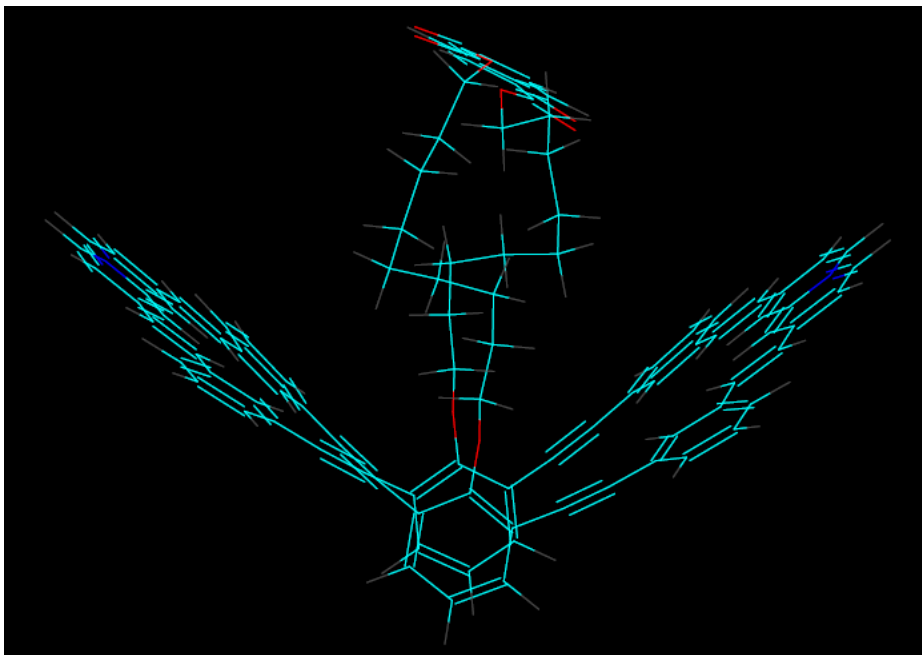
Ensayo	Equiv. de base	Dte.	C(M)	Tiempo	Producto
7	4	CH <sub>3</sub> CN/ Tolueno	0.002	72h	p.p + mezcla compleja y trazas de E

A pesar de los diversos intentos de ciclación del macrociclo E, en ningún caso se obtuvo el producto deseado. En la mayoría de los casos se recuperaba el producto de partida junto con mezclas complejas de difícil identificación. Cuando se aumentó la concentración de la mezcla de reacción (tabla 3.2, ensayo 6) se obtuvo un sólido que fue imposible de disolver y por tanto de identificar. Únicamente cuando se ensayó la reacción a 0.002 M en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN: tolueno (1.5:1), a reflujo durante 72h se obtuvo una mezcla compleja en la que se podía identificar por espectrometría de masas productos de partida y trazas del macrociclo E.

Ante las dificultades observadas para la obtención de estos macrociclos se realizó un sencillo modelado molecular mediante Hyperchem,<sup>112</sup> optimizando la geometría del macrociclo E para comprobar si tendría una estructura muy tensionada una vez conseguida la ciclación (figura 3.7).

<sup>112</sup> HyperChem(TM) Professional 7.51, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA

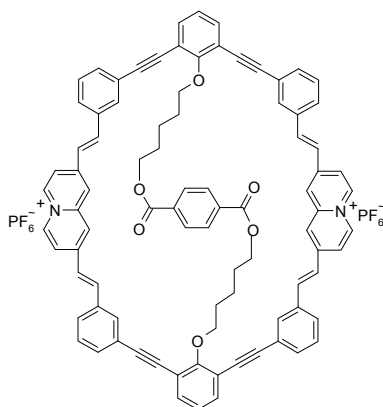


**Figura 3.7**

En la figura 3.7 se puede comprobar que la longitud de las cadenas alifáticas del *template* sobresalen de la estructura macrocíclica creando una tensión que obliga a los fenilos unidos a dichas cadenas a girarse, quedando prácticamente perpendiculares al ciclo. Esta tensión, unida al posible impedimento estérico que genera el propio *template* podría ser la causa de la dificultad de la condensación de los fragmentos catiónicos y justificaría las mezclas obtenidas al reaccionar por cuatro sitios diferentes del *template*.

Con el fin de minimizar las tensiones generadas por la longitud de las cadenas alifáticas del *template* decidimos estudiar la geometría optimizada de un macrociclo con las cadenas más cortas (macrociclo F,

5 átomos de carbono) para facilitar la condensación minimizando impedimentos estéricos (figura 3.8).



Macrociclo F

Figura 3.8

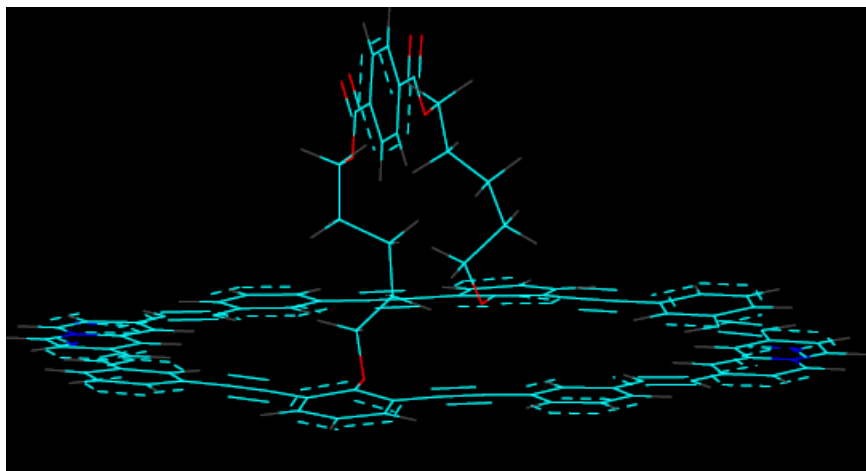
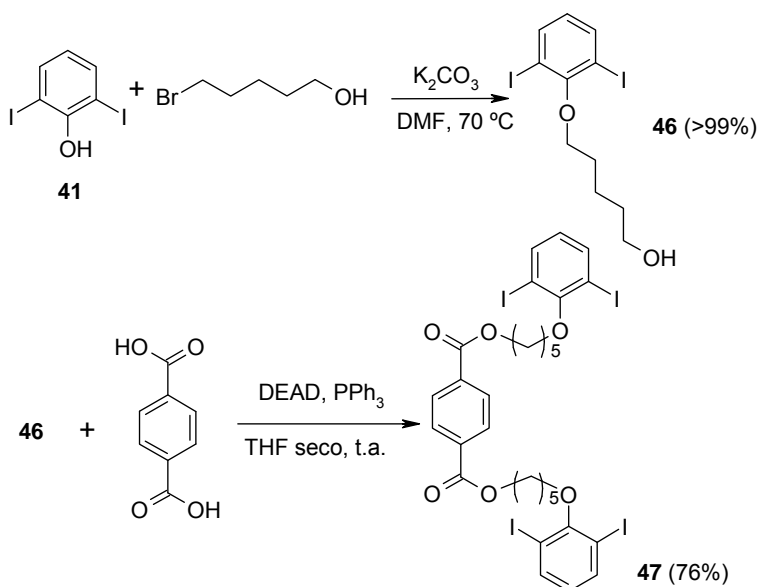


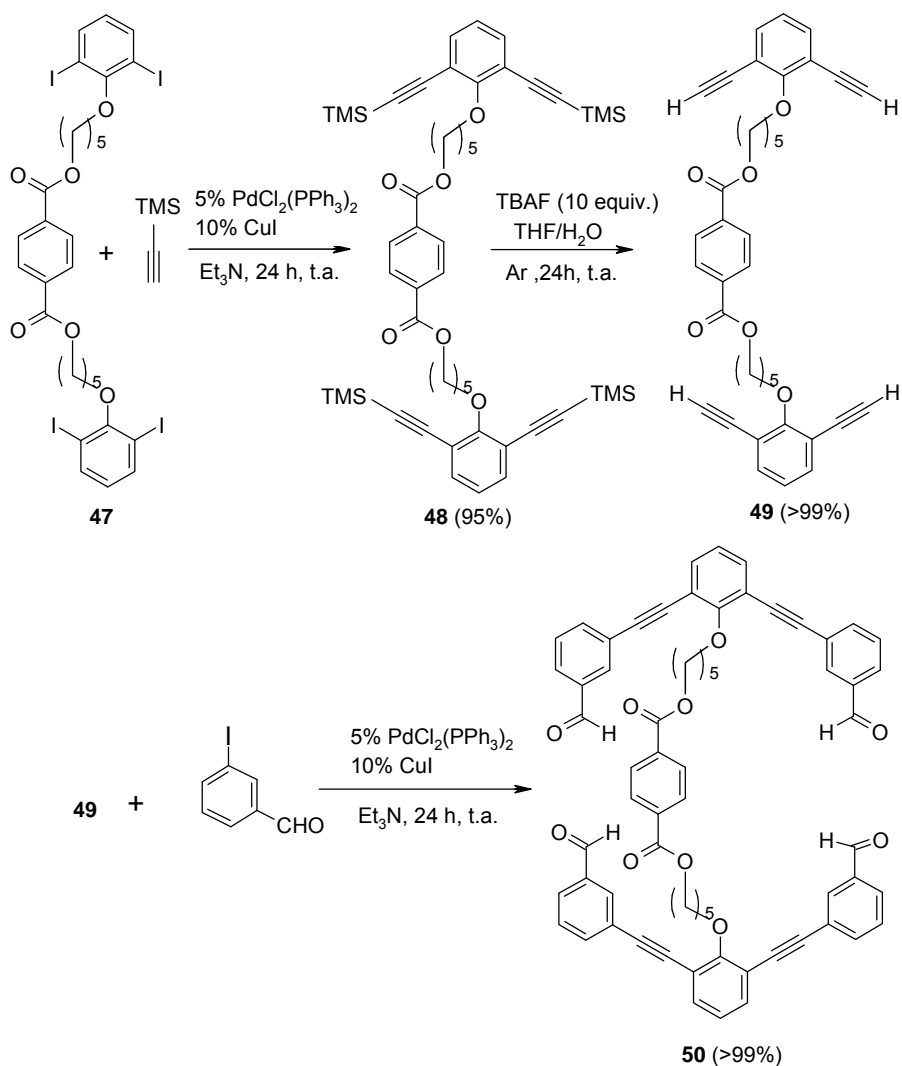
Figura 3.9. Macrociclo F

Una vez obtenida las geometrías optimizadas mediante Hyperchem (figura 3.9), se decidió explorar la síntesis del macrociclo F siguiendo el mismo esquema retrosintético que para el macrociclo E con la única diferencia en la longitud de la cadena del alcohol bromado del primer acoplamiento que en lugar de nueve átomos de carbono ahora es de cinco. Las condiciones de reacción empleadas fueron las mismas que en los casos anteriores, obteniendo los compuestos **46** y **47** con buenos rendimientos (esquema 3.39).



Esquema 3.39

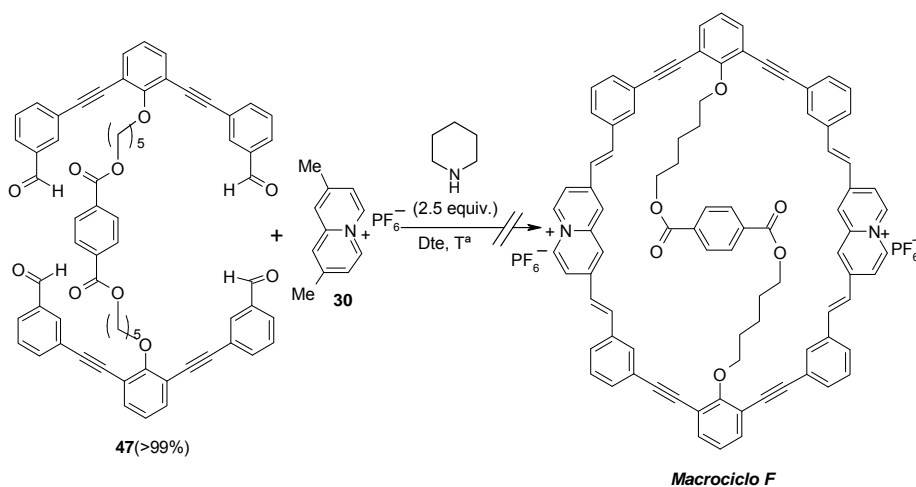
El siguiente paso de síntesis del tetraalquino **49** mediante acoplamiento de Sonogashira y posterior desprotección con TBAF para una segunda reacción de Sonogashira con yodobenzaldehído, proporcionó **50** en las mismas condiciones que las empleadas en la obtención de **38** (esquema 3.40).



Esquema 3.40

De la misma forma que ocurría en el caso del macrociclo E, mediante condensación de Knoevenagel (esquema 3.41) no fue posible

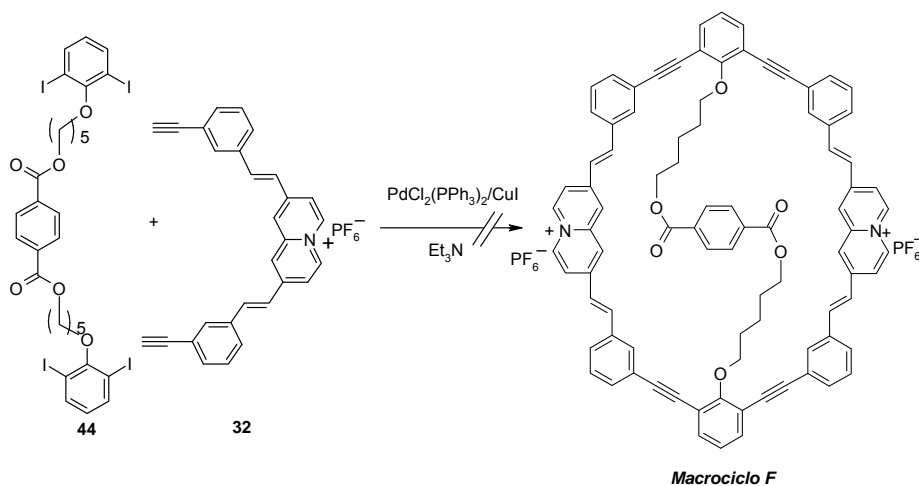
caracterizar ningún producto de las mezclas insolubles que se forman en el medio de reacción (tabla 3.3).



**Tabla 3.3.** Ensayos de reacción de Knoevenagel para la obtención del Macrocielo F.

Ensayo	Equiv. de base	Dte.	C(M)	Tiempo	Producto
1	4	CH <sub>3</sub> CN/ Tolueno	0.002	3d	p.p.+ desc.
2	4	CH <sub>3</sub> CN/ Tolueno	0.002	9d	p.p.+ desc.
3	5	CH <sub>3</sub> CN/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.002	8d	p.p.+ desc.

Como último intento para lograr la síntesis del macrociclo se realizaron unas pruebas de acoplamiento mediante la reacción de Sonogashira del producto **44** con el fragmento **32** (esquema 3.42).



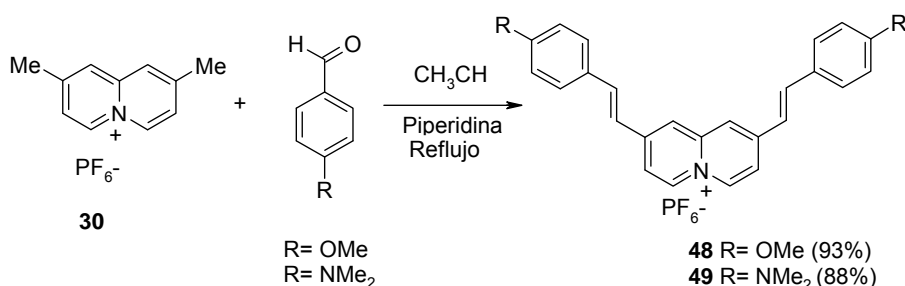
De las diversas pruebas realizadas, en ningún caso se obtuvo el producto deseado formándose en todos los casos, mezclas complejas muy insolubles (tabla 3.4).

**Tabla 3.4.** Ensayos de reacción de Sonogashira para la obtención del Macrociclo F.

Ensayo	Dte.	C(M)	Tiempo	Producto
1	Et <sub>3</sub> N/DMF	0.01	4d	ppdo. insoluble
2	Et <sub>3</sub> N/DMF	0.005	4d	Mezcla compleja
3	Et <sub>3</sub> N	0.005	8d	Mezcla compleja

En el momento de redactar esta memoria se está abordando la ciclación de estos macrociclos mediante “click chemistry”, con reacciones en medios más suaves y eficientes que faciliten el cierre del macrociclo por condensación de azidas con alquinos terminales formando triazoles y evitando la descomposición del *template*.

Por otra parte, observando las estructuras de los fragmentos preparados en los intentos de síntesis del macrociclo (**31** y **32**) se pensó que por su simetría y añadiendo sustituyentes electrodonadores se podrían obtener sistemas de tipo D-A-D interesantes desde el punto de vista de la absorción de dos fotones (2PA),<sup>113</sup> por lo que se sintetizaron las moléculas **48** y **49** (esquema 3.43) con el fin de comprobar su respuesta en este campo tan novedoso y con numerosas aplicaciones en microscopía, terapia fotodinámica y almacenamiento de datos entre otras.



Esquema 3.43

La síntesis se realizó mediante reacción de Koenvenagel en las mismas condiciones establecidas para los **31** y **32** obteniéndose **48** y **49** con excelentes rendimientos (esquema 3.43).

Actualmente se está llevando a cabo el estudio de absorción de dos fotones de estas moléculas por el grupo de José Manuel Gaspar Martinho del Centro de Química-Física Molecular (Lisboa) y, los resultados iniciales avalan la potencialidad de estos cromóforos en este campo.

<sup>113</sup> Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244-3266





Los reactivos utilizados se han adquirido en las casas comerciales *Aldrich*, *Acros* y *Strem* y se utilizaron sin ningún tratamiento posterior.

Las reacciones que exigieron condiciones anhidras se llevaron a cabo en atmósfera de argón desoxigenado y seco. Los disolventes anhidros utilizados en estas reacciones se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado en atmósfera de argón, inmediatamente antes de su uso.<sup>114</sup>

Las adiciones de disolventes y disoluciones en condiciones anhidras se realizaron vía jeringa o cánula. Para las reacciones que requieren adición lenta se utilizó una jeringa de adición lenta *Orion M361*.

Para las reacciones a baja temperatura se utilizó una sonda de refrigeración *Haake EK 101*.

Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato *Stuart Melting Point Apparatus SMP3* y se dan sin corregir.

Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice *Merck* (230-400 mesh). El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones se dan en volumen/volumen. Para la cromatografía analítica en capa fina se emplearon los cromatofolios de gel de sílice *Merk 60 F<sub>254</sub>*. En todos los casos el revelado de las placas se realizó con vapores de I<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub> al 15% en agua con 5% de NaOH y 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, disolución de ninhidrina al 0.3% en etanol o *n*-butanol con 3% de AcOH y visor de luz UV.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C se han registrado en los siguientes aparatos: *Varian UNITY-300*, *Varian-*

---

<sup>114</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemical*, Ed. Pergamon Press, 1988.

*Mercury-VX-300* (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y en algunos casos *Varian Gemini 200* (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y *Varian UNITY<sup>Plus</sup>-500* (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Para los espectros de RMN se emplearon disolventes deuterados  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , acetona- $d_6$  y  $\text{DMSO}-d_6$  de la casa *SDS*. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades  $\delta$  (ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en los espectrofotómetros *Perkin-Elmer modelo FTIR 1725X* en las condiciones indicadas en cada compuesto (pastilla de KBr ó ventanas de NaCl) y las frecuencias de los máximos de absorción se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los análisis elementales cuantitativos se han llevado a cabo en un analizador elemental modelo *Heraeus CHN Rapid*.

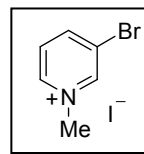
Los espectros de masas (EM) utilizando técnicas de ionización química (IQ) e impacto electrónico (IE) se han realizado en un espectrofotómetro *Hewlett-Packard 5988A* (70eV) y los de ES+ en un *HP 1100MSD* con analizador de trampa de iones *LCQ deca XP plus* de la casa *Thermo*. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un *Agilent 6210 Time-of-flight LC/MS*. Los datos se expresan en unidades de masa (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas, respecto del pico base.

#### 4.1. SÍNTESIS DE BROMO -N-METILAZINIOS

##### Yoduro de 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)<sup>115</sup>

Una disolución de 3-bromopiridina (500 mg, 3.16 mmol) y 1.5 equiv. de yodometano (0.30 mL, 4.74 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (20 mL), se calienta a reflujo durante 24 h. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se tritura con AcOEt y el precipitado se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 919.8 mg (97 %) de **1a** como un sólido amarillo claro.

**Rendimiento:** 97 %  
**P.f.:** 163-164 °C (EtOH)  
**Lit** (P.f.: 164-165 °C)



##### <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm):

9.42 (s, 1H), 9.01 (d, 1H, *J*= 6.0 Hz), 8.84 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz), 8.08 (t, 1H, *J*= 6.0 Hz), 4.31 (s, 3H).

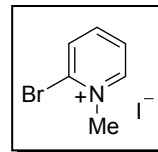
##### Yoduro de 2-bromo-1-metilpiridinio (**1b**)<sup>116</sup>

Una disolución de 2-bromopiridina (500 mg, 3.16 mmol) y 1.5 equiv. de yodometano (0.30 mL, 4.74 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL), se agita a -10 °C durante 48 h. A continuación la mezcla de reacción se concentra a sequedad, el residuo se trata con AcOEt y el precipitado se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 815.1 mg (86%) de **1b** como un sólido amarillo claro.

<sup>115</sup> McElvain, S.; Goese, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2227.

<sup>116</sup> Barlin, G.; Benbow, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 4, 298

**Rendimiento:** 86 % (EtOH)  
**P.f.:** 207-209 °C (descomp.)  
**Lit** (P.f.: 208.5-209 °C, descomp.)

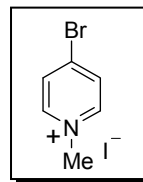


**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm)**  
9.23 (d, 1H, *J*= 5.4 Hz), 8.64 (d, 1H, *J*= 7.4 Hz), 8.17-8.01 (m, 2H), 4.39 (s, 3H).

### Yoduro de 4-bromo-1-metilpiridinio (**1c**)<sup>117</sup>

A una disolución de yodometano (10.64 mL, 170.88 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se adiciona 4-bromopiridina (9.0 g, 56.96 mmol) en tres fracciones de 3.0 g cada una, agitando la mezcla 1h a temperatura ambiente entre adición y adición. Finalizada la última adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Transcurrido ese tiempo se forma un sólido negro que se filtra y se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Posteriormente una cromatografía flash en gel de sílice (fase reversa) usando H<sub>2</sub>O como eluyente proporciona 15.0 g (88%) de **1c** como un sólido grisáceo.

**Rendimiento:** 88 %  
**P.f.:** 233-235 °C (descomp.)  
**Lit** (P.f.: 235 °C, descomp.)



**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm)**  
8.86 (d, 2H, *J*= 6.7 Hz), 8.46 (d, 2H, *J*= 6.7 Hz), 4.25 (s, 3H).

---

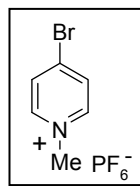
<sup>117</sup> Berson, J. A.; Evleth, E.; Hamlet, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *87*, 2887

### Hexafluorofosfato de 4-bromo-1-metilpiridinio (**1d**)

A una disolución de yoduro de 4-bromo-1-metilpiridinio (500 mg, 1.668 mmol) en acetona (10 mL), se adiciona 1 equiv. de  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (272 mg, 1.668 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se purifica en cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH (9:1). Se obtienen 318 mg (60%) de **1d** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 60 %

**P.f.:** 169- 170 °C



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm):**

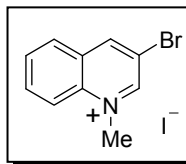
8.86 (d, 2H,  $J= 6.97$  Hz), 8.46 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 4.24 (s, 3H).

### Yoduro de 3-bromo-1-metilquinolinio (**1e**)<sup>116</sup>

Una disolución de 3-bromoquinolina (500 mg, 2.40 mmol) y 1.5 equiv. de yodometano (0.33 mL, 3.60 mmol), en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 mL), se calienta a reflujo durante 14 h. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se tritura con AcOEt y el precipitado se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 696.1 mg (83%) de **1e** como un sólido amarillo.

<sup>116</sup> Barlin, G. B.; Benbow, J. A.; *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, 4, 298

**Rendimiento:** 83 %  
**P.f.:** 288-289 °C (EtOH)  
**Lit** (P.f.: 290-292 °C)



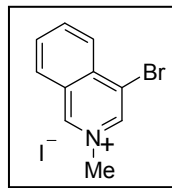
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm):**

9.90 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz), 8.39 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz), 8.30 (t, 1H, *J*= 7.7 Hz), 8.08 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz), 4.62 (s, 3H).

### Yoduro de 4-bromo-2-metilisquinolinio (**1f**)<sup>118</sup>

Una disolución de 4-bromoisoquinolina (500 mg, 2.40 mmol) y 1.5 equiv. de yodometano (0.33 mL, 3.60 mmol), en), en CH<sub>3</sub>CN (25 mL), se calienta a reflujo durante 14 h. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se tritura con AcOEt y el precipitado se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 738.6 mg (88%) de **1f** como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 88 %  
**P.f.:** 242-243 °C (EtOH)  
**Lit** (P.f.: 242-244 °C)



**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm):**

10.08 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz), 8.44-8.35 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H, *J*= 8.2, 5.6, 2.3 Hz), 4.44 (s, 3H).

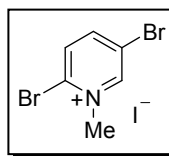
---

<sup>118</sup> Bunting, J. W.; Chef, V. S.; Sindhuatmadja, S.; *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3195

### Yoduro de 2,5-dibromo-1-metilpiridinio (**1g**)

Una disolución de 2,5-dibromopiridina (4 g, 16.9 mmol) y 1.5 equiv. de yodometano (1.58 mL, 25.3 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (40 mL), se calienta a reflujo durante 24 h. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se tritura con Et<sub>2</sub>O y el precipitado se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 4.51 g (70 %) de **1g** como un sólido amarillo claro.

**Rendimiento:** 70 %  
**P.f.:** 253-254 °C (EtOH)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
 3087, 1590, 1487, 1422, 1361, 1259, 1176, 1119, 829.

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm):**  
 9.62 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 8.53 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz), 8.39 (dd, 1H, *J*= 2.2, 8.6 Hz), 4.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
 148.6, 145.6, 141.9, 140.0, 120.1, 54.3.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N:**  
 [M]<sup>+</sup>: 251.8846  
 Encontrado: 251.8847

## 4.2. SÍNTESIS DE BROMOQUINOLIZINIOS

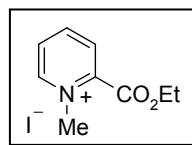
### Yoduro de 2-etoxicarbonil-1-metilpiridinio<sup>108</sup>

A una disolución de picolinato de etilo (40.0 g, 0.265 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (35 mL) se adiciona yodometano (41.0 mL, 0.662 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 22 h. Posteriormente se concentra a sequedad y se tritura con éter etílico. El sólido formado se aísla por filtración a vacío y se lava con éter etílico, obteniéndose 73.67 g (89%) de un sólido amarillo que se recristaliza en EtOH.

**Rendimiento:** 89 %

**P.f.:** 114-116 °C

**Lit** (P.f.: 114-116 °C)



#### <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm)

9.15 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.79 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 8.67 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 8.30 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.65 (s, 3H), 4.60 (c, 2H), 1.51 (t, 3H).

#### <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)

159.4, 149.2, 146.7, 142.5, 130.2, 129.6, 63.8, 48.5, 13.7.

### 2-Ciano-3,4-dihidro-1-olatoquinolizinio<sup>108</sup>

A una disolución de yoduro de 2-etoxicarbonil-1-metilpiridinio (35.0 g, 0.12 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) se adiciona gota a gota *N*-etil-diisopropil amina (41.6 mL, 0.24 mol) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos. A continuación se adiciona acrilonitrilo (78.6 mL, 1.2 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante

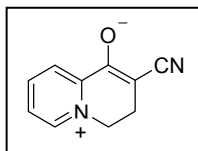
---

<sup>108</sup> Domingo García Cuadrado, Tesis Doctoral 2004



20 h. El precipitado resultante se aísla por filtración, se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  frío y se recristaliza en  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Se obtienen 11.55 g (56 %) del producto como un sólido naranja.

**Rendimiento:** 56 %  
**P.f.:** 260-261 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )  
**Lit** (P.f.: 259-260 °C)



**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

8.75 (d, 1H,  $J = 6.1$  Hz), 8.56 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 8.43 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.92 (dd, 1H,  $J = 7.6, 1.5$  Hz), 4.71 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 2.84 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz).

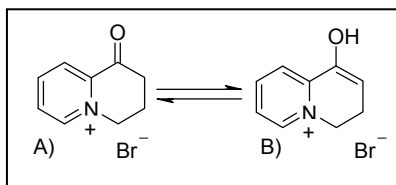
**$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

163.7, 151.6, 146.8, 145.1, 127.2, 125.1, 122.3, 76.0, 56.5, 23.7.

### Bromuro de 1-hidroxi-3,4-dihidroquinolizinio<sup>119</sup>

Una disolución de 2-ciano-3,4-dihidro-1-olatoquinolizinio (11.5 g, 0.067 mol) en  $\text{HBr}$  acuoso al 48 % (245 mL) se refluxe durante 21 h. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se recristaliza en etanol, obteniéndose 7.76 g (51 %) del producto como un sólido de color marrón.

**Rendimiento:** 51 %  
**A:B** = 74:26  
**P.f.:** 210-212 °C ( $\text{EtOH}$ )  
**Lit** (P.f.: 210-211 °C)



<sup>119</sup> Miyadera, T.; Iwai, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *12*, 1338.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.12 (d,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $J = 5.9$  Hz), 8.91 (d,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 6.0$  Hz), 8.80 (t,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $J = 7.9$  Hz), 8.68-8.70 (m,  $1\text{H}_\text{A} + 1\text{H}_\text{B}$ ), 8.43 (d,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 7.9$  Hz), 8.31 (t,  $1\text{H}_\text{A}$ ,  $J = 6.8$  Hz), 8.06 (t,  $1\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 7.7$  Hz), 5.01-4.92 (m,  $2\text{H}_\text{A} + 1\text{H}_\text{B}$ ), 4.80 (t,  $2\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 4.8$  Hz), 3.01 (t,  $2\text{H}_\text{A}$ ,  $J = 6.4$  Hz), 2.70-2.58 (m,  $2\text{H}_\text{A}$ ), 2.57-2.20 (m,  $2\text{H}_\text{B}$ ).

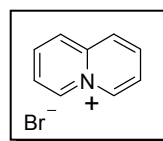
**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

188.6, 147.8, 146.7, 131.7, 127.7, 57.6, 36.0, 22.0.

**Bromuro de quinolizinio**<sup>120</sup>

*Se sintetiza, siguiendo el procedimiento de Glover y col.<sup>120</sup> a partir de una disolución de bromuro de 1-hidroxi-3,4-dihidroquinolizinio (5.0 g, 22.0 mol) en anhídrido acético (80 mL) a reflujo durante 1.5 h. Finalizado este tiempo se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en la mínima cantidad de EtOH y se precipita con éter etílico. El sólido, aislado por filtración a vacío, se purifica por recristalización en EtOH obteniéndose 3.88 g (84%) de bromuro de quinolizinio como un sólido blanco.*

**Rendimiento:** 84 %  
**P.f.:** 263-265 °C (EtOH)  
**Lit** (P.f.:260-261 °C)



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.49 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 8.65 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 8.42 (t, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 8.15 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz).

---

<sup>120</sup> Glover, E. E; Jones, G. J. *Chem. Soc.* **1958**, 3021

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

142.5, 136.9, 136.7, 126.0, 123.7.

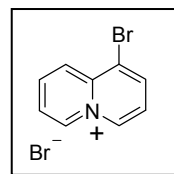
**Bromuro de 1-bromoquinolizinio (5a)**<sup>121</sup>

En un matraz de 50 mL se adiciona  $\text{Br}_2$  (10 g, 62.6 mmol), de una ampolla recién abierta, en pequeñas fracciones, sobre bromuro de quinolizinio sólido (2.5 g, 11.9 mmol). Una vez terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a 200 °C durante 7.5 h en matraz abierto. Finalizado este tiempo, el residuo se tritura con *i*-PrOH (25 mL) con la mezcla todavía caliente (para evitar que el sólido se pegue a las paredes). A continuación se elimina el *i*-PrOH a presión reducida y el residuo gris oscuro que se obtiene se pasa a un mortero y se pulveriza. Este sólido se somete a reflujo en *i*-PrOH (38 mL) durante 2 horas para disolver la mayor parte del producto de partida que no ha reaccionado. La suspensión se filtra en caliente y el residuo negro, se lava con MeOH hasta que no se disuelva más producto. Los líquidos filtrados se concentran a sequedad y el residuo se tritura con EtOH:AcOEt. Por último, el precipitado que se forma se recrystaliza en EtOH:AcOEt obteniéndose 350 mg (10%) de producto puro **5a**.

**Rendimiento:** 10 %

**P.f.:** 302-303 °C (EtOH:AcOEt)

**Lit** (P.f.: 301-303 °C)



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.47 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 9.41 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 8.83-8.76 (m, 2H), 8.54 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 8.21 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 8.02 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz).

<sup>121</sup> Sanders, G. M.; van Dick, M.; van der Plas, H. C. *Heterocycles*, **1981**,*15*, 213.

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

140.2, 139.3, 138.3, 136.9, 126.9, 126.0, 124.5, 123.7, 123.4.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

210 ( $\text{M}^+ + 2$ , 100), 208 ( $\text{M}^+$ , 98)

**Bromuro de 2-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolizinio**<sup>122</sup>

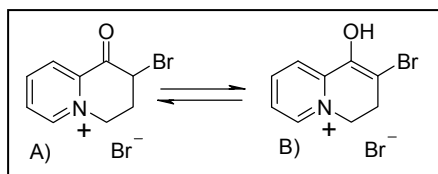
Según el procedimiento experimental descrito por Fozard y col<sup>122</sup> una disolución de bromuro de 1-hidroxi-3,4-dihidroquinolizinio (7.5 g, 0.033 mol) en HBr (48 % acuoso) (20 mL) se adiciona lentamente una solución de bromo (2.32 mL, 0.033 mol) en HBr (11mL), durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agita 15 minutos y posteriormente se calienta hasta total disolución del sólido. Se elimina el disolvente mediante presión reducida y el residuo resultante se recristaliza en EtOH obteniéndose 8.6 g (85%) del producto.

**Rendimiento:** 85 %

**P.f.:** 161-162 °C (EtOH)

**Lit** (P.f.: 159-160 °C)

A:B 44:56



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

1708, 1613, 1273, 1162, 799.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

10.35 (s, 1H<sub>B</sub>), 9.18 (d, 1H<sub>A</sub>,  $J = 5.4$  Hz), 8.96 (d, 1H<sub>B</sub>,  $J = 5.9$  Hz), 8.77 (t, 1H<sub>A</sub>,  $J = 7.6$  Hz), 8.65-8.52 (m, 1H<sub>A</sub> + 1H<sub>B</sub>), 8.40-8.38 (m, 1H<sub>A</sub>), 8.10 (d, 1H<sub>B</sub>,  $J = 8.3$  Hz), 7.97 (dt, 1H<sub>B</sub>,  $J = 7.54$ ,

---

<sup>122</sup> Fozard, A.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2203.

1.36 Hz), 5.51 (dd, 1H<sub>A</sub>,  $J = 9.3, 4.9$  Hz), 4.97-4.94 (m, 2H<sub>A</sub>), 4.78-4.76 (m, 2H<sub>B</sub>,  $J = 7.3$  Hz), 3.38 (m, 2H<sub>B</sub>), 3.17-3.15 (m, 2H<sub>B</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**

182.5, 146.7, 146.2, 145.9, 145.3, 144.6, 140.2, 130.1, 127.2, 125.5, 121.8, 107.8, 54.4, 54.0, 46.2, 30.2, 30.0.

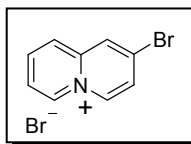
**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

228 (M<sup>+</sup>+2, 98), 226 (M<sup>+</sup>, 100).

### Bromuro de 2-bromoquinolizinio (5b)<sup>122</sup>

Una disolución de bromuro de 2-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolizinio (6g, 0.0195 mol) en anhídrido acético (130 mL) se refluxe durante 2 h. Posteriormente, se concentra a sequedad y el residuo se recristaliza en EtOH obteniéndose 3.8 g (67%) de **5b**.

**Rendimiento:** 67 %  
**P.f.:** 261-262 °C (EtOH)  
**Lit** (P.f.: 260-261 °C)



**IR, (KBr) ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>)**  
1640, 1625, 1395, 817.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm)**

9.27 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 9.18 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 8.88 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 8.48-8.41 (m, 2H), 8.27 (t, 1H,  $J = 7.3, 2.0$  Hz), 8.16-8.06 (m, 1H).

<sup>122</sup> Fozard, A.; Jones, G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2203.

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

142.8, 138.0, 137.5, 136.9, 131.5, 129.1, 126.9, 126.1, 123.9.

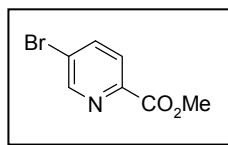
**5-Bromo-2-picolinato de metilo**<sup>123</sup>

En una ampolla en atmósfera de argón, se adicionan 2,5-dibromopiridina (1.5 g, 6.32 mmol), 5 mol % de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0426 g, 0.189 mmol), 10 mol % de *dppf* (0.210 g, 0.379 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.8 mL, 12.64 mmol), MeOH seco (10 mL) y por último DMF seca (10mL). La mezcla de reacción se satura con una corriente de monóxido de carbono y se calienta a 80 °C durante 7 h. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (flash) en gel de sílice utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. Se obtienen 0.96 g (70 %) del producto como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 70 %

**P.f.:** 97-99 °C

**Lit** (P.f.: 96-97 °C)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

2956, 1715, 1308, 1134.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)**

8.79 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 8.02-7.90 (m, 2H), 4.01 (s, 3H).

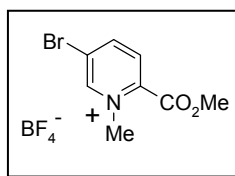
---

<sup>123</sup> Chambers, R. J.; Marfat, A. *Synth. Commun.* **1997**, 73, 3681

**Tetrafluoroborato de 5-bromo-1-metil-2-metoxycarbonilpiridinio**<sup>108</sup>

A una disolución de 5-bromo-2-picolinato de metilo (4.76 g, 22.03 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 mL) se adiciona en atmósfera de argón Me<sub>3</sub>OBf<sub>4</sub> (5.15 g, 34.82 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se tritura con Et<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se aísla por filtración a vacío obteniéndose 6.08 g (87%) del compuesto como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 87 %  
**P.f.:** 135-137 °C (EtOH)  
**Lit** (P.f.: 135-136 °C)



**IR, (KBr) v<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>)**  
 1735, 1611, 1273, 1053

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm)**  
 9.54 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 9.07 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 8.61 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.74 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**  
 160.5, 150.6, 150.1, 131.7, 125.8, 54.9, 49.9.

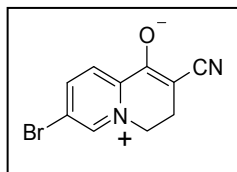
**7- Bromo-2-ciano-3,4-dihidro-1-olatoquinolizinio**<sup>108</sup>

A una disolución de tetrafluoroborato de 5-bromo-1-metil-2-etoxycarbonilpiridinio (6.08 g, 19.12 mL), en CH<sub>3</sub>CN (30 mL), se adiciona gota a gota *N*-etil-diisopropilamina (6.0 mL, 33.27 mmol). La

<sup>108</sup> Domingo García Cuadrado, Tesis Doctoral 2004

mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (flash) en sílica gel utilizando una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH (8:2) como eluyente. Se obtienen 2.45 g (51 %) del producto como un sólido rojizo.

**Rendimiento:** 51 %  
**P.f.:** 196-198 °C  
**Lit** (P.f.: 196-197 °C)



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.19 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz), 8.68 (dd, 1H,  $J = 7.9, 0.9$  Hz), 8.16 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.56 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 2.64 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz).

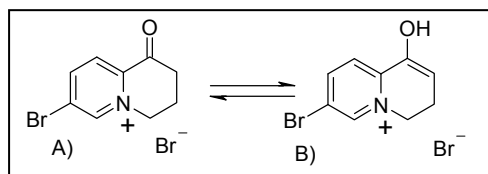
**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

161.3, 153.5, 149.1, 146.6, 123.9, 118.4, 113.7, 75.4, 54.7, 21.9.

### Bromuro de 7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolizinio<sup>121</sup>

Una disolución de 7-bromo-2-ciano-3,4-dihidro-1-olato quinolizinio (1.95 g, 7.77 mmol), en HBr acuoso al 48 % (30 mL) se calienta a 120 °C durante 24 h. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se tritura con EtOH. El sólido formado se aísla por filtración y se recristaliza en EtOH:AcOEt. Se obtienen 2.12 g (89 %) del producto como un sólido de color crema.

**Rendimiento:** 89 %  
**P.f.:** 260-263 °C  
**Lit** (P.f.: 261-264 °C)  
A:B = 98:2



<sup>121</sup> Sanders, G. M.; van Dick, M.; van der Plas, H. C. *Heterocycles*, **1981**,15, 213.



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.46 (s, 1H), 8.99 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.54 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 4.91-4.89 (m, 2H), 3.02 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 2.70-2.50 (m, 2H).

**Bromuro de 3-bromoquinolizinio (5c)**<sup>121</sup>

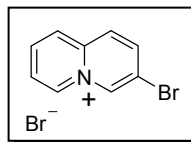
Una suspensión de bromuro de 7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolizinio (1.5 g, 4.89 mmol) en anhídrido acético (25 mL) se calienta a reflujo durante 24 h. Una vez completada la reacción, se concentra y se adiciona tolueno para facilitar la eliminación del anhídrido acético. El residuo se trata con AcOEt y el sólido que se forma se aísla por filtración a vacío y se lava con AcOEt. Una cromatografía flash en gel de sílice (fase reversa) usando como eluyente  $\text{H}_2\text{O}:\text{AcOEt}$  (100:0.2) seguida de una recristalización en EtOH:AcOEt conduce a 0.98 g (70%) de producto como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 70 %

**P.f.:** 249-251 °C (EtOH:AcOEt)

**Lit** (P.f.: 261-264 °C)

A:B = 98:2



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.66 (s, 1H), 9.23 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 8.59-8.52 (m, 2H), 8.49-8.42 (m, 2H), 8.14 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz).

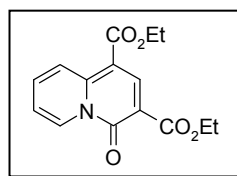
**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

210 ( $\text{M}^++2$ , 100), 208 ( $\text{M}^+$ , 99).

#### 4-Oxo-4-*H*-quinolizina-1,3-dicarboxilato de etilo<sup>124</sup>

Una disolución de 2-piridilacetato de etilo (4.48 g, 22.24 mmol) y etoximetilenmalonato de dietilo (4.81 g, 22.24 mmol) se calienta a 180 °C en un matraz de 25 mL provisto de un aparato de destilación durante 9 h. Una vez completada la reacción, se enfría y se añade acetona (1 mL). El precipitado se filtra y se lava con acetona fría obteniéndose 5.34 g (83%) de producto como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 83 %  
**P.f.:** 131-132 °C (AcOEt)  
**Lit** (P.f.: 131-132 °C)



#### <sup>1</sup>HRMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm)

9.52 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 9.37 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 9.16 (s, 1H), 7.87 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.31 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.48-4.33 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 6H).

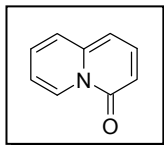
#### Quinolizin-4-ona<sup>124</sup>

Una disolución de 4-oxo-4-*H*-quinolizina-1,3-dicarboxilato de etilo (5.31 g, 18.36 mmol) en HCl concentrado (200 mL) se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría, se neutraliza con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 50 mL). Las fases orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. La mezcla se purifica por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente hexano:AcOEt (7:3). Se obtienen 2.3 g (87%) del producto como un sólido amarillo.

---

<sup>124</sup> Boekelheide, V.; Lodge, J. P. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3681.

**Rendimiento:** 87 %  
**P.f.:** 72-73 °C  
**Lit** (P.f.: 71-72 °C)



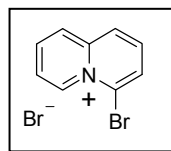
**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm)**

9.10 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.7, 7.4 Hz), 7.44 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.30 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz), 6.97 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.63 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.59 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz).

**Bromuro de 4-bromoquinolizinio (5d)**<sup>121</sup>

Una suspensión de quinolizin-4-ona (1.6 g, 11.80 mmol), en PBr<sub>3</sub> (12 mL) se calienta a 180 °C durante 7 h. Una vez completada la reacción el exceso de PBr<sub>3</sub> se elimina por destilación a vacío. El residuo que se obtiene se disuelve en agua y se pasa a través de una columna de gel de sílice (fase reversa) usando agua como eluyente. El sólido se recristaliza en EtOH:AcOEt y se obtienen 1.53 g (45%) de **5d** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 45 %  
**P.f.:** 275-277 °C (EtOH:AcOEt)  
**Lit** (P.f.: 277 °C)



**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm)**

9.83 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 8.69-8.64 (m, 2H), 8.59 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.51 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.32-8.24 (m, 2H).

<sup>121</sup> Sanders, G. M.; van Dick, M.; van der Plas, H. C. *Heterocycles*, **1981**,15, 213.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**  
210 (M<sup>+</sup>+2, 98), 208 (M<sup>+</sup>, 100).

### **4.3. SÍNTESIS DE N-METILPIRIDINIOS SUSTITUIDOS POR REACCIÓN DE SUZUKI CON ÁCIDOS BORÓNICOS.**

#### **Procedimiento general**

*En un vial de 10 mL previamente secado en estufa, se prepara una suspensión del correspondiente piridinio como yoduro o hexafluorofosfato (100 mg, 0.335 mmol), 4% mol de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12.2 mg, 0.0133 mmol), 8% mol de P(o-tol)<sub>3</sub> (8.1 mg, 0.0267 mg), 1.4 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64.4 mg, 0.4669 mg) y 1.3 equiv. del correspondiente ácido borónico (0.4336 mmol) en DMF seca (10 mL) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo que se detalla en cada caso, finalizando ese tiempo, se filtra sobre celita, se lava con MeOH (5 mL) y se concentra a sequedad.*

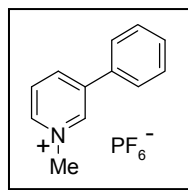
*En los casos en los que es necesario el intercambio de contraión, sobre el residuo se añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra a sequedad.*

*Finalmente se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1) como eluyente o mediante recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O.*

**Hexafluorofosfato de 3-fenil-1-metilpiridinio (2a)**<sup>77b</sup>

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1a** y ácido fenilborónico (52.9 mg, 0.4336 mmol), agitando la mezcla de reacción 24 h, se obtienen 65.0 mg (62%) de **2a** recristalizado.

**Rendimiento:** 62 %  
**P.f.:** 137-138 °C  
**Lit** (P.F.: 131-135 °C)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3136, 1305, 1291, 838.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**  
9.29 (s, 1H), 8.89-8.84 (m, 2H), 8.16 (t, 1H,  $J= 6.2, 7.7$  Hz), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 3H), 4.51 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
143.1, 141.5, 138.5, 132.5, 129.6, 128.9, 127.1, 126.8, 47.6.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**  
170 (M<sup>+</sup>, 100)

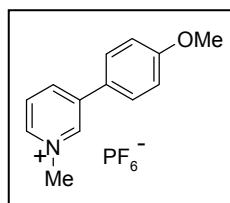
**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>NP (315.2 g/mol)  
C (45.73), H (3.84), N (4.44)  
Encontrado C (45.95), H (3.47), N (4.55)

<sup>77b</sup> Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. Dill, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 264.

### Hexafluorofosfato de 1-metil-3-(4-metoxifenil)piridinio (2b)

A partir de **1a** y ácido 4-metoxifenilborónico (65.9 mg, 0.4336 mmol), siguiendo el procedimiento general, se agita la mezcla de reacción 22 h. Se obtienen 44.1 mg (38%) de **2b** purificados por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 38 %  
**P.f.:** 196-198 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3117, 1629, 1573, 1483, 1236, 1025, 838.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)**

9.23 (s, 1H), 8.81-8.78 (m, 2H), 8.10 (t, 1H,  $J= 6.1, 7.3$  Hz), 7.81 (d, 2H,  $J= 9.2$  Hz), 7.17 (d, 2H,  $J= 8.8$  Hz), 4.48 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

164.2, 155.9, 146.0, 130.6, 126.4, 124.1, 116.0, 56.0, 47.8.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO:**

[M]<sup>+</sup>: 200.1075

Encontrado [M]<sup>+</sup>: 200.1085

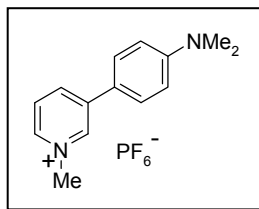
### Hexafluorofosfato de 3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilpiridinio (2c)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1a** y ácido 4-*N,N*-dimetilaminofenilborónico (71.5 mg, 0.4336 mmol), agitando la mezcla

de reacción 42 h. Se obtienen 48.2 mg (40%) de **2c** purificados por recristalización.

**Rendimiento:** 40%

**P.f.:** 184-185 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3127, 2898, 1615, 1370, 839.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)**  
9.15 (s, 1H), 8.73 (d, 1H,  $J$ = 8.4 Hz), 8.65 (d, 1H,  $J$ = 5.9 Hz), 8.02 (t, 1H,  $J$ = 6.2, 9.2, Hz), 7.73 (d, 2H,  $J$ = 8.8 Hz), 6.92 (d, 2H,  $J$ = 9.2 Hz), 4.46 (s, 3H), 3.08 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
152.7, 142.7, 142.2, 141.8, 141.0, 128.8, 128.6, 120.3, 113.3, 49.0, 40.0.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**  
213 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>P (358.26g/mol)  
C (46.94), H (4.78), N (7.82)  
Encontrado C (46.98), H (4.34), N (7.82)

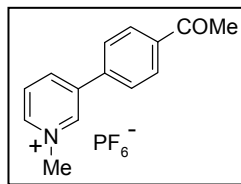
### Hexafluorofosfato de 3-(4-acetilfenil)-1-metilpiridinio (**2d**)

A partir de **1a** y ácido 4-acetilfenilborónico (71.1 mg, 0.4336 mmol), siguiendo el procedimiento general, se agita la mezcla de reacción 22 h. Se obtienen 35.4 mg (30%) de **2d** purificados por recristalización.

**Rendimiento:** 30 %

**P.f.:** 163-164 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3103, 1608, 1269, 839.



**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

9.38 (s, 1H), 8.95-8.91 (m, 2H), 8.25-8.16 (m, 3H), 8.00 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 4.53 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

197.5, 145.3, 145.1, 144.0, 140.5, 139.1, 138.3, 130.1, 129.1, 128.7, 49.3, 26.8.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

212 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NOP (357.23 g/mol)

C (47.07), H (3.95), N (3.92)

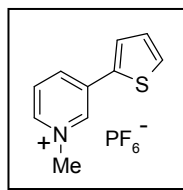
Encontrado C (46.96), H (3.64), N (4.25)

### Hexafluorofosfato de 1-metil-2-[(triisopropilsilil)etilil]piridinio (2e)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1a** y ácido 2-tiofenilborónico (55.5 mg, 0.4336 mmol), agitando la mezcla de reacción 7.5 h y purificación mediante recristalización, se obtienen 68.0 mg (64%) de **2e**.

**Rendimiento:** 64 %

**P.f.:** 197-198 °C





**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3118, 1537, 1294, 834.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.30 (s, 1H), 8.80-8.76 (m, 2H), 8.08 (t, 1H,  $J= 6.6, 7.7$  Hz), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H,  $J= 3.3, 4.8$  Hz), 4.47 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

144.1, 142.7, 141.5, 136.2, 135.7, 130.7, 130.0, 129.1, 129.0, 49.2.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

176 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NPS}$  (321.22 g/mol)

C (37.39), H (3.14), N (4.36)

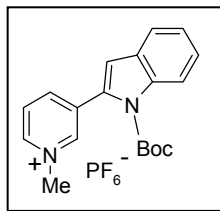
Encontrado C (36.99), H (2.77), N (4.24)

**Hexafluorofosfato de 3-(1-tert-butoxicarbonil-1H-indol-2-il)-1-metilpiridinio (2f)**

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1a** y ácido [2-(1-*tert*-butoxicarbonil)indolil]borónico (113.2 mg, 0.4336 mmol), agitando la mezcla de reacción 2.5 h, se obtienen 43.1 mg (28%) de **2f**, purificados por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 28 %

**P.f.:** 151-152 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3101, 2981, 2935, 1734, 1327, 1160, 1133, 841.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.23 (s, 1H), 8.90 (d, 1H,  $J= 6.2$  Hz), 8.72 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 8.23-8.11 (m, 2H), 7.71 (d, 1H,  $J= 7.7$  Hz), 7.47 (t, 1H,  $J= 6.9$ , 7.3, Hz), 7.35 (t, 1H,  $J= 7.3$  Hz), 4.51 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

150.3, 146.1, 145.2, 144.9, 138.4, 136.0, 133.1, 129.6, 127.8, 126.8, 124.4, 122.3, 116.6, 115.0, 86.0, 49.2, 27.9.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

309 ( $\text{M}^+$ , 80)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$  (454.39 g/mol)

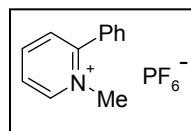
	C (73.76), H (6.84), N (9.05)
Encontrado	C (73.30), H (6.98), N (9.17)

**Hexafluorofosfato de 1-metil-2-fenilpiridinio (3a)**

A partir de **1b** y ácido fenilborónico (52.9 mg, 0.4336 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 26 h, 12.3 mg (12%) de **3a**.

**Rendimiento:** 12%

**P.f.:** 154-155 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ ).



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3139, 1631, 834.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.17 (d, 1H,  $J= 5.9$  Hz), 8.75 (td, 1H,  $J= 1.32, 7.9$  Hz), 8.24 (t, 1H,  $J= 6.6, 7.6$  Hz), 8.17 (d, 1H,  $J= 7.9$  Hz), 7.77-7.69 (m, 5 H), 4.39 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

147.6, 146.6, 132.9, 132.2, 131.1, 130.1, 129.9, 127.8, 121.9, 48.1.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

170 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NP}$  (315.2 g/mol)

C (45.73), H (3.84), N (4.44)

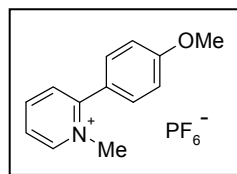
Encontrado C (45.20), H (3.72), N (4.02)

**Hexafluorofosfato de 1-metil-2-(4-metoxifenil)piridinio (3b)**

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1b** y ácido 4-metoxifenilborónico (65.9 mg, 0.4336 mmol), agitando la mezcla de reacción 21 h y purificación mediante recristalización, se obtienen 28.4 mg (25%) de **3b**.

**Rendimiento:** 25 %

**P.F.:** 128-129 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ )



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3112, 1629, 1579, 1486, 1236, 1025, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.01 (d, 1H,  $J= 6.0$  Hz), 8.63 (t, 1H,  $J= 7.9, 9.2$  Hz), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.60 (t, 1H,  $J= 7.6, 8.2$  Hz), 7.30-7.17 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

160.9, 146.6, 133.9, 131.4, 130.9, 129.4, 127.8, 127.1, 121.7, 117.8, 115.2, 55.9, 48.0.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$ :**

$[\text{M}]^+$ : 200.1075

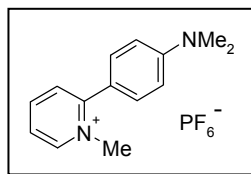
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 200.1085

**Hexafluorofosfato de 2-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1-metilpiridinio (3c)**

A partir de **1b** y ácido 4-*N,N*-dimetilaminofenilborónico (71.5 mg, 0.4336 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 72 h, 16.7 mg (11%) de **3c** purificados por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 11%

**P.f.:** 206-208 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3099, 2921, 2852, 1617, 1505, 1376, 1200, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

8.86 (d, 1H,  $J= 6.2$  Hz), 8.49 (t, 1H,  $J= 7.7, 8.1$  Hz), 8.00 (d, 1H,  $J= 7.7$  Hz), 7.92 (t, 1H,  $J= 6.2, 7.7$  Hz), 7.52 (dd, 2H,  $J= 2.2, 6.9$  Hz), 6.95 (dd, 2H,  $J= 1.8, 8.8$  Hz), 4.28 (s, 3H), 3.12 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

147.0, 145.6, 131.6, 130.8, 125.9, 122.1, 118.6, 114.2, 112.5, 47.9, 40.0.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

213 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>P (358.26 g/mol)

C (46.94), H (4.78), N (7.82)

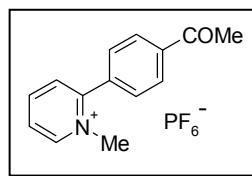
Encontrado C (46.72), H (4.33), N (8.01)

### Hexafluorofosfato de 2-(4-acetilfenil)-1-metilpiridinio (3d)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1b** y ácido 4-acetilfenilborónico (71.1 mg, 0.4336 mmol), agitando la mezcla de reacción 23 h, se obtienen 13.8 mg (23%) de **3d**.

**Rendimiento:** 23%

**P.f.:** 189-191 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O)



**IR, (KBr) v<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>)**

3104, 2922, 1682, 1270, 838.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm)**

9.07 (d, 1H, *J*= 6.2 Hz), 8.67 (t, 1H, *J*= 9.2, 6.6 Hz), 8.28 (d, 2H, *J*= 6.6 Hz), 8.19-8.09 (m, 2H), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 4.23 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**

196.5, 145.7, 138.8, 136.9, 131.6, 129.2, 127.7, 127.4, 125.1, 124.9, 46.0, 26.5.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

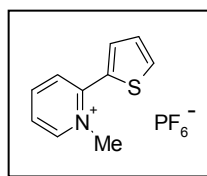
212 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NOP (357.23 g/mol)  
C (47.07), H (3.95), N (3.92)  
Encontrado: C (46.87), H (4.23), N (3.78)

### Hexafluorofosfato de 1-metil-(2-tienil)piridinio (3e)

A partir de **1b** y ácido 2-tiofenilborónico (55.5 mg, 0.4336 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 24 h, 57.8 mg (54%) de **3e**.

**Rendimiento:** 54%  
**P.f.:** 165-166 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3118, 1628, 1186, 832.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**  
9.00 (d, 1H,  $J$ = 6.2 Hz), 8.58 (t, 1H,  $J$ = 8.0, 7.7 Hz), 8.21 (d, 1H,  $J$ = 7.3 Hz), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H,  $J$ = 1.0, 3.7 Hz), 7.40 (dd, 1H,  $J$ = 3.7, 5.1 Hz), 4.41 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
150.6, 148.2, 146.2, 134.3, 133.3, 131.9, 131.6, 129.4, 127.5, 48.4.

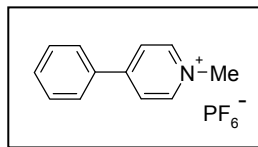
**EM, (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)**  
176 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>NPS (321.22 g/mol)  
C (37.39), H (3.14), N (4.36)  
Encontrado C (37.77), H (3.65), N (4.36)

### Hexafluorofosfato de 4-fenil-1-metilpiridinio (4a)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1d** y ácido fenilborónico (52.9 mg, 0.4090 mmol), agitando la mezcla de reacción 48 h, se obtienen 27.7 mg (28%) de **4a**. Purificación por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 28%  
**P.f.:** 99-101 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3025, 2924, 1643, 1192, 830.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**  
8.90 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 8.40 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 3H), 4.44 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
146.6, 134.8, 133.0, 130.6, 128.9, 125.5, 118.4, 48.3.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
170 ( $\text{M}^+$ , 100)

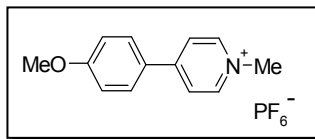
**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NP}$  (315.2 g/mol)  
C (45.73), H (3.84), N (4.44)  
Encontrado C (45.98), H (4.10), N (4.50)

### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(4-metoxifenil)piridinio (4b)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1d** y ácido 4-metoxifenilborónico (65.9 mg, 0.4090 mmol), agitando la mezcla de

reacción 6 h, se obtienen 37.0 mg (34%) de **4b**. Purificación por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 34 %  
**P.f.:** 204-205 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3137, 2926, 2850, 1606, 1502, 1228, 1185, 830.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

8.77 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 8.33 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 8.03 (dd, 2H,  $J= 2.2, 6.9$  Hz), 7.19 (dd, 2H,  $J= 1.8, 6.9$  Hz), 4.37 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

164.2, 155.9, 146.0, 130.6, 126.4, 124.1, 116.0, 56.0, 47.8.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO:**

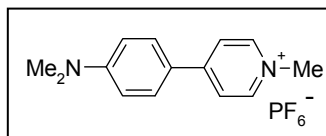
[M]<sup>+</sup>: 200.1075

Encontrado [M]<sup>+</sup>: 200.1083

### Hexafluorofosfato de 4-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-1-metilpiridinio (**4c**)

A partir de **1d** y ácido 4-*N,N*-dimetilaminofenilborónico (33.7 mg, 0.4090 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 24 h, 13.2 mg (23%) de **4c**. Purificación por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 23%  
**P.f.:** 209-210 °C





**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

2923, 2628, 1645, 1593, 1381, 1309, 1187, 831.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

8.57 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 8.20 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 7.97 (d, 2H,  $J= 9.2$  Hz), 6.92 (d, 2H,  $J= 9.2$  Hz), 4.26 (s, 3H), 3.14 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

146.6, 134.8, 133.0, 130.6, 128.9, 125.5, 118.4, 48.3.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

213 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_2\text{P}$  (358.26 g/mol)

C (46.94), H (4.78), N (7.82)

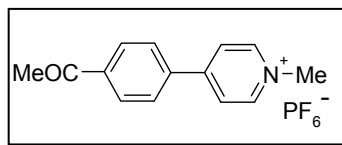
Encontrado C (47.36), H (4.54), N (7.56)

**Hexafluorofosfato de 4-(4-acetilfenil)-1-metilpiridinio (4d)**

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **1d** y ácido 4-acetilfenilborónico (67.06 mg, 0.4090 mmol), agitando la mezcla de reacción 17 h, se obtienen 43.2 mg (77%) de **4d** recristalizado.

**Rendimiento:** 77 %

**P.f.:** carboniza a 279 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3062, 1677, 1641, 1272, 840.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

8.96 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 8.47 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 8.25 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 8.14 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 4.45 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

197.4, 143.6, 142.3, 139.1, 136.6, 129.0, 127.1, 126.6, 49.8, 26.6.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

212 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NOP}$  (357.23 g/mol)

C (47.07), H (3.95), N (3.92)

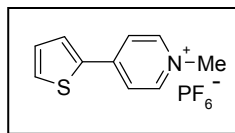
Encontrado C (47.34), H (4.34), N (3.65)

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(2-tienil)piridinio (4e)**

A partir de **1d** y ácido 2-tiofenilborónico (52.3 mg, 0.4090 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 25 h, 75.3 mg (70%) de **4e** recristalizado.

**Rendimiento:** 70 %

**P.f.:** 199-200 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3118, 3074, 1647, 1537, 1227, 1197, 832.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

8.74 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 8.27 (d, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 8.14 (dd, 1H,  $J= 0.7, 3.6$  Hz), 7.99 (dd, 1H,  $J= 0.7, 5.1$  Hz), 4.33 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

149.6, 146.3, 137.9, 134.7, 132.5, 130.9, 123.0, 47.9.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

176 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>NPS (321.22 g/mol)  
C (37.39), H (3.14), N (4.36)  
Encontrado C (37.82), H (3.55), N (4.23)

#### 4.4. REACCIÓN DE SUZUKI SOBRE 1,2,3 Y 4-BROMOQUINOLIZINIO CON TRIFLUOROBORATOS

##### Procedimiento general

A una mezcla del correspondiente bromoquinolizino (30 mg, 0.1730 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85.7 mg, 0.5190 mmol, 3 equiv), 1 mol % of Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mg, 0.00017 mmol) en H<sub>2</sub>O (2.5 mL), se le añade el correspondiente organotrifluoroborato potásico (0.2076 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se agita a 65°C durante el tiempo indicado en cada caso (2-4.5 h.). Posteriormente la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>. El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua y Et<sub>2</sub>O. Posterior purificación se lleva a cabo mediante columna de cromatografía flash en sílica gel utilizando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) o mediante recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Et<sub>2</sub>O.

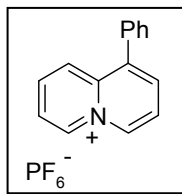
##### Hexafluorofosfato de 1-fenilquinolizino (6a)<sup>10c</sup>

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5a** y feniltrifluoroborato potásico (18.7 mg), se calienta la mezcla de reacción durante 23 h. Mediante purificación mediante recristalización, se obtienen 27.6 mg (93%) del producto **6a** como agujas marrones.

---

<sup>10c</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995

**Rendimiento:** 93 %  
**P.f.:** 208-210 °C  
**Lit.** (P.f.: 208-210 °C)



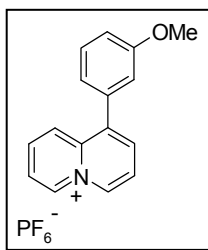
**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**

9.52 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 9.46 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 8.49-8.39 (m, 3H), 8.29-8.22 (m, 2H), 7.65 (s, 5H).

### Hexafluorofosfato de 1-(3-metoxifenil)quinolizinio (6b)

A partir de **5a** y 3-metoxifeniltrifluoroborato potásico (21.8 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 17 h y purificación del producto por recristalización, se obtienen 29.9 mg (93%) de **6b** como un sólido marrón oscuro.

**Rendimiento:** 93 %  
**P.f.:** 153-154 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3120, 1922, 1641, 1594, 1465, 1405, 1237, 1044, 836.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**

9.49 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 9.44 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.46 (d, 2H, *J* = 4.3), 8.407 (d, 1H, *J* = 0.7 Hz), 8.38-8.21 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, *J* = 6.9, 8.9 Hz), 7.21-7.16 (m, 3H), 3.88 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

161.1, 140.5, 137.3, 137.9, 137.2, 137.0, 131.3, 130.6, 126.5, 125.0, 124.4, 122.6, 120.0, 116.1, 115.9.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

236 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NOP}$  (381.26 g/mol)

C (50.41), H (3.70), N (3.67)

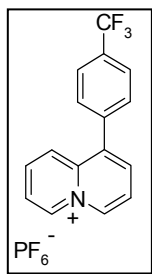
Encontrado C (50.08), H (4.14), N (3.51)

**Hexafluorofosfato de 1-(*p*-trifluorometilfenil)quinolizinio (6c)**

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5a** y *p*-trifluorometilfeniltrifluoroborato potásico (32.5 mg), calentando la mezcla de reacción 27 h y posterior purificación del producto por recristalización, se obtienen 32.5 mg (91%) del producto **6c** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 91 %

**P.f.:** 217-218 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3123, 2926, 1636, 1619, 1464, 1409, 1366, 1324, 1178, 1076, 832.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.53 (dd, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 8.52-8.41 (m, 3H), 8.33-8.24 (m, 2H), 8.02 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.91 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

143.4, 139.9, 139.2, 138.8, 138.6, 138.3, 137.8, 131.6, 128.5 (c,  $J = 47.1$  Hz), 127.0 (c,  $J = 4.3$  Hz), 126.3, 125.2, 125.0 (c,  $J = 272.3$  Hz), 124.1.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

274 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>9</sub>NP (419.23 g/mol)

C (45.84), H (2.64), N (3.34)

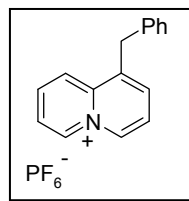
Encontrado C (45.34), H (2.29), N (3.34)

**Hexafluorofosfato de 1-bencilquinolizinio (6d)**

A partir de **5a** y benciltrifluoroborato potásico (20.1 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 24 h y purificación del producto por cromatografía flash en gel de sílice se obtienen 14.9 mg (48%) de **6d** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 48 %

**P.f.:** 110-112 °C



**IR, (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3127, 2921, 2850, 1639, 1454, 1406, 838.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.47 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 9.38 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 8.76 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 8.49 (t, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 8.33 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 8.24-8.14 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 5H), 4.79 (s, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

139.0, 138.3, 137.7, 137.3, 136.8, 130.1, 130.0, 129.7, 129.3, 127.9, 125.0, 124.8, 124.4, 38.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

220 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NP}$  (365.26 g/mol)

C (52.61), H (3.86), N (3.83)

Encontrado C (52.35), H (3.39), N (4.01)

**Hexafluorofosfato de 1-(3-tienil)quinolizinio (6e)**

A partir de **5a** y 3-tieniltrifluoroborato potásico (19.3 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 23 h y purificación del producto por recristalización, se obtienen 22.9 mg (76%) de **6e** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 76 %

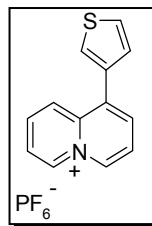
**P.f.:** 235-236 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3110, 2925, 1731, 1640, 1465, 1420, 835.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.52 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 9.45 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 8.65-8.44 (m, 3H), 8.29-8.22 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz), 7.85 (dd, 1H,  $J = 3.1, 5.3$  Hz).



**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

138.5, 137.9, 137.2, 137.1, 131.9, 131.5, 129.6, 129.4, 128.9, 128.3, 126.4, 125.1, 124.4.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa):**

212 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NPS}$  (357.26 g/mol)

C (43.71), H (2.82), N (3.92)

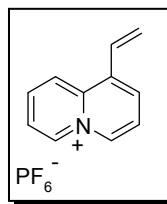
Encontrado C (43.97), H (2.59), N (3.51)

**Hexafluorofosfato de 1-vinilquinolizinio (6f)**

Siguiendo el protocolo indicado en el método general a partir de **5a** y viniltrifluoroborato potásico (13.6 mg), calentando la mezcla de reacción 23 h, se obtienen 18.4 mg (72%) del producto **6f**, recristalizado como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 72 %

**P.f.:** 245-247 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3123, 2360, 2342, 1636, 1507, 1472, 1457, 1404, 1366, 1170, 835.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.43 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 9.35 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 8.83 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 8.59-8.49 (m, 2H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H,  $J = 11.2, 17.1$  Hz), 6.22 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz), 5.90 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz)



**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

138.6, 138.3, 137.4, 137.3, 137.2, 134.9, 130.7, 125.1, 124.9, 124.8, 124.6.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

156 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NP}$  (301.17 g/mol)

C (43.87), H (3.35), N (4.65)

Encontrado C (43.48), H (3.80), N (4.52)

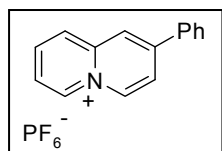
**Hexafluorofosfato de 2-fenilquinolizinio (7a)**<sup>108</sup>

Siguiendo el protocolo indicado en el método general a partir de **5b** y feniltrifluoroborato potásico (38.2 mg), calentando la mezcla de reacción 4.5 h y posterior purificación del producto por recristalización, se obtienen 45.5 mg (76%) del producto **7a** como agujas marrones.

**Rendimiento:** 76 %

**P.f.:** 199-201 °C

**Lit.**(P.f.: 190-191 °C)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3101, 1651, 1438, 1404, 1157, 836.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.413 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 9.35 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.95 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz), 8.62 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 8.54 (dd, 1H,  $J = 2.0, 7.3$  Hz), 8.45 (td, 1H,  $J = 1.2, 7.3$  Hz), 8.15-8.07 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 3H).

<sup>108</sup> Domingo García Cuadrado, Tesis Doctoral. 2004.

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

148.8, 144.4, 137.9, 137.2, 137.0, 135.4, 132.1, 130.5, 128.5, 128.3, 124.4, 123.9, 123.0.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

206 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NP}$

C (51.30), H (3.44), N (3.99)

Encontrado C (51.35), H (3.59), N (4.08)

**Hexafluorofosfato de 2-(3-metoxifenil)quinolizinio (7b)**

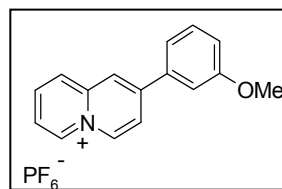
A partir de **5b** y 3-metoxifeniltrifluoroborato potásico (21.8 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 7 h y purificación del producto mediante recristalización, se obtienen 23.0 mg (71%) de **7b** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 71 %

**P.f.:** 227-229 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3096, 2924, 1649, 1408, 1255, 840.



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.44 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 9.38 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.98 (s, 1H), 8.63 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 8.51 (dd, 1H,  $J = 1.9, 0.9$  Hz), 8.45 (t, 1H,  $J = 0.9, 7.7$  Hz), 7.68-7.54 (m, 3H), 3.92 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

161.6, 148.8, 138.0, 137.9, 137.4, 137.3, 136.9, 131.7, 128.4, 124.5, 124.1, 123.2, 120.8, 117.8, 113.9, 55.9.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

236 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NOP (381.26 g/mol)

C (50.41), H (3.70), N (3.67)

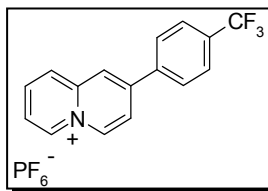
Encontrado C (49.93), H (4.08), N (3.51)

**Hexafluorofosfato de 2-(*p*-trifluorometilfenil)quinolizinio (7c)**

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5b** y *p*-trifluorometilfeniltrifluoroborato potásico (25.6 mg), calentando la mezcla de reacción 3.5 h y posterior purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 15.3 mg (43%) del producto **7c** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 43 %

**P.f.:** 124-125 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3423, 3118, 2926, 1649, 1413, 1328, 1171, 1132, 836.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.53 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 9.45 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 8.64 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 8.61-8.50 (m, 1H), 8.34 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.22 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.01 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

147.2, 144.3, 139.5, 138.4, 138.2, 137.6, 135.4, 132.8 (c, *J* = 32.2 Hz), 129.5, 128.6, 127.3 (c, *J* = 3.8 Hz), 125.1, 125.0 (c, *J* = 234.0 Hz), 123.2.

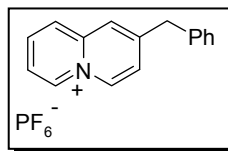
**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**  
274 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>9</sub>NP (419.23 g/mol)  
C (45.84), H (2.64), N (3.34)  
Encontrado C (45.90), H (2.08), N (2.98)

### Hexafluorofosfato de 2-bencilquinolizinio (7d)

A partir de **5b** y benciltrifluoroborato potásico (41.1 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 2 h y purificación del producto por cromatografía flash en gel de sílice se obtienen 40.2 mg (64%) de **7d** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 64 %  
**P.f.:** 93-94



**IR, (NaCl) ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>)**  
3668, 3118, 2924, 1637, 1513, 1455, 1399, 1148, 838.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm)**  
9.11 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 8.42-8.26 (m, 3H), 8.00-7.90 (m, 2H),  
7.40-7.31 (m, 5H), 4.38 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**  
153.5, 138.6, 137.9, 137.5, 137.3, 130.1, 129.8, 128.0, 129.9,  
127.7, 126.4, 126.1, 124.2, 41.6.

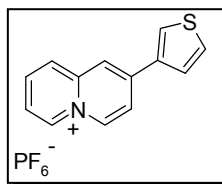
**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**  
220 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{16}H_{14}F_6NP$  (365.26 g/mol)  
C (52.61), H (3.86), N (3.83)  
Encontrado C (52.65), H (4.32), N (3.77)

**Hexafluorofosfato de 2-(3-tienil)quinolizinio (7e)**<sup>108</sup>

A partir de **5b** y 3-tieniltrifluoroborato potásico (39.4 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 2 h, y purificando el producto mediante recristalización, se obtienen 60.4 mg (98%) de **7e** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 98 %  
**P.f.:** 218-220 °C  
**Lit.** (P.f.: 204-206 °C)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3119, 1646, 1530, 1458, 1422, 1383, 1158, 838.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.33 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 9.27 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 8.89 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz), 8.53-8.50 (m, 3H), 8.39 (td, 1H,  $J = 0.8, 7.0$  Hz), 8.05 (td, 1H,  $J = 1.1, 7.0$  Hz), 7.91 (dd, 1H,  $J = 1.5, 5.3$  Hz), 7.79 (dd, 1H,  $J = 2.9, 5.3$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
144.6, 143.3, 137.8, 137.7, 137.3, 137.2, 129.7, 129.4, 128.0, 126.7, 123.9, 122.5, 122.4

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
212 ( $\text{M}^+$ , 100).

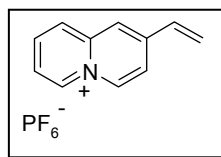
<sup>108</sup> Domingo García Cuadrado, Tesis Doctoral. 2004.

**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{13}H_{10}F_6NPS$  (357.26 g/mol)  
C (43.71), H (2.82), N (3.92)  
Encontrado C (43.34), H (2.34), N (3.65)

### Hexafluorofosfato de 2-vinilquinolizinio (7f)

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5b** y viniltrifluoroborato potásico (27.8 mg), calentando la mezcla de reacción 23 h, se obtienen 37.5 mg (72%) del producto recristalizado, **7f** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 72 %  
**P.f.:** 146-148 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3116, 2917, 1647, 1457, 1432, 1155, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.16 (t, 2H,  $J = 6.9, 7.1$  Hz), 8.44 (s, 2H), 8.33 (t, 1H,  $J = 7.3, 7.5$  Hz), 8.25 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.98 (t, 1H,  $J = 6.2, 6.9$  Hz), 7.10 (dd, 1H,  $J = 11.2, 17.8$  Hz), 6.52 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz), 5.97 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
146.2, 144.6, 138.2, 137.6, 133.6, 128.2, 125.3, 124.6, 124.4, 121.5.

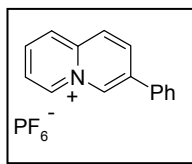
**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
156 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{11}H_{10}F_6NP$  (301.17 g/mol)  
C (43.87), H (3.35), N (4.65)  
Encontrado C (43.27), H (3.85), N (4.32)

### Hexafluorofosfato de 3-fenilquinolizinio (**8a**)<sup>108</sup>

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5c** y feniltrifluoroborato potásico (18.7 mg), calentando la mezcla de reacción 21 h y purificando el producto mediante recristalización, se obtienen 22.0 mg (74%) del producto **8a** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 74 %  
**P.f.:** 187-189 °C  
**Lit.** (P.f.: 186-188 °C)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3114, 1635, 1456, 1401, 1151, 829.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
9.75 (s, 1H), 9.45 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.84-8.66 (m, 3H), 8.48 (t, 1H,  $J = 7.6, 8.2$  Hz), 8.23 (t, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
142.9, 137.8, 137.6, 137.0, 135.0, 134.9, 134.7, 131.9, 130.5, 128.4, 128.3, 128.0, 125.4.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**  
206 (M<sup>+</sup>, 100).

---

<sup>108</sup> Domingo García Cuadrado, Tesis Doctoral. 2004.

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>NP

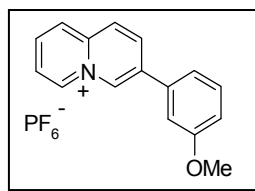
Encontrado C (51.30), H (3.44), N (3.99)  
C (50.96), H (3.84), N (4.01)

### Hexafluorofosfato de 3-(3-metoxifenil)quinolizinio (8b)

A partir de **5c** y 3-metoxifeniltrifluoroborato potásico (21.8 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 5 h y purificación del producto mediante recristalización, se obtienen 24.9 mg (77%) de **8b**.

**Rendimiento:** 77 %

**P.f.:** 142-144 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3097, 1633, 1597, 1403, 1268, 1226, 1022, 841.

**<sup>1</sup>HRMN (200 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.76 (s, 1H), 9.44 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 8.84-8.66 (m, 3H), 8.48 (t, 1H, *J* = 7.6, 8.2 Hz), 8.23 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

161.6, 137.8, 137.5, 137.1, 135.0, 131.7, 130.6, 128.2, 127.9, 125.4, 120.6, 120.0, 116.6, 113.9, 113.7, 55.8.

**EM, (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)**

236 (M<sup>+</sup>, 100).

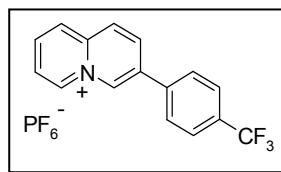


**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{16}H_{14}F_6NOP$  (381.26 g/mol)  
C (50.41), H (3.70), N (3.67)  
Encontrado C (50.08), H (4.14), N (3.64)

### Hexafluorofosfato de 3-(*p*-trifluorometilfenil)quinolizinio (**8c**)

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5c** y *p*-trifluorometilfeniltrifluoroborato potásico (25.6 mg), calentando la mezcla de reacción 21 h y purificación del producto por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 19.0 mg (54%) del producto **8c** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 54 %  
**P.f.:** 145-147 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3113, 1636, 1442, 1400, 1322, 1174, 1133, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.87 (s, 1H), 9.48 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.91-8.71 (m, 3H), 8.54 (td, 1H,  $J = 0.9, 6.9$  Hz), 8.31-8.21 (m, 3H), 8.00 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
143.3, 138.8, 138.4, 138.1, 136.9, 136.1, 135.8, 132.1 (c,  $J = 32.2$  Hz), 129.5, 128.5, 128.1, 127.3 (c,  $J = 4.3$  Hz), 125.6, 125.0 (c,  $J = 271.5$  Hz).

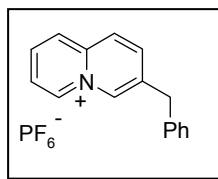
**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
274 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>9</sub>NP (419.23 g/mol)  
C (45.84), H (2.64), N (3.34)  
Encontrado C (45.30), H (2.85), N (3.33)

### Hexafluorofosfato de 3-bencilquinolizinio (**8d**)

A partir de **5c** y benciltrifluoroborato potásico (20.1 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 21 h y purificación del producto por cromatografía flash en gel de sílice se obtienen 12.1 mg (39%) de **8d** como un sólido marrón oscuro.

**Rendimiento:** 39 %  
**P.f.:** 90-92 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3414, 3118, 3087, 2923, 1640, 1513, 1497, 1456, 1403, 1308, 1149, 835.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.41-9.34 (m, 2H), 8.69-8.55 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.17 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.40-7.25 (m, 5H), 4.38 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

141.2, 139.5, 139.3, 138.9, 137.6, 135.9, 130.0, 129.7, 128.0, 127.9, 127.8, 125.1, 115.7, 38.8.

**EM, (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)**

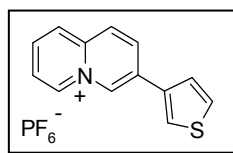
220 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{16}H_{14}F_6NP$  (365.26 g/mol)  
C (52.61), H (3.86), N (3.83)  
Encontrado C (52.85), H (3.53), N (4.01)

**Hexafluorofosfato de 3-(3-tienil)quinolizinio (8e)**<sup>108</sup>

A partir de **5c** y 3-tieniltrifluoroborato potásico (19.3 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 20 h, y purificando el producto mediante recristalización, se obtienen 25.1 mg (83%) de **8e** como un sólido marrón oscuro.

**Rendimiento:** 83 %  
**P.f.:** 186-187 °C  
**Lit.** (P.f.: 183-185 °C)



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3121, 1633, 1536, 1402, 1391, 1257, 1144, 1035, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.79 (s, 1H), 9.36 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 8.85 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz),  
8.65 (t, 2H,  $J = 9.3, 10.4$  Hz), 8.44 (t, 1H,  $J = 7.5, 8.4$  Hz), 8.33 (s,  
1H), 8.19 (t, 1H,  $J = 6.4, 6.6$  Hz), 7.83-7.78 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
142.6, 137.5, 136.2, 135.6, 133.8, 133.7, 132.6, 129.5, 128.8,  
128.0, 126.9, 126.4, 125.4.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
212 ( $\text{M}^+$ , 100).

<sup>108</sup> Domingo García Cuadrado, Tesis Doctoral. 2004.

**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{13}H_{10}F_6NPS$  (357.26 g/mol)  
C (43.71), H (2.82), N (3.92)  
Encontrado C (43.83), H (2.87), N (3.93)

### Hexafluorofosfato de 3-vinilquinolizinio (8f)

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5c** y viniltrifluoroborato potásico (13.6 mg), calentando la mezcla de reacción 24 h y posterior purificación mediante recristalización, se obtienen 17.7 mg (70%) del producto **8f** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 70 %

**P.f.:** 142-144 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3109, 1643, 1448, 1398, 834, 557.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.36 (s, 1H), 8.26 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.70-8.55 (m, 3H), 8.47-8.39 (m, 1H), 8.16 (t, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 7.04 (dd, 1H,  $J = 11.1$ , 17.8 Hz), 6.38 (d, 1H,  $J = 17.5$  Hz), 5.81 (d, 1H,  $J = 11.1$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

137.9, 137.7, 135.3, 134.7, 134.6, 131.2, 128.1, 128.0, 125.4, 122.7, 121.5.

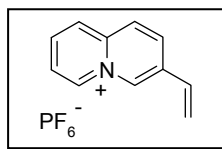
**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

156 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{11}H_{10}F_6NP$  (301.17 g/mol)

C (43.87), H (3.35), N (4.65)

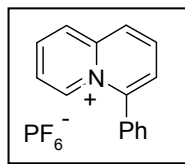
Encontrado C (43.91), H (3.82), N (4.55)



### Hexafluorofosfato de 4-fenilquinolizinio (9a)

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5d** y feniltrifluoroborato potásico (18.7 mg), calentando la mezcla de reacción 17 h y purificando el producto mediante cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 19.9 mg (67%) del producto **9a** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 67 %  
**P.f.:** 192-193 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3122, 1648, 1631, 1455, 1406, 1347, 837.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
9.16 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 8.73 (t, 2H, *J* = 9.1 Hz), 8.58-8.47 (m, 2H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.82-7.74 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
137.8, 137.5, 134.7, 134.6, 132.7, 132.1, 130.7, 130.5, 130.4, 128.9, 128.0, 127.8, 125.0.

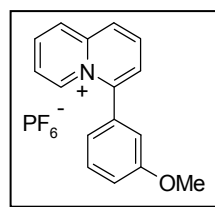
**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**  
206 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>NP  
C (51.15), H (3.72), N (3.98)  
Encontrado C (51.00), H (3.42), N (3.90)

### Hexafluorofosfato de 4-(3-metoxifenil)quinolizinio (**9b**)

A partir de **5d** y 3-metoxifeniltrifluoroborato potásico (21.8 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 15 h y purificación del producto mediante recristalización, se obtienen 20.4 mg (63%) de **9b** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 63 %  
**P.f.:** 194-195 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3418, 2921, 1645, 1633, 1601, 1469, 1239, 1037, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.20 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 8.74 (t, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 8.58-8.47(m, 2H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.66 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.37-7.29 (m, 3H), 3.89 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

161.5, 137.8, 137.5, 134.9, 133.8, 132.1, 128.9, 128.0, 126.9, 125.1, 122.3, 117.7, 115.9, 115.8.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

236 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NOP}$  (381.26 g/mol)

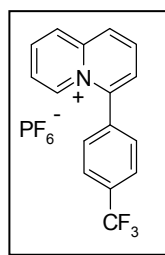
C (50.41), H (3.70), N (3.67)

Encontrado C (50.00), H (3.65), N (3.65)

### Hexafluorofosfato de 4-(*p*-trifluorometilfenil)quinolizinio (**9c**)

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5d** y *p*-trifluorometilfeniltrifluoroborato potásico (25.6 mg), calentando la mezcla de reacción 2 h y purificación del producto por cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 14.1 mg (40%) del producto **9c** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 93 %  
**P.f.:** 228-230 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3135, 1618, 1408, 1325, 1176, 1130, 832.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.19 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 8.78 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 8.63-8.49 (m, 2H), 8.23-8.09 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
145.9, 145.5, 138.1, 137.5, 136.7, 134.9, 133.1 (c,  $J = 32.8$  Hz), 131.8, 129.0, 128.6, 127.6 (c,  $J = 3.7$  Hz), 127.3, 125.3, 124.8 (c,  $J = 272.3$  Hz).

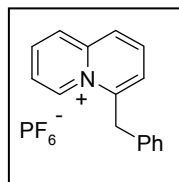
**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
274 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_9\text{NP}$  (419.23 g/mol)  
C (45.84), H (2.64), N (3.34)  
Encontrado C (45.95), H (2.87), N (3.47)

### Hexafluorofosfato de 4-bencilquinolizinio (**9d**)

A partir de **5d** y benciltrifluoroborato potásico (20.1 mg), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 17 h y purificación del producto por recristalización, se obtienen 20.8 mg (67%) de **9d** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 67 %  
**P.f.:** 105-107 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3078, 1647, 1630, 1466, 836.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
9.45 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.77-8.66 (m, 2H), 8.55-8.45 (m, 2H),  
8.213 (t, 1H, *J* = 7.2, 6.8 Hz), 8.012 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.42-7.39  
(m, 5H), 4.98 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
147.4, 138.5, 137.5, 137.4, 134.9, 133.3, 130.1, 129.9, 129.5,  
128.7, 127.7, 126.8, 125.2, 39.2.

**EM, (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)**  
220 (M<sup>+</sup>, 100).

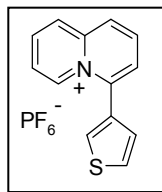
**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NP (365.26 g/mol)  
C (52.61), H (3.86), N (3.83)  
Encontrado C (52.70), H (3.89), N (3.71)



### Hexafluorofosfato de 4-(3-tienil)quinolizinio (**9e**)

A partir de **5d** y 3-tieniltrifluoroborato potásico (0.0193 g), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 20 h, y purificando el producto por recristalización, se obtienen 17.0 mg (56%) de **9e** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 56 %  
**P.f.:** 169-170 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3123, 1676, 1655, 1560, 1466, 1342, 1038, 841.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.28 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 8.71 (dd, 2H,  $J = 8.6, 12.8$  Hz), 8.55-8.47 (m, 2H), 8.20-8.14 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H,  $J = 3.1, 5.1$  Hz), 7.59 (dd, 1H,  $J = 1.1, 5.1$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

145.0, 137.8, 137.4, 134.8, 134.7, 132.4, 131.0, 129.9, 128.9, 127.9, 127.9, 127.2, 125.2.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

212 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NPS}$  (357.26 g/mol)

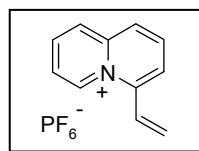
C (43.71), H (2.82), N (3.92)

Encontrado C (43.56), H (2.39), N (3.70)

### Hexafluorofosfato de 4-vinilquinolizinio (9f)

Siguiendo el protocolo indicado en el método general, a partir de **5d** y viniltrifluoroborato potásico (13.6 mg), calentando la mezcla de reacción 22 h y purificando el producto mediante recristalización, se obtienen 13.5 mg (53%) del producto **9f** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 53 %  
**P.f.:** 250-252 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3123, 1647, 1629, 1457, 1401, 1349, 835.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.47 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 8.70 (dd, 2H,  $J = 8.0, 18.1$  Hz), 8.52 (dd, 2H,  $J = 8.2, 14.5$  Hz), 8.31-8.22 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H,  $J = 11.2, 17.0$  Hz), 6.38 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz), 6.17 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
137.7, 137.3, 137.0, 133.8, 129.1, 129.0, 128.5, 127.9, 126.1, 125.1, 124.7.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
156 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NP}$  (301.17 g/mol)  
C (43.87), H (3.35), N (4.65)  
Encontrado C (43.88), H (3.75), N (4.39)

#### 4.5. REACCIÓN DE SUZUKI SOBRE 1, 2 y 3-BROMOPIRIDINIO CON TRIFLUOROBORATOS

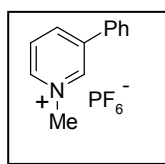
##### Método general

A una mezcla del correspondiente yoduro de bromopirinio (100 mg, 0.3335 mmol),  $K_2CO_3$  (165.3 mg, 1.0005 mmol, 3 equiv), 1 mol % of  $Pd(OAc)_2$  (1.0 mg, 0.0033 mmol) en  $H_2O$  (5 mL), se le añade el correspondiente organotrifluoroborato potásico (0.4002 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se calienta a 65 °C durante el tiempo indicado en cada caso. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de  $NH_4PF_6$ . El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua y dietiléter. Se realiza una posterior purificación a través de una columna de cromatografía flash en sílica gel utilizando como eluyente  $CH_2Cl_2/MeOH$  (9:1) o mediante recristalización en  $CH_2Cl_2:Et_2O$ .

##### Hexafluorofosfato de 3-fenil-1-metilpiridinio (2a)<sup>77b</sup>

A partir de **1a** y feniltrifluoroborato potásico (73.6 mg, 0.4002 mmol), siguiendo el método general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 2.5 h y posterior recristalización, 104.5 mg (99 %) de **2a**.

**Rendimiento:** 99 %  
**P.f.:** 137-138 °C  
**Lit** (P.f.: 131-135 °C)

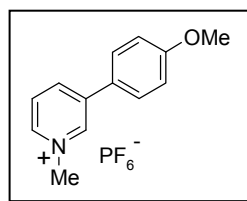


<sup>77b</sup> Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. Dill, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 264.

### Hexafluorofosfato de 1-metil-3-(*p*-metoxifenil)piridinio (2b)

Siguiendo el procedimiento descrito en el método general, a partir de **1b** y *p*-metoxifeniltrifluoroborato potásico (85.6 mg, 0.3999 mmol), calentando la mezcla de reacción 23 h y purificando el producto mediante cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 86.3 mg (75%) de **2b**.

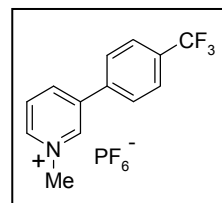
**Rendimiento:** 75 %  
**P.f.:** 196-197 °C



### Hexafluorofosfato de 1-metil-3-(*p*-trifluorometilfenil)piridinio (2h)

A partir de **1** y *p*-trifluorometilfeniltrifluoroborato potásico (100.8 mg, 0.4002 mmol), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 4 h, y purificando mediante cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 84.9 mg (66%) de **2h**.

**Rendimiento:** 66%  
**P.f.:** 199-200 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3083, 1638, 1503, 1405, 1328, 1172, 1121, 1072, 1016, 721.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)**

9.62 (s, 1H), 9.14 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 9.02 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.32 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 4.69 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

145.6, 145.1, 144.1, 140.0, 138.3, 132.0 (c,  $J = 32.8$  Hz), 129.4, 127.2 (c,  $J = 4.3$  Hz), 124.9 (c,  $J = 271.7$  Hz), 49.36.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH)** Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NF}_3$

$[\text{M}]^+$ : 238.0844

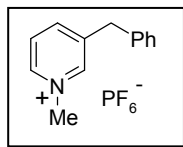
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 238.0952

**Hexafluorofosfato de 3-bencil-1-metilpiridinio (2i)**

Siguiendo el método general, a partir de **1a** y benciltrifluoroborato potásico (79.3 mg, 0.3999 mmol), calentando la mezcla de reacción 24 h, se obtienen 60.6 mg (55%) de **2i** purificado por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 55%

**P.f.:** 102-104 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3089, 2923, 1493, 1278, 1209, 1186, 1112, 835, 667, 558.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.30 (s, 1H), 8.34 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.81 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.03 (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 7.37-7.22 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.43 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

148.2, 146.9, 141.5, 141.4, 138.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 126.3, 48.7, 36.1.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH)** Calculado para  $C_{13}H_{14}N$

$[M]^+$ : 184.1126

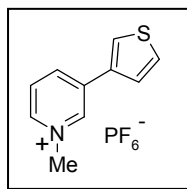
Encontrado  $[M]^+$ : 184.1124

### Hexafluorofosfato de 1-metil-3-(3-tienilfenil)piridinio (2j)

Siguiendo el método general, a partir de **1a** y 3-tieniltrifluoroborato potásico (76.0 mg, 0.4002 mmol), calentando la mezcla de reacción 6 h, se obtienen 64.2 mg (60%) de **2j** purificado por recrystalización.

**Rendimiento:** 60%

**P.f.:** 106-107 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3113, 1539, 1505, 1328, 1295, 1226, 833.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

9.33 (s, 1H), 8.71 (d, 1H,  $J= 8.2$  Hz), 8.79 (d, 1H,  $J= 6.3$  Hz), 8.19 (s, 1H), 8.10 (t, 1H,  $J= 6.3$  Hz), 7.75-7.69 (m, 2H), 4.48 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

148.1, 143.3, 141.6, 128.9, 128.7, 128.2, 125.9, 125.7, 124.8, 40.5.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH)** Calculado para  $C_{10}H_{10}NS$ :

$[M]^+$ : 176.0534

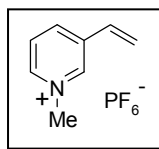
Encontrado  $[M]^+$ : 176.0531

### Hexafluorofosfato de 1-metil-3-vinilpiridinio (2k)

A partir de **1a** y viniltrifluoroborato potásico (53.6 mg, 0.3999 mmol), siguiendo el método general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 22 h, 34.4 mg (39%) de **2k** por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 39%

**P.f.:** 111-112 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3079, 1630, 1506, 1493, 1209, 1186, 988, 843, 725, 666.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)**

9.07 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.72 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.12 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 6.94 (dd, 1H, *J* = 7.8, 11.2 Hz), 6.28 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz), 5.74 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.53 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

144.7, 144.1, 142.1, 138.6, 130.8, 128.7, 122.5, 48.9.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N**

[M]<sup>+</sup>: 120.0813

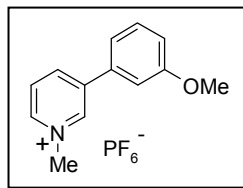
Encontrado [M]<sup>+</sup>: 120.0809

### Hexafluorofosfato de 1-metil-3-(3-metoxifenil)piridinio (2l)

Siguiendo el método general, a partir de **1a** y 3-metoxifeniltrifluoroborato potásico (85.6 mg, 0.3999 mmol), calentando la mezcla de reacción 4.5 h, se obtienen 114.0 mg (99%) de **2l** purificado por recristalización.

**Rendimiento:** 99%

**P.f.:** 148-149 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3093, 1582, 1489, 1415, 1312, 1231, 1038, 836.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

9.28 (s, 1H), 8.88-8.83 (m, 2H), 8.14 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.54 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.19 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 4.51 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

161.5, 144.7, 143.7, 141.4, 135.6, 131.6, 129.3, 128.9, 120.4, 116.7, 113.6, 55.8, 49.2.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO:**

[M]<sup>+</sup>: 200.1075

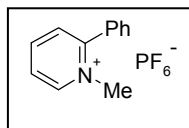
Encontrado [M]<sup>+</sup>: 200.1085

### Hexafluorofosfato de 2-fenil-1-metilpiridinio (3a)

A partir de **1b** y feniltrifluoroborato potásico (73.6 mg, 0.4002 mmol), siguiendo el método general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 3 h y recristalizar el producto, 100.4 mg (96 %) de **3a**.

**Rendimiento:** 96%

**P.f.:** 154-155 °C



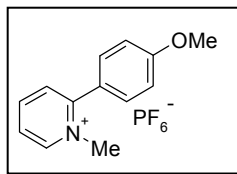


### Hexafluorofosfato de 1-metil-2-(4-metoxifenil)piridinio (**3b**)

Siguiendo el procedimiento descrito en el método general, a partir de **1b** y *p*-metoxifeniltrifluoroborato potásico (85.6 mg, 0.3999 mmol), calentando la mezcla de reacción 7 h y posterior recristalización, se obtienen 68.9 mg (60%) de **3b**.

**Rendimiento:** 60 %

**P.f.:** 128-129 °C

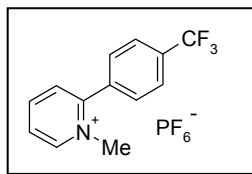


### Hexafluorofosfato de 1-metil-2-(*p*-trifluorometilfenil)piridinio (**3g**)

A partir de **1b** y *p*-trifluorometilfeniltrifluoroborato potásico (100.8 mg, 0.4002 mmol), siguiendo el método general, después de calentar la mezcla de reacción 4 h, y purificando el producto por recristalización, se obtienen 115.4 mg (90%) de **3g**.

**Rendimiento:** 90%

**P.f.:** 192-194°C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3073, 1653, 1558, 1507, 1457, 1339, 1165, 1109, 837

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

9.08 (d, 1H, *J*= 6.3 Hz), 8.69 (t, 1H, *J*= 6.9 Hz), 8.21-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 7.89 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 4.23 (s, 3H). *J*= 2.2, 6.9 Hz), 6.95 (dd, 2H, *J*= 1.8, 8.8 Hz), 4.28 (s, 3H), 3.12 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

155.4, 147.9, 146.9, 136.9, 133.2 (c,  $J$ = 32.2 Hz), 131.1, 131.0, 127.1 (c,  $J$ = 3.7 Hz), 124.7 (c,  $J$ = 271.6 Hz), 112.4, 48.2.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NF}_3$**

$[\text{M}]^+$ : 238.0844

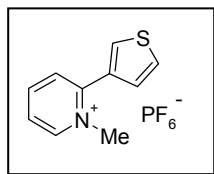
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 238.0846

**Hexafluorofosfato de 1-metil-2-(3-tienilfenil)piridinio (3i)**

Siguiendo el método general, a partir de **1b** y 3-tieniltrifluoroborato potásico (76.0 mg, 0.4002 mmol), calentando la mezcla de reacción 6 h, se obtienen 91.6 mg (86%) de **3i** purificado por recristalización.

**Rendimiento:** 86%

**P.f.:** 114-115 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3106, 1632, 1581, 1504, 1204, 1189, 835.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

8.98 (d, 1H,  $J$ = 6.0 Hz), 8.59 (t, 1H,  $J$ = 8.9 Hz), 8.15-8.02 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H,  $J$ = 2.8, 5.1 Hz), 7.52 (dd, 1H,  $J$ = 1.3, 5.1 Hz), 4.32 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

142.9, 137.8, 136.5, 122.9, 121.7, 119.4, 118.9, 117.6, 38.2.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NS}$ :**

$[\text{M}]^+$ : 176.0534

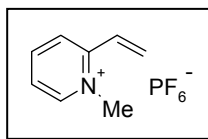
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 176.0545

### Hexafluorofosfato de 1-metil-2-vinilpiridinio (**3j**)

A partir de **1b** y viniltrifluoroborato potásico (53.6 mg, 0.3999 mmol), siguiendo el método general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 22 h, 65.6 mg (74%) de **3j** por cromatografía en gel de sílice.

**Rendimiento:** 74%

**P.f.:** 186-188 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3110, 1635, 1624, 1577, 1511, 1286, 1184, 970, 831.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

8.96 (d, 1H,  $J$ = 6.3 Hz), 8.60 (t, 1H,  $J$ = 7.9 Hz), 8.37 (d, 1H,  $J$ = 7.9 Hz), 8.05 (t, 1H,  $J$ = 6.6 Hz), 7.35 (dd, 1H,  $J$ = 11.5, 17.1 Hz), 6.49 (d, 2H,  $J$ = 17.1 Hz), 6.17 (d, 2H,  $J$ = 11.2 Hz), 4.49 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

147.1, 146.4, 142.3, 130.1, 128.4, 127.3, 126.8, 46.9.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$**

$[\text{M}]^+$ : 120.0813

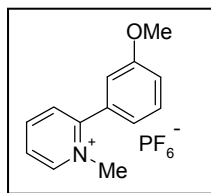
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 120.0810

### Hexafluorofosfato de 1-metil-2-(3-metoxifenil)piridinio (**3k**)

Siguiendo el método general, a partir de **1b** y 3-metoxifeniltrifluoroborato potásico (85.6 mg, 0.3999 mmol), calentando la mezcla de reacción 7 h, se obtienen 68.9 mg (60%) de **3k** purificado por recristalización.

**Rendimiento:** 60%

**P.f.:** 122-123 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3112, 1629, 1579, 1486, 1236, 1025, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.01 (d, 1H,  $J= 6.0$  Hz), 8.63 (t, 1H,  $J= 7.9, 9.2$  Hz), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.60 (t, 1H,  $J= 7.6, 8.2$  Hz), 7.30-7.17 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

160.9, 146.6, 133.9, 131.4, 130.9, 129.4, 127.8, 127.1, 121.7, 117.8, 115.2, 55.9, 48.0.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$ :**

$[\text{M}]^+$ : 200.1075

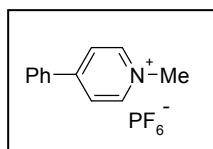
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 200.1085

### Hexafluorofosfato de 4-fenil-1-metilpiridinio (4a)

A partir de **1c** y feniltrifluoroborato potásico (73.6 mg, 0.4002 mmol), siguiendo el método general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 4.5 h y recristalizar el producto, 100.7 mg (96 %) de **4a**.

**Rendimiento:** 96%

**P.f.:** 99-101 °C

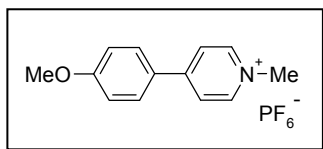


### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(*p*-metoxifenil)piridinio (**4b**)

Siguiendo el procedimiento descrito en el método general, a partir de **1c** y *p*-metoxifeniltrifluoroborato potásico (85.6 mg, 0.3999 mmol), agitando la mezcla de reacción 23 h y purificando el producto mediante cromatografía flash en gel de sílice, se obtienen 84.9 mg (74%) de **4b**.

**Rendimiento:** 74 %

**P.f.:** 196-198 °C

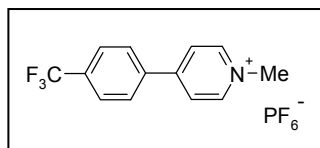


### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(*p*-trifluorometilfenil)piridinio (**4g**)

A partir de **1c** y *p*-trifluorometilfeniltrifluoroborato potásico (100.8 mg, 0.4002 mmol), siguiendo el método general, después de agitar la mezcla de reacción 4 h, y purificando el producto por recristalización, se obtienen 114.7 mg (89%) de **4g**.

**Rendimiento:** 89%

**P.f.:** 205-207 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

1644, 1408, 1327, 1121, 1072, 833.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

8.97 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.46 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.19 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.97 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 4.46 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

155.2, 146.8, 135.4, 133.4 (c, *J* = 32.8 Hz), 129.8, 127.3 (c, *J* = 3.7 Hz), 126.3, 124.8 (c, *J* = 271.7 Hz), 48.5.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH)** Calculado para  $C_{13}H_{11}NF_3$

$[M]^+$ : 238.0844

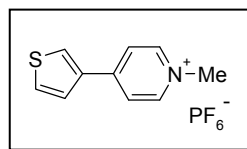
Encontrado  $[M]^+$ : 238.0849

### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(3-tienilfenil)piridinio (**4i**)

Siguiendo el método general, a partir de **1c** y 3-tieniltrifluoroborato potásico (76.0 mg, 0.4002 mmol), calentando la mezcla de reacción 6 h, se obtienen 82.8 mg (82%) de **4i** purificado por recristalización.

**Rendimiento:** 82%

**P.f.:** 183-184 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3129, 1638, 1536, 1470, 1328, 1216, 1192, 831, 557.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)**

9.02 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 8.63 (c, 1H,  $J = 1.6, 2.9$  Hz), 8.51 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.90 (dd, 1H,  $J = 1.5, 5.1$  Hz), 7.84-7.80 (m, 1H), 4.55 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm)**

151.6, 146.6, 137.2, 131.4, 130.0, 127.0, 124.6, 47.8.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH)** Calculado para  $C_{10}H_{10}NS$ :

$[M]^+$ : 176.0534

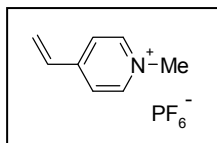
Encontrado  $[M]^+$ : 176.0530

### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-vinilpiridinio (4j)

A partir de **1c** y viniltrifluoroborato potásico (53.6 mg, 0.3999 mmol), siguiendo el método general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 22 h, y purificación por recristalización, 62.9 mg (71%) de **4j** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 71%

**P.f.:** 119-121 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3086, 1643, 1629, 1519, 1190, 966, 834, 557.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

8.77 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 8.11 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 7.02 (dd, 1H,  $J= 10.9, 17.5$  Hz), 6.54 (d, 1H,  $J= 17.8$  Hz), 6.01 (d, 1H,  $J= 11.0$  Hz), 4.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

154.0, 146.5, 133.2, 127.6, 125.2, 48.3.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N**

[M]<sup>+</sup>: 120.0813

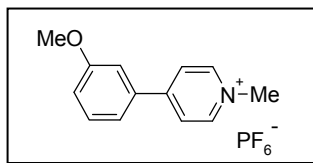
Encontrado [M]<sup>+</sup>: 120.0835

### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(3-metoxifenil)piridinio (4k)

Siguiendo el método general, a partir de **1c** y 3-metoxifeniltrifluoroborato potásico (85.6 mg, 0.3999 mmol), calentando la mezcla de reacción 4.5 h, se obtienen 84.9 mg (74%) de **4k** purificado por cromatografía flash en gel de sílice.

**Rendimiento:** 74 %

**P.f.:** 113-114 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3141, 1643, 1525, 1464, 1422, 1307, 1229, 1024, 833, 557.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

8.88 (d, 2H,  $J$  = 6.7 Hz), 8.40 (d, 2H,  $J$  = 6.9 Hz), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.30-7.15 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

156.6, 146.4, 136.1, 131.8, 125.7, 121.0, 118.7, 116.8, 113.9, 55.9, 48.2.

**HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO:**

[M]<sup>+</sup>: 200.1075

Encontrado[M]<sup>+</sup>: 200.1081



#### 4.6. REACCIÓN DE HECK SOBRE 1,2,3 Y 4-VINILQUINOLIZINIO

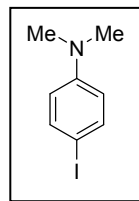
##### 4-Yodofenildimetilamina<sup>125</sup>

Una disolución de 4-yodoanilina (2.00 g, 9.1310 mmol) y 3.5 equiv. de  $\text{NaBH}_4$  en THF (30 mL), se añade a 0 °C y gota a gota sobre otra disolución de 3 equiv. de formaldehído (2.05 mL, 27.3930 mmol de una disolución al 37 % en agua) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.13 mL, 6.3917 mmol de una disolución acuosa 3M). Al terminar la adición la reacción es de color amarillo claro. Posteriormente la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (7:3) como eluyente. Se obtienen 1.09 g (48%) de producto como un sólido blanco que hay que mantener en material topacio y a baja temperatura para evitar su descomposición.

**Rendimiento:** 48%

**P.f.:** 91-92 °C

**Lit.:** 91-93 °C



**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)**

7.46 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 6.49 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 2.92 (s, 6H).

<sup>125</sup> Jian, H.; Tour, J. *Journal of Org. Chem.*, 68, 5091-5103, 2003.

### Procedimiento general

A una disolución del correspondiente hexafluorofosfato de vinilquinolizinio (20.0 mg, 0.0664 mmol), 1 equiv del arilo yodado y 4% mol de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1 mg, 0.0027 mmol) en DMF seca (2 mL) y en atmósfera de argón, se añaden 1.5 equiv. de  $\text{Et}_3\text{N}$  (17.0  $\mu\text{L}$ , 0.0996 mmol). La reacción se calienta a 65-70 °C durante el tiempo indicado en cada caso. Posteriormente se enfría a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (9.5:0.5).

### Hexafluorofosfato de 2-[(E)-2-(4-bromofenilvinil)]quinolizinio (10a)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de hexafluorofosfato de **7f** y 1-bromo-4-yodobenceno (18.8 mg, 0.0664 mmol), se obtienen, después de 24 h de reacción, 17.8 mg (59 %) de producto **10a**.

**Rendimiento:** 59 %

**P.f.:** 162-164 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

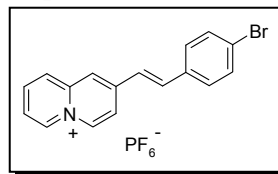
3659, 3219, 2954, 2683, 1650, 1458, 1406, 1312, 1010, 842.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm)**

9.11 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.97 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 8.38-8.25 (m, 3H), 7.97 (t, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.28 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.20 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz), 6.93 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz)

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

151.6, 143.6, 138.0, 137.3, 136.8, 133.6, 132.3, 131.2, 130.4, 128.4, 127.7, 125.9, 125.5, 124.4, 121.4.

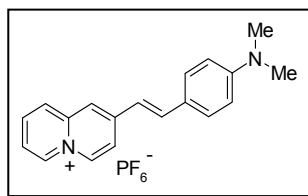


**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $C_{17}H_{13}^{79}BrN$   
[M]<sup>+</sup>: 310.0229  
Encontrado: 310.0225

**Hexafluorofosfato de 2-[(E)-2-(4-dimetilaminofenilvinil)]quinolizinio (10b)**

A partir de **7f** y 4-yodofenildimetilamina (16.4 mg, 0.0664 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 24 h, 11.6 mg (42 %) de **10b** como un sólido rojo oscuro.

**Rendimiento:** 42 %  
**P.f.:** 123-124 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
2921, 2338, 1597, 1530, 1455, 1153, 841.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
9.15 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 8.38-8.24 (m, 4H), 7.92 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 16.3), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 3.05 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
152.9, 149.5, 148.2, 144.4, 141.2, 137.2, 137.1, 130.6, 127.6, 123.9, 122.8, 121.9, 121.2, 118.4, 112.8, 40.1

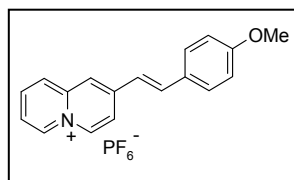
**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $C_{19}H_{19}N_2$   
[M]<sup>+</sup>: 275.1548  
Encontrado [M]<sup>+</sup>: 275.1557

### Hexafluorofosfato de 2-[(*E*)-2-(4-metoxifenilvinil)]quinolizinio (**10c**)

A partir de **7f** y 4-metoxi-1-yodobenceno (37.2 mg, 0.1328 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de calentar la reacción durante 20 h, 10.0 mg (37%) de **10c**.

**Rendimiento:** 37 %

**P.f.:** 228-229 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3111, 2923, 1600, 1514, 1406, 1255, 1167, 1028, 838.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.30 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 9.17 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.54-8.47 (m, 2H), 8.39 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.08 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 6.87 (d, 2H, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 3.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

162.4, 147.3, 144.4, 139.8, 137.6, 137.3, 137.6, 130.4, 129.0, 1127.8, 123.5, 123.2, 121.8, 121.4, 115.6, 115.3, 55.7.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO

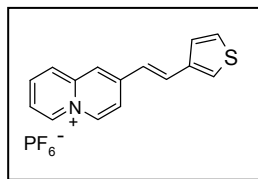
[M]<sup>+</sup>: 262.1232

Encontrado [M]<sup>+</sup>: 262.1246

### Hexafluorofosfato de 2-((*E*)-2-tiofen-3-il-vinil)quinolizinio (**10d**)

A partir de **7f** y 2 equiv. de 3-yodotiofeno (13.5  $\mu$ L, 0.1328 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 24 h, 7.7 mg (31 %) de **10d**.

**Rendimiento:** 31 %  
**P.f.:** 223-225°C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3111, 2922, 2360, 1634, 1399, 966, 837.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.11 (d, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 8.42-8.23 (m, 4H), 8.09-7.83 (m, 3H),  
7.73-7.53 (m, 2H), 7.35 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
147.2, 139.7, 137.8, 137.4, 133.9, 129.0, 128.4, 127.9, 127.7,  
125.9, 124.0, 123.7, 123.5, 121.4, 120.6.

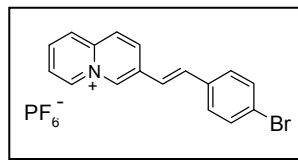
**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NS}$   
[M] $^+$ : 238.0690  
Encontrado [M] $^+$ : 238.0699

### Hexafluorofosfato de 3-[(*E*)-2-(4-bromofenilvinil)]quinolizinio (**11a**)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **8f** y 1.2 equiv de 1-bromo-4-yodobenceno (19.7 mg, 0.0797 mmol), se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 24 h, 10.8 mg (36 %) de **11a** como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 36 %

**P.f.:** 234-235 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3115, 2924, 1709, 1639, 1514, 1488, 1400, 840.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.53 (s, 1H), 9.37 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.85 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 8.67 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 8.49 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 8.23 (t, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 7.83 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.62 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

142.9, 138.5, 137.6, 135.9, 135.7, 135.1, 134.9, 134.6, 132.9, 129.9, 128.1, 128.0, 125.4, 123.6, 123.0.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}^{79}\text{BrN}$

$[\text{M}]^+$ : 310.0231

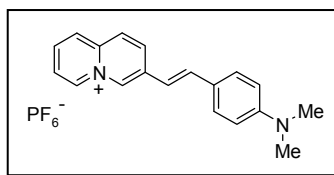
Encontrado: 310.0238

**Hexafluorofosfato de 3-[(E)-2-(4-dimetilaminofenilvinil)]quinolininio (11b)**

A partir de **8f** y 4-yodofenildimetilamina (16.4 mg, 0.0664 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 46 h, 7.2 mg (26 %) de **11b** como un sólido rojo oscuro.

**Rendimiento:** 26 %

**P.f.:** 261-262 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3110, 2922, 1597, 1528, 1371, 1118, 840.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.35 (s, 1H), 9.27 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 8.74 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.56-8.51 (m, 2H), 8.35 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 8.13 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 7.67 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz), 6.77 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 3.03 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

152.4, 137.9, 137.1, 136.6, 134.5, 133.5, 132.6, 129.9, 129.7, 127.9, 127.7, 125.2, 124.3, 116.3, 112.9, 40.2.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2$

$[\text{M}]^+$ : 275.1548

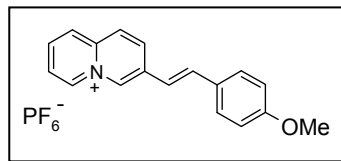
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 275.1557

**Hexafluorofosfato de 3-[(*E*)-2-(4-metoxifenilvinil)]quinolizinio (**11c**)**

A partir de **8f** y 4-metoxi-1-yodobenceno (18.6 mg, 0.0664 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de calentar la mezcla de reacción 48 h, 6.9 mg (26%) de **11c**.

**Rendimiento:** 26 %

**P.f.:** 194-196 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3113, 2921, 1601, 1514, 1400, 1255, 1178, 1027, 839.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.44 (s, 1H), 9.32 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 8.79 (dd, 1H,  $J = 1.3, 8.9$  Hz), 8.59 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 8.41 (t, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.17 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 7.75 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz), 7.66 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz), 7.02 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 3.85 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

161.9, 137.4, 137.2, 137.0, 135.8, 134.7, 134.4, 131.4, 130.3, 129.8, 129.3, 128.0, 127.9, 125.4, 119.6, 115.3, 55.7.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}$

$[\text{M}]^+$ : 262.1232

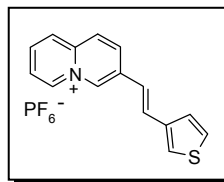
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 262.1235

**Hexafluorofosfato de 3-((*E*)-2-tiofen-3-il-vinil)quinolizinio (11d)**

A partir de **8f** y 1.2 equiv. de 3-yodotiofeno (8.1  $\mu\text{L}$ , 0.0797 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 48 h, 7.0 mg (28 %) de **11d**.

**Rendimiento:** 28 %

**P.f.:** 166-167 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3211, 2937, 2355, 1641, 1395, 1102, 966, 835.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.44 (s, 1H), 9.32 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 8.77 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 8.60 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 8.42 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.17 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 7.83 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz), 7.74 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.34 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz).



**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

150.0, 142.8, 139.7, 137.4, 135.6, 134.6, 131.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.4, 125.7, 125.4, 121.7, 115.8.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NS}$

$[\text{M}]^+$ : 238.0690

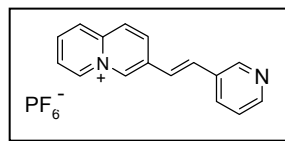
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 238.0688

**Hexafluorofosfato de 3-((*E*)-2-piridin-3-il-vinil)quinolizino (11e)**

A partir de **8f** y 1.2 equiv de 3-iodopiridinina (16.3 mg, 0.0797 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 24 h, 7.0 mg (28 %) de **11e**.

**Rendimiento:** 28 %

**P.f.:** 143-144 °



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

2924, 1622, 1399, 869.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

9.47 (s, 1H), 9.27 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 8.88 (s, 1H), 8.78 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 8.58-8.51 (m, 3H), 8.36 (t, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.29 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 8.09 (t, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 7.83 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz), 7.64 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz), 7.59-7.54 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

150.4, 149.6, 137.9, 137.8, 135.7, 135.6, 135.2, 135.1, 133.7, 133.5, 128.3, 128.1, 125.6, 125.5, 125.0, 122.3.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>

[M]<sup>+</sup>: 233.1075

Encontrado [M]<sup>+</sup>: 233.1078

**Hexafluorofosfato de 1-[(E)-2-(4-bromofenilvinil)]quinolizino (12a)**

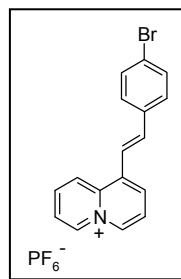
Siguiendo el procedimiento general, a partir de **6f** y 1-bromo-4-yodobenceno (18.8 g, 0.0664 mmol), se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 18 h, 4.5 mg (20 %) de **12a**.

**Rendimiento:** 20 %

**P.f.:** 147-148 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3127, 2926, 1701, 1639, 1407, 839.



**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.49 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 9.41 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 9.13 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.79 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 9.56 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.67-7.62 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

158.2, 150.1, 142.3, 138.0, 137.4, 137.1, 136.3, 135.9, 135.2, 131.3, 130.7, 124.7, 124.1, 123.2, 120.9.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrN

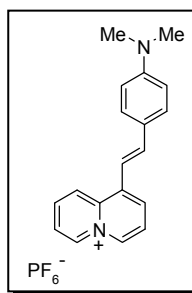
[M]<sup>+</sup>: 310.0231

Encontrado: 310.0240

**Hexafluorofosfato de 1-[(E)-2-(4-dimetilaminofenilvinil)]quinolizinio (12b)**

A partir de **6f** y 2 equiv. de 4-yodofenildimetilamina (32.8 mg, 0.1329 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 48 h, 7.7 mg (28 %) de **12b** como un sólido rojo oscuro.

**Rendimiento:** 28 %  
**P.f.:** 249-251 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3118, 2919, 1601, 1529, 1526, 1368, 1190, 838.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.42 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 9.27 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 9.09 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.69 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.49 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 8.17 (c, 2H,  $J = 6.9, 7.2$  Hz), 7.75 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz), 7.65 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz), 6.79 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 3.03 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

152.4, 139.4, 138.4, 137.6, 137.4, 135.5, 132.5, 129.9, 124.9, 124.8, 124.7, 124.6, 115.7, 114.6, 112.8, 40.2.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2$

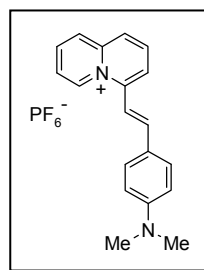
$[\text{M}]^+$ : 275.1548

Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 275.1540

**Hexafluorofosfato de 4-[(E)-2-(4-dimetilaminofenilvinil)]quinolizinio (13b)**

A partir de **9f** y 4-yodofenildimetilamina (16.4 mg, 0.0664 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 18 h, 14.3 mg (51 %) de **13b** como un sólido rojo oscuro.

**Rendimiento:** 51 %  
**P.f.:** 256-258 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
2921, 2394, 1661, 1597, 1466, 1027, 840.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
9.71 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.65 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.52-8.41 (m, 4H), 8.15 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.75-7.68 (m, 4H), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
150.0, 149.7, 143.5, 137.5, 136.7, 134.7, 134.2, 133.9, 130.7, 129.1, 125.9, 124.4, 123.1, 112.7, 112.3, 40.1.

**HRMS, (ESI-TOF, MeOH):** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>  
[M]<sup>+</sup>: 275.1548  
Encontrado [M]<sup>+</sup>: 275.1554

#### 4.7. SÍNTESIS DE N-METILPIRIDINIOS POR REACCIÓN DE SONOGASHIRA.

##### Método A

*En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución del correspondiente piridinio (100 mg, 0.3335 mmol), 10% mol de CuI (6.35 mg, 0.0333 mmol) y 5% de Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (11.7 mg, 0.0167 mmol) en DMF seca (5mL) en atmósfera de argón. A continuación se añaden 1.2 equiv. del correspondiente acetileno (0.4002 mmol) seguidos de 1.5 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (87 µL, 0.5003 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante el tiempo señalado en cada caso. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. Al residuo se le añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), la fase orgánica se concentra a sequedad y sobre el residuo se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Finalmente la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH en las proporciones que se indican en cada caso, o por recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Et<sub>2</sub>O.*

##### Método B

*En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución del correspondiente piridinio (100 mg, 0.3335 mmol), 10% mol de CuI (6.35 mg, 0.0333 mmol) y 5% de Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (11.7 mg, 0.0167 mmol) en DMF seca (5mL) en atmósfera de argón. A continuación se añaden 1.2 equiv. del correspondiente acetileno (0.4002 mmol) seguidos de 1.5 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (87 µL, 0.5003 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante el tiempo señalado en cada caso. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y sobre*

el residuo se añade una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) que se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). Finalmente la fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentra a sequedad y el residuo se recrystaliza en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ .

### Método C

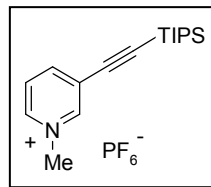
En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de 2,5-dibromopiridinio (100 mg, 0.2639 mmol), 10% mol de  $\text{CuI}$  (5.0 mg, 0.0264 mmol) y 5% de  $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (9.2 mg, 0.0132 mmol) en DMF seca (10mL) en atmósfera de argón. A continuación se añaden 2.4 equiv. del correspondiente acetileno (0.6334 mmol) seguidos de 3 equiv. de  $\text{Et}_3\text{N}$  seca (138  $\mu\text{L}$ , 0.7917 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante el tiempo señalado en cada caso. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y sobre el residuo se añade una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) que se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). Finalmente la fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (9:1).

### Hexafluorofosfato de 1-metil-3-[(triisopropilsilil)etnil]piridinio (14a)

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **1a** y triisopropilsililacetileno (89.8  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), agitando la mezcla de reacción 24 h, se obtienen 88.3 mg (75%) de **14a**, purificados por cromatografía en gel de sílice.

**Rendimiento:** 75 %

**P.f.:** 89 - 90 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3125, 2944, 2868, 1506, 1466, 831.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.34 (s, 1H), 9.10 (d, 1H,  $J=6.4$  Hz), 8.76 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 8.26 (dd, 1H,  $J=6.4, 8.0$  Hz), 4.64 (s, 3H), 1.14 (m, 21H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

147.6, 146.3, 144.5, 127.1, 121.7, 98.9, 98.7, 47.6, 17.9, 10.1.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

275 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{NSiP}$  (419.47 g/mol)

C (48.68), H (6.73), N (3.34)

Encontrado: C (50.00), H (6.66), N (3.198)

**Hexafluorofosfato de 1-metil-3-(*p*-toliletinil)piridinio (14b)**

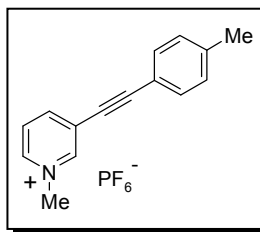
A partir de **1a** y 1-etinil-4-metilbenceno (50.7  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), siguiendo el procedimiento general A se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 2.5 h, 87.0 mg (75%) de **14b**. Purificación por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente.

**Rendimiento:** 75 %

**P.f.:** 193-194 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3111, 2925, 2223, 1516, 833.



**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.27 (s, 1H), 9.04 (d, 1H,  $J= 6.1$  Hz), 8.73 (d, 1H,  $J= 7.9$  Hz), 8.246 (dd, 1H,  $J= 6.1, 7.9$  Hz), 7.52 (d, 2H,  $J= 8.1$  Hz), 7.31 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 4.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm):**

147.1, 145.6, 144.1, 140.0, 131.2, 129.2, 127.1, 122.3, 116.766, 95.8, 81.6, 45.2, 20.6.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

208 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NP}$  (353.25 g/mol)

C (51.00), H (3.99), N (3.97)

Encontrado: C (51.51), H (4.46), N (3.97)

**Yoduro de 1-metil-3-(4-metoxifeniletinil)piridinio (14c)**

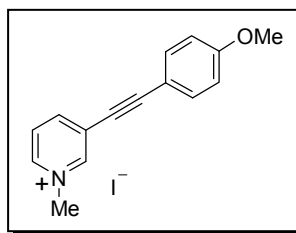
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1a** y 1-etinil-4-metoxibenceno (51.9  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), agitando la mezcla de reacción 3.5 h, se obtienen 54.4 mg (44%) de **14c**.

**Rendimiento:** 77%

**P.f.:** 212-214  $^{\circ}\text{C}$

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3102, 2216, 1516, 1257, 1174.





**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.27 (s, 1H), 9.02 (d, 1H,  $J= 6.0$  Hz), 8.72 (d, 1H,  $J= 8.2$  Hz), 8.25 (dd, 1H,  $J= 6.0, 8.2$  Hz), 7.57 (dt, 2H,  $J= 2.5, 8.8$  Hz), 7.03 (dt, 2H,  $J= 2.5, 8.8$  Hz), 4.63 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

148.5, 147.4, 146.3, 135.8, 134.8, 129.8, 128.9, 126.5, 115.7, 99.1, 81.8, 56.1, 55.9.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

224 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{INO}$  (352.19 g/mol)

C (51.16), H (4.29), N (3.98)

Encontrado: C (50.73), H (4.69), N (3.58)

**Yoduro de 1-metil-3-(4-trifluorometilfeniletinil)piridinio (14d)**

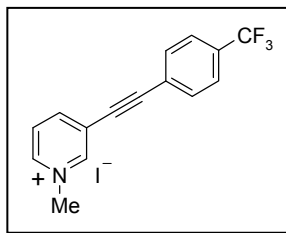
A partir de **1a** y 1-etinil-4-trifluorometilbenceno (57.0  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), siguiendo el procedimiento general B, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 3.5 h, 82.4 mg (61%) de **14d**.

**Rendimiento:** 69 %

**P.f.:** 187-189 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3135, 2230, 1636, 1327.



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.42 (s, 1H), 9.1 (d, 1H,  $J= 6.2$  Hz), 8.85 (d, 1H,  $J= 10.2$  Hz), 8.33 (dd, 1H,  $J= 6.2, 8.0$  Hz), 7.86 (s, 4H), 4.70 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

148.7, 147.2, 146.0, 133.3, 130.7 (c,  $J= 32.7$  Hz), 128.4, 126.7 (c,  $J= 3.2$  Hz), 125.3, 124.5 (c,  $J= 286.7$  Hz), 122.7, 94.7, 85.4, 46.5.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

262 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_9\text{NP}$  (336.19 g/mol)

C (53.59), H (4.50), N (4.17)

Encontrado C (53.54), H (4.39), N (4.25)

**Yoduro de 1-metil-3-(2-piridiniletinil)piridinio (14e)**

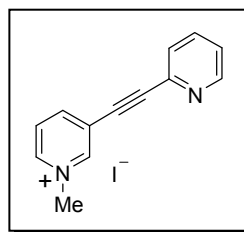
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 2-etinil-piridina (40.4  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol) y agitando la mezcla de reacción durante 4h. En este caso la fase acuosa se concentra a sequedad, el residuo obtenido se disuelve en acetona, se filtra a vacío y los líquidos filtrados se concentran a sequedad. Se obtienen 52.1 mg (49%) de **14e**.

**Rendimiento:** 49%

**P.f.:** 148-150 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3045, 3023, 2216, 1283, 1205, 821



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.43 (s, 1H), 9.02 (d, 1H,  $J$ = 6.0 Hz), 8.78 (d, 1H,  $J$ = 7.1 Hz), 8.68 (d, 1H,  $J$ = 4.2 Hz), 8.19 (dd, 1H,  $J$ = 6.0, 7.1 Hz), 7.95 (td, 1H,  $J$ = 1.8, 7.8 Hz), 7.76 (d, 1 H,  $J$ = 7.8 Hz), 7.53 (td, 1 H,  $J$ = 3.8 Hz), 4.37 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

150.0, 147.6, 146.2, 141.4, 140.0, 136.7, 127.5, 127.2, 124.3, 121.2, 94.1, 80.6, 47.7.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

195 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IN}_2$  (322.15 g/mol)

C (48.47), H (3.44), N (8.70)

Encontrado C (41.16), H (3.15), N (6.60)

**Yoduro de 3-(3-bromofeniletinil)-1-metilpiridinio (14f)**

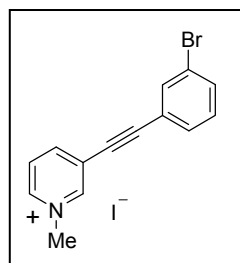
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1a** y 1-bromo-3-etinilbenceno (72.4 mg, 0.4002 mmol), agitando la mezcla de reacción 5 h a temperatura ambiente, se obtienen 97.6 mg (73%) de **14f** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 73 %

**P.f.:** 235-236 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3021, 2999, 2216, 1400, 820, 675.



**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.35 (s, 1H), 8.99 (d, 1H,  $J$ = 6.2 Hz), 8.72 (d, 1H,  $J$ = 8.0 Hz), 8.17 (dd, 1H,  $J$ = 6.2, 8.0 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 1H,  $J$ = 8.0 Hz), 7.65 (d, 1H,  $J$ = 7.7 Hz), 7.469 (dd, 1H,  $J$ = 8.0, 7.7 Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

147.5, 146.2, 144.7, 133.8, 133.0, 130.9, 130.5, 127.4, 122.2, 122.0, 121.6, 93.8, 83.4, 47.9.

**EM, (ES $^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

274 (M $^+$ +1, 100), 275 (M+2, 98)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrIN (400.05 g/mol)

C (42.03), H (2.77), N (3.50)

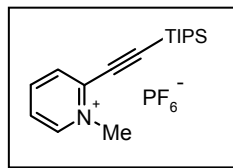
Encontrado C (41.31), H (2.66), N (3.31)

**Hexafluorofosfato de 1-metil-2-[(triisopropilsilil)etnil]piridinio (15a)**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **1b** y triisopropilsililacetileno (89.8  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), agitando la mezcla de reacción 21.5 h, se obtienen 69.3 mg (50%) de **15a** por purificados mediante recrsitalización.

**Rendimiento:** 50%

**P.f.:** 148-150 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm $^{-1}$ )**

3105, 2945, 2866, 2173, 1612, 1511, 836.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.09 (d, 1H,  $J$ = 5.9 Hz), 8.54 (t, 1H,  $J$ = 8.1 Hz), 8.32 (d, 1H,  $J$ = 8.1 Hz), 8.08 (t, 1H,  $J$ = 8.1 Hz), 4.33 (s, 3H), 1.27-1.11 (m, 21H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  (ppm)**

148.3, 146.2, 138.2, 133.2, 128.1, 127.272, 114.5, 96.9, 18.9, 12.2.

**EM, (ES $^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

274 (M $^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C $_{17}$ H $_{28}$ SiF $_6$ NP (419.47 g/mol)

C (48.68), H (6.73), N (3.34)

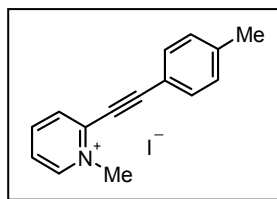
Encontrado C (47.93), H (6.36), N (3.57)

**Yoduro de 1-metil-2-(*p*-toliletinil)piridinio (15b)**

A partir de **1b** y 1-etinil-4-metilbenceno (50.7  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), siguiendo el procedimiento general B, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 2.5 h. 67.5 mg (57%) de **15b**.

**Rendimiento:** 57 %

**P.f.:** 164-166  $^{\circ}\text{C}$



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm $^{-1}$ )**

3013, 2223, 2187, 1567, 1517, 819, 777.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.08 (d, 1H,  $J$ = 5.9 Hz), 8.56 (t, 1H,  $J$ = 8.1 Hz), 8.34 (d, 1H,  $J$ = 8.1 Hz), 8.06 (t, 1H,  $J$ = 7.7, 6.2 Hz), 7.71 (d, 2H,  $J$ = 8.1 Hz), 7.43 (d, 2H,  $J$ = 11.7 Hz), 4.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

149.1, 146.7, 141.9, 138.8, 136.9, 132.2, 130.8, 129.5, 126.1, 105.6, 79.8, 46.9, 21.0.

**EM, (ES $^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

208 (M $^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C $_{15}$ H $_{14}$ IN (335.19 g/mol)

C (53.75), H (4.21), N (4.18)

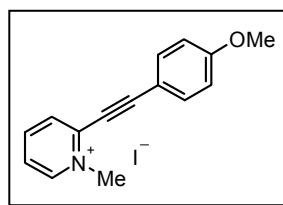
Encontrado C (43.89), H (3.50), N (3.44)

**Yoduro de 1-metil-2-(4-metoxifenil-etinil)piridinio (15c)**

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1b** y 1-etinil-4-metoxibenceno (51.9  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), agitando la mezcla de reacción 2.5 h se obtienen 68.8 mg (56%) de **15c**.

**Rendimiento:** 56 %

**P.f.:** 149-150 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm $^{-1}$ )**

3034, 2119, 2188, 1600, 1566, 1516, 1254, 1162, 839.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.05 (d, 1H,  $J$ = 6.2 Hz), 8.54 (t, 1H,  $J$ = 7.7 Hz), 8.30 (d, 1H,  $J$ = 7.3 Hz), 8.03 (t, 1H,  $J$ = 7.3, 6.2 Hz), 7.77 (d, 2H,  $J$ = 8.8 Hz), 7.12 (d, 2H,  $J$ = 9.2 Hz), 4.40 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

161.3, 146.4, 144.0, 137.8, 134.1, 130.3, 125.5, 114.4, 110.0, 106.0, 79.5, 55.1, 46.6.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

224 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{INO}$  (351.18 g/mol)

C (51.30), H (4.02), N (3.99)

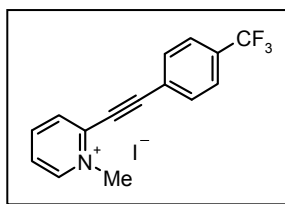
Encontrado C (42.99), H (3.481), N (3.47)

**Yoduro de 1-metil-2-(4-trifluorometilfeniletinil)piridinio (15d)**

A partir de **1b** y 1-etinil-4-trifluorometilbenceno (57.0  $\mu\text{L}$ , 0.4002 mmol), siguiendo el procedimiento general B, se agita la mezcla de reacción 3 h. Se obtienen 93.9 mg (72%) de **15d**.

**Rendimiento:** 72%

**P.f.:** 136-138  $^{\circ}\text{C}$



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3136, 2226, 1640, 1327, 833.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.14 (d, 1H,  $J= 6.2$  Hz), 8.62 (t, 1H,  $J= 7.7, 8.1$  Hz), 8.4 (d, 1H,  $J= 7.7$  Hz), 8.14 (t, 1H,  $J= 6.2, 7.7$  Hz), 8.0 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 7.95 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 4.46 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

154.5, 146.9, 144.3, 135.9, 132.8, 131.2, 130.4 (c,  $J=35.3$  Hz),  
126.7, 125.4 (c,  $J= 4.4$  Hz) , 124.5 (c,  $J= 282.7$  Hz), 102.1, 81.3,  
46.9.

**EM, (ES $^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

262 (M $^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C $_{15}$ H $_{11}$ F $_3$ IN (389.16 g/mol)

C (46.30), H (2.85), N (3.60)

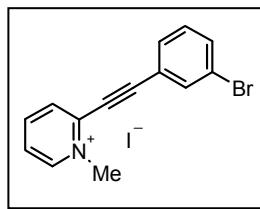
Encontrado C (43.21), H (2.72), N (3.14)

**Yoduro de 2-(3-bromofeniletinil)-1-metilpiridinio (15f)**

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1b** y 1-bromo-3-etinilbenceno (72.4 mg, 0.4002 mmol), agitando la mezcla de reacción 3 h, se obtienen 55.3 mg (40%) de **15f**.

**Rendimiento:** 40 %

**P.f.:** 214-215 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm $^{-1}$ )**

3013, 2991, 2231, 2200, 1615, 1568, 1513, 1277, 1175, 785, 680.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.11 (d, 1H,  $J= 6.2$  Hz), 8.60 (t, 1H,  $J= 7.7, 8.1$  Hz), 8.38 (d, 1H,  
 $J= 7.7$  Hz), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.52 (t, 1H,  $J=$   
7.7, 8.1 Hz), 4.44 (s, 3H).



**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

148.2, 146.0, 135.5, 132.9, 132.6, 132.2, 131.8, 129.2, 128.1, 123.0, 122.3, 105.2, 84.9, 47.4.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

272 (M-1, 99), 274 (M+1, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrIN}$  (400.05 g/mol)

C (42.03), H (2.77), N (3.50)

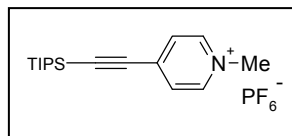
Encontrado C (37.45), H (2.55), N (3.05)

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-[(triisopropilsilil)etnil]piridinio (16a)**

A partir de **1d** y trisopropilsililacetileno (89.8  $\mu\text{L}$ , 0.3775 mmol), siguiendo el procedimiento general B, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 6.5 h. 59.7 mg (45%) de **16a**. Se purifica por cromatografía en gel de sílice.

**Rendimiento:** 45 %

**P.f.:** 237-238  $^{\circ}\text{C}$



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3142, 2951, 2867, 2160, 1641, 1518, 1462, 830.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

8.95 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 8.17 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 4.28 (s, 3H), 1.18-1.06 (m, 21H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

145.2, 137.0, 129.0, 105.5, 101.4, 47.3, 17.9, 10.0.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

274 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>NPSi (419.47 g/mol)

C (48.68), H (6.73), N (3.34)

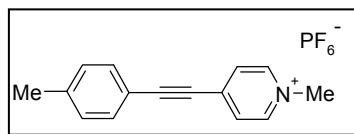
Encontrado C (48.23), H (6.34), N (3.17)

### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(*p*-toliletinil)piridinio (**16b**)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1d** y 1-etinil-4-metilbenceno (50.7 μL, 0.3775 mmol), agitando la mezcla de reacción 6.5 h, se obtienen 63.1 mg (45%) de **16b**.

**Rendimiento:** 57 %

**P.f.:** 189-190 °C



**IR, (KBr) ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>)**

3136, 2219, 1636, 1523, 831.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm)**

8.96 (d, 2H, *J*= 6.9 Hz), 8.21 (d, 2H, *J*= 6.6 Hz), 7.60 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz), 7.34 (d, 2H, *J*= 7.7 Hz), 4.29 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**

144.9, 141.0, 137.9, 131.8, 129.3, 128.2, 116.3, 102.0, 84.7, 47.1, 20.7.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

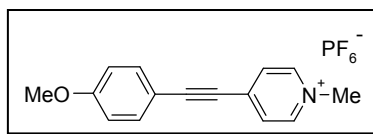
208 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NP (353.25 g/mol)  
C (51.00), H (3.99), N (3.97)  
Encontrado C (50.99), H (3.64), N (3.50)

### Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(*p*-metoxifeniletinil)piridinio (16c)

A partir de **1d** y 1-etinil-4-metoxibenceno (41.6 μL, 0.3775 mmol), siguiendo el procedimiento general B, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 2.5 h. 68.9 mg (59%) de **16c**.

**Rendimiento:** 59 %  
**P.f.:** 224-225 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3130, 2218, 2188, 1634, 1603, 1523, 1258, 1141, 832.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)**  
8.93 (d, 2H, *J*= 6.5 Hz), 8.16 (d, 2H, *J*= 6.5 Hz), 7.66 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 7.08 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 4.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
153.6, 136.2, 132.0, 125.7, 119.8, 105.7, 103.3, 96.2, 75.7, 59.0, 46.0.

**EM, (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)**  
224 (M<sup>+</sup>, 100)

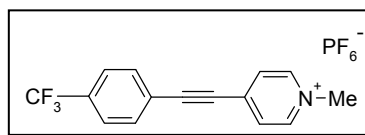
**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NOP (369.24 g/mol)  
C (51.00), H (3.99), N (3.97)  
Encontrado C (47.27), H (3.44), N (3.67)

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(*p*-trifluorometilfeniletinil)piridinio (16d)**

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1d** y 1-etinil-4-trifluorometil benceno (61.6  $\mu$ L, 0.3775 mmol), agitando la mezcla de reacción 2 h, se obtienen 75.4 mg (59%) de **16d**.

**Rendimiento:** 59 %

**P.f.:** 143-144 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3137, 2229, 1637, 1328, 833.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.02 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 8.30 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz), 7.92 (s, 3H), 4.32 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

145.2, 137.1, 132.6, 130.0 (c, *J* = 32.4 Hz), 128.7, 125.5 (c, *J* = 3.9 Hz), 123.6, 123.4 (c, *J* = 241.2 Hz) 98.8, 86.4, 47.3.

**EM, (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)**

262 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>9</sub>NP (407.22 g/mol)

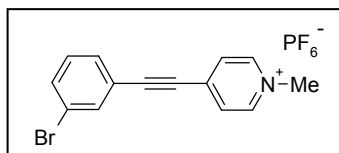
C (44.24), H (2.72), N (3.74)

Encontrado C (43.39), H (2.08), N (3.22)

**Hexafluorofosfato de 4-(3-bromofeniletinil)-1-metilpiridinio (16f)**

A partir de **1d** y 3-bromo-1-etinilbenceno (68.3 mg, 0.3775 mmol), siguiendo el procedimiento general B, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 2.5 h. 86.5 mg (66%) de **16f**.

**Rendimiento:** 66 %  
**P.f.:** 188-189 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3132, 2225, 2193, 1638, 833.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**  
9.00 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 8.25 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, 1H,  $J= 8.0$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J= 8.0$  Hz), 7.48 (t, 1H,  $J= 8.0$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
145.1, 137.3, 134.1, 133.5, 130.7, 130.7, 128.5, 121.6, 121.4, 99.1, 85.7, 47.3.

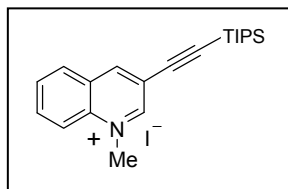
**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
273 ( $\text{M}^+$ , 100), 274 ( $\text{M}+1$ ), 275 ( $\text{M}+2$ )

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrF}_6\text{NP}$  (418.11 g/mol)  
C (40.22), H (2.65), N (3.35)  
Encontrado C (39.68), H (2.42), N (3.19)

### Yoduro de 1-metil-[(trisisopropilsilil)etnil]quinolinio (17a)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1e** y triisisopropilsililacetileno (76.9  $\mu\text{L}$ , 0.3430 mmol), agitando la mezcla de reacción 2.5 h, se obtienen 55.0 mg (43%) de **17a**.

**Rendimiento:** 43 %  
**P.f.:** 195-197 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3014, 2940, 2863, 1520, 1460, 881, 766, 692, 678.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.60 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.53 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.43 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.32 (t, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.43 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.32 (t, 1H,  $J = 8.2, 7.3$  Hz), 8.10 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 4.72 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 21 H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

143.2, 140.1, 127.6, 121.9, 121.7, 120.7, 109.8, 109.0, 90.7, 90.4, 44.8, 40.2, 36.3, 9.0, 2.4.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

324 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{INSi}$  (451.47 g/mol)

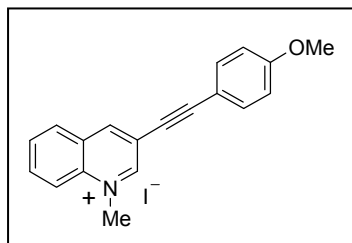
C (55.87), H (6.70), N (3.10)

Encontrado C (55.82), H (6.23), N (2.88)

**Yoduro de 1-metil-3-(4-metoxifeniletinil)quinolinio (17b)**

A partir de **1e** y 1-etinil-4-metoxibenceno (44.5  $\mu$ L, 0.3430 mmol), siguiendo el procedimiento general B agitando la mezcla de reacción 4 h, se obtienen 50.0 mg (44%) de **17b**.

**Rendimiento:** 44%  
**P.f.:** 194-197 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3021, 2961, 2213, 1599, 1509, 1250, 836, 768.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

9.66 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.53 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.42 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 8.31 (t, 1H,  $J = 7.6, 8.4$  Hz), 8.10 (t, 1H,  $J = 7.5, 8.2$  Hz), 7.63 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 4.74 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

160.0, 151.4, 146.7, 136.5, 135.2, 132.9, 130.0, 129.6, 128.2, 118.6, 116.6, 114.2, 111.7, 94.8, 81.7, 54.9, 44.9.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

274 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{INO}$  (401.25 g/mol)

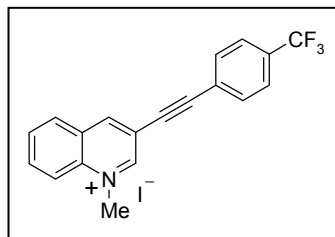
C (56.88), H (4.02), N (3.49)

Encontrado C (56.66), H (4.54), N (3.29)

### Yoduro de 1-metil-3-(4-trifluorometilfeniletinil)quinolinio (17c)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1e** y 1-etinil-4-trifluorometil benceno (55.9  $\mu$ L, 0.3430 mmol), agitando la mezcla de reacción 6 h, se obtienen 56.9 mg (45%) de **17c**.

**Rendimiento:** 45 %  
**P.f.:** 178-179 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3035, 2222, 1614, 1519, 1322, 1165, 1123, 1065, 767.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.76 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J= 8.8$  Hz), 8.47 (d, 1H,  $J= 7.7$  Hz), 8.36 (td, 1H,  $J= 1.1, 6.9$  Hz), 8.13 (t, 1H,  $J= 7.3, 8.0$  Hz), 7.90 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 4.76 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

151.6, 147.9, 136.9, 135.8, 132.0, 130.1, 129.9, 129.3 (c,  $J= 32.0$  Hz), 128.1, 125.5 (c,  $J= 3.8$  Hz), 124.3, 123.3 (c,  $J= 248.7$  Hz), 118.7, 115.5, 92.4, 84.9, 45.0.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

312 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{IN}$  (439.22 g/mol)

C (51.96), H (2.98), N (3.19)

Encontrado C (51.50), H (2.49), N (3.19)

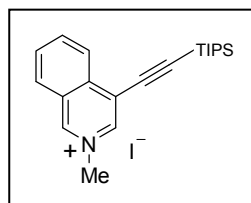


**Yoduro de 1-metil-4-[(triisopropilsilil)etinin]isoquinolinio (17a)**

A partir de **1f** y triisopropilsililacetileno (77.0  $\mu$ L, 0.3430 mmol), siguiendo el procedimiento general B, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 24 h. 49.0 mg (37%) de **17a**.

**Rendimiento:** 37 %

**P.f.:** 135-137 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

2942, 2863, 2156, 1633, 1462, 1397, 782, 650.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)**

9.8 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57-8.53 (m, 2H), 8.39 (t, 1H,  $J= 7.3$ , 8.0 Hz), 8.15 (t, 1H,  $J= 8.0$ , 7.7 Hz), 4.55 (s, 3H), 1.39-1.17 (m, 21 H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

143.2, 140.1, 127.6, 121.9, 121.7, 120.7, 109.8, 109.0, 90.7, 90.4, 44.8, 36.3, 9.0, 2.4.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

324 ( $\text{M}^+$ , 80), 325 ( $\text{M}+1$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{INSi}$  (451.47 g/mol)

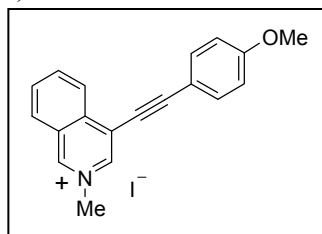
C (55.87), H (6.70), N (3.10)

Encontrado C (55.50), H (6.73), N (2.88)

### Yoduro de 1-metil-4-(4-metoxifenil)etnil)isoquinolinio (17b)

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **1f** y 1-etnil-4-metoxifenil benceno (44.5  $\mu$ L, 0.3430 mmol), agitando la mezcla de reacción 4 h, se obtienen 27.4 mg (23%) de **17b**.

**Rendimiento:** 23 %  
**P.f.:** 135-137 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3005, 2833, 2205, 1599, 1509, 1250, 1172, 836.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ (ppm)**

9.79 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J= 8.0$  Hz), 8.39 (t, 1H,  $J= 6.9, 8.4$  Hz), 8.15 (t, 1H,  $J= 7.7, 7.3$  Hz), 7.7 (d, 2H,  $J= 8.8$  Hz), 7.09 (d, 2H,  $J= 9.1$  Hz), 4.57 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

160.0, 151.4, 146.7, 136.5, 135.2, 132.9, 130.0, 129.6, 128.2, 118.6, 116.6, 114.2, 111.7, 94.8, 81.7, 54.9, 44.9.

**EM, (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa)**

274 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>INO (401.25 g/mol)

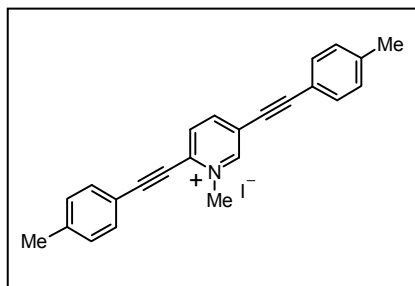
C (56.88), H (4.02), N (3.49)

Encontrado C (56.33), H (3.99), N (2.94)

### Yoduro de 1-metil-2,5-bis(*p*-toliletinil)piridinio **19c**)

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de **1g** y 1-etinil-4-metil benceno (80.03  $\mu\text{L}$ , 0.6334 mmol), agitando la mezcla de reacción 18 h, se obtienen 33.1 mg (45%) de **19c**.

**Rendimiento:** 45 %  
**P.f.:** 207-209 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3448, 2361, 2344, 1528.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**  
9.28 (s, 1H), 8.60 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 8.27 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 7.72 (d, 2H,  $J= 8.0$  Hz), 7.56 (d, 2H,  $J= 8.0$  Hz), 7.45-7.30 (m, 4H), 4.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**  
150.0, 146.5, 144.4, 142.3, 133.7, 133.0, 133.0, 132.3, 130.9, 130.7, 130.6, 128.5, 124.3, 119.1, 117.4, 110.6, 82.8, 80.9, 21.8, 21.6.

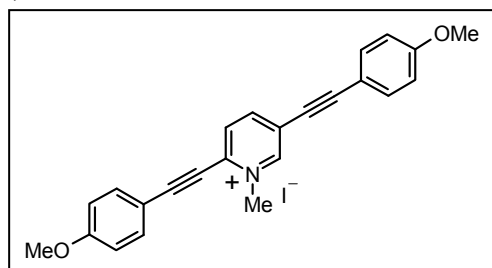
**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**  
354 ( $\text{M}^+ + \text{MEOH}$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{IN}$  (449.34 g/mol)  
C (64.15), H (4.49), N (3.12)  
Encontrado C (64.20), H (4.90), N (3.25)

### Yoduro de 1-metil-2,5-bis(*p*-metoxifeniletinil)piridinio (**19e**)

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de **1g** y 1-etinil-4-metoxibenceno (51.9  $\mu$ L, 0.4002 mmol), agitando la mezcla de reacción 3.5 h, se obtienen 54.4 mg (44%) de **19e**.

**Rendimiento:** 44 %  
**P.f.:** 202-204 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3500, 2978, 2217, 1602, 1530, 1252, 1162.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)**

9.39 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J*= 10.2 Hz), 8.30 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 7.78 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.13 (d, 2H, *J*=9.1 Hz), 7.07 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 4.38 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

161.5, 160.2, 148.3, 144.4, 135.3, 134.2, 133.0, 130.1, 120.6, 114.5, 114.2, 111.5, 110.2, 107.9, 97.5, 81.6, 79.9, 55.1, 54.9, 46.7.

**EM, (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)**

354 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub> (481.34 g/mol)

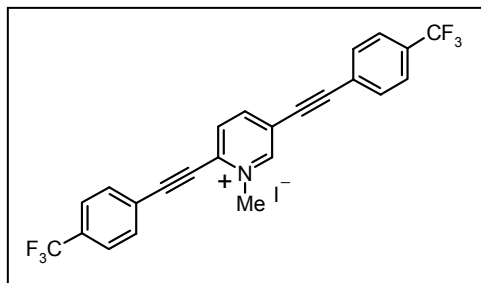
C (59.89), H (4.19), N (2.91)

Encontrado C (59.84), H (4.09), N (2.88)

### Yoduro de 1-metil-2,5-bis(*p*-trifluorometiletil)piridinio (19f)

A partir de **1g** y 1-etinil-4-trifluorometilbenceno (103.3  $\mu$ L, 0.6334 mmol), siguiendo el procedimiento general C, se obtienen, después de agitar la mezcla de reacción 3 h. 36.0 mg (31%) de **1f**.

**Rendimiento:** 31 %  
**P.f.:** 230-232 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3111, 2925, 2366, 1618, 1323, 1066, 843.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

9.44 (s, 1H), 8.74 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 8.42 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 8.04 (d, 2H,  $J= 8.0$  Hz), 7.92-7.81 (m, 6H), 4.60 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

151.4, 150.3, 147.0, 140.6, 133.8, 133.6, 132.5, 131.9, 131.5, 129.8, 129.4, 126.5, 126.5, 126.9, 100.7, 96.2, 87.89, 85.54, 48.1.

**EM, ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa)**

430 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{IN}$  (557.27 g/mol)

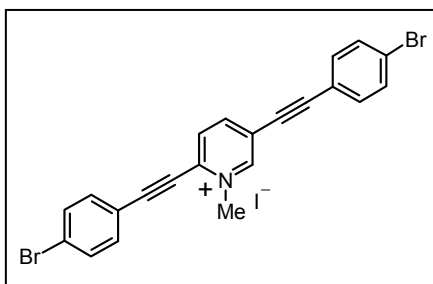
C (51.73), H (2.53), N (2.51)

Encontrado C (51.51), H (2.46), N (2.27)

### Yoduro de 2,5-(*p*-bromofeniletinil)-1-metil-piridinio (**19h**)

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de **1g** y 1-bromo-3-etinilbenceno (114.6  $\mu\text{L}$ , 0.6339 mmol), agitando la mezcla de reacción 4.5 h, se obtienen 62.7 mg (41%) de **19h** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 41 %  
**P.f.:** 182-183 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
3444, 2970, 2761, 2679, 1469, 1034.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 8.41 (d, 1H,  $J= 8.4$  Hz), 7.80 (d, 2H,  $J=1.1$ ), 7.74 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J= 8.4$  Hz), 4.41 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**  
149.0, 145.0, 134.3, 133.9, 133.2, 131.8, 131.7, 130.7, 125.3, 123.6, 120.6, 118.9, 117.6, 105.3, 95.9, 83.5, 81.0, 47.0.

**EM, ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)**  
450 ( $\text{M}-2$ , 60), 452 ( $\text{M}^+$ , 100), 454 ( $\text{M}+2$ , 61)

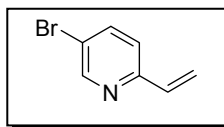
**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{IN}$  (579.07 g/mol)  
C (45.63), H (2.44), N (2.42)  
Encontrado C (45.61), H (2.45), N (2.42)

## 4.8. SÍNTESIS DE MACROCICLOS DICATIÓNICOS

### 5-Bromo-2-vinilpiridina (**28**)<sup>102</sup>

A una disolución de 2,5-dibromopiridina (948.0 mg, 4 mmol), 5% mol de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18.3 mg, 0.2 mmol), 10% mol de TFP (92.7 mg, 0.4 mmol) en THF seco (20 mL), en atmósfera de argón, se añade 1.4 equiv. de tributylvinilestannano (1.77 g, 1.6 mL, 5.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 23 h. Finalizado este tiempo, se añade éter etílico (15 mL) a la mezcla de reacción y se extrae con HCl (1 N, 2 x 15 mL). La fase acuosa se neutraliza con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae con éter etílico (3 x 15 mL). Esta última fase etérea se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad. Por último, el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8:2). Se obtienen 558.1 mg (76%) de **28** como un aceite amarillo.

**Rendimiento:** 76 %  
Aceite amarillo



#### <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm)

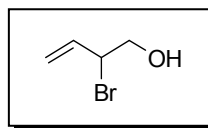
8.59 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.74 (dd, 1H, *J*= 2.3, 8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.74 (dd, 1H, *J*= 10.8, 17.4 Hz), 6.18 (dd, 1H, *J*= 1.0, 17.4 Hz), 5.49 (dd, 1H, *J*= 1.0, 10.8 Hz).

<sup>102</sup> Marsella, M.; Fu, D. K.; Swager, T. M. *Adv. Mat.* **1995**, *7*, 145-147.

### 2-bromo-3-butenol (**29**)<sup>103</sup>

En un matraz de 10 mL se añaden 100 mg (1.427 mmol, 0.114 mL) de 2-viniloxirano y se enfría a 0 °C. Se añade gota a gota HBr al 48% (5.889 mmol, 0.667 mL) y se agita durante 1.5 h a esa temperatura. Posteriormente se añaden 10 mL de una disolución saturada de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a sequedad. La purificación del aceite mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (7:3) conduce a 89.0 mg de **29** (41%) como un aceite amarillo claro.

**Rendimiento:** 41 %  
Aceite amarillo claro



**IR, (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3368, 2866, 2636, 1435, 1205, 1088, 968.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)**  
6.06-5.88 (m, 1H), 5.29 (d, 1H,  $J=16.9$  Hz), 5.36 (d, 1H,  $J=9.9$  Hz), 4.63-4.52 (m, 1H), 3.79 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.02 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)**  
135.2, 119.3, 66.5, 57.1.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH] Calculado para C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>79</sup>BrO:**  
149.9680  
Encontrado: [M<sup>+</sup> + H] 150.9758

---

<sup>103</sup> Petrov, A. A. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1941**, *11*, 991-995.



#### 4.8.1. Síntesis de N-alquenilpiridínios: Reacción de N-alquilación

##### Procedimiento general

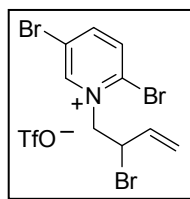
**a) Síntesis de triflatos de alquenilo:** A una disolución del correspondiente alquenil alcohol (2.6 mmol) en  $\text{CCl}_4$  seco (2 mL) se añade piridina seca (201.0 g, 0.212 mL, 2.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 5-10 min. A continuación esta disolución se adiciona lentamente, a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , sobre otra de anhídrido triflórico (733.1 g, 0.437 mL, 2.6 mmol) en  $\text{CCl}_4$  seco (3 mL) contenida en un matraz de 2 bocas en el que precipita un sólido blanco, y la disolución contiene el correspondiente triflato.

**b) Síntesis de N-alquenilpiridínios:** A una disolución de piridinio (2mmol) en  $\text{CCl}_4$  seco (2 mL), en atmósfera de argón, se añade, sin previa purificación, 1.3 equiv. del triflato de alquenilo (2.6 mmol) anteriormente preparado, a través de un transfer con filtro que contiene  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 24 h. A continuación, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (9.5:0.5) como eluyente.

##### Triflato de 2,5-dibromo-1-(2-bromo-3-butenil)piridinio (30)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2,5-dibromopiridina (474.0 mg) y triflato de 2-bromo-3-butenilo (736.0 mg) preparado a partir de 2-bromo-3-butel-1-ol (393.0 mg), se obtienen 603.2 mg (58%) de **30** como un aceite amarillo.

**Rendimiento:** 58 %  
Aceite amarillo



**IR, (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3055, 2922, 1633, 1519, 1259, 1155, 1030, 637.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm)**

8.92 (d, 1H,  $J= 2.3$  Hz), 8.67 (dd, 1H,  $J= 2.6, 9.5$  Hz), 7.72 (d, 1H,  $J= 9.2$  Hz), 6.28-6.18 (m, 1H), 6.09-5.99 (m, 1H), 5.09 (d, 2H,  $J= 6.6$  Hz), 4.06 (d, 2H,  $J= 7.6$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)**

151.9, 144.0, 135.9, 126.2, 120.8 (c,  $J= 319.6$  Hz), 114.0, 113.1, 60.7, 56.7, 30.9.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH] Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9^{79}\text{Br}_3\text{N}$ :**

$[\text{M}^+]$ : 369.8264

Encontrado: 369.8268

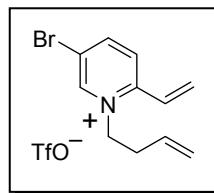
**Triflato de 5-bromo-1-(3-butenil)-2-vinilpiridinio (31)<sup>11a</sup>**

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **28** (0.368 g) y triflato de 3-butenilo (0.530 g) preparado a partir de 3-butel-1-ol (0.187 g, 0.223 mL), se obtienen 0.318 g (41%) de **31** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 41 %

**P.f.:** 257-258 °C

**Lit** (P.f.: 258-260 °C)



---

<sup>11a</sup> Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Organic Letters* 6, 2004, 4125-4127.

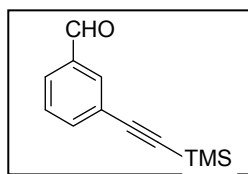
**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)**

8.92 (d, 1H,  $J= 1.8$  Hz), 8.45 (dd, 1H,  $J= 1.8, 8.8$  Hz), 7.99 (d, 1H,  $J= 8.6$  Hz), 7.10 (dd, 1H,  $J= 11.3, 17.0$  Hz), 6.35 (d, 1H,  $J= 17.0$  Hz), 6.17 (d, 1H,  $J= 11.3$  Hz), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.10 (d, 1H,  $J= 10.6$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J= 15.9$  Hz), 4.80 (t, 2H,  $J= 6.9$  Hz), 2.65 (dd, 2H,  $J= 6.9, 14.1$  Hz).

**3-Trimetilsililetinilbenzaldehido (36)<sup>126</sup>**

En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de 3-bromobenzaldehido (5.00 g, 0.027 mol), 10% mol de CuI (0.51 g, 0.0027 mol) y 5% de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.95 g, 0.013 mol) en  $\text{Et}_3\text{N}$  seca (25 mL) en atmósfera de argón. A continuación se añaden 1.2 equiv. de trimetilsililacetileno (4.58 mL, 0.0324 mol) y se agita a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtra. Las aguas del filtrado se tratan con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL), se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL), la fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente hexano:AcOEt (9.5:0.5). Se obtienen 3.10 g (55%) del producto como un aceite amarillo.

**Rendimiento:** 55 %  
Aceite amarillo



**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)**

9.85 (s, 1H), 8.93-7.15 (m, 4H), 0.22 (s, 9H).

<sup>126</sup> Austin, W. B., Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y. *J. Org. Chem.*, 46, 2280-2286, 1981.

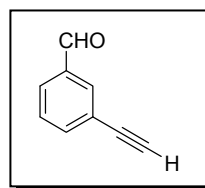
### 3-Etinilbenzaldehido (37)<sup>107</sup>

Sobre una disolución de 3-triimetilsililetinilbenzaldehido (3.00 g, 14.851 mmol) en MeOH (35 mL), se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.05 g, 14.851 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Pasado este tiempo se añaden 50 mL de agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se obtienen 1.90 g (98 %) de producto como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 98 %

**P.f.:** 76-77 °C

**Lit** (P.f.: 76-76.5 °C)



**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm)**

9.85 (s, 1H), 8.00-7.16 (m, 4H), 3.12 (s, 1H).

#### 4.8.2. Síntesis de 2,8-dimetilquinolizinio (33)

### 3-Hidroxi-3-metil-4-[2-(4-metilpiridil)]butanal dimetil acetal (32)<sup>107</sup>

A una disolución de 2,4-lutidina (2.32 g, 21.60 mmol) en dietiléter seco (18 mL), a 0 °C y en atmósfera de argón, se añade gota a gota durante aproximadamente 20 min. feniltio (12.61 mL, 22.70 mmol (de 1.8 M en dibutiléter), adquiriendo la disolución un color naranja intenso. Se agita a 0°C durante 1 h y pasado este tiempo se observa la aparición de un precipitado blanco. Posteriormente se añade gota a gota 4,4-dimetoxibutan-2-ona (3.00 mL, 22.6 mmol) y la disolución

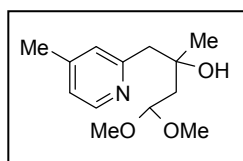
---

<sup>107</sup> Sato, K.; Okazaki, S.; Yamagishi, T.; Arai, S.; *J. Heterocyclic Chem.*, 41, 443, 2004.

adquiere color verde oscuro. Después de la adición, se agita a temperatura ambiente durante 1 h. se observa entonces que la mezcla de reacción toma color rojo.

La mezcla de reacción se añade sobre un erlenmeyer que contiene 50 mL de una mezcla de agua-hielo y se extrae con dietiléter (3 x 50 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra a vacío. Se obtienen 3.65 g (70%) de **32** como un aceite rojo.

**Rendimiento:** 70 %  
Aceite rojo



**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)**

8.34 (d, 1H,  $J= 4.8$  Hz), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, 1H,  $J= 4.8$  Hz), 4.71 (t, 1H,  $J= 5.2$  Hz), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (d, 1H,  $J= 14.3$  Hz), 2.86 (d, 1H,  $J= 14.3$  Hz), 2.33 (s, 3H), 1.83 (dd, 1H,  $J= 14.3, 5.2$  Hz), 1.74 (dd, 1H,  $J= 14.3, 5.2$  Hz), 1.20 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)**

159.1, 148.7, 147.9, 125.5, 122.3, 102.4, 71.0, 52.7, 52.6, 47.7, 44.0, 27.5, 20.9.

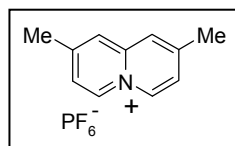
**Hexafluorofosfato de 2,8-dimetilquinolizinio (**33**)<sup>107</sup>**

A una disolución de 3-hidroxi-3-metil-4-[2-(4-metilpiridil)]butanal dimetilacetal (4.00 g, 16.70 mmol) en anhídrido acético (10 mL) se añaden cuatro gotas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y se calienta a 150 °C durante 1 h. Pasado este tiempo se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (7 mL). Sobre la mezcla se añade hexafluorofosfato amónico (3.00 g,

<sup>107</sup> Sato, K.; Okazaki, S.; Yamagishi, T.; Arai, S.; *J. Heterocyclic Chem.*, 41, 443, 2004.

18.70 mmol) y el precipitado formado se filtra y se recristaliza en  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{EtOH}$  obteniéndose 1.67 g (33%) del producto **33** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 33 %  
**P.f.:** 150-152 °C  
**Lit.** (P.f.: 153-154 °C)



**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm)**  
9.12 (d, 2H, *J*= 6.9 Hz), 8.20 (s, 2H), 7.88 (dd, 2H, *J*= 6.9, 2.0 Hz), 2.63 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm)**  
149.0, 141.9, 135.5, 124.7, 124.4, 21.1.

#### 4.8.3. Condensación de Knoevenagel sobre hexafluorofosfato de 2,8-dimetilquinolinio (**33**)

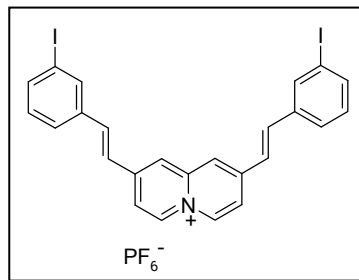
##### Procedimiento general

Una disolución de **33** (100 mg, 0.3300 mmol) y el correspondiente arilaldehído (2.640 mmol, 8 equiv.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) se calienta a reflujo y se añade piperidina (65.3 μL, 0.6600 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calienta durante 2 h. Posteriormente se enfría a temperatura ambiente y se añade dietiléter (15 mL). El precipitado formado se filtra, se lava con dietiléter y se recristaliza en  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{EtOH}$  para obtener el correspondiente hexafluorofosfato de (E,E)-2,8-bis(arilvinil)quinolinio.

**Hexafluorofosfato de (*E,E*)-2,8-bis(3-iodofenilvinil)quinolizinio (**34**)**

Siguiendo el método general, a partir de **33** (0.3300 mmol) y 3-iodobenzaldehído (612.6 mg, 2.640 mmol, 8 equiv.) se obtienen 223.7 mg (93 %) de **34** como un sólido verde.

**Rendimiento:** 93 %  
**P.f.:** 175-176 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3262, 2256, 2129, 1651, 1291, 1152, 1051, 1027, 995, 826, 764.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.22 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.49 (s, 2H), 8.35 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.14 (s, 2H), 7.89-7.62 (m, 6H), 7.65 (d, 2H, *J* = 16.5 Hz), 7.29 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

146.3, 139.5, 138.8, 137.9, 137.4, 137.2, 131.8, 128.1, 125.8, 124.6, 120.6, 100.2, 95.3.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>I<sub>2</sub>N:**

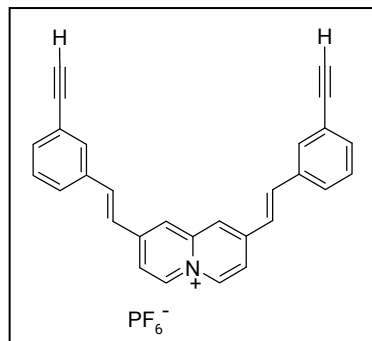
[M<sup>+</sup>]: 585.9529

Encontrado: [M]<sup>+</sup> 585.9518

### Hexafluorofosfato de (*E,E*)-2,8-bis(3-etinilfenilvinil)quinolizinio(**35**)

Siguiendo el método general, a partir de **33** (0.3300 mmol) y 3-etinilbenzaldehído (343.0 mg, 2.640 mmol, 8 equiv.) se obtienen 173.0 mg (99 %) de **35** como un sólido verde.

**Rendimiento:** 99 %  
**P.f.:** 162-163 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3229, 2919, 1644, 1306, 1151, 843.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

9.25 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 8.53 (s, 2H), 8.37 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 7.96-7.88 (m, 4H), 7.79 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.68 (d, 2H,  $J = 16.8$  Hz) 7.57-7.48 (m, 6H), 3.78 (s, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

160.7, 148.7, 136.5, 136.0, 135.5, 130.5, 128.8, 127.1, 126.8, 126.6, 126.5, 126.4, 125.3, 121.4, 120.6.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}$ :

$[\text{M}^+]$ : 382.1596

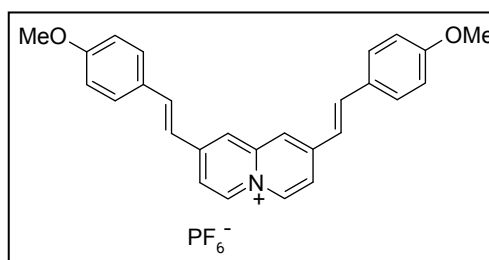
Encontrado  $[\text{M}]^+$ : 382.1592



**Hexafluorofosfato de (E,E)-2,8-bis(4-metoxifenilvinil)quinolizinio (51)**

Siguiendo el método general, a partir de **33** (0.3300 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (112.3 mg, 0.8251 mmol, 2.5 equiv.) se obtienen 166.5 mg (93 %) de **51** como un sólido amarillo.

**Rdto.:** 93 %  
**P.f.:** 207-208 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

3364, 2917, 1651, 1598, 1514, 1455, 1259, 1173, 1027, 846.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

9.06 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.29 (s, 2H), 8.22 (dd, 2H, *J* = 1.6, 6.9 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 16.2 Hz), 7.69 (d, 4H, *J* = 8.9 Hz), 7.02 (d, 4H, *J* = 16.2 Hz), 3.85 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**

162.4, 146.9, 144.7, 139.4, 136.9, 130.4, 129.1, 123.1, 121.9, 119.9, 115.4, 55.8

**HRMS [ESI-TOF, MeOH] Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>:**

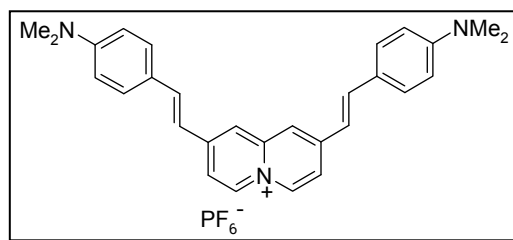
[M<sup>+</sup>]: 394.1807

Encontrado: [M]<sup>+</sup> 394.1810

**Hexafluorofosfato de (*E,E*)-2,8-bis(4-*N,N*-dimetilaminofenilvinil) quinolizinio (**52**)**

Siguiendo el método general, a partir de **33** (0.3300 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehído (123.7 mg, 0.8251 mmol, 2.5 equiv.) se obtienen 164.1 mg (88 %) de **52** como un sólido rojo.

**Rdto.:** 88 %  
**P.f.:** 258-259 °C



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3264, 2917, 1651, 1598, 1259, 1173, 1027, 846.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

8.92 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.81-7.73 (4H, m), 7.77 (d, 2H,  $J = 16.2$  Hz), 7.59 (d, 4H,  $J = 8.9$  Hz), 7.20 (d, 2H,  $J = 16.2$  Hz), 6.79 (d, 4H,  $J = 8.9$  Hz), 3.01 (s, 12H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

152.6, 147.1, 144.5, 140.1, 136.2, 130.2, 123.8, 121.4, 118.9, 118.5, 112.6, 39.9.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH] Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3$ :**

( $\text{M}^+$ ): 420.2440

Encontrado: [ $\text{M}$ ] $^+$ : 420.2382

#### 4.8.4. Síntesis de templates.

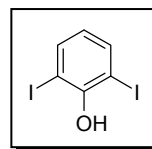
##### 2,6-Diidodofenol (41)<sup>127</sup>

Una disolución de 2,4,6-triidodofenol (1.00 g, 2.12 mmol), 5.4 equiv de  $\text{KHSO}_4$  (1.33 g, 11.44 mmol) y 6.5 equiv de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  en MeOH seco (40 mL), bajo atmósfera de argón, se calienta a reflujo durante 48 h. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9.8:0.2) como eluyente. Se obtienen 0.236 g (32%) de producto como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 57 %

**P.f.:** 67-70 °C

**Lit** (P.f.: 67-69 °C)



**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

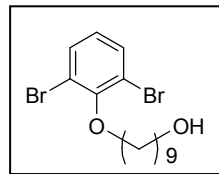
7.64 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 6.37 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz).

##### Hexafluorofosfato de (E,E)-2,8-bis(3-azidofenilvinil)quinolizinio 9-(2,6-Dibromofenoxi)-1-nonanol (39)

Una disolución de 2,6-dibromofenol (100 mg, 0.3969 mmol), 1-bromononanol (88.5 mg, 0.3969) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (65.5 mg, 0.3969 mmol) en DMF (4 mL), se calienta a 70 °C durante 30 h. Pasado este tiempo se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (10 mL) y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se concentra a sequedad y se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (9.5:0.5) como eluyente. Se obtienen 156.4 mg (100%) de producto como un aceite amarillo claro

<sup>127</sup> Subbarayappa, A.; Gadde, R. *Tetrahedron Letters*, 45, 5251-5252; 2004

**Rendimiento:** 100 %  
Aceite amarillo claro.



**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3359, 2927, 1554, 1443, 1381, 1246, 1196, 1147, 1070, 966, 768, 721.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

7.47 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 6.82 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 3.97 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.63 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.85 (q, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.33 (s, 8H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

153.9, 133.4, 127.1, 118.6, 73.7, 62.1, 33.4, 29.5, 29.2, 29.0, 26.3, 26.2.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2^{79}\text{Br}_2$

$[\text{M} + \text{H}]^+$ : 393.0065

Encontrado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 393.0053

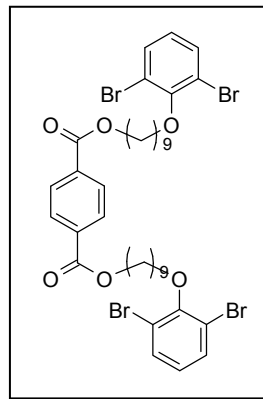
### Éster de ácido bis-[9-(2,6-dibromofenoxy)-nonil]tereftálico (40)

*En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se añaden 1 equiv de ácido tereftálico (17.5 mg, 0.1057 mmol) y 4 equiv de  $\text{PPh}_3$  (110.9 mg, 0.4228 mmol) en atmósfera de argón. En un vial también con argón se pesan 2.4 equiv de **39** (100.0 mg, 0.2538 mmol) y se añade THF seco (4 mL), esta disolución se transfiere vía cánula al matraz anterior. Por último se añaden 4 equiv de DEAD (193.7  $\mu\text{L}$ , 0.4228 mmol de una solución 40% en tolueno) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Pasado este tiempo se elimina el*

disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (9.8:0.2) como eluyente. Se obtienen 86.0 mg (89%) de producto como un aceite incoloro.

**Rendimiento:** 89 %  
Aceite incoloro.

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
2930, 2854, 1720, 1554, 1442, 1382,  
1270, 1102, 1019, 966, 768, 730.



**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**  
9.87 (s, 1H), 9.48 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.91-8.71 (m, 3H), 8.54 (td, 1H,  $J = 0.9, 6.9$  Hz), 8.31-8.21 (m, 3H), 8.00 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz).

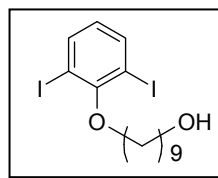
**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**  
166.0, 154.2, 135.1, 133.8, 130.2, 127.5, 119.0, 74.0, 66.0, 30.7, 30.5, 30.3, 29.2, 29.0, 26.6, 26.5.

**HRMS [ESI-TOF]:** Calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Br}_4$ :  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ :  
932.0372  
Encontrado:  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  932.0368

### 9-(2,6-diyodofenoxi)-1-nonanol (42)

Una disolución de 2,6-diyodofenol **41** (100.0 mg, 0.2890 mmol), 1-bromononanol (64.5 mg, 0.2890 mmol) y  $K_2CO_3$  (47.7 mg, 0.2890 mmol) en DMF (4 mL), se calienta a 70 °C durante 17 h. Pasado este tiempo se enfría a temperatura ambiente, y se elimina el disolvente a vacío, el residuo se lava con acetona, las aguas de filtrado se concentran a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt como eluyente. Se obtienen 140.0 mg (99%) de producto como un aceite marrón claro.

**Rendimiento:** 99%  
Aceite marrón claro.



#### IR, (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )

3582, 3464, 3071, 1629, 1553, 1434, 1314, 1236, 1185, 1168, 1126, 970, 752.

#### $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)

7.73 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 6.51 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 3.94 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.62 (c, 2H,  $J = 6.6, 11.9$  Hz), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 4H), 1.33-1.23 (m, 8H).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)

157.9, 139.7, 127.3, 91.1, 73.3, 62.9, 32.7, 30.8, 29.9, 29.5, 29.4, 29.3, 25.8, 25.6.

**HRMS[ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{O}_2$

$[\text{M}+\text{H}]^+$  : 488.9788

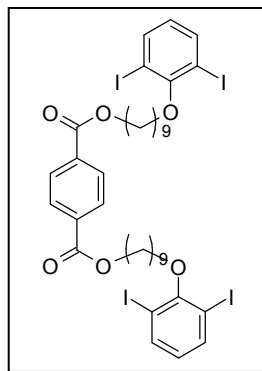
Encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488.9779

**Ester de ácido bis-[9-(2,6-diiodofenoxi)-nonil]tereftálico (43)**

En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se añaden 1 equiv de ácido tereftálico (14.2 mg, 0.0854 mmol) y 4 equiv de PPh<sub>3</sub> (89.6 mg, 0.3416 mmol) en atmósfera de argón. En un vial también en atmósfera de argón, se pesan 2.4 equiv de **42** (100.0 mg, 0.2049 mmol) y se añade THF seco (4mL), esta disolución se transfiere vía cánula al matraz anterior. Por último se añaden 4 equiv de DEAD (156.6 µL, 0.3416 mmol de una solución 40% en tolueno). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. Se obtienen 71.5 mg (76%) de **43** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 76 %  
**P.f.:** 62-64 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3052, 2930, 2853, 1718, 1478, 1433,  
1269, 1118, 742, 695.



**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
8.07 (s, 4H), 7.73 (d, 4H,  $J = 7.6$  Hz), 6.50 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz),  
4.32 (t, 4H,  $J = 6.3$  Hz), 3.94 (t, 4H,  $J = 6.6$  Hz), 1.94-1.84 (m,  
4H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.54-1.23 (m, 28H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
165.9, 157.9, 139.8, 134.1, 129.4, 127.4, 91.1, 77.2, 73.3, 65.5,  
29.9, 29.4, 29.2, 28.6, 25.9, 25.8.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH]** Calculado para  $C_{38}H_{46}I_4O_6$

$[M+NH_4]^+$  1123.9817 g/mol

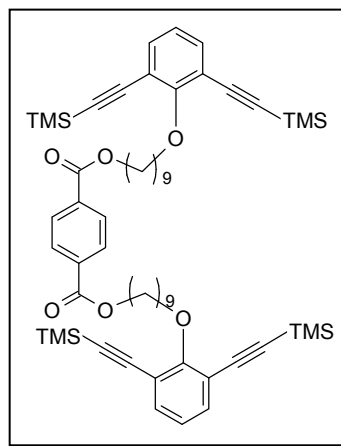
Encontrado  $[M+NH_4]^+$  1123.9815 g/mol

**Ester de ácido bis-[9-(2,6-ditrimetilsililetinilfenoxi)-nonil]tereftálico (44)**

En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de **43** (100.0 mg, 0.0904 mmol), 10% mol de CuI (1.7 mg, 0.0090 mmol) y 5% de  $Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$  (3.2 mg, 0.0045 mmol) en  $Et_3N$  seca (1 mL) en atmósfera de argón. A continuación se añaden 5 equiv. de trimetilsililacetileno (63.9  $\mu$ L, 0.4521 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9.8:0.2) como eluyente. Se obtienen 74.9 mg (84%) de **44** como un aceite amarillo.

**Rendimiento:** 89 %  
Aceite amarillo.

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
2931, 2856, 2153, 1722, 1459,  
1440, 1380, 1270, 1102, 1019,  
983, 843, 760.





**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

8.07 (s, 4H), 7.34 (d, 4H,  $J = 7.6$  Hz), 6.90 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 4.31 (t, 4H,  $J = 6.4$  Hz), 4.18 (t, 4H,  $J = 6.6$  Hz), 1.82-1.70 (m, 8H), 1.60-1.24 (m, 28H), 0.22 (s, 36H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)**

165.9, 163.0, 140.8, 135.0, 134.8, 130.1, 126.2, 124.2, 118.4, 101.6, 99.3, 92.7, 74.7, 74.3, 65.9, 30.2, 26.8, 26.6, 0.1.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $\text{C}_{58}\text{H}_{82}\text{O}_6\text{Si}_4$

$[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ : 1004.5532

Encontrado  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ : 1004.5540

**Ester de ácido bis-[9-(2,6-dietinilfenoxi)-nonil]tereftálico (45)**

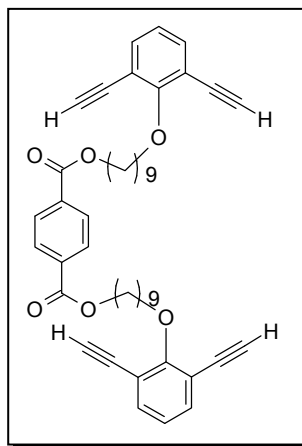
A una disolución de **44** (100.0 mg, 0.1014 mmol), en una mezcla THF:H<sub>2</sub>O (5 mL, 20:1) y en atmósfera de argón, se añaden 10 equiv. de TBAF (1.01 mL, 1.0142 mmol de una disolución 1M en THF) y se agita a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra a sequedad. Se obtienen 70.0 mg (99%) de **45** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 99 %

**Pf:** 68-70 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3299, 2931, 2856, 1717, 1443, 1271, 1120, 1104, 736.



**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

8.07 (s, 4H), 7.42 (d, 4H,  $J = 7.9$  Hz), 6.96 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 4.31 (t, 4H,  $J = 6.6$  Hz), 4.19 (t, 4H,  $J = 6.6$  Hz), 3.24 (s, 4H), 1.82-1.71 (m, 8H), 1.49-1.23 (m, 12H), 1.00-0.88 (m, 8H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

165.8, 162.4, 134.6, 134.1, 129.4, 123.1, 116.7, 81.7, 79.4, 74.4, 65.4, 30.1, 29.4, 29.2, 29.1, 28.5, 25.9, 25.7.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 716.3951

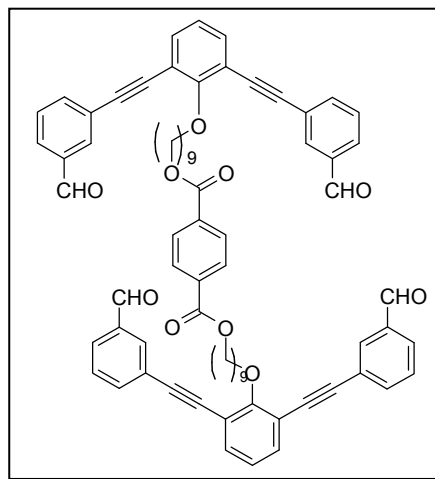
Encontrado  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 716.3960

**Ester de ácido bis-{9-[2,6-bis-(3-formilfeniletinil)-fenoxi]-nonil} tereftálico (38)**

*En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de 45 (100.0 mg, 0.1433 mmol), 5 equiv. de 3-yodobenzaldehído (166.2 mg, 0.7163 mmol), 10% mol de CuI (2.7 mg, 0.0014 mmol) y 5% de  $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (4.9 mg, 0.0070 mmol) en  $\text{Et}_3\text{N}$  seca (5 mL) en atmósfera de argón. Se agita a temperatura ambiente durante 20h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (7:3) como eluyente. Se obtienen 90.7 mg (57%) de 38 como un sólido blanco.*

**Rendimiento:** 57 %  
**P.f.:** 100-102 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**  
 2928, 2864, 1702, 1576,  
 1443, 1271, 1121, 795, 731,  
 683.



**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

10.00 (s, 4H), 8.05 (s, 4H), 8.00 (s, 4H), 7.82 (d, 4H,  $J = 7.6$  Hz),  
 7.74 (d, 4H,  $J = 7.6$  Hz), 7.53-7.47 (m, 8H), 7.06 (t, 2H,  $J = 7.9$   
 Hz), 4.33-4.23 (m, 8H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 8H),  
 1.39-1.17 (m, 16H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

191.3, 165.7, 161.3, 136.9, 136.4, 134.0, 133.9, 132.5, 129.3,  
 129.1, 129.0, 124.3, 123.4, 117.2, 92.1, 86.9, 74.6, 65.4, 30.5,  
 29.4, 29.1, 28.5, 26.3, 25.8, 20.6.

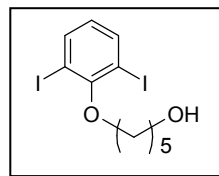
**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $\text{C}_{74}\text{H}_{66}\text{O}_{10}$   
 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  1132.4999  
 Encontrado  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 1132.4991

### 5-(2,6-diyodofenoxi)-1-pentanol (46)

Una disolución de 2,6-diyodofenol **41** (500.0 mg, 1.4451 mmol), 1-bromopentanol (241.4 mg, 1.4451 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (238.8 mg, 1.4451

mmol) en DMF (15 mL), se calienta a 70 °C durante 24 h. Pasado este tiempo se enfría a temperatura ambiente, y se elimina el disolvente a vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (6:4) como eluyente. Se obtienen 354.1 mg (57%) de **46** como un aceite incoloro.

**Rendimiento:** 57%  
Aceite incoloro.



**IR, (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3343, 2938, 2864, 1545, 1427, 1380, 1236, 1068, 968, 765, 687, 606.

**$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

7.74 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 6.52 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 3.97 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 3.69 (t, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

157.8, 139.8, 127.5, 91.1, 73.0, 62.8, 32.6, 29.8, 22.2.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{O}_2$

$[\text{M}+\text{H}]^+$  432.9162

Encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 432.9154

### **Ester de ácido bis-[5-(2,6-diiodofenoxy)-pentil]tereftálico (**47**)**

En un matraz de 25 mL previamente secado en estufa, se añaden 1 equiv. de ácido tereftálico (67.2 mg, 0.4051 mmol) y 4 equiv. de  $\text{PPh}_3$  (425.0 mg, 1.6204 mmol) en atmósfera de argón. En un vial también

en atmósfera de argón, se pesan 2.4 equiv. de **46** (350.0 mg, 0.8102 mmol) y se añade THF seco (5 mL), esta disolución se transfiere vía cánula al matraz anterior. Por último se añaden 4 equiv de DEAD (742.5  $\mu$ L, 1.6204 mmol de una solución 40% en tolueno). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. Se obtienen 295.0 mg (76%) de **47** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 76 %

**P.f.:** 81-83 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**

3062, 2944, 2867, 1715, 1546, 1428, 1381, 1270, 1122, 1018, 970, 766, 730, 688.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

8.01 (s, 4H), 7.73 (d, 4H,  $J = 7.6$  Hz), 6.51 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 4.39 (t, 4H,  $J = 5.9$  Hz), 3.98 (t, 4H,  $J = 5.9$  Hz), 2.05-1.69 (m, 12H).

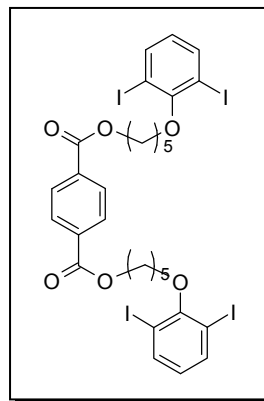
**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**

165.8, 157.7, 139.8, 134.0, 129.5, 127.5, 91.0, 72.7, 65.3, 29.6, 28.5, 22.6.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH] Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{I}_4\text{O}_6$**

$[\text{M}+\text{H}]^+$ : 994.8299

Encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 994.8295



### Ester de ácido bis-[5-(2,6-ditrimetilsililetinilfenoxi) pentil] tereftálico (48)

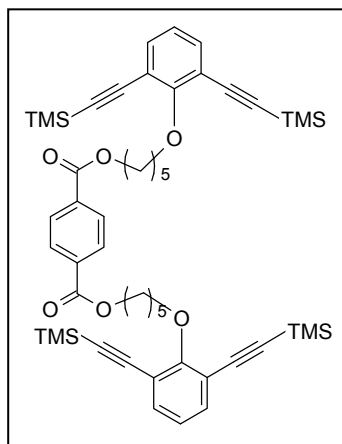
En un matraz de 25 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de **47** (200.0 mg, 0.2079 mmol), 10% mol de CuI (3.9 mg, 0.0208 mmol) y 5% de Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7.3 mg, 0.0104 mmol) en Et<sub>3</sub>N seca (5 mL) en atmósfera de argón. A continuación se añaden 5 equiv. de trimetilsililacetileno (146.9 μL, 1.0395 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9.5:0.5) como eluyente. Se obtienen 170.0 mg (99%) de **48** como un aceite amarillo.

**Rendimiento:** 99 %  
Aceite amarillo.

**IR, (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**  
3070, 2957, 2869, 2153, 1722, 1408,  
1382, 1269, 1076, 982, 845, 759,  
699, 650.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
8.08 (s, 4H), 7.35 (d, 4H, *J* = 7.6 Hz), 6.91 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz),  
4.37 (t, 4H, *J* = 5.9 Hz), 4.22 (t, 4H, *J* = 5.9 Hz), 1.88-1.66 (m,  
12H), 0.21 (s, 36H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**  
165.7, 161.8, 133.9, 129.4, 123.1, 117.5, 110.3, 100.7, 98.9, 73.5,  
65.3, 31.5, 30.1, 28.5, 22.7, 14.1, 11.4, 0.12.



**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $C_{50}H_{66}O_6Si_4$

$[M+NH_4]^+$ : 892.4280

Encontrado  $[M+NH_4]^+$ : 892.4286

**Éster de ácido bis-[5-(2,6-dietinilfenoxi)-pentil]tereftálico (49)**

A una disolución de **48** (198.3 mg, 0.2345 mmol), en una mezcla THF:H<sub>2</sub>O (3 mL, 20:1) y en atmósfera de argón, se añaden 10 equiv. de TBAF (2.30 mL, 2.3450 mmol de una disolución 1M en THF) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24h. Posteriormente se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se obtienen 137.0 mg (99%) de **49** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 99 %

**P.f.:** 102-104 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)**

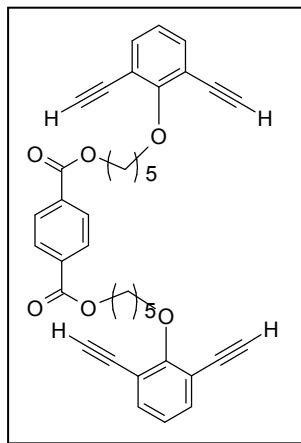
3413, 2924, 1716, 1630, 1478, 1271, 1155, 1103, 1017, 803.

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**

8.03 (s, 4H), 7.36 (d, 4H,  $J = 7.6$  Hz), 6.92 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 4.31 (t, 4H,  $J = 6.3$  Hz), 4.18 (t, 4H,  $J = 5.9$  Hz), 3.21 (s, 4H), 1.87-1.59 (m, 12H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**

165.6, 162.1, 134.5, 133.9, 129.3, 123.1, 116.6, 81.7, 79.3, 67.7, 65.3, 29.7, 28.3, 22.4.



**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para  $C_{38}H_{35}O_6$

$[M+H]^+$ : 587.2434

Encontrado  $[M+H]^+$ : 587.2428

**Ester de ácido bis-{5-[2,6-bis-(3-formilfenil)etil]fenoxi}-pentil} tereftálico (50)**

En un matraz de 25 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de **49** (199.5 mg, 0.3404 mmol), 5 equiv. de 3-yodobenzaldehído (394.9 mg, 1.7022 mmol), 10% mol de CuI (32.4 mg, 0.1702 mmol) y 5% de  $Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$  (59.7 mg, 0.0851 mmol) en una mezcla  $Et_3N:THF$  seca (10 mL, 5:2) en atmósfera de argón. Se agita a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (7:3) como eluyente. Se obtienen 210.4 mg (62%) de **50** como un sólido marrón claro.

**Rendimiento:** 62 %

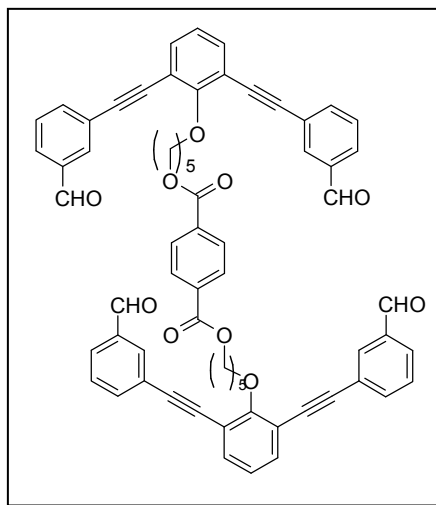
**P.f.:** 146-148 °C

**IR, (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $cm^{-1}$ )**

3066, 2951, 2866, 2727, 1702,

1599, 1576, 1481, 1443, 1271,

1123, 972, 796, 731, 683.





**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**

9.97 (s, 4H), 7.99 (s, 4H), 7.93 (s, 4H), 7.79 (dd, 4H, *J* = 1.3, 7.6 Hz), 7.74 (dd, 4H, *J* = 1.3, 7.6 Hz), 7.52-7.45 (m, 8H), 7.08 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.36 (t, 4H, *J* = 5.5 Hz), 4.23 (t, 4H, *J* = 5.5 Hz), 2.00-1.74 (m, 12H).

**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**

191.4, 165.6, 161.2, 136.9, 136.5, 134.0, 132.4, 129.4, 129.3, 129.1, 124.3, 123.6, 117.3, 92.2, 86.8, 74.2, 65.2, 53.4, 30.1, 28.5, 22.9.

**HRMS [ESI-TOF, MeOH]:** Calculado para C<sub>66</sub>H<sub>51</sub>O<sub>10</sub>

[M+H]<sup>+</sup>: 1003.3482

Encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 1003.3460

## **4.9 PROPIEDADES ÓPTICAS LINEALES**

### **Información general**

El espectro de absorción se registró en un espectrómetro UV-Vis Perkin-Elmer L35 en el rango 200-1000. El aparato utilizado para la realización de todas las medidas de fluorescencia en estado estacionario fue un espectrofluorímetro SLM 8100 AMINCO. Éste, consta de una lámpara de arco de Xenón de 450 W como fuente emisora, un doble monocromador en la excitación (y simple en el de emisión) y un fotomultiplicador refrigerado mediante un sistema Peltier para incrementar la relación entre la señal y el ruido. Los polarizadores se situaron para todas las medidas (excepto anisotropía) en condiciones de ángulo mágico (polarizador de excitación en posición vertical y polarizador de emisión orientado  $54.7^\circ$  con la vertical). El paso de banda tanto de excitación como de emisión fue para todas las medidas de 8 nm.

Las medidas de tiempo de vida media de fluorescencia se han realizado en un espectrómetro de conteo de fotones individuales correlacionados temporalmente (TCSPC) FL900 Edinburgh Instruments. EL aparato dispone de doble monocromador en los pasos de excitación y emisión. Las medidas se realizaron en ausencia de polarizadores. La fuente de luz del aparato es una lámpara de pulsos nF900 que consiste en una cavidad que se llena con gas, en esta ocasión con  $H_2$  a baja presión (0.4 atm), donde se generan descargas de alto voltaje controladas por una célula tiratrón. El ancho de banda en los monocromadores de excitación y emisión se situó a 18 nm. El sistema de detección se trata de un fotomultiplicador Hamamatsu R955 sensible al rojo inmerso en un sistema termocirculador Peltier.

Las medidas tanto de estado estacionario, como de resolución temporal de las muestras en medio fluido se han realizado utilizando

cubetas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y 3 mL de capacidad, con geometría de ángulo recto, situadas en el correspondiente portacubetas termostatzado mediante un baño adecuado (Techne RB-5).

La adquisición de los datos se llevó a cabo utilizando 1024 canales de un analizador multicanal con un tiempo de ancho de ventana de 125ns. Se tomó un total de 10000-5000 cuentas para cada medida en el pico del canal. En el proceso se detecta el decaimiento de la muestra y el perfil de la lámpara, utilizando una disolución difusora (Ludox) para minimizar las variaciones temporales de la lámpara a lo largo de la medida. Todo el sistema se encuentra controlado por un ordenador con el software de análisis adecuado.

Los perfiles del decaimiento de la intensidad fueron ajustados a una suma de funciones de decaimiento exponencial por el método iterativo de deconvolución,

$$I(t) = \sum_{i=1}^n B_i e^{-t/\tau_i}$$

El tiempo de vida media de una función de decaimiento exponencial múltiple se define como,

$$\langle \tau \rangle = \frac{\sum_{i=1}^n B_i \tau_i^2}{\sum_{i=1}^n B_i \tau_i}$$

Donde  $B_i$  es el factor pre-exponencial que representa la contribución del componente de tiempo de vida  $\tau_i$  a la curva experimental.

### Tablas de rendimientos cuánticos

**Tabla 4.1.** Rendimiento cuántico de la fluorescencia,  $\Phi_f$ , y tiempos de vida media,  $\langle\tau\rangle$ , en metanol a 25°C, utilizando sulfato de quinina en 0.1M de ácido sulfúrico como referencia

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\text{exc}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\Phi_f (\times 10^{-3})$	$\langle\tau\rangle$
<b>14c</b>	362	365	537	0.4	1.7
<b>15c</b>	360	358	497	5	1.4
<b>16c</b>	370	370	594	0.2	2.0
<b>17b</b>	379	365	447	84	4.2
<b>18b</b>	370	378	546	101	0.9

**Tabla 4.2.** Componentes del tiempo de vida y tiempos de vida media

Compuesto	$\lambda_{\text{em}}$	$B_1$	$\tau_1$	$B_2$	$\tau_2$	$\langle\tau\rangle$
<b>14c</b>	537	0.191	0.58	0.008	4.85	1.7
<b>15c</b>	497	0.154	1.04	0.001	8.55	1.4
<b>16c</b>	594	0.237	0.57	0.012	5.21	2.0
<b>17b</b>	447	0.060	1.62	0.042	5.33	4.2
<b>18b</b>	546	0.213	0.34	0.002	5.00	0.9

## 4.10. PROPIEDAS ÓPTICAS NO LINEALES

### Información general Hyper-Rayleigh scattering (HRS)

Las medidas de HRS se llevaron a cabo a temperatura ambiente en methanol, con cristal violeta como molécula de referencia y con demodulación de alta frecuencia de la contribución de la fluorescencia multifotón.<sup>25</sup> La señal de HRS se analizó hacia un único tensor mayoritario de hiperpolarizabilidad,  $\beta_{zzz}$ , a lo largo del eje molecular z. La hiperpolarizabilidad dinámica, en aumento de la resonancia,  $\beta_{zzz,800}$ , se obtuvo a 800 nm. El valor de la hiperpolarizabilidad estática o fuera de resonancia  $\beta_{zzz,0}$ , se obtuvo por aplicación del modelo clásico de dos niveles.<sup>29</sup> A partir del ajuste de la  $\beta_{zzz,800}$  aparente como una función de la demodulación de la frecuencia, se obtuvo el tiempo de vida media de la fluorescencia, así como el valor exacto de hiperpolarizabilidad sin contribución de la fluorescencia.<sup>79</sup>

## 4.11. CÁLCULOS TEÓRICOS

### Información general

Las hiperpolarizabilidades resonantes o dependientes de la frecuencia obtenidas a nivel MP2/6-31G incluye el efecto de correlación electrónica en esta propiedad NLO  $\beta_{MP2}(-2\omega; \omega, \omega)$ , que ha sido estimada para la  $\beta$  resonante o dinámica ( $\beta(-2\omega; \omega, \omega)$ ) a nivel HF/6-31G(d) y para la  $\beta$  estática o fuera de resonancia ( $\beta(0; 0, 0)$ ) a

---

<sup>25</sup> Olbrechts, G.; Trobbe, R.; Cáliz, K.; Persoons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1998**, *69*, 2233-2241

<sup>29</sup> Oudar, J. L.; Chemla, D. S. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2664-2668.

<sup>79</sup> a) Clays, K.; Peersons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1992**, *63*, 3285-3289. b) Clays, K.; Wostyn, K.; Binnemans, K.; Persoons, *Rev. Sci. Instrum.* **2001**, *72*, 3215-3220.

nivel HF/6-31G(d) y MP2/6-31G(d),<sup>84</sup> siguiendo el esquema de aproximación multiplicativa donde la frecuencia de dispersión se estima similar para estos dos niveles de teoría.

$$\beta_{MP2}(-2\omega; \omega, \omega) \approx \beta_{HF}(-2\omega; \omega, \omega) \frac{\beta_{MP2}(0;0,0)}{\beta_{HF}(0;0,0)} \quad (\text{ecuación 2.11})$$

## 4.12. DATOS DE RAYOS X

### Información general

La determinación estructural de rayos X de 23a y 23b se llevó a cabo utilizando un difractómetro modelo Bruker-Nonius Kappa CCD con dispositivo de baja temperatura. Los monocristales se montaron empleando un aceite perfluorado, realizando la adquisición de datos a baja temperatura. Las estructuras se resolvieron por métodos directos de átomo pesado y simetría de Fourier (SHELX-90)<sup>128</sup> y se refinaron por un ajuste de mínimos cuadrados frente a F<sup>2</sup> (SHELX-97).<sup>129</sup>

Los datos cristalográficos de estas estructuras se resumen en la tabla 4.3.

---

<sup>84</sup> a) J. Rice, N.C. Handy; *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *43*, 91-118. b) H. Sekino, R.J. Bartlett; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *234*, 87-93. c) D. Jacquemin, B. Champagne, C. Hatting; *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, *319*, 327-334.

<sup>128</sup> Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect.* **1990**, *46*, 467.

<sup>129</sup> Sheldrick, G. M. SHELX-97. Universidad de Göttingen, Alemania. 1997.

**Tabla 4.3. Datos cristalográficos para las moléculas 23a y 23b**

Compuesto	23a	23b
Fórmula molecular	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> NOP	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> NOP
Masa molecular	381.25	381.25
Temperatura (K)	200(2)	200(2)
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P 2 <sub>1</sub> /c	Triclínico P <sub>-1</sub>
<i>a</i> (Å)	12.817(5)	6.313(4)
<i>b</i> (Å)	10.175(2)	10.264(5)
<i>c</i> (Å)	12.383(4)	12.803(7)
$\alpha$ (°)	90	97.63(3)
$\beta$ (°)	103.446(3)	100.56(5)
$\gamma$ (°)	90	100.98(5)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1570.7(9)	788.3(7)
<i>Z</i> , <i>D<sub>x</sub></i> (Kg/m <sup>3</sup> )	4, 1.612	2, 1.606
Coef. de absorción $\mu$ , (mm <sup>-1</sup> )	0.245	0.245
F(000)	776	388
Tamaño del cristal (mm)	0.3 x 0.3 x 0.2	0.4 x 0.2 x 0.1
$\theta$ (°)	3.27 to 27.03	3.29 to 27.49
Reflexiones medidas/ únicas	14309 / 3420 [R(int)= 0.1319]	17364 / 3605 [R(int)= 0.1079]
Complemento a $\theta$	27.03 99.6 %	27.49 99.5 %
GOF	1.050	0.833
Indices R finales [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0688, wR2 = 0.1305	R1 = 0.0617, wR2 = 0.1659
Indices R	R1 = 0.1502, wR2 = 0.1678	R1 = 0.1118, wR2 = 0.2134





1. El trabajo recogido en esta memoria demuestra que cationes de tipo haloazinio y haloquinolizinio pueden participar en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio, como la reacción de Suzuki, Heck y Sonogashira.
2. La reacción de Suzuki se ha estudiado con ácidos borónicos sobre sales de *N*-alquilpiridinio y con trifluoroboratos potásicos sobre *N*-alquilpiridinos y quinolizinos demostrándose que puede utilizarse como alternativa a la reacción de Stille.
3. Del conjunto de ensayos realizados con trifluoroboratos potásicos sobre sistemas de quinolizinio y azinio se concluye que:
  - Estas sales muestran una mayor reactividad que los correspondientes borónicos, son más estables, pueden prepararse fácilmente y tienen la ventaja de poder utilizarse en agua como disolvente, haciendo el proceso interesante desde el punto de vista de la química verde. La aplicación de estas condiciones a los mismos sustratos utilizados en la reacción de Suzuki con ácidos borónicos, ha permitido obtener los productos de acoplamiento con mejores rendimientos.
  - La reacción es un método general para funcionalizar cationes heteroaromáticos, tanto con arilos con grupos electrodonadores como electroattractores, así como con heteroátomos  $\pi$ -excedentes, obteniéndose buenos rendimientos e incluso cuantitativos.
4. Del estudio de la reacción de Suzuki sobre sales de piridinio con ácidos borónicos, se concluye que la reacción es un método aceptable de funcionalización de estos sistemas empleando heterociclos  $\pi$ -excedentes o con arilos con sustituyentes electrodonadores; en cambio con ácidos borónicos sustituidos con

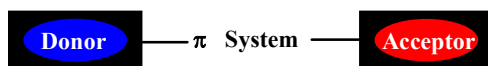
grupos electroattractores, los rendimientos, en general, son inferiores y en algunos casos no llega a producirse el acoplamiento.

5. Se ha demostrado que los cuatro isómeros del vinilquinolizinio pueden actuar como sustratos olefinicos en la reacción de Heck, aunque presenta algunas limitaciones para la síntesis de estilquinolizinos debido principalmente a la formación de mezclas de los isómeros *trans* (mayoritario) y *cis* (minoritario), que dificulta el aislamiento y purificación de los productos
6. Se ha comprobado que la reacción de Sonogashira es un método general de funcionalización de sistemas azinio, independientemente de la posición de funcionalización, actuando éstos como electrófilos, aunque con algunas limitaciones con alquinos derivados de heterociclos  $\pi$ -deficientes.
7. Se ha realizado un estudio de las propiedades de ONL de algunas series de las moléculas obtenidas, demostrándose que:
  - Los cationes heteroaromáticos de tipo azinio y quinolizinio tienen buenas respuestas de ONL para ser moléculas de pequeño tamaño.
  - Para el catión de piridinio, la sustitución en C4 es la que produce, por lo general, la mejor respuesta ONL y en caso del catión de quinolizinio la sustitución en C2.
  - Los sustituyentes electrodonadores favorecen la transferencia de carga en el sistema Dador-Acceptor

- El catión de quinolizinio es mejor aceptor que los sistemas de azinio aumentando así el valor de hiperpolarizabilidad  $\beta$ .
8. Se han llevado a cabo varias aproximaciones sintéticas a moléculas macrocíclicas que incorporan cationes de quinolizinio en su estructura. Las dificultades encontradas en las últimas etapas no han permitido construir el macrociclo pero si preparar intermedios muy avanzados que abren expectativas razonables para que la estrategia sintética pueda culminarse con éxito.



The development of new organic materials with nonlinear optical properties (NLO) has been one of the aims of research over the past decades due to their potential use in the field of telecommunications and optical computing among others.<sup>1</sup> The advantages of organic compounds compared to inorganic crystals are their lower costs, ease of processing and high number of structural variability, which makes them very attractive to industry. Most organic compounds with NLO properties are based on highly conjugated molecules with donors and acceptors substituted at the two ends of the molecule, called donor-acceptor (“push-pull”) systems, and these are one the most interesting structures for new compounds with efficient NLO responses (figure 6.1).



**Figure 6.1**

Our research findings in the development of the chemistry of heteroaromatic cations led us to undertake a comparative study in which different azinium (pyridinium, quinolinium and isoquinolinium),

<sup>1</sup> (a) Marder, S.; Perry, J.; Yakymyshyn, C. *Chem. Mat.* **1994**, *6*, 1137-1147. (b) Barlow, S.; Marder, S. R. *Nonlinear Optical Properties of Organic Materials*. In *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications*; Müller, T. J. J., Bunz, U. H. F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007; 393-437. (c) Papadopoulos, M. *Nonlinear optical properties of matter* (Challenges & advances in computational chemistry & physics, Vol. 1) 2006. (d) Prasad, P. N. *Contemporary Nonlinear Optics*; Academic Press: San Diego, 1992; p 265. (f) Marder, S. R. *Chem. Commun.* **2006**, 131-134. (g) Suponitsky, K. Yu.; Timofeeva, T. V.; Antipin, M. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 457-496. (h) Georges H. Wagnière, in *Linear and Nonlinear Optical Properties of Molecules*. 2003, Ed. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland. (i) Dalton, L. R. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1421-1433. (j) *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*; Nalwa, H. S., Miyata, S., Eds.; CRC Press: Boca Raton, 1997. (k) Marder, S. R.; Kippelen, B.; Jen, A. K.-Y.; Peyghambarian, N. *Nature*, **1997**, *388*, 845-851.

and quinolinizinium cations were studied as potential acceptor units in a variety of NLO-catiophores. The general structures of some types of these systems are shown in Figure 6.2.

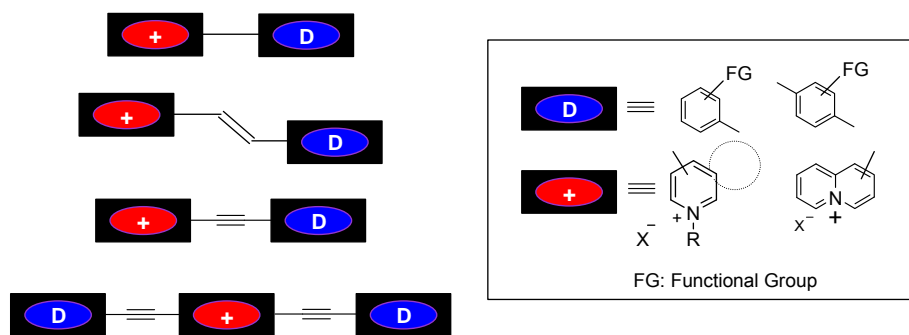


Figure 6.2

The PhD project presented in this report is framed in the context of a search for new *push-pull* molecules type, based on heteroaromatic cations as acceptors of the system, and partly in the development of the synthesis of new rigid cationic macrocycle.

First we describe the synthesis and study of nonlinear optical properties by Hyper-Rayleigh Scattering (HRS),<sup>18,19</sup> of the new *push-pull* systems based on heteroaromatic cations. They were obtained through the development of the Suzuki, Heck and Sonogashira coupling reactions.

Recently, we carried out a study in which different azinium (pyridinium, quinolinium and isoquinolinium), azolium (imidazolium

---

<sup>18</sup> Asselberghs, I.; Pérez-Moreno, J.; Clays, K. *Non linear Optical Properties of Matter*, **2006**, 419-459

<sup>19</sup> (a) Clays, K; Peersons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980-2983 (b) Koen, C. *Hyper-Rayleigh Scattering*. Paleis der Academiën Hertogsstraat I Brussel, 2001.

and benzimidazolium) and azonia (quinolizinium and aza-quinolizinium) cations were compared as potential acceptor units in a variety of NLO-chromophores. Initial results proved that azonia salts<sup>130</sup> act as the most powerful cationic acceptors, conferring on different types of *push-pull* charged chromophores, the largest second-order polarizabilities ( $\beta$ ).<sup>131</sup> However, the synthesis and functionalization of the quinolizinium and related heteroaromatic cations still remains relatively unexplored, a situation that results in low availability of quinolizinium-type derivatives for NLO studies.

Although we have made significant contributions in this field through the application of palladium-catalyzed<sup>9</sup> and metathesis reactions<sup>9</sup> to azonia cations, the functionalization of quinolizinium-type cations still suffers from limitations, particularly for some of the four possible positions in this heterocyclic system. We report here an improved and more environmental friendly procedure that will allow straightforward and efficient access to charged chromophores based on quinolizinium-type cations as acceptor units.

We have demonstrated that organotrifluoroborates can be used as efficient partners for the Suzuki coupling reaction with the four isomeric bromo quinolizinium bromides. This cross-coupling reaction allows the synthesis of new quinolizinium derivatives which were not achieved by the Stille reaction and clearly improves the yields of those

---

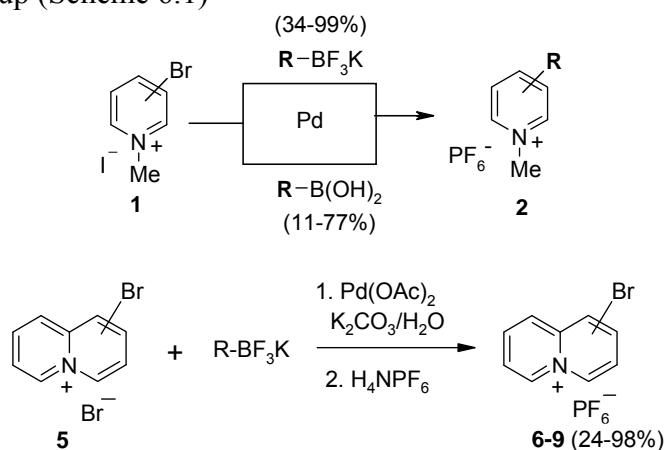
<sup>130</sup> (a) Ihmels, H.; Faulhaber, K.; Vedaldi, D.; Dall'Acqua, F.; Viola, G. *Photochem. Photobiol.* **2005**, *81*, 1107. (b) Ihmels, H. *Science of Synthesis* **2005**, *15*, 907-945

<sup>131</sup> Tatiana Cañeque (Thesis). Unpublished results.

<sup>9</sup> (a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545. (b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904. (c) Garcia-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchin, B. M.; Nunez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995. (d) Garcia-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955-5958.

previously obtained by this reaction. Moreover, the ease with which these potassium organotrifluoroborates reacted with quinolizinium salts in water and the fact that the coupling products can be isolated, is a further advantage of the procedure and provides new means for accessing a great variety of substituted azonia cations

Suzuki reaction on heteroaromatic cations type *N*-alkylazinium and quinolizinium is an alternative to the Stille reaction previously studied in our group (Scheme 6.1)<sup>9</sup>



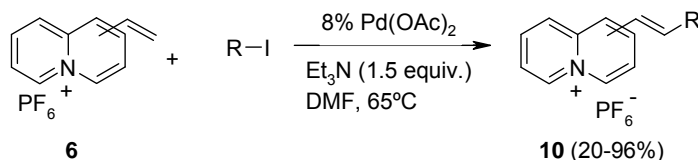
Scheme 6.1

Heck coupling of aryl iodides with the four isomers of vinylquinolizinium has proved possible. This reaction has some limitations for the synthesis of these systems, mainly due to the formation of mixtures of *Z* and *E* isomers which hinders the isolation

<sup>9</sup> (a) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, AM, Álvarez-Builla, J., Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545. (b) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904. (c), García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchin, B. M.; Núñez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *J Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995. (d), García-Cuadrado, D.; Cuadro, AM, Álvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955-5958.

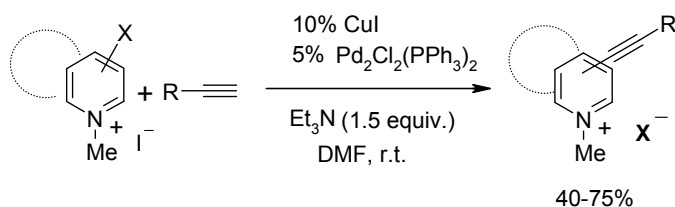


and purification of products. In all cases has been seen the prevalence of *trans* compared to *cis* isomer (scheme 6.2).



**Scheme 6.2**

We have achieved the synthesis of a series of D-A and D-A-D catiophores by the Sonogashira cross-coupling reaction of azinium bromoderivatives with moderate to good yields and a simple work-up procedure. It is clear from this study that D-A systems containing a *p*-methoxyphenyl donor and a pyridinium acceptor, show large second-order nonlinearity ( $\beta_{\text{HRS}}$  values between 25-284  $10^{-30}$  esu). Further variations in the type of D/A groups are necessary for reaching optimum values (Scheme 6.3).

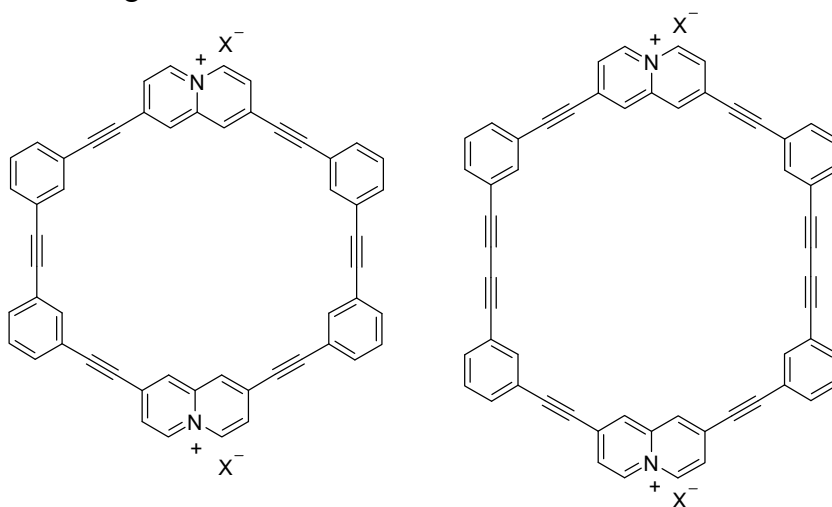


**Scheme 6.3**

Noting the overall study NLO values of selected molecules can be obtained from following conclusions: a) Heteroaromatic cations azinium and quinolizinium have good NLO results for small molecules. In general, for the pyridinium cation, substitution at the C4 produces the best NLO response and in the case of the quinolizinium cation, C2 position is best. b) Electron donating substituents favor the charge transfer on the Donnor-Acceptor system. Moreover it was found that

the quinolinizinium cation is a better acceptor increasing the value of hyperpolarizability.

On the other hand, in this context of development of new materials, we considered introducing the system of quinolinizinium shape-persistent type,<sup>132</sup> macrocyclic structures *i.e.* a rigid skeleton formed by aryl units linked by triple bonds, which results in large molecular surfaces that are arranged neatly (Figure 6.3). These properties make the AEMs macrocyclic (arylene-ethynylene macrocycles) structures interesting in the field of organic materials.



**Figure 6.3**

The rapid growth in the area of research of rigid macrocyclic structures, combines aspects of organic synthesis, polymer science and supramolecular chemistry. Aggregation properties and surface adsorption behavior of the AEMs are interesting candidates as building blocks for supramolecular chemistry, where the properties depend on

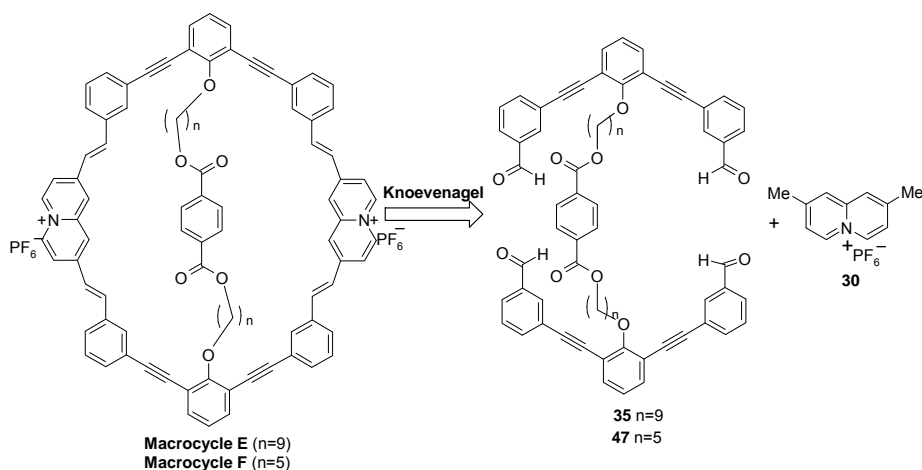
---

<sup>132</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416 – 4439

the type of intermolecular forces. The most widely used reactions for the synthesis of these macrocycles are usually C-C coupling reactions catalyzed by palladium, in particular Sonogashira and Glaser reaction.

A new trend in this area is to incorporate heteroatoms in the rigid structure that can act as ligands for metals. This translates into a new class of materials with interesting new properties. As stated earlier in this discussion of results, the Sonogashira reaction is a good method of functionalization of heteroaromatic cations. For this reason and because of existing examples of macrocycles with charged systems in their structures, it was decided to investigate the synthesis of such systems.

To carry out the synthesis of macrocycles with quinolininium cations and avoid the problem of repulsion of charges, a new strategy was raised using templates, *i.e.* direct reagent ends in the synthesis to adopt a proper conformation to facilitate the cyclization. The retrosynthetic scheme of this strategy is shown in scheme 6.4.



Scheme 6.4

## *Summary*

---

Despite various attempts at cyclization of macrocycle E and F, all results were unsuccessful. In most cases the starting material was recovered from complex mixtures reaction difficult to identify. Only when the reaction was carried out to 0.002 M in a mixture of CH<sub>3</sub>CN:toluene (1.5:1), refluxed for 72h a complex mixture was obtained, from which could only be identified by mass spectrometry starting materials and traces of the macrocycle E.