Eugenol como precursor renovable en la síntesis de nuevas 2,4-diarilquinolinas y 1arilisoquinolinas con potencial aplicación en la fabricación de materiales fotoelectrónicos

Duván Andrés Rodríguez Enciso

Trabajo de grado para optar el título de Magister en química

Director Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc* Doctor en química

Codirector Carlos Eduardo Puerto Galvis, *PhD*, Doctor en química

Universidad Industrial de Santander Facultad de ciencias Escuela de química Maestría en química Bucaramanga 2022

Dedicatoria

No tengo dudas de que los grandes artífices de todos y cada uno de mis éxitos han sido Mamá y Papá. Fueron ellos quienes a través de sus intrincadas luchas hicieron posible que me haya convertido en la persona que soy. Éste y todos mis logros serán siempre dedicados a Cecilia e Isaías, mamá y papá.

Dedicado también a mi familia y amigos. Gracias por el apoyo incondicional

Por último y, muy importante, dedico este triunfo a la persona que llegó a mejorar mi vida: Michel. Gracias por apoyarme en todo momento y amarme con todo tu corazón. Infinitas gracias mi Negrita hermosa. Te amo.

Agradecimientos

El presente trabajo se realizó gracias al apoyo financiero de la **Universidad Industrial de Santander y Minciencias** a través del proyecto titulado "Fenilpropanoides (C6-C3), Betaestirenos naturales como materiales de partida renovables en la síntesis de nuevos complejos quinolínicos ciclometalados del iridio (III), potenciales semiconductores fosforescentes dopados con emisión roja" Código: 110274558597, contrato número 007-2017.

Especial y sincero agradecimiento al **Dr. Vladimir V. Kouznetsov**, director del proyecto, por haberme concedido la oportunidad de formarme en el LQOBio y por el apoyo incondicional durante el desarrollo de esta investigación. Su sabiduría científica y humana fueron claves en mi formación académica y personal.

Al **Dr. Carlos E. Puerto**, codirector del proyecto, también mi más sincero agradecimiento por su valioso apoyo durante cada una de las etapas de la investigación. Sus oportunos consejos fueron una herramienta fundamental en mi formación.

Por último, un enorme gracias a todos mis compañeros del LQOBio por su amistad y apoyo.

Tabla de contenido

Introducción	
1. Estado del arte	24
1.1 Aceite esencial de clavo: generalidades y utilidad en química orgánica	24
1.2 Eugenol en síntesis orgánica heterocíclica	
1.3 Estrategias sintéticas para la obtención de ligandos tipo 2,4-difenilquinolina	
1.4 La reacción de Ritter para la síntesis de 1-fenilisoquinolinas	35
1.5 Complejos ciclometalados de iridio (III) con ligandos tipo quinolina	39
2. Hipótesis	43
3. Objetivos	44
3.1 Objetivo General	44
3.2 Objetivos Específicos	44
4. Discusión de resultados	45
4.1 Transformación química del aceite esencial de clavo	45
4.2 Síntesis de 3-meil-2,4-difenilquinolinas	58
4.3 Síntesis de las 3-meil-1-fenilisoquinolinas a partir del metil-eugenol	86
4.4 Síntesis de complejos ciclometalados de iridio (III) con ligandos tipo quinolina e	
isoquinolina	106

4.5. Estudio foto físico de los complejos obtenidos	120
5. Parte experimental	126
5.1 Transformación química del eugenol 78 en metil isoeugenol 80	127
5.1.1 <i>O</i> -metilación del eugenol	127
5.1.2 Isomerización de metil eugenol 79 a metil isoeugenol 80	129
5.2 Síntesis de la 3-metil-2,4-difenilquinolinas 94a-f empleando el metil isoeugenol 80	130
5.2.1 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 89a-	-f 130
5.2.2 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-fenilquinolinas 94a-f	136
5.3 Síntesis de 3-metil-1-fenilisoquinolinas a partir de metil eugenol 115a-b	141
5.3.1 Síntesis de 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolinas 100a-b	141
5.3.2 Síntesis de 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolinas 115a-b	143
5.4 Preparación de complejos ciclometalados de Ir(III) 121a-d	145
5.4.1 Síntesis de los complejos (dpq) ₂ Ir(acac) 121a-d	145
5.5 Estudio foto físico de los complejos ciclometalados de Ir(III) 121a-d y 121e-g	150
5.5.1 Espectros de absorción y fluorescencia	150
6. Conclusiones	150
7. Recomendaciones	153
Referencias Bibliográficas	154
Apéndices	164

Lista de Tablas

Tabla 1.	Características foto físicas de algunos complejos de iridio con ligandos tipo
quinolina	42
Tabla 2.	Condiciones de reacción estudiadas para la O-metilación del eugenol 78 . ^a
Tabla 3.	Propiedades físicas y espectroscópicas del compuesto metil eugenol 79 49
Tabla 4.	Estudio de las condiciones de reacción para la isomerización del metil eugenol 79
empleando	energía de microondas. ^a
Tabla 5.	Estandarización de condiciones de reacción para la síntesis de THQ 89 a partir de
los sustratos	s modelo: p-anisidina 87 , 4-clorobenzaldehído 88 y metil-isoeugenol 80 . ^a 58
Tabla 6.	Estructura de las tetrahidroquinolinas sintetizadas61
Tabla 7.	Propiedades físicas y espectroscópicas de las tetrahidroquinolinas 89a-f
Tabla 8.	Estandarización de condiciones de reacción para la oxidación de THQs.ª72
Tabla 9.	Síntesis de la 2,4-difenilquinolina 94e a través de un proceso Tandem. ^a
Tabla 10.	Estructura de las quinolinas 94a-f sintetizadas mediante la oxidación de las
respectivas	THQs 89a-f . ^a
Tabla 11.	Propiedades físicas y espectroscópicas de las quinolinas 94a-f sintetizadas

Tabla 12. Estandarización de condiciones para la síntesis de la 3,4-dihidroisoquinolina 100amediante el estudio de la reacción de Ritter entre el metil eugenol 79 y el benzonitrilo 99.ª 87

 Tabla 13.
 Serie de 3,4-dihidroisoquinolinas sintetizadas a través de la reacción de Ritter.^a.... 90

Tabla 14.Propiedades físicas y espectroscópicas de las 3,4-dihidroisoquinolinas sintetizadas.93

 Tabla 16.
 Estructura de las 1-fenilisoquinolinas sintetizadas.^a

 Tabla 17.
 Propiedades físicas y espectroscópicas de las 1-fenilisoquinolinas 115a-b

 sintetizadas 101

Tabla 18.	Ligandos y condiciones de reacción estudiadas para la síntesis de los complejos	
(dpq) ₂ Ir(aca	ac). ^a	109
Tabla 19.	Condiciones de reacción estudiadas para la síntesis de [(piq) ₂ IrCl] ₂ . ^a	112
Tabla 20.	Estructura de los complejos sintetizados	113
Tabla 21.	Propiedades físicas y espectroscópicas de los complejos obtenidos	114
Tabla 22.	Propiedades fotofísicas de los complejos preparados	123

Lista de Figuras

Figura 1.	Composición del aceite esencial de clavo	5
Figura 2.	Algunos fenilpropenoides aislados de fuentes naturales	.6
Figura 3.	Síntesis de benzofuranos biológicamente activos a partir de eugenol	7
Figura 4.	Estructura de algunas isoxazolinas con propiedades anticancerígenas derivadas del	
eugenol	28	
Figura 5.	Algunos métodos de síntesis de quinolinas 2	.9
Figura 6.	Estrategia desarrollada por Povarov a partir de la N-aril imina 23 para la obtención	
del derivado	o quinolínico 26	0
Figura 7. Alder).	Ruta sintética para la obtención de quinolinas vía reacción de Povarov (imino Diels- 31	_
Figura 8.	Rutas mecanísticas de la reacción imino Diels - Alder	1
Figura 9.	Síntesis de 3,4-tetrahidroquinolinas a partir de aceite esencial de clavo	3
Figura 10.	Oxidación de tetrahidroquinolinas promovida por yodo molecular	4
Figura 11.	Isoquinolina 44 y sus isómeros estructurales: tetrahidroisoquinolina 45 y 3,4	
dihidroisoq	uinolina 46	5

Figura 12.	Estrategias sintéticas para la construcción del núcleo isoquinolínico,
tetrahidroisoq	uinolínico y 3,4-dihidroisoquinolínico
Figura 13.	Ciclación de N-anfetamidas en presencia de POCl ₃
Figura 14.	Reacción de Ritter con alquenos
Figura 15.	Mecanismo de la reacción de Ritter
Figura 16.	Mecanismos para la obtención de aza-heterociclos mediante reacción de Ritter. 39
Figura 17.	Complejos de iridio que emiten en diferentes regiones del espectro
electromagné	ico
Figura 18.	Estructura de algunos complejos de iridio con ligandos tipo quinolina
Figura 19.	Síntesis de 2,4-diarilquinolinas y 1-arilisoquinolinas a partir de eugenol como
precursor rend	ovable
Figura 20.	Rutas sintéticas para la obtención de los compuestos quinolínicos e
isoquinolínico	98
Figura 21.	Diferencias en la reactividad entre eugenol e isoeugenol
Figura 22.	Mecanismo de la reacción de O-metilación del eugenol 78.
Figura 23.	Espectro infrarrojo del eugenol 78 50
Figura 24.	Espectro infrarrojo del metil-eugenol 79

Figura 25.	Espectro ¹ H-RMN del metil eugenol 79
Figura 26.	Ampliación de la región aromática del espectro ¹ H-RMN del metil isoeugenol 80 . 56
Figura 27.	Espectro ¹ H-RMN del metil isoeugenol 80
Figura 28.	Mecanismo concertado de la reacción Povarov con dienófilos apolares
Figura 29.	Espectro de masas de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-
1,2,3,4-tetrahi	droquinolina 89e
Figura 30.	Espectro infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-
1,2,3,4-tetrahi	droquinolina 89e
Figura 31.	Espectro ¹ H-RMN de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-
1,2,3,4-tetrahi	droquinolina 89e 66
Figura 32.	Asignación de protones no aromáticos de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-
dimetoxifenil)	-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 89e
Figura 33.	Asignación de protones aromáticos de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-
metoxi-3-meti	1-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 89e 69
Figura 34.	Espectros ¹³ C-RMN de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-
metil-1,2,3,4-1	tetrahidroquinolina 89e 71
Figura 35.	Mecanismo propuesto para la oxidación de THQs con yodo

Figura 36.	Espectro de masas de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-
metilquinolina	94e
Figura 37.	24. Espectro infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-
metilquinolina	94e
Figura 38.	Espectro ¹ H-RMN de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-
metilquinolina	1 94e.
Figura 39.	Espectro ¹³ C-RMN y DEPT-135 de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-
metoxi-3-meti	lquinolina 94e.
Figura 40.	Mecanismo propuesto para la formación de 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la
reacción de Ri	tter
Figura 41.	Formación y transposición de los carbocationes generados a partir del metil
eugenol 79.	91
Figura 42.	Posibles reacciones secundarias que pueden explicar el bajo rendimiento obtenido
con el eugenol	92 1 78
Figura 43.	Espectro de masas de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina
100a .	93
Figura 44.	Espectro infrarrojo de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina
100a .	94

100a.	96
	/ 0

Figura 46.	Espectro ¹³ C-RMN y DEPT-135 de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-		
dihidroisoquin	olina 100a	98	

Figura 47. Espectro de masas de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina 115a...... 101

Figura 48.	Espectro infrarrojo	de la 6,7-dimetoxi-3-metil	-1-fenilisoquinolina 115a	102
------------	---------------------	----------------------------	----------------------------------	-----

Figura 50. Espectro 13C-RMN de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina 115a...... 105

Figura 51.Representación del enlace Carbono-Metal y requerimiento estructural de los

ligandos para la construcción de complejos (dpq) ₂ Ir(L^X)	107
---	-----

Figura 52. Ruta de síntesis de los complejos tipo (dpq)₂Ir(L^X).....108

Figura 54.Espectro infrarrojo del complejo 121b116

Figura 58.	Estructuras del patrón usado para el cálculo del rendimiento cuántico (izquierda)
y complejos o	btenidos (derecha) 121
Figura 59.	Espectros UV-Vis y fluorescencia de los complejos sintetizados 122
Figura 60.	Color de emisión del complejo 121b . λexcitación = 254 nm
Figura 61.	O-metilación del eugenol
Figura 62.	Isomerización del metil eugenol 79 a metil isoeugenol 80
Figura 63.	Condiciones de reacción para la síntesis de las THQs131
Figura 64.	Condiciones de reacción para la síntesis de las 2,4-difenilquinolinas 85a-f 137
Figura 65.	Condiciones de reacción para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas 87a-b 142
Figura 66.	Condiciones de reacción para la oxidación de las 3,4-dihidroisoquinolinas 100a-b
	144
Figura 67.	Condiciones de reacción para la síntesis de los complejos quinolínicos de
iridio(III) 121	a-d 146
Figura 68.	Estudio de las propiedades fotofísicas de los complejos ciclometalados de
Iridio(III) 121	a-g.

Lista de Apéndices

Apéndice 1. Espectro infrarrojo del eugenol 78	
Apéndice 2. Espectro infrarrojo del metil eugenol 79	
Apéndice 3. Espectro ¹ H-RMN del metil eugenol 79	
Apéndice 4. Espectro ¹³ C-RMN del metil eugenol 79	
Apéndice 5. Espectro infrarrojo del metil isoeugenol 80	
Apéndice 6. Espectro ¹ H-RMN del metil isoeugenol 80	
Apéndice 7. Espectro 13C-RMN del metil isoeugenol 80	
Apéndice 8. Espectro infrarrojo de 89a	
Apéndice 9. Espectro ¹ H-RMN de 89a	
Apéndice 10. Espectro ¹³ C-RMN de 89a	
Apéndice 11. Espectro de masas de 89a	
Apéndice 12. Espectro infrarrojo de 89b	
Apéndice 13. Espectro ¹ H-RMN de 89b	
Apéndice 14. Espectro ¹³ C-RMN de 89b	
Apéndice 15. Espectro de masas de 89b	171
Apéndice 16. Espectro infrarrojo de 89c	
Apéndice 17. Espectro ¹ H-RMN de 89c	
Apéndice 18. Espectro ¹³ C-RMN de 89c	
Apéndice 19. Espectro de masas de 89c	
Apéndice 20. Espectro infrarrojo de 89d	
Apéndice 21. Espectro ¹ H-RMN de 89d	

Apéndice 22. Espectro ¹³ C-RMN de 89d	
Apéndice 23. Espectro de masas de 89d	175
Apéndice 24. Espectro infrarrojo de 89f	
Apéndice 25. Espectro ¹ H-RMN de 89f	176
Apéndice 26. Espectro ¹³ C-RMN de 89f	
Apéndice 27. Espectro de masas de 89f	
Apéndice 28. Espectro infrarrojo de 94a	
Apéndice 29. Espectro ¹ H-RMN de 94a	
Apéndice 30. Espectro ¹³ C-RMN de 94a	
Apéndice 31. Espectro infrarrojo de 94b	
Apéndice 32. Espectro ¹ H-RMN de 94b	
Apéndice 33. Espectro ¹³ C-RMN de 94b	
Apéndice 34. Espectro de masas de 94b	
Apéndice 35. Espectro infrarrojo de 94c	
Apéndice 36. Espectro ¹ H-RMN de 94c	
Apéndice 37. Espectro ¹³ C-RMN de 94c	
Apéndice 38. Espectro de masas de 94c	
Apéndice 39. Espectro infrarrojo de 94d	
Apéndice 40. Espectro ¹ H-RMN de 94d	
Apéndice 41. Espectro ¹³ C-RMN de 94d	
Apéndice 42. Espectro de masas de 94d	
Apéndice 43. Espectro infrarrojo de 94f	
Apéndice 44. Espectro ¹ H-RMN de 94f	

Apéndice 45. Espectro ¹³ C-RMN de 94f	186
Apéndice 46. Espectro de masas de 94f	187
Apéndice 47. Espectro infrarrojo de 100b	187
Apéndice 48. Espectro ¹ H-RMN de 100b	188
Apéndice 49. Espectro ¹³ C-RMN de 100b	188
Apéndice 50. Espectro de masas de 100b	189
Apéndice 51. Espectro infrarrojo de 115b	189
Apéndice 52. Espectro ¹ H-RMN de 115b	190
Apéndice 53. Espectro ¹³ C-RMN de 115b	190
Apéndice 54. Espectro de masas de 115b	191
Apéndice 55. Espectro infrarrojo de 121a	191
Apéndice 56. Espectro ¹ H-RMN de 121a	192
Apéndice 57. Espectro ¹³ C-RMN de 121a	192
Apéndice 58. Espectro de masas de 121a	193
Apéndice 59. Espectro infrarrojo de 121c	193
Apéndice 60. Espectro ¹ H-RMN de 121c	194
Apéndice 61. Espectro ¹³ C-RMN de 121c	194
Apéndice 62. Espectro de masas de 121c	195
Apéndice 63. Espectro infrarrojo de 121d	195
Apéndice 64. Espectro ¹ H-RMN de 121d	196
Apéndice 65. Espectro ¹³ C-RMN de 121d	196
Apéndice 66. Espectro de masas de 121d	197

Glosario

¹³ C RMN: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono
¹ H RMN: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón
AB: Ácido de Brönsted
AL: ácido de Lewis
DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DHIQs: Dihidroisoquinolinas
Eugenia caryophyllus: Planta de clavo
Eugenol: Principal componente del aceite esencial de clavo
Fenilpropenoides: Metabolitos secundarios de algunas plantas
IQs: Isoquinolinas
IR: Espectroscopia infrarroja
PhOLEDs: Diodos emisores de luz orgánicos fosforescentes
Qs: Quinolinas
Quinolinas: Compuestos aromáticos
Reacción Imino Diels-Alder: Reacción de cicloadición
Reacción Povarov: Tipo de reacción imino Diels - Alder
THQs: Tehtrahidroquinolinas

Resumen

Título: Eugenol como precursor renovable en la síntesis de nuevas 2,4-diarilquinolinas y 1arilisoquinolinas con potencial aplicación en la fabricación de materiales fotoelectrónicos^{*}

Autor: Duván Andrés Rodríguez Enciso**

Palabras Clave: Eugenol, aceite de clavo, 2,4-difenilquinolinas, Complejos de Iridio(III)

Descripción:

Bajo los principios, retos e intereses actuales de la sociedad para mejorar la calidad de vida del hombre, sin incrementar el impacto negativo que los nuevos desarrollos puedan generar sobre el medio ambiente, se presenta la siguiente investigación cuyo objetivo principal era la síntesis de nuevos complejos ciclometalados de iridio(III).

Conscientes de los retos actuales de la química orgánica en la obtención de nuevos compuestos de interés a través de procesos rápidos, eficientes, económicamente rentables y ambientalmente amigables, se planteó el uso del aceite esencial de clavo (*Eugenia caryophyllus*) como precursor renovable y bloque de construcción en la síntesis de nuevas moléculas 2,4-diarilquinolinas y 1-arilisoquinolinas de mayor complejidad estructural

Finalmente, debido al interés por expandir el campo de acción de la química orgánica, más allá de la preparación de productos naturales y farmacológicamente activos, se planteó el estudio de

^{*} Trabajo de Grado

^{**} Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Codirector: Carlos Eduardo Puerto Galvis, *PhD*.

las 2,4-diarilquinolinas y 1-arilisoquinolinas como posibles ligandos en la síntesis de complejos ciclometalados de Ir(III), los cuales fueron debidamente caracterizados, incluyendo la evaluación de sus propiedades físicas y fotofísicas.

Los complejos deseados exhibieron emisiones en la región roja del espectro electromagnético entre 590 y 610 nm. En cuanto al efecto de los sustituyentes sobre los anillos aromáticos de los ligandos es posible decir que aquellos sustituyentes con carácter electro donador como el grupo metoxi, ubicados en posición *para* sobre el anillo aromático en C-2 de la quinolina, tienden a aumentar el rendimiento cuántico de los complejos. Dichos grupos también generan un corrimiento hipsocrómico en la longitud de onda de emisión. Por su parte los sustituyentes con características electro atractoras, como los halógenos, ubicados sobre esta misma posición, tienen un efecto inverso ya que causan una disminución en el rendimiento cuántico y generan un desplazamiento batocrómico en la longitud de onda emitida.

Abstract

Title: Eugenol as a renewable precursor in the synthesis of new 2,4-diarylquinolines and 1-arylisoquinolines with potential application in the manufacture of photoelectronic materials *

Author: Duván Andrés Rodríguez Enciso**

Key Words: Eugenol, clove essential oil, 2,4-diphenylquinolines, Iridium(III) Complexes

Description:

Today's society requires improving its quality of life without increasing the impact on the environment. The main objective of this research is the synthesis of new cyclometalated iridium complexes.

We are aware of the current challenges in organic chemistry to obtain new compounds of interest through fast, efficient, profitable and environmentally friendly processes. For this reason, the use of clove essential oil (*Eugenia caryophyllus*) was proposed as a renewable precursor and building block in the synthesis of new 2,4-diarylquinoline and 1-arylisoquinoline, molecules with greater structural complexity.

^{*} Degree work

^{**}Science Faculty. School of Chemistry. Director: Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc. Co-director: Carlos Eduardo Puerto Galvis, PhD

Finally, due to the interest in expanding the field of action of organic chemistry beyond the preparation of natural and pharmacologically active products, the use of 2,4-diarylquinolines and 1-arylisoquinolines as possible ligands in the synthesis of cyclometalated complexes of Iridium(III) was raised. The complexes obtained were characterized by spectroscopic techniques (1H-NMR, IR, mass spectrometry), including the evaluation of their physical and photophysical properties (fluorescence studies).

The synthesized complexes exhibited emissions in the red region of the electromagnetic spectrum between 590 and 610 nm. Donor substituents on the aromatic ring, such as the methoxy group, increase the quantum yield of the complexes; these groups also generate a hypsochromic shift in the emission wavelength. On the other hand, electron-withdrawing groups decrease the quantum yield and generate a bathochromic shift in the emission wavelength.

Introducción

La necesidad de reducir el uso de productos derivados del petróleo ha dirigido la atención de los investigadores hacia el uso de la biomasa vegetal, no solo como fuente de energía, sino también como sustratos atractivos en algunos procesos químicos. En este contexto, algunos componentes de biomasa de fácil extracción podrían usarse como precursores en la síntesis de nuevos productos con alto valor agregado, reemplazando las materias primas existentes provenientes del petróleo. Entre estos componentes vegetales, los aceites esenciales de ciertas plantas aromáticas tropicales pueden ser usados como materiales renovables atractivos para ser utilizados en procesos químicos hacia la obtención de diversas familias de compuestos ya que son abundantes, fácilmente extraíbles y ricos en componentes principales con grupos funcionales muy reactivos, entre las que se destacan los fenilpropenoides.

Es así como el aceite esencial de los frutos secos de clavo (*Eugenia caryophyllus*) sobresale dentro de este enfoque ya que su composición notablemente rica en eugenol permite extrapolar su uso en potenciales aplicaciones industriales. El uso del eugenol y/o aceite de clavo no se limita solo en odontología, cosmética o perfumería, - las aplicaciones son históricamente reconocidas y muy bien desarrolladas. Siendo un fenol, el eugenol y sus derivados se usan en la preparación de nuevas resinas epoxi-fenólicas con características térmicas muy particulares.

Además de la necesidad de reducir el uso de productos derivados del petróleo, una de las preocupaciones y retos de la sociedad hoy en día es el consumo energético, el cual para el año 2017 alcanzó un valor a nivel mundial de 14.126 millones de toneladas equivalente de petróleo (MTOE), un 2.3 % más que en el año 2016. Debido a que una parte importante del consumo energético en el mundo se da a través de redes eléctricas que alimentan televisores, celulares,

tabletas, computadores y otros electrodomésticos, en las últimas décadas se ha innovado en el desarrollo de nuevos materiales que permitan generar electricidad a partir de fuentes renovables como las celdas fotovoltaicas, y/o que permitan incrementar la eficiencia de la emisión de luz por parte de los electrodomésticos que emplean pantallas para su funcionamiento, como los dispositivos OLEDs y PhOLEDs de bajo consumo energético.

Con el objetivo de aumentar la eficiencia cuántica de los OLEDs, desde hace más de dos décadas se han incorporado materiales fosforescentes en las capas de emisión de estos dispositivos, y una de las moléculas empleadas para este fin han sido los complejos ciclometalados de iridio (III), sustratos con más interés gracias a las múltiples propiedades fotoelectrónicas favorables.

Los complejos ciclometalados de iridio (III) basados en ligandos 2,4-fenilquinolínicos y 1fenilisoquinolínicos de origen sintético se han destacado por mostrar eficiencias cuánticas y brillo muy alto, y generalmente emiten en la región roja o naranja del espectro electromagnético. Por esta razón, los retos de obtener moléculas orgánicas que sirvan como ligandos de complejos ciclometalados, útiles en aplicaciones optoelectrónicas, ha llevado a los químicos orgánicos a plantear nuevas estrategias sintéticas para incluir diversos fragmentos moleculares en estos ligandos de interés. Las metodologías convencionales empleadas durante la obtención de los algunos de estos ligandos requieren normalmente de materiales de partida comerciales y parámetros de reacción con múltiples desventajas ambientales.

Para tal fin, este trabajo de investigación ha planteado extender las aplicaciones del eugenol como materia prima renovable y amigable con el medio ambiente en la construcción de nuevos compuestos fosforescentes para la preparación de materiales fotoelectrónicos (dispositivos OLEDs, PhOLEDs, celdas fotovoltaicas, etc.), estudiando nuevas estrategias para la preparación de ligandos orgánicos que puedan ser empleados en la fabricación de complejos de iridio (III) con propiedades fosforescentes.

1. Estado del arte

1.1 Aceite esencial de clavo: generalidades y utilidad en química orgánica

Los aceites esenciales son mezclas complejas de compuestos volátiles producidos por organismos vegetales que son aislados comúnmente por medios físicos (prensado y destilación) y que pueden provenir de toda la planta o de una parte de ella. Los principales compuestos presentes en los aceites esenciales derivan de tres vías biosintéticas: la vía del mevalonato que conduce a los sesquiterpenos, la vía del metil-eritritol que conduce a los mono- y diterpenos, y la vía del ácido shikímico que conduce a los fenilpropenos (Chlodwig et al.; 2015). No obstante, hay un número casi incontable de sustancias individuales y una enorme variación en la composición de los aceites esenciales. Muchas de estas sustancias volátiles tienen diversas funciones ya que pueden actuar como mensajeros internos, como sustancias defensivas contra herbívoros o como sustancias volátiles para atraer o repeler insectos (Harrewijn et al., 2001). En principio, todas las plantas tienen la capacidad de generar compuestos volátiles, aunque a menudo en cantidades muy bajas y cuando se hace referencia a una planta de la cual se obtiene un "aceite esencial", se relaciona aquellas especies que producen un aceite esencial de interés comercial.

El aceite esencial extraído de los frutos secos del árbol de clavo (*Eugenia Caryophyllus*) es uno de los más reconocidos a nivel industrial. Dicho aceite esencial ha sido considerado como materia prima adecuada en la síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos (Taylor et al., 2016; Cabrele et al., 2016; Wang et al., 2011). Los principales componentes de este aceite esencial tienen carácter olefínico (fenilpropenos) y esto permite que sean empleados en la construcción de diversos

sistemas heteroaromáticos como quinolinas, benzofuranos e isoquinolinas (Kumar et al., 2009; Solomon et al., 2011; Keri et al., 2014).

Dentro de los fenilpropenos encontrados en el aceite esencial de clavo se pueden destacar compuestos como el β -cariofileno 1, α -humuleno 2, acetileugenol 3, eugenol 4, entre otros (Merchán et al., 2011) (**Figura 1**).

Figura 1. Composición del aceite esencial de clavo.



Nota: Elaboración propia

Estos compuestos se extraen principalmente por hidrodestilación de material vegetal seco y el componente mayoritario es el eugenol con aproximadamente 61 % de la composición total del aceite, el cual se obtiene con un 12 % de rendimiento (Khalil et al., 2017; Jeyaratnam et al., 2016).

Por otro lado, la planta *Croton malambo* ha sido empleada de forma tradicional con fines medicinales en departamentos como el Atlántico y Bolívar, y recientemente un estudio reveló que

uno de los componentes mayoritarios del aceite esencial de las ramas de esta planta, el cual se extrae con 2.7 % de eficiencia, es el metil eugenol **5** con un 85.1 % de la composición total (Muñoz et al., 2014). En la actualidad, se ha reportado la extracción, caracterización y evaluación biológica de una gran variedad de fenilpropenoides análogos que están presentes en diversas plantas, y que también han contribuido al desarrollo de la industria farmacéutica y cosmética, siendo el estragol **6**, isoeugenol **7**, isosafrol **8**, trans-anetol **9**, safrol **10**, los más reconocidos (**Figura 2**) (Cássia et al., 2014).



Figura 2. Algunos fenilpropenoides aislados de fuentes naturales.

Nota: Elaboración propia

1.2 Eugenol en síntesis orgánica heterocíclica

El eugenol **4** ha sido trasformado a través de síntesis química en el correspondiente metil eugenol bajo condiciones de química verde, y ambos derivados han sido empleados con éxito como precursores de moléculas de mayor complejidad estructural, innovando en nuevas estrategias para la obtención de productos biológicamente activos (Kaufman, 2015). Dentro de los ejemplos más representativos, el eugenol y el metil eugenol han sido empleados en la síntesis total de algunos compuestos naturales de interés medicinal y en la obtención de benzofuranos biológicamente activos: homoegonol **11**, egonol **12** ailantoidol **13**, (Espinoza et al., 2018) (**Figura 3**).

Figura 3. *Síntesis de benzofuranos biológicamente activos a partir de eugenol.*



Nota: Elaboración propia

El eugenol también ha sido empleado con éxito en la síntesis de aza-heterociclos que exhiben propiedades biológicas importantes, tal es el caso de 1, 2, 3- triazol-isoxazolinas **14** sintetizadas vía reacciones de condensación (Taiaa et al., 2020). Estos compuestos mostraron actividad anti proliferativa contra fibrosarcoma, cáncer de pulmón y cáncer de mama en las líneas celulares celular HT-1080, A549 y MCF-7, respectivamente (**Figura 4**).

Figura 4. Estructura de algunas isoxazolinas con propiedades anticancerígenas derivadas del eugenol



Nota: Elaboración propia

1.3 Estrategias sintéticas para la obtención de ligandos tipo 2,4-difenilquinolina

El núcleo quinolínico se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza como unidad fundamental de centenares de metabolitos secundarios vegetales y ha inspirado a los químicos orgánicos a preparar diversos derivados con este núcleo que han resultado ser promisorios agentes bioactivos.

Así, la síntesis de heterociclos quinolínicos ha sido y será siempre un tema de actualidad debido a las múltiples aplicaciones terapéuticas e industriales que exhiben estos compuestos. Prominentes químicos orgánicos que se han interesado por este núcleo han desarrollado diversos y eficientes protocolos sintéticos para la preparación de derivados quinolínicos, como: la síntesis de Combes, Doebner-Miller, Skraup, Friedländer y Meth-Cohn las cuales permiten acceder de manera directa al núcleo de la quinolina (Li, 2006) (**Figura 5**).

Figura 5. Algunos métodos de síntesis de quinolinas.



Nota: a) Síntesis de Combes; b) síntesis de Doebner-Miller; c) síntesis de Skraup; d) síntesis de Friedländer. Elaboración propia

Figura 6. *Estrategia desarrollada por Povarov a partir de la N-aril imina 23 para la obtención del derivado quinolínico 26.*



Nota: Elaboración propia

Durante su desarrollo, se planteó como modificación la versión multicomponente en la cual se empleaban anilinas **15** y aldehídos **27** como materiales de partida para dar origen a las bases de Schiff (*N*-ariliminas) **28**, especies que actúan como dienos pobres en densidad electrónica, que tras la subsecuente adición de los respectivos alquenos **29**, dienófilos ricos en electrones, generan la respectiva 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **30** a través de una cicloadición imino Diels-Alder, sustrato que luego es oxidado a la correspondiente quinolina **31**. Debido a que la formación del intermediario tetrahidroquinolínico **30** se realiza a través de una reacción de demanda inversa, este proceso requiere del uso de catalizadores como ácidos de Brönsted (AB) o ácidos de Lewis (AL) (Stevenson et al., 2003) (**Figura 7**).

Figura 7. Ruta sintética para la obtención de quinolinas vía reacción de Povarov (imino Diels-Alder).



Nota: Elaboración propia

Se ha establecido que la reacción de cicloadición imino Diels-Alder puede ocurrir en un proceso concertado a través de **35** o en un proceso escalonado (por pasos) a través de **36 (Figura 8).**

Figura 8. Rutas mecanísticas de la reacción imino Diels - Alder.



Nota: Elaboración propia

Cuando el nitrógeno imínico se protona o coordina con un ácido de Lewis fuerte, el mecanismo por el cual transcurre la reacción es escalonado y consta de dos etapas, donde la primera implica la formación de un intermediario iónico **36** y la segunda una sustitución electrofílica de un ion carbenio para obtener tetrahidroquinolinas **37** (Stevenson et al., 2003).

Una de las ventajas de esta reacción es la amplia diversidad estructural en la que se pueden obtener los compuestos quinolínicos finales (Buonora et al., 2001). Por un lado, la gran variedad de aldehídos y anilinas de origen comercial y de fácil acceso permite obtener diversas iminas, mientras que los dienófilos para esta reacción han sido ampliamente explorados e incluso se han utilizado derivados de origen natural, demostrando los alcances de la reacción Povarov.

Por su parte, el isoeugenol **7** de origen comercial ha sido empleado con éxito como dienófilo en la reacción Povarov catalizada por BF₃·OEt₂ en PEG 400, un medio de reacción inocuo para la obtención de tetrahidroquinolinas en excelentes rendimientos (50 - 75 %) para ser un alqueno no convencional (Kouznetsov et al., 2008). Este estudio fue luego extendido en el LQOBio demostrando que el aceite esencial de clavo rico en eugenol podía ser utilizado como material de partida natural en síntesis orgánica. Aquí se modificó químicamente el eugenol presente en el aceite de clavo para así obtener isoeugenol **7** a partir de fuentes naturales y utilizarlo como dienófilo en la preparación de tetrahidroquinolinas **40** a través de la reacción Povarov catalizada por BF₃·OEt₂ (Merchán et al., 2011) (**Figura 9**). También, se han usado materiales vegetales como recursos renovables en los procesos sintéticos, utilizando el aceite esencial de semillas de anís (*Illicium verum*) (Kouznetsov et al., 2007) y el aceite esencial de frutos secos de clavo (*Eugenia caryophyllus*) (Merchán et al., 2011) en la síntesis del sistema 2-aril-THQ.



Figura 9. *Síntesis de 3,4-tetrahidroquinolinas a partir de aceite esencial de clavo*

Nota: Elaboración propia

Para esta investigación, resulta importante incluir el anillo aromático o grupo arilo en la posición C-2 del núcleo quinolínico, sustituyente de interés para la aplicación en fotoelectrónica. En este campo se han reportado diferentes estudios empleando la reacción de cicloadición [4+2] hacía la obtención de tetrahidroquinolinas C-2 aril sustituidas, destacando el uso de *N*-ariliminas y dienófilos activados como la *N*-vinilpirrolidona (NVP) que emplean catalizadores como el CAN (Nitrato de amonio cérico) (Han et al., 2006), el viologeno (Xue et al., 2009), el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio (Zhang et al., 2005), el catión radical nitrosonio (Zhou et al., 2005).

Por su parte, la oxidación de los intermediarios tetrahidroquinolínicos a las respectivas quinolinas también ha sido un área de gran interés y estudio, donde se destacan diversos agentes oxidantes como: 2,3 dicloro-5,6-diciano-1,4-benoquinona (DDQ), nitrobenceno, azufre elemental (S₈), paladio y óxido de manganeso (Vicente et al., 2011). El DDQ es uno de los reactivos más utilizados para la obtención de quinolinas con rendimientos aceptables, requiriendo condiciones suaves de reacción, sin alterar varios grupos funcionales presentes (Smith et al., 2010; Rano et al.,

2009; Sridharan et al., 2009). Por su parte, el azufre elemental y el paladio, aunque requieren condiciones drásticas, también conducen a la obtención de quinolinas (Kouznetsov et al., 2006; Meléndez et al., 2008). Uno de los agentes oxidantes ampliamente estudiado en diversas transformaciones en química orgánica es el yodo molecular (I₂), aunque para la oxidación de tetrahidroquinolinas su uso solo se limita a ser un catalizador para su preparación al actuar como ácido de Lewis en la reacción Povarov (Xiang-Shan et al., 2012; Glushkov et al., 2008). Uno de los pocos estudios en los que se reporta el uso de I₂ como agente oxidante de tetrahidroquinolinas fue reportado por Devakaram y colaboradores quienes establecieron las condiciones óptimas para transformar las 2,4-difenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **41** en las 2,4-diaril(heteroaril)-quinolinas **42** en presencia de acetato de potasio (AcOK) y ácido acético (AcOH). Sin embargo, la gran desventaja de este protocolo fueron los bajos rendimientos en los que se obtiene el producto de interés y los prolongados tiempos de reacción (Devakaram et al., 2012) (**Figura 10**).





Nota: Elaboración propia

1.4 La reacción de Ritter para la síntesis de 1-fenilisoquinolinas

Al igual que la quinolina, la isoquinolina fue aislada a partir del alquitrán de hulla en 1885, este heterociclo se considera un compuesto aromático de 10 electrones π que resulta de la fusión de un anillo de benceno y otro de piridina **43**. La isoquinolina **44** posee dos derivados saturados conocidos como tetrahidroisoquinolina **45** y 3,4-dihidroisoquinolina **46**, cuyas propiedades físicas, químicas y biológicas difieren entre sí y por ende, ha incentivado en que se explore de forma individual distintas metodologías para su preparación a nivel industrial y de laboratorio (Chrzanowska et al., 2016) (**Figura 11**).

Figura 11. Isoquinolina 44 y sus isómeros estructurales: tetrahidroisoquinolina 45 y 3,4 dihidroisoquinolina 46.



Nota: Elaboración propia

Dentro de las estrategias desarrolladas para acceder al núcleo isoquinolínico se destacan varias herramientas sintéticas que emplean una amplia variedad de precursores para generar sistemas ampliamente sustituidos, contribuyendo al desarrollo de la química de los productos naturales. A través de tres rutas clásicas: 1) la reacción Bischler-Napieralski para la formación de 3,4-dihidroisoquinolinas a partir de feniletilamidas **47** (Awuah et al., 2010), 2) la reacción Pictet-Splenger para la generación de tetrahidroisoquinolinas a partir de feniletilaminas **48** y formaldehído **49**, y 3) la reacción Pomeranz-Fritsch (para la formación de isoquinolinas) a partir

de benzaldehídos **50** y aminas **51** (Brown, 1977), ha sido posible explorar la química y propiedades biológicas del núcleo isoquinolínico con éxito gracias a su versatilidad, sencillez y buenos rendimientos (**Figura 12**).

Figura 12. Estrategias sintéticas para la construcción del núcleo isoquinolínico, tetrahidroisoquinolínico y 3,4-dihidroisoquinolínico.



Nota: Elaboración propia

La mayoría de los métodos reportados en la literatura para la preparación de derivado 3,4 dihidroisoquinolínicos se basan en la reacción Bischler-Napieralski. Por ejemplo, se ha reportado que al someter la N-(2-clorobenzoil)anfetamida **52** a una ciclación intramolecular en presencia de POCl₃ se obtiene la respectiva 3-metil-1-(2-clorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina **53** con un rendimiento del 37% (Janin et al., 2002) (**Figura 13**). Por otra parte, la 1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina se forma con un rendimiento del 13% (Bermejo et al., 2002). También, el éter
metílico del eugenol se usó en la preparación de una serie de 3-metil-3,4-dihidroisoquinolinas sustituidas con 1-hetarilo calentando el éter con hetarilamidas o hetarilaldoximas en POCl₃ con rendimientos del 16 al 35%.

Figura 13. Ciclación de N-anfetamidas en presencia de POCl₃.



Nota: Elaboración propia

En 1948 el Profesor John J. Ritter reportó un proceso para transformar alquenos **54** y nitrilos **55** en una *N*-alquilamida **56** bajo condiciones ácidas; de esta manera se desarrolló un protocolo eficiente para la síntesis de amidas sustituidas con carbonos terciarios (**Figura 14**).

Figura 14. Reacción de Ritter con alquenos.



Nota: Elaboración propia

Desde su descubrimiento, la reacción de Ritter ha tenido un éxito enorme y actualmente se usa ampliamente para la preparación de amidas acíclicas y sus condiciones de reacción se han extendido al uso de ácidos próticos (TfOH, HCl, H₂SO₄) y ácidos de Lewis (SnCl₄, BF₃·OEt₂, AlCl₃, etc.) que buscan generar y estabilizar los carbocationes requeridos. El mecanismo de la reacción de Ritter ha sido ampliamente estudiado y consta básicamente de tres etapas. El primer paso involucra la reacción de un alqueno **57** o un alcohol terciario **58** en un medio ácido, lo cual favorece la formación de un carbocatión **59.** En la segunda etapa, se produce el ataque nucleofílico por parte de un nitrilo **60** que conduce a la formación de la respectiva sal de nitrilio (representada por las estructuras **61** y **62**), esta especie sufre una hidrólisis para generar la respectiva amida **63** (**Figura 15**) (Bolsakova et al., 2017).

Figura 15. Mecanismo de la reacción de Ritter.



Nota: Elaboración propia

Al formar una amida en medio ácido, una de las principales aplicaciones de la reacción Ritter es la formación de la amida como intermediario en otras trasformaciones químicas, así, un derivado nitrilo puede adicionarse a un carbocatión, seguido de cualquier transformación subsecuente que involucre el ataque nucleofílico a esta especie. Una de las variantes más representativas de la reacción de Ritter es aquella en la que se pueden obtener aza-heterociclos de interés medicinal; por ejemplo, si el ion nitrilo **64**, contiene en su estructura un grupo nucleofílico interno, este puede atacar al centro electrofílico y promover la respectiva ciclación intramolecular para generar los *N*heterociclos **65** (**Figura 16A**).

Figura 16. Mecanismos para la obtención de aza-heterociclos mediante reacción de Ritter.



Nota: Elaboración propia

Otra posibilidad es la ciclación intramolecular en la cual el nitrógeno del nitrilo **66** puede actuar como nucleófilo y atacar a un centro electrofílico para formar el respectivo ion nitrilo cíclico **67**, susceptible a ser atrapado por otra especie nucleofílica y dar lugar a la formación de compuestos *N*-heterociclos C2-sustituidos **68** (**Figura 16B**) (Jiang et al., 2014).

1.5 Complejos ciclometalados de iridio (III) con ligandos tipo quinolina

El iridio es un metal de transición que al igual que el rutenio, osmio y platino forma complejos con ligandos orgánicos con propiedades luminiscentes a condiciones normales de presión y temperatura, generando gran interés para el desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs) (Chi et al., 2007). A diferencia de los otros metales de transición, el iridio se destaca por formar complejos que resultan ser estables a altas temperaturas, presentan una alta eficiencia

cuántica de fosforescencia (Φ), tiempos de vida de fosforescencia relativamente cortos, tienen versatilidad en los colores de la luz emitida en función de los ligandos y exhiben una alta eficiencia en la formación de excitones (Finkenzeller et al., 2003). Los complejos de iridio tienen un tiempo de vida del estado triplete más corto (1-100 µs) que los de complejos de osmio, rutenio y platino, (~200 µs), por lo cual su eficiencia cuántica no se ve muy afectada al funcionar con corrientes elevadas, debido al poco apagamiento triplete-triplete asociado a las vidas cortas de los estados excitados (Mohamed et al., 2003).

La longitud de onda de emisión de estos complejos orgánicos depende del tipo de ligando que se encuentre coordinando con el centro metálico y pueden emitir en diferentes regiones del espectro visible: región azul **69**, verde **70** o roja **71** (**Figura 17**) (Lee et al., 2016; Fukagawa et al., 2015).

Figura 17. Complejos de iridio que emiten en diferentes regiones del espectro electromagnético.





Una propiedad muy importante de los complejos de iridio es la facilidad para modular drásticamente el rango de emisión cambiando la naturaleza de los ligandos, siendo los más comunes los de emisión roja y los más deseados los de emisión azul (Umamahesh et al., 2016). El problema con los complejos que emiten en la región roja es que tienden a disminuir su luminiscencia a medida que se aumenta la longitud de onda de emisión (Seo et al., 2008). Los estudios realizados en los complejos quinolínicos de iridio del tipo $Ir(dpq)_2(acac)$ 72 y $Ir(Fpq)_2(acac)$ 73 demostraron que al aumentar el sistema conjugado por la adición de grupos fenilo (en comparación con los complejos $Ir(pq)_2(acac)$) 74 se obtiene un desplazamiento batocrómico en la longitud de onda de emisión. Adicionalmente, el rendimiento cuántico suele disminuir hasta valores entre 0.11 y 0.14 (Wu et al., 2005) (Figura 18).





Nota: Elaboración propia

Una alternativa para modificar las propiedades fotoluminiscentes de estos es variar la naturaleza de los sustituyentes sobre los anillos aromáticos de los ligandos. En relación con la adición de grupos donadores y aceptores de electrones al centro rígido 2,4-difenilquinolina del ligando, se ha

encontrado que los grupos electro atractores en posiciones definidas aumentan la eficiencia cuántica relativa del complejo, pero generan un corrimiento hipsocrómico en la longitud de onda de emisión (**Tabla 1**) (Seo et al., 2008; Lee et al., 2009).

Tabla 1.Características foto físicas de algunos complejos de iridio con ligandos tipo
quinolina

			R ₂ R ₂ R ₂ R ₂ R				
Complejo	R ₁	R ₂	R 3	R 4	R 5	λ ^{em} _{max} /nm	фрl
75	Br	Н	Н	Н	Н	611	0.28
76	Cl	F	Н	Н	Η	602	0.34
77	Cl	Н	Н	F	Н	587	0.32
78	Cl	Н	Н	CF ₃	Н	596	0.25

Nota: Elaboración propia

Los complejos ciclometalados de iridio (III) basados en ligandos 2,4-fenilquinolínicos y 1fenilisoquinolínicos que pueden ser preparados a partir materias primas renovables, se han destacado por mostrar eficiencias cuánticas y brillo muy alto, y generalmente emiten en la región roja o naranja del espectro electromagnético. Por esto, los retos de obtener moléculas orgánicas que sirvan como ligandos de complejos ciclometalados, útiles como capas emisoras en los OLEDs, con características y propiedades fosforescentes, ha llevado a los químicos orgánicos a plantear nuevas estrategias sintéticas para incluir diversos fragmentos moleculares en estos ligandos de interés. Las metodologías convencionales empleadas durante la obtención de los algunos de estos ligandos requieren normalmente de materiales de partida comerciales y parámetros de reacción con desventajas biológicas y energéticas.

Por tal razón, la ciencia química requiere hoy más que nunca del desarrollo de nuevas materia primas renovables y económicas (eugenol natural) para la obtención nuevos compuestos con propiedades fosforescentes que conserven las propiedades fotofísicas de los compuestos actualmente utilizados en la tecnología PhOLEDs, a partir de tecnologías modernas de síntesis orgánica que disminuyan la dependencia de materiales provenientes de petróleo.

2. Hipótesis

Figura 19. Síntesis de 2,4-diarilquinolinas y 1-arilisoquinolinas a partir de eugenol como precursor renovable.



1-Arilisoquinolinas

Nota: Elaboración propia

Al revisar y evaluar la bibliografía científica con respecto a la síntesis de ligandos orgánicos empleados en la preparación de complejos de Ir(III) se reconoce la importancia de compuestos heterocíclicos nitrogenados, como las quinolinas e isoquinolinas, en la generación de nuevos materiales. De esta forma, se cree posible emplear el eugenol como precursor renovable en la síntesis de nuevas 2,4-diarilquinolinas a partir de la reacción *aza*-Diels-Alder (Povarov) y 1-arilisoquinolinas estudiando la reacción de Ritter en su versión intramolecular (**Figura 19**).

Adicionalmente, se desea evaluar si estos derivados podían ser empleados como ligandos en la preparación de nuevos complejos de Ir(III), dando respuesta a los siguientes interrogantes:

Tras extraer el eugenol de fuentes naturales (clavo); ¿Se podrá transformar este compuesto a través de reacciones de metilación e isomerización en un derivado apto para ser empleado como dienófilo en la reacción Povarov?

¿Podrá realizarse con éxito la reacción Ritter empleando como sustrato el eugenol metilado y varios nitrilos de origen comercial para formar el respectivo núcleo isoquinolínico?

Teniendo en cuenta la estructura plana de las 2,4-diarilquinolinas y 1-arilisoquinolinas, y a los sustituyentes presentes en estos núcleos; ¿Será posible que estos compuestos coordinen con el centro metálico para formar complejos de Ir(III) estables y que exhiban buenas propiedades fotoelectrónicas?

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Preparar una nueva serie de quinolinas e isoquinolinas con potencial aplicación en la fabricación de dispositivos PhOLEDs mediante el uso de metodologías modernas de síntesis orgánica y bajo conceptos de química verde empleando eugenol e isoeugenol como sustratos renovables.

3.2 Objetivos Específicos

- Preparar el metil-isoeugenol a partir de eugenol, de origen comercial y natural, a través de una reacción de O-alquilación e isomerización.

- Preparar una diversa serie de nuevos compuestos quinolínicos empleando el metil-isoeugenol a través del estudio de la reacción imino-Diels-Alder (Povarov) en su versión intermolecular.

- Sintetizar una nueva serie de compuestos isoquinolínicos empleando el metil-eugenol a través del estudio de la reacción de Ritter.

- Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos.

- Preparar y caracterizar nuevos complejos ciclometalados de Ir(III) empleando como ligandos las respectivas quinolinas e isoquinolinas obtenidas.

4. Discusión de resultados

4.1 Transformación química del aceite esencial de clavo

Las tendencias de la química moderna han dirigido la atención de los investigadores al uso de la biomasa como fuente de productos químicos de gran interés. Ciertos componentes de la biomasa fácilmente asequibles ahora se usan como reactivos químicos en la síntesis de productos novedosos con un mayor valor agregado, reemplazando así los productos químicos existentes provenientes de la industria petroquímica. Entre estos componentes de biomasa, los aceites esenciales se destacan como una fuente valiosa de diversos compuestos con muchas aplicaciones.

Uno de los representantes más conocidos de estos extractos naturales es el aceite esencial de frutos secos de clavo (*Eugenia caryophyllus*), el cual puede ser aprovechado en síntesis orgánica. Atendiendo a los precedentes citados en la literatura científica se planteó en este proyecto emplear este aceite esencial, rico en eugenol, en una serie de transformaciones químicas que permitieran obtener derivados nitrogenados benzofusionados de gran interés. El objetivo principal de este

trabajo fue el desarrollo un protocolo que permitiera incorporar el aceite esencial como un material de partida renovable en la preparación de dos clases de sistemas *N*-heterocíclicos: 2,4-diaril-3-metilquinolinas y 1-fenil-3-metilisoquinolinas. En los dos casos se planteó la obtención de los derivados reducidos y posteriormente sintetizar los compuestos aromatizados mediante reacciones de oxidación (**Figura 20**) (Mikhailovskii et al., 2012; Kouznetsov et al., 2008; Vicente et al., 2011).





Nota: Elaboración propia

En el caso de la síntesis de derivados quinolínicos se requería la participación de un alqueno o dienófilo activado, en otras palabras, un compuesto olefínico con grupos adyacentes que pudieran donar densidad electrónica. En este sentido, es claro que el metil-eugenol **79** (componente principal del aceite esencial de clavo) no reúne las características estructurales y electrónicas necesarias para ser considerado como un dienófilo ya que no cuenta con grupos activantes conectados al enlace olefínico (**Figura 21**).

Figura 21. Diferencias en la reactividad entre eugenol e isoeugenol.



Nota: Elaboración propia

Por esta razón, se planteó realizar una transformación estructural sobre la cadena alquílica adyacente al núcleo aromático del metil-eugenol**79**, a través de una reacción de isomerización, que diera lugar a su análogo metil-isoeugenol **80**. Sin embargo, antes de su isomerización y con el fin de evitar posibles complicaciones durante su respectiva transformación, el eugenol **78** fue sometido a una reacción de *O*-metilación con yoduro de metilo (CH₃I) en presencia de carbonato de potasio para así proteger el grupo –OH libre del anillo de benceno. Este proceso es un ejemplo de reacción *S*_N2 en el cual se genera *in situ* un ion fenóxido **85** por acción de la base y

posteriormente esté realiza un ataque nucleofílico sobre el haluro de alquilo primario **86**, generando la formación de un nuevo enlace C-O y la salida del ion yoduro I⁻ (**Figura 22**).

Figura 22. Mecanismo de la reacción de O-metilación del eugenol 78.



Nota: Elaboración propia

Para este proceso se evaluaron dos condiciones de reacción: en primer lugar, se empleó calentamiento asistido con radiación de microondas en ausencia de disolvente y en un segundo experimento se utilizó calentamiento convencional empleando acetona como disolvente. Si bien el proceso comúnmente reportado hace uso de calentamiento convencional, se estudió la posibilidad de activar este proceso mediante energía de microondas para poder efectuar esta reacción en ausencia de disolvente, teniendo en cuenta que los reactivos utilizados son líquidos. No obstante, como se observa en la **Tabla 2**, la activación con radiación de microondas no demostró buenos resultados en comparación con la metodología convencional. Esto indica que la energía por microondas no contribuye a la solubilidad de la base y que se requiere de un disolvente o medio que permita la formación del ion fenóxido.

	H ₃ CO HO 78	K ₂ CO ₃ CH ₃ I Disolvente, T, t	H ₃ CO H ₃ CO 7	9
	Eugenol		Metil eugenol	
Exp.	Disolvente	T (°C)	t (h/min)	Rend. $(\%)^b$
1	-	120	15 min	20^c
2	Acetona	60	12 h	98^d

Tabla 2. Condiciones de reacción estudiadas para la O-metilación del eugenol 78.^a

Nota: ^{*a*}Condiciones de reacción: 1.0 mmol de eugenol, 3.0 mmol de CH₃I y 1.0 mmol de K₂CO₃, disolvente (10 mL). ^{*b*}Rendimiento obtenido después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice. ^{*c*}Proceso asistido por energía de microondas. ^{*d*}Proceso llevado a cabo por calentamiento convencional. Elaboración propia

El metil eugenol **79** se obtuvo como un líquido amarillo estable a las condiciones normales de laboratorio, su estructura fue confirmada a través de espectroscopia infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear, además de determinar sus propiedades físicas (Tabla **3**).

Tabla 3.Propiedades físicas y espectroscópicas del compuesto metil eugenol 79.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	p.f. (°C)	\mathbf{R}_{f}^{*}	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)	
						Tensión OCH3	Tensión C=C
Metil eugenol	$C_{11}H_{14}O_2$	178.23	-	0.40	98	2937	1597

Nota: Elaboración propia

Haciendo una comparación entre el espectro infrarrojo del eugenol **78** y del metil eugenol **79** se puede observar la desaparición de la banda de tensión O-H en 3517 cm⁻¹ presente correspondiente al eugenol **78**, indicando el éxito de la respectiva *O*-alquilación (**Figuras 23 - 24**).





Nota: Elaboración propia

Adicionalmente, en el espectro IR del metil-eugenol **77** se observan las bandas que corresponden a los grupos funcionales presentes en esta molécula y confirman su estructura: la banda de tensión C-H aromática en 3017 cm⁻¹, tensión -OCH₃ en 2937 cm⁻¹ y la banda de tensión -CH₂ alquílico en 2848 cm⁻¹. Por su parte, la banda que corresponde al estiramiento C=C olefínico aparece en 1597 cm⁻¹ y la banda de estiramiento C-O en 1508 cm⁻¹.



Figura 24. Espectro infrarrojo del metil-eugenol 79

Nota: Elaboración propia

Para completar la elucidación estructural del metil eugenol **79**, se realizó el análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (¹H RMN, ¹³C RMN). En el espectro de ¹H RMN se aprecian las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula (**Figura 25**).



Figura 25. Espectro ¹H-RMN del metil eugenol 79.

Nota: Elaboración propia

Comenzando desde campos bajos a campos altos, se ubican las señales correspondientes a los tres protones aromáticos: hacia 6.83 ppm se sitúa la señal del protón 5-*H* como un doblete (J = 8.14 Hz) y los otros dos protones aromáticos 2-*H* y 6-*H* se encuentran en la señal ubicada a 6.75 ppm como un multiplete. Avanzando en el espectro se ubica la señal a 5.99 ppm correspondiente al protón β de la cadena alquílica desdoblado como un doblete-doblete-triplete (J = 16.8, 10.1, 6.7 Hz). Este patrón de desdoblamiento se origina debido a que este protón interacciona con los dos protones terminales del doble enlace y con los protones del grupo metilénico –CH₂. Los protones

terminales del alqueno no son magnéticamente equivalentes, y se ubican en 5.09 ppm como un multiplete.

Finalmente, las señales correspondientes a los grupos metoxi (-OCH₃) se encuentran como dos singuletes a 3.89 ppm y 3.88 ppm, mientras que la señal a 3.36 ppm que integra para dos protones corresponde al grupo metilénico –CH₂ y se desdobla como un doblete (J = 6.7 Hz) debido a la interacción con el protón β .

Una vez llevada a cabo la *O*-protección del eugenol **78** y confirmada la estructura del metil eugenol **79**, se procedió a estudiar la reacción de isomerización del metil-eugenol **79** bajo condiciones de reacción básicas, usando como base el hidróxido de potasio. A pesar de que se han reportado distintos protocolos que permiten promover la isomerizar el eugenol a isoeugenol, la mayoría de los procesos descritos requieren elevadas temperaturas (superiores a 215 °C), aditivos costosos y tiempos prolongados de reacción (Srivastava et al., 2003). Por tal razón, se propuso estudiar esta reacción bajo condiciones asistidas por radiación de microondas, esperando poder disminuir los tiempos de reacción y aumentar la eficiencia del proceso (**Tabla 4**).

Tabla 4. Estudio de las condiciones de reacción para la isomerización del metil eugenol 79 empleando energía de microondas.^a

$H_{3}CO + H_{3}CO + H_{3$								
		79			80 Rto	Selectivi	494 (%)	
Exp.	Solvente	Base	T (°C)	t (min)	$(\%)^b$	Z	<u>E</u>	
1	Metanol	КОН	120	15	$N.R.^d$	-	-	
2	Etanol	KOH	150	15	N.R.	-	-	
3	-	KOH	240	15	Desc. ^b	-	-	
4	Glicerol	KOH	180	15	97	9	91	
5	Glicerol	KOH	180	5	98	10	90	
6	Glicerol	KOH/Alumina	180	5	N.R.	-	-	

Nota: ^{*a*} Condiciones de reacción: 1.0 mmol del metil eugenol **79**, KOH (1.0 mmol), solvente (1 mL). ^{*b*} el rendimiento se determinó por ¹H-RMN ^c Se determinó mediante ¹H-RMN, analizando las señales en 6.13 y 5.74 ppm. ^{*b*} Desc: Descomposición. N.R: no hubo reacción. Elaboración propia

La primera aproximación se llevó a cabo empleando metanol como disolvente y KOH como agente básico. Si bien la reacción pudo llevarse a cabo a una temperatura de 120 °C, no fue suficiente para promover la formación del producto de interés después de 15 min. (**Exp. 1, Tabla 4**). Con base en este experimento, se procedió a evaluar el etanol como disolvente para poder incrementar la temperatura de reacción a 150 °C pero tras 15 min no se observó la formación del producto de interés (**Exp. 2, Tabla 4**).

Con el fin de seguir incrementando la temperatura de la reacción se realizó un experimento en ausencia de disolvente a una temperatura de 240 °C por 15 min, donde se determinó por TLC que

el producto deseado no se formó y el respectivo sustrato de partida se descompuso bajo estas condiciones, una posible explicación para este hecho puede ser la presencia de especies iónicas en el medio, que al ser sometidas a radiación de microondas incrementan de manera excesiva el calentamiento y la energía interna de la reacción, induciendo la descomposición del sustrato y posible producto (**Exp. 3, Tabla 4**).

Un siguiente experimento se realizó disminuyendo la temperatura a 180 °C y en glicerol como disolvente con el fin de tener las especies iónicas en solución y en un medio con una alta constante dieléctrica. Esta combinación permitió aislar el producto deseado tras 15 min de reacción con un rendimiento del 97 % y selectividad hacia el isómero *trans*- en relación 91/9, la cual se determinó por ¹H-RMN (**Exp. 4, Tabla 4**). Una disminución del tiempo de reacción a 5 min no determinó un cambio significativo en cuanto a los rendimientos de reacción y a la relación *cis/trans*, estableciendo estas condiciones de reacción para la isomerización del metil-eugenol **79** (**Exp. 5, Tabla 4**).

La relación *cis/trans* se determinó analizando las constantes de acoplamiento y posición de las señales de los protones β en los dos isómeros en el espectro ¹H-RMN (**Figura 26**). Para un isómero del comp. **80**, la señal correspondiente al protón β se presenta en 6.13 ppm con J = 15.6, 6.5 Hz, esta constante de acoplamiento de 15.6 Hz es característica de protones en configuración *E*. Por su parte, en el espectro también se puede apreciar la señal que integra para 0.1 protones en 5.74 ppm con una constante de acoplamiento de J = 11.5, 7.2 Hz, correspondiente a protones en configuración *Z*, con lo cual se estableció la relación *Z/E* de 10/90.



Figura 26. Ampliación de la región aromática del espectro ¹H-RMN del metil isoeugenol **80**.

Nota: Elaboración propia

El espectro completo del metil-isoeugenol **80** se muestra en la **Figura 27.** En este, se observan varios cambios con respecto al espectro del metil eugenol. En primer lugar, se observa una señal en 1.88 ppm con multiplicidad doblete-doblete que integra para tres protones y que corresponde al grupo metilo terminal de la cadena alquílica que se desdobla de esta manera debido a la presencia del doble enlace C=C. En 3.89 y 3.91 ppm se sitúan las señales que corresponden a los protones del grupo metoxilo como singuletes.

La señal del protón α de la cadena alquílica se observa como un doblete-doblete en 6.36 ppm. En 6.81 ppm se observa un doblete con J = 8.2 Hz que corresponde a la señal del protón 5-*H* del anillo aromático; dicha afirmación se hace porque el protón 5-*H* solo puede acoplar con un único protón por lo que el desdoblamiento y la magnitud de la constante de acoplamiento coincide con la estructura. En 6.88 ppm se observa una señal como doblete-doblete con J = 8.2, 2.0 Hz que, por comparación de las constantes de acoplamiento, corresponde al protón 6-H. Finalmente, en 6.92 ppm se observa un doblete-doblete con J = 2.0 Hz que corresponde al protón 2-H (**Figura 27**).

Figura 27. Espectro ¹H-RMN del metil isoeugenol 80.



Nota: Elaboración propia

4.2 Síntesis de 3-meil-2,4-difenilquinolinas

Una vez obtenido el metil isoeugenol **80**, a partir de del eugenol **78** y siguiendo las respectivas transformaciones químicas, se procedió a evaluar su reactividad como dienófilo en la reacción Povarov. Al emplear un sustrato de origen natural, se procedió a estudiar las condiciones de reacción óptimas para este proceso evaluando algunos ácidos tanto de Brönsted como de Lewis descritos en la literatura (Kouznetsov, 2009), adicionalmente se estudió la activación de esta reacción con energía de microondas. Utilizando como sustratos modelo la *p*-anisidina **87**, el 4-clorobenzaldehído **88** y el metil-isoeugenol **80** se evaluaron distintos ácidos seleccionados en cantidades estequiométricas, mientras que las condiciones de tiempo y temperatura se establecieron con base en reportes de la literatura y trabajos previos de nuestro laboratorio para la obtención de la respectiva tetrahidroquinolina **89** (Ahmed et al., 2018; Gandeepan et al., 2014; Olivar, 2020) (**Tabla 5**).

Tabla 5.Estandarización de condiciones de reacción para la síntesis de THQ 89 a partir de
los sustratos modelo: p-anisidina 87, 4-clorobenzaldehído 88 y metil-isoeugenol 80.ª



4	FeCl ₃	120	8 h	40^d
5	BF ₃ ·OEt ₂	80	4 h	70^d
6	BF ₃ ·OEt ₂	120	15 min	43^{c}
7	BF3·OEt2	120	30 min	53^c
8	BF3·OEt2	80	4 h	$65^{d,e}$

Nota: ^a *Condiciones de reacción*: 0.25 mmol de cada sustrato, acetonitrilo (3 mL), Temperatura, tiempo. ^b Rendimientos después de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice. ^c Reacción asistida con radiación de microondas. ^d Reacción llevada a cabo con calentamiento convencional. ^e Reacción empleada utilizando como sustrato el aceite de clavo modificado y enriquecido con **80**. Elaboración propia

En primer lugar, se evaluó el ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) dadas sus características que lo catalogan como un súper-ácido (pKa = -14.9) para promover la reacción Povarov (Ahmed et al., 2018), esta reacción fue asistida por radiación de microondas en acetonitrilo como disolvente y tras un calentamiento a 120 °C por 15 min se logró aislar el producto 89 de interés con un rendimiento del 30 % (Exp. 1, Tabla 5). Al efectuar el mismo experimento, pero llevando a cabo la reacción con calentamiento convencional a la misma temperatura (120 °C), se alcanzó un rendimiento del producto de interés (50 %) tras 8 horas de reacción (Exp. 2, Tabla 5). A continuación, al evaluar el tricloruro de hierro (FeCl3) como catalizador bajo las mismas condiciones de reacción, se logró obtener la respectiva THQ 89 con rendimientos moderados tanto al emplear radiación de microondas y calentamiento convencional, 30 % y 42 % respectivamente, sin motivar un estudio más profundo con este catalizador del tipo ácido de Lewis (Exp. 3 y 4, Tabla 5). Finalmente, se evaluó el dieterato trifluoruro de boro (BF₃·OEt₂) como catalizador, en primer lugar, a una temperatura de 80 °C por 4 horas en calentamiento convencional fue posible aislar el producto esperado con un rendimiento del 70 % (Exp. 5 Tabla 5), indicando que posiblemente el calentamiento asistido por microondas resultaba menos eficiente. Esta hipótesis fue comprobada al efectuar esta reacción bajo condiciones de microondas a 120 °C a diferentes

tiempos de reacción, 15 y 30 min, sin embargo, se observó una disminución significativa en los rendimientos en los que se aisló el producto 69, 43 % y 53 % respectivamente (**Exp. 6 y 7, Tabla 5**). Con el fin de comprobar la robustez de las mejores condiciones de reacción desarrolladas, se procedió a utilizar como sustrato el aceite de clavo transformado y enriquecido con **80** para la preparar la correspondiente tetrahidroquinolina **89**. Tras evaluar la reacción a 80 °C por 4 horas se logró obtener el producto esperado con un rendimiento del 65 %, demostrando que este recurso renovable puede ser empleado como bloque de construcción en la síntesis de compuestos tetrahidroquinolínicos actuando como dienófilo de la reacción Povarov (**Exp. 8, Tabla 5**). Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se procedió a evaluar la reactividad de una serie de anilinas **87a-d** y benzaldehídos sustituidos **88a-c** para la preparación de una nueva librería de 2,4-difeniltetrahidroquinolinas **89a-f** (**Tabla 6**).



Tabla 6.Estructura de las tetrahidroquinolinas sintetizadas.

Nota: Condiciones de reacción: anilina 2.80 mmol, benzaldehído 2.80 mmol, metil-isoeugenol 2.80 mmol, BF_3 ·OEt₂ 2.80 mmol, acetonitrilo 3 mL. El producto se purificó por cromatografía en columna. Elaboración propia

Examinando el posible mecanismo de reacción, esté se basa en un proceso de cicloadición [4+2] con demanda inversa de electrones (Xu et al., 2010), por lo que esta reacción se ve favorecida por el uso de dienófilos con grupos donadores de electrones y por dienos con grupos aceptores bajo un sistema catalítico adecuado. Así, la naturaleza de los sustratos empleados en este proyecto cumple con este principio, ya que el dienófilo recibe densidad electrónica a través del anillo aromático (con grupos donadores como el metoxilo) adyacente al doble enlace olefínico, por lo que los rendimientos obtenidos son buenos, mientras que la inclusión de grupos aceptores en el dieno, al usar anilinas sustituidas con halógenos (Cl, Br) generó eficiencias más altas que los compuestos con grupos donadores y el mismo hidrógeno.

Un posible mecanismo para la reacción Povarov consiste en un proceso concertado de cicloadición, en el cual la imina formada **90** actúa como dieno y el alqueno **91** actúa como dienófilo, dando lugar a un estado de transición cíclico para generar el respectivo producto **93** (**Figura 28**). Esta hipótesis ha sido apoyada por diversos trabajos en los que se concluye que se trata de una cicloadición [4+2] asincrónica del tipo imino Diels-Alder (Xu et al., 2010; Smith et al., 2010). De esto es posible establecer que, dado que el metil-isoeugenol **80** actúa como un dienófilo no polar, el proceso de formación de las tetrahidroquinolinas sintetizadas en esta transformación no es un proceso por pasos sino un proceso concertado. Este hecho podría explicar, al menos de forma teórica, los rendimientos obtenidos; ya que, de haber sido un proceso por pasos, los compuestos con grupos aceptores en la posición C-6 del anillo de tetrahidroquinolina habrían tenido los menores rendimientos.



Figura 28. Mecanismo concertado de la reacción Povarov con dienófilos apolares.

Nota: Elaboración propia

Todos los compuestos se aislaron como sólidos blancos estables con puntos de fusión definidos y con un R_f entre 0.4 y 0.7, determinados con mezclas de disolventes éter de petróleo/ acetato de etilo (1:1). De igual manera, se registraron los espectros infrarrojos de todos los compuestos en los cuales destaca la presencia de la banda de tensión *NH* característica de aminas secundarias en la región de 3380 a 3330 cm⁻¹ (Tabla 7).

Tabla 7.Propiedades físicas y espectroscópicas de las tetrahidroquinolinas 89a-f.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M ^{*+} , m/z)	p.f. (°C)	R f*	Rend, (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)	
							Tensión OH	Tensión NH
89a	$C_{24}H_{25}NO_2$	359.46	359.49	179-181	0.4	45	-	3357
89b	$C_{24}H_{24}FNO_2$	377.45	377.48	161-162	0.5	57	-	3340
89c	C24H23ClFNO2	411.90	411.45	235-236	0.4	81	-	3342
89d	$C_{24}H_{23}BrClNO_2 \\$	472.80	472.38	238-239	0.4	79	-	3342
89e	$C_{25}H_{26}ClNO_3$	423.93	423.50	201-202	0.5	70	-	3332
89f	$C_{24}H_{21}F_2NO_2 \\$	431.42	431.47	237-238	0.7	76	3517	3377

Nota: *determinados en mezclas EP - AcOEt 5:1. Elaboración propia

La masa de los compuestos obtenidos fue confirmada a través de espectrometría de masas-MALDI, encontrándose los respectivos iones moleculares y algunos fragmentos comunes. A modo de ejemplo, la **Figura 29** muestra el espectro de masas seleccionado para el compuesto 2-(4clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e** en el cual se observa el pico correspondiente al ion molecular con m/z 423.50. También se observa un pico con m/z 425.49 que corresponde al ion molecular que contiene el isótopo ³⁷Cl. El pico base corresponde a M-1 que implica la pérdida de un hidrógeno por parte del ion molecular. El pico M-2 corresponde a la pérdida de una molécula de hidrógeno y, finalmente, el pico en m/z 388.56 corresponde a la pérdida de HCl.

Figura 29. Espectro de masas de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e**.



Nota: Elaboración propia

La confirmación de la estructura de las tetrahidroquinolinas **89a-f** se realizó a través de técnicas espectroscópicas convencionales (IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN). La **Figura 30** muestra el espectro infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e** en el cual se observan las bandas características de los grupos funcionales presentes en la molécula. La banda más significativa es la banda de tensión *NH* en 3332 cm⁻¹ que corresponde con una típica amina secundaria, en este caso cíclica, por lo que la señal no es tan intensa como en aminas 2 acíclicas. También es posible observar las bandas en 2959 y 2826 cm⁻¹ que corresponden a los grupos *OCH*³ y *CH*_{alifático} respectivamente. por su parte, en la región entre 1300 a 800 cm⁻¹ se observan las bandas de estiramiento de los enlaces *C-O* en 1259 cm⁻¹ y *C-N* en 1023 cm⁻¹, las cuales son más intensas que las bandas *C-C* debido a la polaridad del enlace (**Figura 30**).

Figura 30. Espectro infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e**.



Nota: Elaboración propia

Para completar la elucidación estructural de las tetrahidroquinolinas **89a-f**, se realizó el análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (¹H RMN, ¹³C RMN). En el espectro de ¹H RMN de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e** se aprecian las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula (**Figura 31**).

Figura 31. Espectro ¹*H*-*RMN* de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e**.



Nota: Elaboración propia

La elucidación estructural comienza desde campos altos a campos bajos, para lo cual se realizó una ampliación de la zona alifática (campos altos) del espectro de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e** (**Figura 32**). La señal ubicada a campo más alto del espectro en 0.59 ppm corresponde a los protones del grupo metilo en C-3, la cual se desdobla como un doblete con J = 6.5 Hz debido a la interacción con el protón *3-H*, la cual se ubica a 2.16 ppm y resulta ser la señal más desdoblada por la interacción con tres grupos diferentes de protones (*4-H*, *2-H*, *CH*₃). Por su parte, la señal a 3.61 ppm corresponde a los protones del grupo metoxilo en C-6, debido a que el carácter donante del átomo de nitrógeno en posición – *para* aumenta la densidad de carga sobre el átomo C-6, con lo cual la señal se desplaza hacia campos más altos. La señal en 3.73 ppm corresponde al protón *2-H*, desdoblado por la interacción con el protón *3-H*. Las señales en 3.85 y 3.90 ppm corresponden a los protones de los grupos metoxilos en el anillo aromático en la posición C-4.

Finalmente, la señal en 4.07 ppm corresponde al protón *4-H* ya que la cercanía de los dos grupos aromáticos genera una mayor desprotección en comparación con el protón *2-H*. El análisis de esta región del espectro muestra que el patrón de señales obtenido coincide con el esperado para la estructura propuesta y el mismo resultado se obtuvo con todas la tetrahidroquinolinas sintetizadas (**Figura 32**).

Figura 32. Asignación de protones no aromáticos de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e**.



Nota: Elaboración propia

La **Figura 33** muestra una ampliación de la región aromática del espectro ¹H-RMN de la 2-(4clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e**. La señal a campos más altos se encuentra a 6.23 ppm (J = 2.9, 1.1 Hz) y corresponde al protón 5-*H* del anillo de tetrahidroquinolina ya que la acción donante del nitrógeno y el metoxilo aumentan más la densidad electrónica sobre este anillo en comparación con los metoxilos en el anillo en C-4. De acuerdo con las constantes de acoplamiento se encuentra que la señal a 7.64 ppm (J = 8.6, 2.9, 0.8Hz) corresponde al protón 7-*H* desdoblado por la interacción con los protones 5-*H* y 8-*H*, mientras que la señal en forma de doblete en 6.52 ppm (J = 8.6 Hz) corresponde al protón 8-*H* ya que presenta una constante de acoplamiento igual a la del protón 7-*H*. Finalmente, al realizar el mismo análisis comparativo de las constantes se pudo establecer que la señal en forma de doblete en 6.69 ppm (J = 1.9) corresponde al protón 2b-H ya que la magnitud de la constante de acoplamiento (< 2 Hz) corresponde a la interacción de protones en posición –*meta*. La señal en 6.80 ppm (J = 8.1, 1.9 Hz) corresponde al protón 6b-H y la señal en 6.84 ppm (J = 8.1 Hz) corresponde al protón 5b-H (**Figura 33**).

Figura 33. Asignación de protones aromáticos de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e**.



Nota: Elaboración propia

Para completar la elucidación estructural de las THQs **89a-f**, se realizó el análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear ¹³C RMN y DEPT-135 (**Figura 34**). En el espectro ¹³C RMN de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e** se aprecian las señales correspondientes a los diversos tipos de carbonos

de la molécula. Según la fórmula molecular $C_{25}H_{26}CINO_2$, en el espectro se esperarían 25 señales distintas. No obstante, existen dos pares de carbonos equivalentes en el anillo aromático en C-2, por lo tanto, el número de señales disminuye a 23, lo cual coincide con lo observado en el espectro. Entre 110 y 160 ppm se pueden observan 16 señales que corresponden a los carbonos aromáticos de la molécula (**Figura 34**).

Al comparar el espectro ¹³C-RMN con el espectro DEPT-135 se concluye que las señales en 152.2, 149.1, 147.7, 141.3, 139.0, 136.7, 133.4 y 126.9 ppm corresponden a las señales de los ocho carbonos cuaternarios que tiene la molécula, mientras que las señales en 129.2 y 128.7 ppm corresponden a los dos carbonos equivalentes ya que tienen el doble de intensidad que las demás señales. La señal en 63.6 ppm corresponde al carbono C-2 debido a que el nitrógeno adyacente desplaza la señal a campos más bajos. Las señales en 55.9, 55.8 y 55.7 ppm corresponden a los tres carbonos de los grupos metoxilo. Las señales en 52, 4 y 41.8 ppm corresponden a los carbonos C-3 y C-4 y, finalmente, la señal en 16.4 ppm corresponde a la señal del carbono del grupo metilo (**Figura 34**).

Figura 34. Espectros ¹³C-RMN de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e**.



Nota: Elaboración propia

Si bien, la preparación de derivados tetrahidroquinolínicos **89a-f** es un tema de gran importancia, las moléculas objetivo para este proyecto de investigación resultan ser las respectivas quinolinas, los compuestos completamente oxidados. Para ello, se procedió a realizar un estudio

donde se evaluó la eficiencia de algunos sistemas y/o agentes oxidantes reconocidos en la oxidación de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e** como sustrato modelo con el fin de transformar las respectivas THQs **89a-f** en sus derivados oxidados, las quinolinas (Qs) **94a-f** (**Tabla 8**).

Tabla 8. Estandarización de condiciones de reacción para la oxidación de THQs.^a



Exp.	Oxidante	Disolvente	Calentamiento	T (°C)	Tiempo (h/min)	Rto (%) ^b
1	DDQ	CHCl ₃	Convencional	60	2 h	$N.R^d$
2	DDQ	CHCl ₃	$\mathbf{M}\mathbf{W}^{c}$	100	30 min	$N.R^d$
3	$K_2S_2O_8$	CH ₃ CN	Convencional	80	24 h	37
4	$K_2S_2O_8$	CH ₃ CN	$\mathbf{M}\mathbf{W}^{c}$	130	30 min	20
5	I_2	DMSO	Convencional	120	3 h	76
6	I ₂	DMSO	$\mathbf{M}\mathbf{W}^{c}$	150	30 min	87

Nota: ^a *Condiciones generales de reacción*: 0.3 mmol de **81e**, disolvente (3 mL), calentamiento, temperatura, tiempo. ^b Rendimientos reportados después de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice. ^c Reacción asistida con radiación de microondas. ^d N.R. No hubo reacción. Elaboración propia

Uno de los agentes oxidantes con mayor reconocimiento es la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4benzoquinona (DDQ) que se ha empleado anteriormente en la aromatización y oxidación de tetrahidroquinolinas (Stevenson et al., 2008; Rano et al., 2009; Alonso et al., 2018). En una primera
aproximación se implementó uno de los protocolos más reportados en la literatura, utilizando cloroformo como disolvente bajo condiciones de reacción suaves de temperatura, así se utilizó DDQ (100 mol %) a una temperatura de 60 °C donde después de un periodo de 2 horas no se observó la formación del producto deseado 94e (Exp. 1, Tabla 8). Desafortunadamente, un cambio en las condiciones de reacción, al asistir el proceso con radicación de microondas por un periodo de tiempo de 30 min a 100 °C tampoco condujo a la formación del producto oxidado (Exp. 2, Tabla 8). A continuación, se procedió a estudiar otro agente oxidante reconocido como el persulfato de potasio (K₂S₂O₈), empleado con éxito en varias transformaciones similares (Guoliang et al., 2016; Santosh et al., 2017). Al llevar a cabo la reacción con este agente bajo calentamiento convencional por un periodo de 24 horas a 80 °C se logró obtener la quinolina de interés 94e con un 37 % de rendimiento, mientras que, al escalar esta reacción en el reactor de microondas por un periodo de 30 min y a una temperatura 130°C, tan solo fue posible obtener la quinolina 94e con un 20 % de rendimiento (Exp. 3-4, Tabla 8). Finalmente, se evaluó otro sistema comúnmente usado en la oxidación de compuestos N-heterocíclos, el sistema conformado por el yodo molecular (I₂) y el dimetilsulfóxido (Stavber et al., 2008; Gao et al., 2013; Wang et al., 2016). Bajo estas condiciones empleando calentamiento convencional se aisló el derivado de interés 94e con un rendimiento del 76 % tras calentar a 120 °C por 3 horas (Exp. 5, Tabla 4), mientras que al escalar este proceso en el reactor de microondas se alcanzaron rendimientos muy buenos al obtener la respectiva quinolina 94e con un rendimiento del 87 % en tan solo 30 min cuando el sistema se calentó a 150 °C (Exp. 6, Tabla 8).

Cabe resaltar que además de ser un buen agente oxidante, el yodo molecular también posee características como ácido de Lewis que podrían promover la formación de la correspondiente tetrahidroquinolina **94e** a través de la reacción Povarov (Xiang-Shan et al., 2012; Glushkov et al.,

2008). Así, se procedió a evaluar si bajo estas condiciones estos dos procesos: reacción Povarov y la respectiva oxidación, podrían llevarse a cabo en una estrategia Tándem a partir de la *p*-anisidina, el 4-clorobenzaldehido y el metil-isoeugenol como sustratos modelo (**Tabla 9**).





Nota: ^a Condiciones generales: p-anisidina (0.3 mmol), 4-clorobenzaldehído (o.3 mmol), metilisoeugenol (0.3 mmol) DMSO (3 mL), yodo (0.3 mmol), temperatura, tiempo. ^b Rendimientos reportados después de purificación por cromatografía en columna. ^c N.R. No hubo reacción. Elaboración propia

Al realizar los ensayos pertinentes se determinó que al llevar a cabo el proceso asistido por radiación de microondas (**Exp. 1, Tabla 9**), estableciendo 150 °C como temperatura de reacción por un periodo de 30 min, solo se logró aislar el producto deseado **94e** con un rendimiento del 20 %, mientras que al efectuar la reacción bajo calentamiento convencional a 100 °C por un periodo de 12 horas no se logró obtener el producto deseado (**Exp. 2, Tabla 9**).

Una vez establecido el protocolo de síntesis (**Exp. 6, Tabla 8**) se procedió a preparar los diferentes ligados quinolínicos de interés mediante la oxidación de las tetrahidroquinolinas obtenidas. Con base en las propiedades fotofísicas deseadas para estos ligandos quinolínicos, se

prepararon compuestos que tuvieran en su estructura sustituyentes que ayudaran a desplazar la emisión de los respectivos complejos hacia el color rojo. Los derivados quinolínicos obtenidos en esta etapa se muestran en la **Tabla 10**.

La oxidación de los cicloaductos obtenidos a través de la reacción Povarov fue un proceso exitoso y permitió obtener nuevas 2,4-diarilquinolinas con rendimientos superiores al 80 %. El cambio en la naturaleza de los grupos sustituyentes sobre los grupos aromáticos no tuvo influencia significativa sobre la eficiencia, ya que tanto los compuestos con grupos aceptores como en **94b**, **94c**, **94d** y **94f** o donadores en **94e** se obtuvieron en rendimientos similares. Una leve disminución del rendimiento se observó para el compuesto **94f**, que puede estar relacionado con la presencia del grupo –OH. No obstante, se demostró que el protocolo implementado tolera distintos sustituyentes sobre los anillos aromáticos con lo cual se abre la puerta a la implementación de nuevas y mejores metodologías en este campo.

Tabla 10.Estructura de las quinolinas 94a-f sintetizadas mediante la oxidación de lasrespectivas THQs 89a-f.^a



Nota: ^aCondiciones de reacción: THQ (1.40 mmol), I₂ (1.40 mmol) DMSO (3 mL). La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 minutos usando energía de microondas. Elaboración propia

Por otro lado, aunque no se realizaron estudios que permitieran establecer el mecanismo de reacción para la oxidación promovida por el sistema I₂/DMSO, es posible discutir alguna aproximación con base en algunos antecedentes. Previamente, Gao y colaboradores reportaron la aromatización de oxazolinas con I₂ usando DMSO como disolvente, donde se plantea que el yodo sustrae el hidrógeno del grupo NH en la oxazolina, lo cual induce la salida de HI generándose el correspondiente oxazol (Ishihara et al., 2006; Gao et al., 2013; Wang et al., 2016). A partir de estos estudios se podría proponer un mecanismo para la oxidación de las 3-metil-2,4-difenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas preparadas. En primer lugar, el yodo sustrae el átomo de hidrógeno de la amina secundaria generando el intermediario **95**. A continuación se induce la salida de una molécula de HI para dar lugar a la formación de un nuevo intermediario **96**, el cual sufre una nueva adición de yodo similar a lo que sucede con la formación de las α -yodocetonas (Wang et al., 2016) para generar un tercer intermediario **97**. Finalmente, otra salida de HI genera el compuesto aromatizado **98**. En este caso, el DMSO oxida el HI para generar I₂ nuevamente (**Figura 35**).



Figura 35. Mecanismo propuesto para la oxidación de THQs con yodo.

Nota: Elaboración propia

Una vez sintetizados los compuestos deseados **94a-f** se realizó la caracterización y determinación de sus propiedades físicas. **La Tabla 11** resume las propiedades físicas de las quinolinas obtenidas, todos los compuestos se obtuvieron como sólidos blancos con puntos de fusión definidos.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	p.f. (°C)	R f*	Rend, (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)	
							Tensión OH	Tensión C=N
94a	$C_{24}H_{21}NO_2$	355.43	355.56	159-160	0.3	85	-	1603
94b	$C_{24}H_{20}FNO_2 \\$	373.42	373.59	174-175	0.4	89	-	1622
94c	C24H19ClFNO2	407.86	407.56	162-164	0.4	89	-	1618
94d	$C_{24}H_{19}BrClNO_2$	468.77	468.46	152-153	0.4	87	-	1599
94e	$C_{25}H_{22}ClNO_3$	419.90	419.59	178-179	0.4	89	-	1619
94f	$C_{24}H_{17}F_2NO_2 \\$	427.39	427.59	236-237	0.6	81	3363	1611

Tabla 11. Propiedades físicas y espectroscópicas de las quinolinas 94a-f sintetizadas.

Nota. *determinados en mezclas EP -AcOEt 5:1.

La masa de las quinolinas sintetizadas se confirmó mediante espectrometría de masas. La **Figura 36** muestra el espectro de masas de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metilquinolina **94e**.

En este espectro se observa que el pico base corresponde al ion molecular con m/z = 419.59. También se observa el pico con m/z 421.59 que corresponde a la contribución isotópica del ³⁷Cl.

La **Figura 37** muestra el espectro infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6metoxi-3-metilquinolina **94e** donde se observan las distintas bandas de absorción para este compuesto.

En primer lugar, es importante notar la desaparición de la banda correspondiente a la tensión *NH* alrededor de 3300 cm⁻¹. También se observa la aparición de una banda en 1619 cm⁻¹ que se atribuye a la tensión *C*=*N*, confirmando el éxito de la aromatización del sistema (**Figura 38**).

Figura 36. Espectro de masas de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3metilquinolina **94e**.



Nota. Elaboración propia

Figura 37. *1. Espectro infrarrojo de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3metilquinolina 94e*.



Nota. Elaboración propia

La confirmación de la estructura de los compuestos obtenidos se realizó mediante resonancia magnética ¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135. La **Figura 22** muestra el espectro ¹H-RMN de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metilquinolina **94e**, en el cual se observan las señales de los distintos grupos de protones que tiene la molécula. Empezando desde campos altos, se observa un singlete en 2.18 ppm que corresponde a la señal del grupo metilo en C-3. Se observa también que ha cambiado la multiplicidad y la posición de la señal de los protones del anillo piridínico de la tetrahidroquinolina producto de la aromatización.

Figura 38. Espectro ¹*H*-*RMN* de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3metilquinolina **94e.**



Nota. Elaboración propia

A campos más bajos, las señales en 3.75, 3.91 y 4.02 ppm corresponden a los grupos metoxilo que no sufren ninguna alteración importante. Por su parte, en la región aromática se observa un doblete en 8.05 ppm (J = 9.1 Hz) que corresponde al protón 8-H, ya que es el protón más desprotegido de la molécula. Los datos suministrados por el espectro COSY revelan que la señal en 7.33 ppm (J = 9.1, 2.8 Hz) corresponde al protón 7-H; además la multiplicidad y las constantes de acoplamiento corroboran este hecho. La señal en 6.74 ppm (J = 2.8 Hz) corresponde al protón 5-H ya que presenta una constante de acoplamiento igual a la del protón 7-H con el cual está acoplando, tal y como se espera dada la estructura de la molécula. Analizando el mismo patrón se señales y tomando como referencia las constantes de acoplamiento, es posible asignar las señales en 7.07 ppm (J = 8.1 Hz), 6.88 ppm (J = 8.1, 1.9 Hz) y 6.83 ppm (J = 1.9 Hz) a los protones 5*a*-*H*, 6*a*-*H* y 2*a*-*H*, respectivamente. Finalmente, las señales en 7.57 ppm y 7.47 ppm corresponden a los protones equivalentes β y α , respectivamente, debido a los efectos de resonancia donde los protones α están más protegidos que nos protones β (**Figura 38**).

Para completar la caracterización se analizaron los espectros ¹³C- RMN y DEPT-135 mostrados en la **Figura 39**. Las señales ubicadas en 157.7, 157.0, 149.1, 148.5, 146.6, 142.4, 140.0, 134.0, 130.2, 128.3, 127.0 ppm en el espectro ¹³C-RMN desaparecen en el espectro DEPT-135, con lo cual se concluye que estas corresponden a los 11 carbonos cuaternarios de la molécula. Las señales en 130.9, 130.5, 128.4, 121.6, 121.0, 112.3, 111.4, 104.0 ppm corresponden a los carbonos *CH*_{Aromático}, de las cuales, las señales en 130.5 y 128.4 corresponden a las dos señales de los carbonos equivalentes de la molécula. En total, se observan 23 señales que corresponden con lo esperado debido a la estructura (**Figura 39**).

Figura 39. Espectro ¹³C-RMN y DEPT-135 de la 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6metoxi-3-metilquinolina **94e.**



Nota. Elaboración propia

4.3 Síntesis de las 3-meil-1-fenilisoquinolinas a partir del metil-eugenol

Históricamente, las 3-metil-3,4-dihidroisoquinolinas han sido moléculas de gran importancia en química orgánica debido a sus múltiples aplicaciones biológicas, las cuales han sido ampliamente documentadas en la literatura química (Bentley, 1992). Sin embargo, más allá de las aplicaciones medicinales, este tipo de compuestos podrían tener utilidad como precursores de compuestos útiles en la ciencia de materiales, como las isoquinolinas, ya que estas exhiben muy buenas propiedades foto luminiscentes (Lee et al. 2017; Ning et al., 2018). Con este último enfoque en mente, se planteó la preparación de sistemas similares con mayor conjugación que pudieran ser usados en la construcción de sistemas más complejos y con mejores propiedades fotofísicas. Para aumentar la conjugación del sistema se consideraron dos opciones: aromatizar el núcleo de 3,4dihidroisoquinolina e incluir grupos aromáticos en la posición C-1. La inclusión de un grupo fenilo en la posición antes mencionada resultaría clave porque es en este fragmento donde se podría realizar la ciclometalación con metales de transición (Ning et al., 2018).

La forma tradicional para acceder a derivados isoquinolínicos es la reacción de Bischler-Napieralski (Bentley, 1992; Awuah et al., 2010), sin embargo, para los propósitos de esta investigación, era necesario explorar otras alternativas de síntesis. Teniendo en cuenta las características estructurales y electrónicas de los precursores del tipo fenilpropenoides, estos se constituyen como sustratos óptimos para diseñar una ruta más atractiva y así acceder a los productos deseados era a través de una modificación a la reacción de Ritter, haciendo uso de un nitrilo aromático como fuente del grupo fenilo (Mikhailovskii et al. 2012).

Seleccionando el metil-eugenol **79** y el benzonitrilo **99** como sustratos modelo se inició el estudio de la reacción de Ritter modificada para la obtención de la 3,4-dihidroisoquinolina **100a** evaluando diferentes ácidos tipo Brønsted (**Tabla 12**).

Tabla 12.Estandarización de condiciones para la síntesis de la 3,4-dihidroisoquinolina 100amediante el estudio de la reacción de Ritter entre el metil eugenol 79 y el benzonitrilo 99.ª

H ₃ CO OCH ₃ 79	+ CN + 99	H [†] CH ₂ CI ₂ 1) 0 °C 2) 25 °C	H ₃ CO H ₃ CO N 100a
Exp.	Ácido	t (horas)	Rto, (%) ^b
1	TfOH	12	N.R. ^c
2	TfOH	1	N.R.
3	HSO ₃ Cl	1	N.R.
4	4 HCl		N.R.
5 H ₂ SO ₄		1	37
6	CH ₃ COOH	1	N.R.
7	CF ₃ COOH	1	N.R.
8	<i>p</i> -TsOH	1	N.R.
9	H_2SO_4	12	35
10	H_2SO_4	1	77 ^d
11	H_2SO_4	1	30 ^e
12	H ₂ SO ₄ /SiO ₂	1	N.R.

Nota. ^a *Condiciones generales*: 1.0 mmol de metil-eugenol **79**, 1.2 mmol de benzonitrilo **99**, 0.7 mL de ácido y 5 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó por 1 hora. ^b El rendimiento después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice. ^c N.R: No hubo reacción. ^d La reacción se llevó sin disolvente. ^e La reacción se llevó a cabo a 60 °C. Elaboración propia

Esta etapa se inició evaluando una serie de ácidos de distinta naturaleza para determinar cuál de ellos promovía la formación del producto de interés (**Exp. 1-5, Tabla 12**). Ácidos muy fuertes, como el TfOH (pKa: -14.9), HSO₃Cl (pKa: -6.5) y HCl (pKa: -6.2), no generaron los resultados esperados y no se observó la formación del producto de interés, probablemente debido a que el grupo –CN se estaría protonando y su capacidad nucleofílica se anularía por completo (**Exp. 1-4**,

Tabla 12). Por el contrario, el ácido sulfúrico (pKa: -3) si condujo a la formación del producto deseado en un 37 % de rendimiento tras 1 hora de reacción (**Exp. 5, Tabla 12**). Por otro lado, al evaluar ácidos orgánicos más débiles como el CH₃COOH (pKa: 4.8), CF₃COOH (pKa: 0.26) y el *p*-TsOH (pKa: -1.38) tampoco se obtuvieron resultados positivos debido a que posiblemente en este caso no promovieron la formación del carbocatión respectivo carbocatión a partir del metil-eugenol **77** (**Exp. 6-8, Tabla 12**). Así, el interés se centró en explorar la reactividad del H₂SO₄ como catalizador al corroborar que este induce la formación del respectivo carbocatión a partir del metil-eugenol **79** sin afectar la nucleofilia del benzonitrilo **99**, generando el producto de interés.

Otras variables fueron consideradas en este estudio: como el aumento del tiempo de reacción a 12 horas, pero se encontró que no representa un efecto positivo y por el contrario disminuye la eficiencia de la reacción (**Exp. 9, Tabla 12**). Eliminar el solvente del sistema si resulto favorecer el trascurso de la reacción, debido a que la solubilidad del ácido en el medio de reacción (CH₂Cl₂) resulta limitada y el catalizador pierde parte de su capacidad para inducir la formación del producto deseado, y al realizar la reacción en ausencia del disolvente se observó un aumento en el rendimiento de la reacción al 77 % tras 1 hora (**Exp. 10, Tabla 12**). Finalmente, incrementar la temperatura de reacción a 60 °C no contribuyo a la eficiencia del proceso y la búsqueda de un sistema catalítico heterogéneo como el ácido sulfúrico soportado en sílice (H₂SO₄/SiO₂) que permitiera la recuperación y reutilización del catalizador no genero resultados positivos (**Exp. 11**

y 12, Tabla 12).

El mecanismo propuesto para la formación del producto de interés involucra un papel fundamental del ácido sulfúrico, cuyo rol es protonar el doble enlace carbono-carbono del alquileugenol **101** e inducir la formación del carbocatión **102**, de manera que el grupo nitrilo de **103** pueda realizar un ataque nucleofílico, sin que su naturaleza nucleofílica se vea afectada por las condiciones de la reacción. Una vez que se da la adición nucleofílica del grupo nitrilo al carbocatión **102** se forma el intermediario **104**, el cual se puede convierte en la especie **105** con un centro electrofílico sobre el átomo de carbono que induce la ciclación a través de sustitución electrofílica aromática intramolecular que se ve favorecida por los sustituyentes donadores sobre el anillo aromático para generar **106** y tras un reordenamiento finalmente se origina el producto **107** (**Figura 40**).

Figura 40. *Mecanismo propuesto para la formación de 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la reacción de Ritter.*



Nota. Elaboración propia

Este proceso se puede clasificar como una modificación a la reacción de Ritter en el cual la molécula tiene un nucleófilo y un electrófilo (Jiang et al., 2014).

Una vez establecida las condiciones de reacción optimas se procedió a obtener las 3-metil-3,4dihidroisoquinolinas deseadas a partir del metil-eugenol **79**, el eugenol **78**, y benzonitrilo **99** (Tabla 13).

Tabla 13. Serie de 3,4-dihidroisoquinolinas sintetizadas a través de la reacción de Ritter.^a



Nota. ^a Condiciones de reacción. Una mezcla 3.50 mmol de metil eugenol (eugenol) y 3.50 mmol benzonitrilo se adicionaron gota a gota sobre 2.0 mL de H₂SO₄. Una vez terminada la adición de los reactivos el sistema se aisló a temperatura ambiente y con agitación constante por 1 hora. Elaboración propia

Un aspecto importante para resaltar son los bajos rendimientos en los que se obtuvieron los compuestos **100a-b**, los cuales se pueden explicar teniendo en cuenta las características electrónicas del respectivo carbocatión que se forma durante el proceso.

La protonación del doble enlace carbono-carbono del metil-eugenol **79** conduce a la formación de una especie catiónica de baja estabilidad (carbocatión 2°) **108**, el cual tiene un tiempo de vida corto y es la especie requerida en este proceso, por lo que se dificulta la reacción (**Figura 41**). Esta especie sin embargo tiende a transponerse al correspondiente carbocatión bencílico **109** el cual es mucho más estable y que una vez formado no conlleva a la formación del producto de interés pues

su estabilización involucra la nube electrónica del anillo aromático, siendo un intermediario no adecuado para la reacción de Ritter (**Figura 41**).





Nota. Elaboración propia

Los rendimientos obtenidos para los productos sintetizados sugieren que el metil-eugenol **79** es dos veces más reactivo que el eugenol **78** en la reacción de Ritter. Esto se podría explicar a partir de la interacción del eugenol **78** con los subproductos generados durante la protonación inicial (**Figura 42**).

Figura 42. *Posibles reacciones secundarias que pueden explicar el bajo rendimiento obtenido con el eugenol* **78**.



Nota. Elaboración propia

Una vez obtenidos los compuestos deseados se procedió a determinar sus propiedades físicas y realizar la caracterización de estos. Los compuestos se obtuvieron como sólidos amarillos estables con puntos de fusión entre 82-87 °C. **La Tabla 14** resume algunas de las propiedades físicas y espectroscópicas más importantes.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	p.f. (°C)	R f*	Rend, (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)	
							Tensión OH	Tensión C=N
100a	$C_{18}H_{19}NO_2$	281.35	281.56	82-83	0.2	77	-	1601
100b	$C_{17}H_{17}NO_2 \\$	267.32	267.55	85-87	0.2	30	3410	1659

Tabla 14.Propiedades físicas y espectroscópicas de las 3,4-dihidroisoquinolinassintetizadas.

Nota. *determinados en mezclas EP -AcOEt 1:1. Elaboración propia

La masa de los compuestos se confirmó por espectrometría de masas. La **Figura 43** muestra el espectro de masas de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina **100a**, en el cual se observa que el pico base corresponde al ion molecular con m/z 281.56. También es posible observar un pico en 280.55 que corresponde al fragmento M-1, que representa la pérdida de un protón de la molécula (**Figura 43**).

Figura 43. Espectro de masas de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina 100a.



Nota. Elaboración propia

La caracterización de los compuestos obtenidos se realizó por espectroscopia infrarroja, ¹H RMN, ¹³C RMN y DEPT-135. La **Figura 25** presenta el espectro infrarrojo de la 6,7-dimetoxi-3metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina **100a**, en el cual se observan las diferentes bandas de absorción de los diferentes grupos funcionales presentes en la molécula. Entre 2950 y 2830 cm⁻¹ se ubican las bandas correspondientes a las diferentes tensiones de los grupos CH aromaticos, CH₂ y CH₃, los cuales no son muy intensos debido a la rigidez del anillo. Finalmente, hacia 1601 cm⁻¹ se encuentra la banda que corresponde a la tensión del doble enlace C=N, de intensidad moderada debido a que resulta ser un enlace C=N endocíclico (**Figura 44**).

Figura 44. Espectro infrarrojo de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina 100a.



Nota. Elaboración propia

Con el fin de confirmar la estructura de los compuestos se adquirieron los espectros de resonancia magnética de protones y carbono. La **Figura 45** muestra el espectro ¹H-RMN de la 6,7dimetoxi-3-meti-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina **100a**, en el cual se aprecian las diferentes señales de los protones aromáticos y alifáticos que tiene la molécula. Iniciando desde campos altos, se observa un doblete en 1.46 ppm (J = 6.76 Hz) que integra para tres protones. Esta señal corresponde al grupo metilo en C-3 y aparece como doblete debido a la interacción con el protón en C-3. Las señales en 2.56 ppm (J = 15.5, 12.3 Hz) y 2.75 ppm (J = 15.5, 5.1 Hz) corresponden a los protones en C-4 los cuales no son equivalentes y se presentan como dos señales diferentes. En 3.71 ppm se ubica un multiplete que integra para cuatro protones que corresponde a una superposición de las señales de uno de los grupos metoxilo y al segundo protón C-3, mientras que en 3.94 ppm se encuentra otro singulete que corresponde a la señal del segundo grupo metoxilo de la molécula (**Figura 45**).



Figura 45. *Espectro*¹*H*-*RMN de la* 6,7-*dimetoxi*-3-*metil*-1-*fenil*-3,4-*dihidroisoquinolina* **100a**.

Nota. Elaboración propia

En la región entre 6-8 ppm del espectro se observan tres grupos de señales que corresponden a los siete protones aromáticos del compuesto. La señal en 6.77 ppm en forma de singulete corresponde a los protones C-5 y C-8 del núcleo isoquinolínico, los cuales aparecen en una única señal debido a la simetría. Finalmente, las señales ubicadas en 7.42 ppm y 7.59 ppm (J = 6.5, 2.9Hz) corresponden a los cinco protones del anillo en la posición C-2. De esta forma, el número de protones encontrados en el espectro corresponde con la estructura del compuesto en cuestión, así como los demás grupos de señales más relevantes. Esto, junto con los datos espectroscópicos y espectrométricos, permiten concluir que los compuestos fueron sintetizados y caracterizados con éxito.

Con el fin de completar la caracterización se adquirieron también los espectros ¹³C-RMN y DEPT-135. En la **Figura 46** se muestra el espectro de la 6,7-dimetoxi-3-meti-1-fenil-3,4dihidroisoquinolina **100a**, en el cual se observan las señales de los distintos carbonos de la molécula. Las señales en 165.8, 150.9, 147.0, 139.2, 132.3, 121.4 ppm corresponden a los seis carbonos cuaternarios mientras que las señales en 129.6, 129.0, 128.2, 111.9 y 110.5 corresponden a los carbonos $CH_{Aromático}$.

Las señales en 56.1 y 56.0 corresponden a los dos carbonos de los grupos metoxilo. La señal en 52.3 corresponde a un $CH_{\text{alifático}}$, en este caso al carbono C-3. La señal en 33.2 ppm aparece con fase negativa en el espectro DEPT-135 lo cual indica que se trata de la señal correspondiente al CH_2 en C-4. El número de carbonos y protones detectados en los espectros de resonancia magnética nuclear coinciden con la fórmula molecular del compuesto, C₁₈H₁₉NO₂ (**Figura 46**).

Figura 46. Espectro ¹³C-RMN y DEPT-135 de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4dihidroisoquinolina **100a**.



Nota. Elaboración propia

Una vez obtenidas las 3,4-dihidroisoquinolinas **100a-100b** de interés se procedió a realizar su respectiva oxidación para acceder al correspondiente 1-fenilisoquinolínico (**Tabla 15**). En esta

etapa se estudiaron agentes oxidantes previamente usados, tales como el DDQ y el I₂. Sin embargo, estos sistemas no fueron eficientes para aromatizar el núcleo isoquinolínico, obteniendo resultados negativos al utilizar calentamiento convencional y bajo activación con energía de microondas (**Exp. 1-4, Tabla 15**). Con el desarrollo de estos experimentos es posible concluir que el sistema dihidroisoquinolínico **100** tiene un potencial de oxidación más bajo que la tetrahidroquinolina, por lo tanto, requiere de un agente oxidante más fuerte. A partir de esta conjetura se estudió el comportamiento del permanganato de potasio (KMnO₄), un agente oxidante más fuerte que el yodo, con el cual se logró obtener el producto deseado con un rendimiento aceptable (**Exp. 5, Tabla 15**).

Tabla 15. Agentes oxidantes estudiados para la aromatización de la 3,4-dihidroisoquinolina
 100a en la síntesis de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina 115a.^a

	H ₃ CO H ₃ CO 100a	CH ₃ N Oxidante	, Disolvente	H ₃ CO H ₃ CO 115a		
Exp	Oxidante	Disolvente	T (°C)	Tiempo	Rto (%) ^b	
1	DDQ	CH ₃ Cl	60	5 h	N.R. ^c	
2	DDQ	CH ₃ Cl	100	20 min	N.R. ^d	
3	I_2	DMSO	120	5 h	N.R.	
4	I_2	DMSO	150	20 min	N.R. ^d	
5	KMnO ₄	Acetona	25	5 h	25	
6	KMnO ₄	Acetona	25	24 h	70	

Nota. ^a *Condiciones de reacción:* 0.53 mmol de 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4dihidroisoquinolina **100a**, 0.53 mmol de agente oxidante, disolvente (5 mL). ^b Rendimiento calculado después de la columna cromatográfica sobre gel de sílice. ^c N.R: no hubo reacción. ^d La reacción se llevó a cabo con activación por microondas. Elaboración propia Una vez establecida la metodología de síntesis se procedió a obtener las 3-metil-1-fenilisoquinolinas deseadas a partir de las dihidroisoquinolinas intermediarias. La **Tabla 16** muestra los compuestos obtenidos con sus respectivos rendimientos.





Nota. ^{*a*} *condiciones de reacción*: En un vial limpio y seco 20 mL se agregaron 3.50 mmol de la 3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina **100a-b** y 10 mL de acetona, la mezcla se enfrió a 5 °C en un baño de hielo y enseguida se adicionaron 7.0 mmol de permanganato de potasio (KMnO₄) en pequeñas porciones y el sistema se aisló en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró por una pre-columna de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. Elaboración propia

Una vez obtenidas las 1-fenilisoquinolinas deseadas se procedió a su caracterización y determinación de algunas propiedades físicas importantes. La **Tabla 17** muestra las propiedades físicas y espectroscópicas de los compuestos sintetizados, los cuales se obtuvieron como sólidos cristalinos de color amarillo con puntos de fusión definido.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	p.f. (°C)	R _f *	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)	
							Tensión OH	Tensión C=N
<u>115a</u>	$C_{18}H_{17}NO_2$	279.33	279.56	97-98	0.3	70	-	1626
<u>115b</u>	$C_{17}H_{15}NO_2 \\$	265.31	265.54	104-105	0.3	47	3523	1620

Tabla 17.Propiedades físicas y espectroscópicas de las 1-fenilisoquinolinas 115a-bsintetizadas

Nota. *determinados en mezclas EP -AcOEt 1:1. Elaboración propia

La masa exacta de los compuestos obtenidos se determinó por espectrometría de masas. La **Figura 47** muestra el espectro de masas de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina **115a**, en el cual se observa que la especie más estable es el ion molecular con m/z 279.5, la cual corresponde con la masa del compuesto **115a**. El compuesto no presenta ninguna fragmentación importante, salvo la pérdida de un hidrógeno, pero la señal se presenta con intensidad muy baja (**Figura 47**).

Figura 47. Espectro de masas de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina 115a.



Nota. Elaboración propia

La caracterización de los compuestos se realizó por espectroscopia infrarroja, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y DEPT-135. En la **Figura 48** se muestra el espectro infrarrojo de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina **115a**, en el cual se observan las distintas bandas de absorción de los grupos funcionales presentes. En 2920 cm⁻¹ se observa la banda correspondiente al grupo CH_3 y en 1626 cm⁻¹ se encuentra la banda del doble enlace carbono-nitrógeno C=N la cual tiene baja intensidad debido a la rigidez del anillo isoquinolínico. Finalmente, en 1601, 1573, 1518 y 1420 cm⁻¹ están las bandas que corresponden a los núcleos aromáticos, características de estos compuestos heterocíclicos (**Figura 48**).





Nota. Elaboración propia

Por otro lado, la Figura 49 muestra el espectro de protones de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1fenilisoquinolina 115a, en el cual se observa el patrón de señales característico para este compuesto. El primer hecho relevante a discutir es el cambio en la multiplicidad de la señal que corresponde al grupo metilo en 2.70 ppm, que se presenta como un singulete, indicando la ausencia de algún protón en la posición C-3. Por otra parte, las señales de los protones alifáticos en C-4 que aparecían en 2.56 y 2.75 ppm no se encuentran presentes. En lugar de esto, se observa la aparición de un singulete a 7.02 ppm que corresponde a la señal del ahora protón aromático 4-H; esto corrobora el éxito de la aromatización del anillo dihidroisoquinolínico. En 7.28 y 7.33 ppm se ubican dos singuletes que corresponden a los protones 5-H y 8-H del anillo isoquinolínico, los cuales no aparecen desdoblados porque no tienen protones vecinos en posiciones orto o meta. Por otro lado, entre 7.54 - 7.44 ppm se ubica un multiplete que integra para tres protones y que corresponde a los protones 3a-H, 4a-H y 5a-H del anillo bencénico en la posición C-1 de la isoquinolina. Finalmente, en 7.69 ppm se encuentra la señal que corresponde a los protones 2a-H y 6a-H. Con estos cambios en el espectro se puede concluir que se llevó a cabo la aromatización oxidativa de las correspondientes 3,4-dihidroisoquinolinas (Figura 49).



Figura 49. Espectro ¹H-RMN de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina **115a**.

Nota. Elaboración propia

Para completar la caracterización de las isoquinolinas preparadas se adquirieron los espectros ¹³C-RMN y DEPT 135. En la **Figura 50** se muestra el espectro de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina **115a** en el cual se observan las señales de los distintos carbonos de la molécula.



Figura 50. Espectro 13C-RMN de la 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina 115a.

Nota. Elaboración propia

Las señales en 157.9, 152.6, 149.7, 149.3, 140.1, 134.5 y 120.5 ppm desaparecen en el espectro DEPT-135, lo cual indica que se trata de los siete carbonos cuaternarios que tiene la molécula. Por su parte, las señales en 129.6, 128.4, 128.3, 117.0, 105.5 y 104.4 ppm corresponden a las señales de los *CH* aromáticos. La molécula tiene ocho *C-H*, sin embargo, existen dos pares de carbonos equivalentes que corresponden a las señales en 129.6 y 128.4 ppm por lo que el número de señales

se reduce a seis. De igual manera, es posible observar las señales que corresponden a los carbonos de los grupos OCH_3 en 55.9 y 55.8 ppm (**Figura 50**).

Los derivados 2,4-difenilquinolínicos y 1-fenilisoquinolínicos sintetizados resultaron ser compuestos adecuados para usarse como ligandos en la síntesis de complejos de iridio III gracias a su estructura que permite la coordinación con el metal. En la siguiente sección se discute la preparación de complejos ciclometalados de iridio a partir de los sistemas aromáticos obtenidos previamente.

4.4 Síntesis de complejos ciclometalados de iridio (III) con ligandos tipo quinolina e isoquinolina

Teniendo en cuenta las características estructurales de los compuestos usados en la síntesis de complejos organometálicos de iridio se planteó que los derivados *N*-heterociclos obtenidos en este estudio cumplían los requerimientos para ser empleados en la preparación de nuevos sustratos con potenciales aplicaciones en la ciencia de los materiales. Las 2,4-difenilquinolinas y las 1-fenilisoquinolinas presentan un anillo de benceno adyacente al átomo de nitrógeno que les permite coordinar con el centro metálico y formar tanto los dímeros como los complejos ciclometalados. En estos complejos, el ligando coordina con el centro metálico a través del átomo de nitrógeno y a su vez pierde un protón para formar un sistema ciclometalado de cinco miembros que contiene el enlace sigma carbono-metal (**Figura 51**).

Figura 51. Representación del enlace Carbono-Metal y requerimiento estructural de los ligandos para la construcción de complejos $(dpq)_2 Ir(L^X)$.



Nota. Elaboración propia

Estas transformaciones normalmente requieren condiciones de reacción drásticas en las cuales se emplea un solvente polar (normalmente alcohólico) de alto punto de ebullición, como el 2metoxietanol o 2-etoxietanol. Esto se debe principalmente a la baja reactividad del iridio, lo que claramente se ve reflejado en un requerimiento mayor de energía (Nonoyama, 1974).

La preparación de complejos de iridio normalmente se realiza a través de dos etapas: en la primera, una sal de iridio (generalmente $IrCl_3$) reacciona con dos equivalentes del ligando bidentado (C^N) **116** para dar un dímero ciclometalado [(C^N)₂IrCl]₂ **117**. En la segunda etapa, el dímero reacciona con un ligando auxiliar (L^X) **118** en presencia de una base para generar el correspondiente complejo (C^N)₂Ir(L^X) **119** (Seo et al., 2008; Lee et al., 2009) (**Figura 52**).



Figura 52. *Ruta de síntesis de los complejos tipo (dpq)*₂*Ir*(*L*^X)*.*

Nota. Elaboración propia

Estos protocolos de síntesis normalmente involucran condiciones de calentamiento convencional y requieren largos periodos de tiempo de casi 24 horas. Esta desventaja hizo que fuera conveniente el desarrollo de una nueva metodología que disminuyera los tiempos de reacción y mejorara la eficiencia del proceso, lo que dio lugar a la implementación de un nuevo proceso sintético asistido por microondas estandarizado en nuestro laboratorio. En este nuevo protocolo, los dímeros y los complejos fueron obtenidos eficientemente en dos etapas mencionadas anteriormente, con la ventaja de que los tiempos de reacción se reducían considerablemente a minutos (Echeverry et al., 2019).

Para la preparación de los complejos planteados en este proyecto se dos métodos: síntesis con calentamiento convencional y síntesis asistida por microondas (**Tabla 18**).

El estudio de condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de interés se inició seleccionado el ligando **94a**, sustituido con grupos metilo y metoxilo, bajo las condiciones ya reportadas para este proceso: una mezcla de solventes 2-etoxietanol – agua en relación 3:1 como disolvente y IrCl₃·3H₂O como fuente de iridio. Siendo el ligando quinolínico con la estructura más simple, se esperaba que la reacción transcurriera sin ningún inconveniente, pero tras realizar este
proceso empleando energía de microondas y bajo calentamiento convencional, no fue posible aislar el respectivo dímero **120** (**Exp. 1 y 2, Tabla 18**).

Tabla 18. Ligandos y condiciones de reacción estudiadas para la síntesis de los complejos $(dpq)_2 Ir(acac).^a$



Exp	R ₁	\mathbf{R}_2	R 3	R 4	R 5	Rto (%)	Rto (%)
						Etapa 1	Etapa 2
1	Н	Н	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	N.R. ^b	-
2	Н	Н	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	N.R. ^c	-
3	F	Cl	CH_3	OCH ₃	OCH ₃	44 ^b	N.R. ^b
4	OCH ₃	Cl	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	19 ^b	N.R. ^b
5	Н	Н	CH_3	OCH ₃	OCH ₃	50 ^b	N.R. ^c
6	Н	Cl	Н	Н	Н	50 ^b	N.R. ^c
7	F	CF ₃	CH_3	OCH ₃	OH	Desc. ^{b,d}	-
8	F	CF ₃	CH ₃	OCH ₃	OH	N.R. ^c	-
9	F	Cl	CH_3	OCH ₃	OCH ₃	33°	N.R. ^c
10	Br	Cl	CH_3	OCH ₃	OCH ₃	81 ^c	22 ^c
11	F	Н	CH_3	OCH ₃	OCH ₃	37°	19 ^c
12	F	Н	CH ₃	Н	OCH ₃	55°	36 ^e
13	F	OCH ₃	Н	Н	Н	22 ^b	15 ^e
14	CH_3	OCH ₃	Н	Н	Н	58 ^b	17 ^e

Nota. ^a Condiciones de reacción: Etapa 1: 2.5 equivalentes del ligando 94a-f, 1.0 equivalentes de IrCl₃·3H₂O, 3 mL de 2-etoxietanol y 1 mL de agua. *i*) 190 °C, 30 minutos, activación con microondas; *ii*) 120 °C, 24 horas, calentamiento convencional. Etapa 2: 1.0 equivalentes de

109

dímero **120**, 15 equivalentes de Na₂CO₃, 6.0 equivalentes de acetil acetona y 1 mL de 2etoxietanol. *iii*) 130°C, 30 minutos, activación con microondas; *iv*) 120 °C, 12 horas, calentamiento convencional. ^b Los rendimientos se reportan después de la purificación cromatográfica sobre gel de silice. ^b La reacción se llevó a cabo bajo irradiación de microondas. ^c La reacción se llevó a cabo en calentamiento convencional. ^e D: Descomposición. ^d reacción llevada a cabo por radiación de microonda a 150 °C por 30 min. Elaboración propia

Con base en estos resultados se optó por cambiar el ligando quinolínico y evaluar las mismas condiciones de reacción. De esta manera se realizaron los experimentos con distintos ligandos a partir de los cuales se obtuvieron los correspondientes dímeros ciclometalados con rendimientos bajos y/o moderados entre 19-50 % bajo condiciones de microondas ya que bajo calentamiento convencional no se logró aislar el correspondiente intermediario en ningún caso (Exp. 3-6, Tabla 18). Si bien la literatura reporta rendimientos casi cuantitativos para esta etapa con diferentes ligandos, es posible que los bajos rendimientos se deban a una alta solubilidad del dímero en la mezcla de solventes, por lo que su recuperación por filtración no resulta eficiente. Desafortunadamente, al realizar la segunda etapa del proceso, la reacción entre los dímeros preparados con el acetil acetona, ligando auxiliar, en presencia de carbonato de sodio, ninguno de los correspondientes complejos de iridio se logró obtener bajo las condiciones ya establecidas (Exp. 3-6, Tabla 18). Para el siguiente experimento se empleó el ligando 94f que en su estructura posee un grupo -OH libre el cual no formo el producto deseado cuando la reacción fue llevada a cabo bajo calentamiento convencional, mientras que se observó la descomposición del sustrato de partida al efectuar la reacción por microondas (Exp. 7-8, Tabla 18).

Con base en los resultados obtenidos hasta el momento se consideró que la energía de activación de la reacción era alta y por lo tanto se precisaba una mayor temperatura y un tiempo de reacción más prolongado. A partir de esto, se decidió someter uno de los dímero **120c**, preparado por

111

calentamiento convencional en un 33 %, con acetil acetona bajo las mismas condiciones, pero tampoco fue posible aislar el compuesto de interés (**Exp. 9, Tabla 18**).

Continuando con el estudio de otros ligandos quinolínicos, al evaluar el comportamiento del ligando **94d** sustituido con el átomo de bromo en la posición C-6 de la quinolina (**Exp. 10, Tabla 18**) se logró aislar el dímero intermediario en muy buen rendimiento (88%) mientras que el complejo deseado se obtuvo, pero con un rendimiento muy bajo (22 %) bajo condiciones de calentamiento convencional. Un comportamiento similar fue observado para el ligando **94b** sin el átomo de cloro sustituyendo la posición *para* del anillo aromático en la posición C-2 de la quinolina, el cual permitió el aislamiento del compuesto de interés, pero nuevamente con bajo rendimiento bajo condiciones de calentamiento convencional (**Exp. 11, Tabla 18**).

Considerando que existe una influencia entre el tipo de sustituyentes presentes en los ligandos y la reactividad de los dímeros ciclometalados generados, se realizó un experimento con el dímero sin un grupo metoxilo obtenido en un 55 % de rendimiento por calentamiento convencional. Así, empleando radiación de microondas a una temperatura de 150 °C por un periodo de 30 min se logró aislar el complejo de interés en un 36 % de rendimiento, sugiriendo que la inclusión de los grupos metoxilos del anillo aromático en la posición C-4 de la quinolina disminuye la reactividad de estos dímeros (**Exp. 12, Tabla 18**). Finalmente, este hecho se pudo confirmar con la preparación de dos complejos a partir de los ligandos que no presentaban grupos metoxilo en su estructura, aunque se obtuvieron en rendimiento moderados (22-58 %) (**Exp. 13 y 14, Tabla 18**).

Por último, se evaluó la reactividad de los ligandos 3-metil-1-fenilisoquinolínicos **115a-b** y bajo las condiciones establecidas para los ligandos quinolínicos. Sin embargo, en ninguno de los experimentos realizados fue posible acomplejar estos ligandos con el tricloruro de iridio y no se aisló el dímero correspondiente **122a-b** (**Exp. 1-4, Tabla 19**). Probablemente el grupo metilo

ubicado en la posición C-3 del anillo isoquinolínico genera un impedimento para que el ligando coordine con el centro metálico, aunque se requieren más estudios para comprobar esta hipótesis.

También se pudo establecer que la metodología que involucra el uso de energía de microondas provoca la descomposición de los sustratos de partida cuando se intenta preparar el dímero debido a las altas temperaturas usadas.

H ₃ CO RO	H ₃ <u>IrCl₃.3H₂O</u> 2-etoxietanol : agua T	RO N	CH_3 Ir CI Ir $ORH_3C OCH_32$
115a-b			122a-b
Exp		R	Rto (%)
1		CH ₃	$N.R^{b,d}$
2		CH ₃	N.R ^c
3		Н	$\mathbf{N}.\mathbf{R}^{\mathrm{b,d}}$
4		Н	N.R ^c

Tabla 19. Condiciones de reacción estudiadas para la síntesis de [(piq)₂IrCl]₂.^a

Nota. ^{*a*} *Condiciones de reacción:* 2.5 equivalentes del ligando **115a-b**, 1.0 equivalentes de IrCl₃·3H₂O, 3 mL de 2-etoxietanol y 1 mL de agua. ^{*a*} 190 °C, 30 minutos, activación con microondas. ^b 120 °C, 24 horas, calentamiento convencional. ^c Se presentó descomposición. Elaboración propia

En resumen, en esta etapa se prepararon cuatro complejos con ligandos quinolínicos, dos a través de la metodología convencional y dos mediante el protocolo asistido por microondas. Los complejos preparados a partir del metil-eugenol **121a-b** solo pudieron ser sintetizados con la metodología convencional en bajos rendimientos., mientras que los complejos **121c-d** se

obtuvieron mediante síntesis asistida por microondas con el fin de comparar el comportamiento y las propiedades fotofísicas utilizando otros precursores.

La **Tabla 20** muestra las estructuras de los complejos sintetizados con sus respectivos rendimientos.

Tabla 20.Estructura de los complejos sintetizados



Nota. Elaboración propia

En la **Tabla 21** se muestran algunas de las propiedades físicas de los complejos sintetizados. Los datos preliminares indican que los complejos presentan alta estabilidad térmica ya que sus puntos de fusión están por encima de los 300 °C. Sin embargo, se requiere llevar a cabo estudios termogravimétricos con el fin de comprobar la estabilidad de estos compuestos para aplicaciones avanzadas.

Comp.	Formula	PM (g/mol)	EM (M ⁻⁺ , m/z)	p.f. (°C)	\mathbf{R}_{f}^{a}	Rend, ^b (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)	
-	Molecular						Tensión C=O	
121a	$C_{53}H_{43}Br_2Cl_2IrN_2O_6$	1226.85	-	-	0.6	22	1714	
121b	$C_{53}H_{45}F_2IrN_2O_6$	1036.15	-	-	0.6	19	1714	
121c	$C_{49}H_{37}F_2IrN_2O_4$	948.08	-	-	0.6	15	1714	
121d	$C_{51}H_{33}IrN_2O_6$	940.12	-	-	0.6	17	1714	

Tabla 21. Propiedades físicas y espectroscópicas de los complejos obtenidos.

Nota. ^a Se determinó usando CH2Cl2 como fase móvil. ^b Rendimiento global. Elaboración propia

Por otro lado, en el análisis por espectrometría de masas no se logró detectar el pico correspondiente al ion molecular para ninguno de los complejos, no obstante, se detectaron fragmentos que coinciden con las pérdidas esperadas para este tipo de compuestos.

La **Figura 53** muestra el espectro de masas del complejo **121b** (P.M = 1036.15 g/mol), en el cual no se detecta el pico del ion molecular, pero si un pico con m/z 936.17 que corresponde al fragmento M-100. Este fragmento es el resultante de la pérdida del fragmento acetil acetona (P.M= 100.12 g/mol). También se observa otro pico con m/z 934.17 que corresponde a la pérdida de hidrógeno por parte del fragmento que resulta de la eliminación de acetil acetona (**Figura 53**).



Figura 53. Espectro de masas del complejo 121b.

Nota. Elaboración propia

La estructura de los complejos se analizó mediante técnicas espectroscópicas como espectroscopia infrarroja, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. En la **Figura 54** se muestra el espectro infrarrojo del complejo **121b** en el cual se observan las distintas bandas de absorción. En el espectro se observan las bandas correspondientes a los grupos OCH_3 y CH_3 en 2933 y 2834 cm⁻¹, respectivamente. Una banda importante resulta ser la banda intensa entre 1650-1750 cm⁻¹ que corresponde a la tensión C = O característica del ligando auxiliar. En este caso la banda para el carbonilo aparece en 1714 cm⁻¹ y su intensidad se ve disminuida debido a la coordinación con el

metal. También es posible observar la banda de tensión de C = N en 1622 cm⁻¹ de poca intensidad debido a que se encuentra en un anillo rígido (**Figura 54**).





Nota. Elaboración propia

Finalmente, la estructura de los complejos se confirmó mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón y carbono. La **Figura 55** muestra el espectro ¹H-RMN del complejo **121b**. Iniciando desde campos altos, se observa un singulete en 1.47 ppm con una integración de seis protones que corresponde a los dos grupos metilos equivalentes correspondientes al acetil acetonato. En 2.85 ppm se ubica la señal del grupo metilo, desplazada hacia campos bajos debido

a que se encuentra sobre un anillo aromático; la integración es producto de la presencia de dos unidades del ligando en una molécula de complejo. Lo mismo ocurre con las señales en 3.91 y 4.00 ppm que corresponden a los grupos metoxilo de la molécula, mientras que la señal en 4.56 ppm integra para un protón corresponde al C=CH del acetil acetonato (**Figura 55**).

Figura 55. Espectro ¹H-RMN del complejo 121b.



Nota. Elaboración propia

La **Figura 56** muestra una ampliación de la región aromática del espectro de **121b**. Tomando como base la asignación hecha para los ligandos quinolínicos, se conoce que las señales en 6.82 ppm (J = 1.9 Hz), 6.87 ppm (J = 8.1, 1.9 Hz) y 7.06 ppm (J = 8.1 Hz) corresponden a los protones

2a-H, 6a-H y 5a-H, respectivamente. Por su patrón de desdoblamiento, es posible asignar la señal en 7.10 ppm (J = 10.2, 2.8) al protón 7-*H* ya que interactúa con dos protones vecinos, uno en posición *orto* y otro en *meta*. Por su parte, el multiplete entre 7.52 – 7.39 ppm corresponde a los 4 protones aromáticos del anillo en C-2 y posiblemente también al protón *5-H*. Finalmente, la señal en 8.16 ppm corresponde al protón 8-*H* que se desplaza más hacia campos bajos por efecto del halógeno en el anillo (**Figura 56**).

Figura 56. Regio aromática del espectro ¹H-RMN del complejo 121b.



Nota. Elaboración propia

El análisis de la estructura de los complejos se concluyó con el espectro de ¹³C-RMN. La Figura 57 muestra el espectro de carbono del complejo 121b en el cual se observan las señales

características de los carbonos más relevantes. En primer lugar, en 185.1 ppm se ubica la señal correspondiente a los carbonos carbonílicos de la molécula, lo cual indica que no existen diferencias entre estos carbonos y son equivalentes. También se observan las señales que corresponden a los carbonos de los grupos metoxilo con su desplazamiento químico característico en 55.5 y 55.4 ppm. En 27.9 ppm se encuentra la señal del carbono del grupo metilo del acetil acetonato, desplazado hacia campos más bajos y a causa del carbonilo. Finalmente, en 21.1 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono del grupo metilo unido al anillo aromático (**Figura 57**).





Nota. Elaboración propia

Una vez confirmada las estructuras de los complejos esperados, se procedió a realizar estudios de fluorescencia y rendimiento cuántico. La siguiente sección detalla el procedimiento realizado.

4.5. Estudio foto físico de los complejos obtenidos

Los complejos de Ir(III) se postulan como una de las clases más prometedoras de colorantes fosforescentes para la tecnología smOLEDs. Las propiedades fotoquímicas y fotofísicas de estos complejos, tales como una buena estabilidad, alta fotoluminiscencia, rendimiento cuántico, facilidad de ajuste espectral y el estado triplete de vida corta, los convierten en potenciales moléculas para la aplicación de los dispositivos optoelectrónicos (Finkenzeller et al., 2003; Chi et al., 2007).

Una vez preparados los complejos se realizaron los ensayos para calcular los diferentes parámetros: rendimientos cuánticos (Φ), los coeficientes de extinción molar (ϵ) y tiempos de vida media de fluorescencia (τ). La determinación de la longitud de onda de emisión se hizo mediante espectros de fluorescencia. Los espectros UV-Vis y de fluorescencia se midieron en soluciones de concentración conocida (1x10⁻⁵ M) en diclorometano dada la buena solubilidad de estos complejos; adicionalmente, el rendimiento cuántico del estándar ya ha sido reportado en soluciones de diclorometano (Xiaowei et al., 2006), por lo tanto, para los cálculos no se requería la inclusión de parámetros asociados al disolvente.

La determinación del rendimiento cuántico se realizó mediante el método indirecto (Echeverry et al., 2019), usando como estándar el complejo (2-PPy)₂Ir(acac) **123** ya que al ser estructuralmente similar a los compuestos preparados **124** presentan bandas de absorción y emisión cercanas, lo cual es recomendable en este tipo de determinaciones (Fery-Forgues et al., 1999) (**Figura 58**).

Figura 58. *Estructuras del patrón usado para el cálculo del rendimiento cuántico (izquierda)* y complejos obtenidos (derecha).



Nota. Elaboración propia

Los espectros de absorción y emisión de los complejos estudiados se presentan en la **Figura 59**. Se observa que como consecuencia de la coordinación de los ligandos con el átomo de iridio se presentan bandas de absorción intensas con absortividades molares que oscilan entre 4700 y 50200 M⁻¹ cm⁻¹.

Las bandas más intensas que se presentan en la región de 250 a 400 nm son atribuidas a transiciones permitidas centradas en el ligando (${}^{1}\pi$ a π^{*}), generalmente en el anillo quinolínico, mientras que las bandas de más baja energía están asociadas con transiciones de transferencia de carga metal-ligando (${}^{1}TCML$) y transferencia de carga ligando-ligando (${}^{1}TCLL$) (Wilde et al., 1991; Echeverry et al., 2019) (**Figura 59**).



Figura 59. Espectros UV-Vis y fluorescencia de los complejos sintetizados.

Nota. Elaboración propia

El complejo **121e** se usó como compuesto de referencia para así comparar el comportamiento de los complejos **121a-d** mientras que los complejos **121f-g** preparados en nuestro laboratorio,

fueron incluidos como referencia y para ampliar la discusión con relación a los complejos sintetizados (Olivar et al. 2020). La **Tabla 22** detalla que todos los complejos derivados del metilisoeugenol **80** presentan absorciones similares al compuesto de referencia **121e**, sin embargo, las longitudes de onda de absorción presentan un desplazamiento y se sitúan a energías menores; adicionalmente aparecen nuevas transiciones entre 254 y 258 nm.

Complejo	$\lambda^{abs}/nm (\epsilon, M^{-1}cm^{-1}) = \lambda^{em}_{max}/nm$ Desplazamiento de		Desplazamiento de	τ _n /ns	ф рl
			Stokes / cm ⁻¹		
121a	283(50200);	609	5606	31.8	0.22
	353(21200); 454(6800)				
121b	272(45300);	605	5306	43.4	0.11
	353(20200); 458(4700)				
121c	302(31200);	599	4627	35.3	0.52
	352(18800); 469(5000)				
121d	302(34600);	590	4511	53.6	0.53
	351(20100); 466(4800)				
121e	267(54300):	607	12511	56.6	0.21
1210	345(22000)	007	12011	2010	0.21
1016	000(((000))	<i>c</i> 14	(00)	22.2	0.00
1211	280(66300); 358(26500): 444(9300)	614	6236	22.2	0.20
	556(20500), 444(5500)				
121g	281(19400);	609	5901	62.1	0.41
	352(8700); 448(3100)				

Tabla 22.*Propiedades fotofísicas de los complejos preparados.*

Nota. Condiciones: Para cada uno de los complejos **121a-g** se prepararon soluciones de concentración 1x10-5 M en diclorometano y de cada una de ellas se registró su respectivo espectro UV en la región entre 700 y 250 nm en un espectrofotómetro ultravioleta-visible UV-2401PC con una velocidad de barrido de 100 nm/min a 23 °C. Las medidas se realizaron en cubetas de cuarzo de 1 cm² de área. Elaboración propia

En el caso de los complejos **121c** y **121d**, este desplazamiento es aún mayor y la banda de mayor absorción se desplaza a 40 nm. También se calcularon los desplazamientos de Stokes que oscilan entre 4500 y 5000 cm⁻¹, los cuales son más pequeños que en el complejo de referencia **121e**, pero siguen siendo lo suficientemente altos para evitar la disminución de la fluorescencia a causa de la reabsorción de fotones emitidos (Zheng et al., 2017).

Por otra parte, los resultados obtenidos en la determinación de la longitud de onda de emisión demuestran que la inclusión de grupos electro-donadores en la posición *para* del anillo en C-2 genera un desplazamiento hipsocrómico de la luz emitida, tal es el caso de los complejos **121c** y **121d** cuyas emisiones se encuentran por debajo de los 600 nm (599 y 590 nm, respectivamente). Por su parte, cuando se incluyen grupos electro-atractores en la posición C-6 de la quinolina se observa el fenómeno contrario y el resultado es un desplazamiento batocrómico de la luz emitida (complejos **121a** y **121b** con emisiones en 609 y 605 nm, respectivamente) (**Figura 60**).

El desplazamiento de la luz emitida hacia longitudes de onda más largas se alcanza de forma más eficiente al incluir grupos atractores fuertes como el átomo de flúor en la posición C-6 de la quinolina y la presencia de un protón o grupos atractores en la posición *para* del anillo en C-2 (complejos **121f** y **121g**). Estos resultados justifican la elección inicial de incluir en los ligandos grupos atractores en estas posiciones ya que el objetivo era obtener complejos que presentaran emisión luz en la región roja del espectro electromagnético. En la **Figura 60** se observa el color de emisión del complejo **121b** en solución de diclorometano.

Figura 60. Color de emisión del complejo **121b**. λ excitación = 254 nm.



Nota. Elaboración propia

Los rendimientos cuánticos se calcularon con base en la siguiente ecuación, empleando como estándar el complejo (ppy)₂Ir(acac) **104** ($\emptyset_{PL} = 0.34$ en CH₂Cl₂).

$$\phi_{PL} = \phi_{PL}^{Std} \left(\frac{IA^{Std} \eta^2}{I^{Std} A \eta_{Std}^2} \right)$$

Donde ϕ_{PL} y ϕ_{PL}^{Std} son los rendimientos cuánticos de la muestra y el estándar. *I* y *I*^{Std} son las áreas bajo la curva del espectro de fluorescencia. *A*^{Std} y *A* son las absorbancias y η es el índice de refracción del disolvente.

Los resultados obtenidos muestran que el rendimiento cuántico para estos compuestos depende esencialmente de la naturaleza y posición de los sustituyentes sobre el sistema quinolínico. Si se toma como referencia el complejo **121e** se evidencia que la inclusión de grupos donadores pequeños como $-OCH_3$ en la posición *para* del anillo en C-2 aumenta significativamente el rendimiento cuántico. Este hecho se corrobora con los complejos **121c** y **121d** que incluyen un grupo metoxilo en su estructura y presentan rendimientos cuánticos de 0.52 y 0.53 respectivamente. Es importante resaltar que el cambio de sustituyente en la posición C-6 de la quinolina no tiene efectos apreciables en la eficiencia cuántica, ya que el cambio de un sustituyente donador (CH₃) por un electro tractor (F) no condujo a variaciones del rendimiento cuántico. Por otra parte, También se observa un incremento en la eficiencia cuántica de los complejos cuando se incluyen grupos donadores en el anillo aromático en la posición C-4 de la quinolina. Si se observa el comportamiento del complejo **121g** se puede concluir que el aumento del rendimiento cuántico ($\phi_{PL} = 0.41$) se debe principalmente a la inclusión del grupo metoxilo en el anillo aromático. No obstante, al incluir grupos atractores en la posición *para* del anillo en C-2 se presenta una disminución considerable en la eficiencia. Esto se observa en el complejo **121a** en el cual la presencia de Cl disminuye el rendimiento cuántico hasta 0.22.

5. Parte experimental

Materiales y reactivos

Los reactivos y catalizadores fueron obtenidos a través de compañías como Aldrich, Merck y Alfa Aesar; éstos fueron usados directamente sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

El progreso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplacas de Alufol y Silifol UV de 0,25 mm de grosor. La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo a través de cromatografía en columna (CC) utilizando gel de sílice 70 Å,

40-75 μm como fase estacionaria y mezclas éter de petróleo/acetato de etilo y diclorometano/metanol como fase móvil, dependiendo de la naturaleza del compuesto.

Equipos

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro LUMEX INFRALUM FT-02 sobre discos de KBr o películas liquidas. Los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C, DEPT-135) se registraron en un espectrómetro BRUKER Avance-400, empleando como disolvente cloroformo (CDCl₃) y dimetilsulfóxido (DMSO-d₆) deuterados, según corresponda. Los espectros de masas se adquirieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (IE) (70 eV). Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro FISHER-JHONES. La síntesis asistida por microondas se llevó a cabo en un reactor Biotage ® Initiator⁺

El aceite esencial (AE) de clavo, rico en eugenol, se encontraba aislado y caracterizado en el inventario del laboratorio. Su composición relativa fue establecida por medio de Cromatografía de Gases- Espectrometría de Masas (CG-EM), determinando al eugenol como componente mayoritario con un 60.5% (Merchán et al., 2011).

5.1 Transformación química del eugenol 78 en metil isoeugenol 80

5.1.1 O-metilación del eugenol

En un balón de 100 mL se adicionaron 10.0 g de aceite esencial de clavo, rico en eugenol **78**, y se disolvieron en 30 mL de acetona. Posteriormente se adicionaron 8.2 g (61 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente. A continuación se adicionaron 7.4 mL (0.122 mol) de yoduro de metilo y se calentó la mezcla a 60 °C con agitación constante

por 12 horas. El progreso de la reacción se monitoreo a través de cromatografía en capa fina (CCF) y una vez se estableció el final de la reacción se procedió realizar una extracción líquido-líquido con diclorometano (3 X 30 mL). El crudo de reacción fue purificado en cromatografía en columna empleando una mezcla de éter de petróleo – acetato de etilo (15:1), obteniendo así el metil-eugenol <u>79</u> puro, el cual fue caracterizado por espectroscopia IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Los resultados espectroscópicos coinciden con los datos reportados en la literatura para este compuesto (Duus et al., 2009) (**Figura 61**).

Figura 61. *O-metilación del eugenol.*





Metil eugenol 79



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 10.0 g de aceite. Después de cromatografía en columna se obtuvieron 9.81 g (55 mmol) del correspondiente metil eugenol **79** como un aceite amarillo con rendimiento del 98 %; $R_f = 0.5$ (10:1 éter de

petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3075 $\nu_{(CAr-HAr)}$, 2966 $\nu_{(O-CH_3)}$ 2935; 2836 $\nu_{(CH_2)}$, 1679 $\nu_{(C=CH_2)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 6.83 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 5- *H*_{Ar}), 6.76 (2H, m, 2 y 6-*H*_{Ar}), 5.99 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.7 Hz, *C*-*HC*=*C*), 5.11 (2H, m, *C*=*CH*₂), 3.89 (3H, s, OC*H*₃), 3.88 (3H, s, OC*H*₃), 3.36 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, -*CH*₂-). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$:

148.9, 147.4, 137.7, 132.6, 120.4, 115.6, 111.8, 111.2, 55.9, 55.8, 39.8. Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₂ (P.M. 178.23 g/mol).

5.1.2 Isomerización de metil eugenol 79 a metil isoeugenol 80

En un vial limpio y seco de 20 mL se adicionaron 2.2 g de KOH y 10.0 mL de glicerol y la mezcla se agitó vigorosamente. A continuación, se adicionaron 5.0 g de metil-eugenol **79**, el vial se selló y se irradió con microondas durante 5 minutos a 180 °C. Una vez concluida la reacción, se realizó una extracción líquido-líquido con diclorometano (3 x 30 mL) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro para, finalmente, evaporar el disolvente mediante destilación a presión reducida. El crudo de reacción se caracterizó por IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN y fue usado sin purificación previa en la síntesis de las respectivas THQs (**Figura 62**).

Figura 62. Isomerización del metil eugenol 79 a metil isoeugenol 80



Nota. Elaboración propia

Metil isoeugenol 80



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 5.0 g de metil eugenol **79**. Después del tratamiento (sin purificación) se obtuvieron 4.76 g (26.7 mmol) de metil-isoeugenol en relación *Cis/trans* (10:90) como un líquido amarillo (95%). $R_f = 0.5$ (10:1 éter de

petróleo/acetato de etilo). Los resultados espectroscópicos y selectividad coinciden con los datos reportados en la literatura para este tipo de compuestos (Duus et al., 2009); IR (disco de KBr): 3075 v_(CAr-HAr), 2969 v_(O-CH3) 2940; 2832 v_(CH2), 1668 v_(C=CH2) cm⁻¹ ⁻¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 6.92 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 2-*H*_A*r*), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 6-*H*_A*r*), 6.81 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 5-*H*_A*r*), 6.36 (1H, dd, *J* = 15.7, 1.7 Hz, *Trans-H*_a), 6.13 (1H, dq, *J* = 15.7, 6.6 Hz, *Trans-H*_β), 5.74 (0.1H, dq, *J* = 11.6, 7.2 Hz, *Cis- H*_β), 3.91 (3H, s, *OCH*₃), 3.89 (3H, s, *OCH*₃), 1.89 (3H, dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, *CH*₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 148.9, 148.1, 131.1, 130.6, 123.8, 118.6, 111.1, 108.4, 55.9, 55.7, 18.4. Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₂ (P.M. 178.23 g/mol).

5.2 Síntesis de la 3-metil-2,4-difenilquinolinas 94a-f empleando el metil isoeugenol 80

5.2.1 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 89a-f

En un vial limpio y seco de 20 mL se agregaron 2.80 mmol de anilina **87a-d** y 2.80 mmol de benzaldehído **88a-c**, seguido de 3 mL de acetonitrilo. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se agregaron 2.80 mmol de BF₃.OEt₂, seguido de 2.80 mmol del metil isoeugenol **79** /isoeugenol **80** gota a gota. El vial fue sellado y se sometió el sistema a un calentamiento en baño de aceite a 80 °C durante 3-5 horas, monitoreando el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina (CCF). Una vez concluida la reacción se procedió a

realizar una extracción líquido-líquido con diclorometano (3 X 30 mL) y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando mezclas de éter de petróleo - acetato de etilo (10:1), obteniendo así las THQ puras **89a-f** las cuales fueron caracterizadas por espectroscopia IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y espectrometría de masas (**Esquema 23**).

Figura 63. Condiciones de reacción para la síntesis de las THQs.



Nota. Elaboración propia

4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 89a



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.26 (2.80 mmol) de anilina **87a** 0.29 g (2.80 mmol) de benzaldehído **88a** y 0.5 g (2.80 mmol) de metil-isoeugenol **80**. Después de la columna cromatografía se obtuvieron 0.45 g (1.23 mmol) del producto **89a** como un sólido blanco y cristalino (45%). Pf: 179-181 °C; $R_f = 0.4$ (1:1 éter de

petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3357 $v_{(NH)}$, 3007 $v_{(CAr-HAr)}$, 2964 $v_{(O-CH_3)}$, 2940; 2885 $v_{(CH_3)}$, 1228 $v_{(C-O)}$, 753 $v_{(NH}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.48 (2H, m, *H*_{Ar}), 7.39 (3H, m, *H*_{Ar}), 7.02 (1H, dddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.9, 0.9 Hz, *H*_{Ar}), 6.87 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, *H*_{Ar}), 6.83 (1H, dd,

J = 1.8 Hz, H_{Ar}), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz, H_{Ar}), 6.59 (3H, m, H_{Ar}), 4.17 (1H, d, J = 9.9 Hz, 2-*H*), 3.92 (3H, s, *OCH*₃), 3.86 (3H, s, *OCH*₃), 3.78 (1H, d, J = 11.0 Hz, 4-*H*), 2.24 (1H, ddq, J = 13.0, 10.9, 6.5 Hz, 3-*H*), 0.62 (3H, d, J = 6.5 Hz, *CH*₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 149.1, 147.6, 144.9, 142.8, 136.9, 130.0, 128.6 (2), 127.9 (2), 127.0, 125.5, 122.0, 117.5, 113.5, 111.9, 110.9, 64.0, 56.0, 55.9, 55.8, 52.2, 41.4, 16.5. EM *m*/*z* (%): 359.49 (M⁺, 33); 358.49 (100); 357.48 (40). Fórmula molecular: C₂₄H₂₅NO₂ (P.M. 359.46 g/mol).

4-(3,4-dimetoxifenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 89b



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.31 (2.80 mmol) de 4-fluoroanilina, **87b** 0.29 g (2.80 mmol) de benzaldehído **88a** y 0.50 g (2.80 mmol) de metil-isoeugenol **80**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.60 g (1.60 mmol) de producto **89b** como un sólido blanco y cristalino (57%). Pf:

161-162 °C; $R_f = 0.5$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3340 $v_{(NH)}$, 2964 $v_{(O-CH3)}$, 2887 (CH3), 2838 (CH Alifático), 1259 $v_{(C-O)}$, 811 $v_{(NH)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.46 (2H, m, H_{Ar}), 7.38 (3H, m, H_{Ar}), 6.86 (1H, d, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.81 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.71(2H, m, H_{Ar}), 6.48 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz, H_{Ar}), 6.36 (1H, ddd, J = 10.0, 2.9, 1.1 Hz, H_{Ar}), 4.12 (1H, d, J = 9.9 Hz, 2-*H*), 3.91 (3H, s, *OCH*₃), 3.86 (3H, s, *OCH*₃), 3.73 (1H, d, J = 10.5 Hz, 4-*H*), 2.19 (1H, m, 3-*H*), 0.61 (3H, d, J = 6.5 Hz, *CH*₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 156.9, 154.6, 149.2, 147.8, 142.5, 141.2, 136.3, 128.6 (2), 128.0 (2), 127.8, 127.0, 122.0, 116.3, 116.1, 114.3, 113.8, 113.5, 111.8, 111.0, 64.1, 55.9, 52.3, 41.3, 16.4. EM m/z (%): 377.48 (M⁺, 23), 376.48 (100), 375.47 (8), 373.46 (6). Fórmula molecular: C₂₄H₂₄FNO₂ (P.M. 377.45 g/mol)

2-(4-chlorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 89c



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.31 (2.80 mmol) de 4-fluoroanilina **87b**, 0.39 g (2.80 mmol) de 4clorobenzaldehído **88b** y 0.50 g (2.80 mmol) de metil-isoeugenol **80**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.93 g (2.20 mmol) de producto **89c** como un sólido blanco y cristalino (81%).

Pf: 235-236 °C; $R_f = 0.4$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3342 $v_{(NH)}$, 2958 $v_{(O-CH^3)}$, 2883 _(CH3), 2841 _(CH Alifático), 1259 $v_{(C-O)}$, 811 $v_{(NH)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.38 (4H, m, H_{Ar}), 6.86 (1H, d, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.79 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.73 (1H, dddd, J = 8.8, 8.1, 2.9, 0.9 Hz, H_{Ar}), 6.67 (1H, d, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.49 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz, H_{Ar}), 6.34 (1H, ddd, J = 10.0, 3.0, 1.1 Hz, H_{Ar}), 4.10 (1H, d, J = 9.9 Hz, 2-*H*), 3.95 (1H, s, *NH*), 3.91 (3H, s, *OCH*₃), 3.86 (3H, s, *OCH*₃), 3.71 (1H, d, J = 11.1 Hz, 4-*H*), 2.16 (1H, m, 3-*H*), 0.59 (3H, d, J = 6.5 Hz, *CH*₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 149.2, 147.9, 141.0, 136.1, 133.6, 129.2 (2), 128.7 (2), 121.9, 116.3, 116.1, 114.4, 114.4, 113.8, 113.6, 111.7, 111.0, 63.4, 55.9, 55.8, 52.2, 41.4, 16.3. EM *m*/*z* (%): 413.45 (5), 412.45 (16), 411.45 (M⁺, 15), 410.45 (100), 409.44 (16), 407.44 (13). Fórmula molecular: C₂₄H₂₃ClFNO₂ (P.M. 411.90 g/mol)

6-bromo-2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metill-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 89d



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.48 g (2.80 mmol) de 4-bromoanilina **87c**, 0.39 g (2.80 mmol) de 4-clorobenzaldehído **88b** y 0.50 g (2.80 mmol) de metilisoeugenol **80**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 1.05 g (2.20 mmol) de producto **89d** como un sólido

blanco y cristalino (79%). Pf: 238-239 °C; $R_f = 0.4$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3342 $v_{(NH)}$, 2957 $v_{(O-CH3)}$, 2887 (CH3), 2838 (CH Alifático), 1226 $v_{(C-O)}$, 813 $v_{(NH)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.39 – 7.36 (4H, m, H_{Ar}), 7.09 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz, H_{Ar}), 6.86 (1H, d, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.78 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.70 (1H, d, J = 1.4 Hz, H_{Ar}), 6.66 (1H, d, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.43 (1H, d, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 4.10 (1H, d, J = 9.9 Hz, 4-H), 4.06 (1H, s, *NH*), 3.92 (3H, s, *OCH*₃), 3.87 (3H, s, *OCH*₃), 3.69 (1H, d, J = 11.0 Hz, 2-H), 2.13 (1H, m, 3-H), 0.58 (3H, d, J = 6.5 Hz, *CH*₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 149.2, 147.9, 143.7, 140.8, 135.6, 133.7, 132.4, 130.0, 129.8, 129.1 (2), 128.8 (2), 127.6, 121.9, 115.2, 111.7, 111.1, 63.2, 56.0, 55.8, 51.8, 41.1, 16.3. EM *m*/*z* (%):474.39 (6), 472.38 (M⁺, 40), 471.37 (88), 469.37 (100), 467.36 (32), 391.47 (31), 389.46 (33). Fórmula molecular: C₂₄H₂₃BrClNO₂ (P.M. 472.80 g/mol)

2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 89e



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.34 g (2.80 mmol) de p-anisidina **87d**, 0.39 g (2.80 mmol) de 4-clorobenzaldehído **88b** y 0.50 g (2.80 mmol) de metilisoeugenol **80**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.83 g (1.90 mmol) de producto **89e** como un sólido

blanco y cristalino (70%). Pf: 201-202 °C; $R_f = 0.5$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3332 $v_{(NH)}$, 2959 $v_{(O-CH_3)}$, 2826 (CH Alifático), 1259 $v_{(C-O)}$, 808 $v_{(NH)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz, H_{Ar}) 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.80 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.69 (1H, d, J = 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.64 (1H, ddd, J = 8.7, 2.9, 0.8 Hz, H_{Ar}), 6.52 (1H, d, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 6.23 (1H, dd, J = 2.9, 1.1 Hz, H_{Ar}), 4.07 (1H, d, J = 9.9 Hz, 2-H), 3.90 (3H, s, *OCH₃*), 3.85 (3H, s, *OCH₃*), 3.73 (1H, d, J = 10.9 Hz, 4-H), 3.61 (3H, s, *OCH₃*), 2.17 (1H, m, 3-H), 0.59 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 152.2, 149.1, 147.7, 141.3, 139.0, 136.6, 133.4, 129.2 (2), 128.7 (2), 126.9, 122.0, 115.8, 114.7, 113.0, 111.8, 110.9, 63.6, 55.9, 55.8, 55.7, 52.4, 41.8, 16.4. EM *m*/*z* (%):425.49 (6), 424.50 (32), 423.50 (M⁺, 30), 422.50 (100), 421.50 (16), 388.55 (10). Fórmula molecular: C₂₅H₂₆ClNO₃ (P.M. 423.93 g/mol).

(6-fluoro-3-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-2-metoxifenol

89f



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.30 g (2.80 mmol) de 4-fluoroanilina **87b**, 0.48 g (2.80 mmol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído **88c** y 0.45 g (2.80 mmol) de isoeugenol **80a**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.91 g (2.10 mmol) de producto **89f** como un sólido

blanco y cristalino (76%). Pf: 237-238 °C; $R_f = 0.7$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3517 $v_{(OH)}$, 3377 $v_{(NH)}$, 2879 (CH Alifático), 1261 $v_{(C-O)}$, 813 $v_{(NH)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7.59 (2H, d, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.74 (2H, m, H_{Ar}), 6.65 (1H, d, J = 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.50 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz, H_{Ar}), 6.37 (1H, ddd, J = 10.0, 2.9, 1.1 Hz, H_{Ar}), 4.19 (1H, d, J = 9.9 Hz, 2-H), 3.87 (3H, s, OCH_3), 3.72 (1H, d, J = 10.9 Hz, 4-H), 2.19 (1H, m, 3-H), 0.60 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH_3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 146.8, 146.6, 144.5, 140.8, 135.3, 128.3, 127.1, 127.0, 125.5, 125.6, 122.7, 116.4, 116.1, 114.5, 114.5, 114.2, 113.9, 113.7, 110.8, 63.7, 56.0, 52.2, 41.4, 16.3. EM m/z (%): 431.47 (M⁺, 5), 430.50 (10), 428.49 (22), 427.48 (100). Fórmula molecular: C₂₄H₂₁F₂NO₂ (P.M. 431.42 g/mol).

5.2.2 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-fenilquinolinas 94a-f

En un vial limpio y seco de 20 mL se agregaron 1.40 mmol 3-metil-2,4-difenil-1,2,3,4tetrahidroquinolina **89a-f** y se añadieron 3 mL de dimetilsulfóxido. Enseguida se agregaron 1.40 mmol de yodo molecular (I₂) y el vial fue sellado para ser ubicado dentro de un reactor de microondas Biotage Initiator^{+®}. El sistema de reacción fue sometido a calentamiento con energía de microondas durante 30 minutos. Una vez concluida la reacción se procedió a realizar una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 X 30 mL) y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando mezclas de éter de petróleo - acetato de etilo (10:1), obteniendo así las quinolinas **94a-f** las cuales fueron caracterizadas por espectroscopia IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN y espectrometría de masas (**Figura 64**).

Figura 64. Condiciones de reacción para la síntesis de las 2,4-difenilquinolinas 85a-f



Nota. Elaboración propia

4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-fenilquinolina 94a



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.50 g (1.40 mmol) de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4- tetrahidroquinolina **89a**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.42 g (1.20 mmol) del producto **94a** como un sólido blanco y cristalino (85%). Pf: 159-160 °C; $R_f = 0.3$ (1:1 éter de petróleo/acetato

de etilo); IR (disco de KBr): 3054 $\nu_{(CAr-HAr)}$, 2910 (OCH3), 2835 (CH3), 1603 $\nu_{(C=N)}$, 1232 (C-0) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 8.21 (1H, dt, J = 8.4, 0.9 Hz, H_{Ar}), 7.65 (3H, m, H_{Ar}), 7.49 (5H, m, H_{Ar}), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.89 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz, H_{Ar}). 4.01 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 2.21 (3H, s, CH_3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 160.7, 149.1, 148.6, 147.8, 146.0, 141.3, 130.0, 129.2 (2), 128.9 (2), 128.6, 128.3, 128.1, 127.3, 127.1, 126.3, 126.0, 121.7, 112.4, 111.2, 56.0, 55.9, 18.6. EM m/z (%): 356.56 (20), 355.56 (M⁺, 100). Fórmula molecular: C₂₄H₂₁NO₂ (P.M. 355.43 g/mol).

4-(3,4-dimetoxifenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenilquinolina 94b



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.52 g (1.40 mmol) de 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-fluoro-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89b**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.46 g (1.24 mmol) de producto **94b** como un sólido blanco y cristalino (89%). Pf: 174-175 °C; $R_f = 0.4$ (1:1

éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3075 $v_{(CAr-HAr)}$, 2997 (OCH3), 2834 (CH3), 1622 $v_{(C=N)}$, 1230 (C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 8.16 (1H, dd, J = 9.2, 5.5 Hz, H_{Ar}), 7.61 (2H, m, H_{Ar}), 7.46 (4H, m, H_{Ar}), 7.10 (1H, dd, J = 10.3, 2.8 Hz, H_{Ar}), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.87 (1H dd, J = 8.1, 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.82 (1H, d, J = 1.9 Hz, H_{Ar}), 4.00 (3H, s, *OCH*3), 3.91 (3H, s, *OCH*3), 2.21 (3H, s, *CH*3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 161.7, 160.2, 159.2, 149.2, 148.8, 147.2, 143.3, 141.2, 131.9, 131.8, 129.63, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 121.6, 118.7, 112.3, 111.4, 109.3, 56.1, 55.9, 18.7. EM m/z (%): 374.58 (20), 373.59 (M⁺, 100), 372.53 (6). Fórmula molecular: C₂₄H₂₀FNO₂ (P.M. 373.42 g/mol).

2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-fluoro-3-metilquinolina 94c



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir 0.57 g (1.40 mmol) de 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89c**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.50 g (1.24 mmol) de producto **94c** como un sólido blanco y cristalino (89%). Pf: 162-

164 °C; $R_f = 0.4$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3073 $v_{(CAr-HAr)}$, 2990 (OCH3), 2839 (CH3), 1616 $v_{(C=N)}$, 1235 (C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 8.14 (1H, dd, J = 9.2, 5.5 Hz, H_{Ar}), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.43 (1H, ddd, J = 9.1, 8.0, 2.9 Hz, H_{Ar}), 7.09 (2H, m, H_{Ar}), 6.86 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.81 (1H, d, J = 1.9 Hz, H_{Ar}), 4.01 (3H, s, *OCH3*), 3.91 (3H, s, *OCH3*), 2.20 (3H, s, *CH3*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 161.8, 159.3, 158.9, 149.2, 148.8, 147.4, 143.4, 139.6, 134.3, 130.4 (2), 129.4, 128.5 (2), 127.7, 121.60, 119.0, 118.7, 112.2, 111.4, 109.5, 109.2, 56.0, 18.7. EM m/z (%): 812.62 (100), 655.69 (55), 407.56 (M⁺, 25). Fórmula molecular: C₂₄H₁₉ClFNO₂ (P.M. 407.86 g/mol).

6-bromo-2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilquinolina 94d



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.66 g (1.40 mmol) de 6-bromo-2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metill-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89d**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.57 g (1.21 mmol) de producto **94d** como un sólido blanco y cristalino (87%). Pf: 152-

153 °C; $R_f = 0.4$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3056 ν_(CAr-HAr), 2922 (OCH₃), 2832 (CH₃), 1599 ν_(C=N), 1235 (C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm) 8.0 (1H, m, H_{Ar}),

7.73 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz, H_{Ar}), 7.62 (1H, d, J = 2.2 Hz, H_{Ar}), 7.62 (2H, d, J = 2.2 Hz, H_{Ar}), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.85 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.79 (1H, d, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 4.02 (3H, s, OCH_3), 3.92 (3H, s, OCH_3), 2.20 (3H, s, CH_3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(\text{ppm})}$ 159.9, 149.2, 148.9, 147.1, 144.9, 139.5, 134.4, 132.1, 131.1, 130.3 (2), 129.1, 128.6 (2), 128.5, 128.2, 127.9, 121.6, 120.6, 112.2, 111.5, 56.0, 56.0, 18.7. EM m/z (%): 856.54 (100), 717.61 (60), 469.49 (59), 467.49 (45), 468.46 (M⁺, 12). Fórmula molecular: C₂₄H₁₉BrClNO₂ (P.M. 468.77 g/mol).

2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metilquinolina 94e



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.59 g (1.40) de 2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-6metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89e.** Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.52 g (1.24 mmol) de producto **94e** como un sólido blanco y cristalino (89%). Pf: 178-

179 °C; $R_f = 0.4$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3077 $v_{(CAr-HAr)}$, 2959 (OCH3), 2836 (CH3), 1619 $v_{(C=N)}$, 1253 (C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 8.05 (1H, d, J = 9.2 Hz, H_{Ar}), 7.57 (2H, m, H_{Ar}), 7.47 (2H, m, H_{Ar}), 7.33 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz, H_{Ar}), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.88 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.83 (1H, d, J = 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.74 (1H, d, J = 2.8 Hz, H_{Ar}), 4.01 (3H, s, *OCH3*), 3.91 (3H, s, *OCH3*), 3.75 (3H, s, *OCH3*), 2.18 (3H, s, *CH3*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 157.7, 157.0, 149.1, 148.5, 146.6, 142.4, 140.0, 134.0, 130.9, 130.5 (2), 130.2, 128.4 (2), 128.3, 127.0, 121.6, 121.0, 112.3, 111.4, 104.0, 56.0, 55.9, 55.4, 18.6. EM m/z (%): 667.73 (38), 633.64 (28), 421.59 (30), 419.59 (M⁺, 100). Fórmula molecular: C₂₅H₂₂ClNO₃ (P.M. 419.90 g/mol).

4-(6-fluoro-3-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)-2-metoxifenol 94f



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.59 g (1.40 mmol) de 4-(6-fluoro-3-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-2-

metoxifenol **89f**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.46 g (1.07 mmol) de producto **94f** como un sólido

blanco y cristalino (81%). Pf: 236-237 °C; $R_f = 0.6$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3363 _(OH), 2955 _(OCH3), 2840 _(CH3), 1611 v_(C=N), 1276 _(C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 8.16 (1H, dd, J = 9.2, 5.5 Hz, H_{Ar}), 7.78 (4H, m, H_{Ar}), 7.47 (1H, ddd, J = 9.2, 8.0, 2.8 Hz, H_{Ar}), 7.28 (1H, m, H_{Ar}), 7.10 (1H, dd, J = 10.0, 2.8 Hz, H_{Ar}), 6.77 (1H, d, J = 1.8 Hz, H_{Ar}), 6.38 (1H, s, H_{Ar}), 3.93 (3H, s, OCH_3), 2.22 (3H, s, CH_3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl3 $\delta_{(ppm)}$ 162.0, 146.3, 146.1, 145.7, 144.6, 143.4, 132.1, 132.0, 130.8, 130.3, 129.3, 128.2, 127.6, 125.4, 125.4, 119.3, 119.1, 111.5, 109.3, 109.1, 81.8, 56.4, 18.6. EM m/z (%): 978.52 (60), 553.51 (100), 427.59 (M⁺, 22) 279.56 (36). Fórmula molecular: C₂₄H₁₇F₄NO₂ (P.M. 427.39 g/mol).

5.3 Síntesis de 3-metil-1-fenilisoquinolinas a partir de metil eugenol 115a-b

5.3.1 Síntesis de 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolinas 100a-b

En un vial limpio y seco 20 mL se añadió 2.0 mL de ácido sulfúrico concentrado y el sistema se enfrió a 5 °C en un baño de hielo. Una mezcla 3.50 mmol de eugenol **78** o metil eugenol **79** y 3.50 mmol benzonitrilo **99** se adicionaron gota a gota sobre la solución de ácido sulfúrico en condiciones de agitación vigorosa. Una vez terminada la adición de los reactivos el sistema se aisló a temperatura ambiente y con agitación constante por 1 hora, después de la cual se agregaron 200 mL de agua y la mezcla se neutralizó con Na₂CO₃ hasta alcanzar un pH entre 8-9. La fase orgánica

se separó mediante extracción líquido-líquido con diclorometano (3 X 30 mL) y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando mezclas de cloroformo - metanol (10:1), obteniendo así las dihidroisoquinolinas puras **100a-b** las cuales fueron caracterizadas por espectroscopia IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN y espectrometría de masas (**Figura 65**).

Figura 65. Condiciones de reacción para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas 87a-b



Nota. Elaboración propia

6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina 100a



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.62 g (3.50 mmol) de metil-eugenol **79**, 0.36 g (3.50 mmol) de benzonitrilo **99** y 2.0 mL de ácido sulfúrico Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.75 g (2.70 mmol) del producto **100a** como un sólido

amarillo (77%). Pf: 82-83 °C; $R_f = 0.2$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3005 (CAr-HAr), 2949 (CH2), 2924 (CH), 2830 (CH3), 1601 v(C=N), 1216 (C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.59 (2H, dd, J = 6.6, 2.9 Hz, H_{Ar}), 7.42 (3H, m, H_{Ar}), 6.77 (2H, s, H_{Ar}), 3.94 (3H, s, *OCH₃*), 3.71 (4H, m, *OCH₃*; 3-H), 2.74 (1H, m, 4-H), 2.56 (1H, dd, J = 15.4, 5.1 Hz, 4-H), 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz, *CH₃*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 165.8, 150.9, 147.0, 139.2, 132.3, 129.2, 128.8 (2), 128.1 (2), 121.4, 111.6, 110.4, 56.1, 56.0, 52.8, 33.2, 21.7. EM *m*/*z* (%): 282.56 (18), 281.56 (M⁺, 100), 280.55 (5). Fórmula molecular: C₁₈H₁₉NO₂ (P.M. 281.35 g/mol).

6-metoxI-3-metIl-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol 100b



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.57 g (3.50 mmol) de eugenol **78**, 0.36 g (3.50 mmol) de benzonitrilo **99** y 2.0 mL de ácido sulfúrico. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.28 g (1.05 mmol) de producto **100b** como un sólido

amarillo (30 %). Pf: 85-87 °C; $R_f = 0.2$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3410 (OH), 2962 (CH2), 2933 (CH), 2842 (CH3), 1659 V(C=N), 1272 (C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 7.49 (2H, dd, J = 7.4, 2.1 Hz, H_{Ar}), 7.35 (3H, m, H_{Ar}), 6.74 (2H, d, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 3.94 (3H, s, *OCH*3), 3.72 (1H, m, 3-*H*), 2.75 (1H, dd, J = 15.5, 5.2 Hz, 4-*H*), 2.54 (1H, ddd, J = 15.5, 11.6, 1.0 Hz, 4-*H*), 1.42 (3H, d, J = 6.8 Hz, *CH*3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl3) $\delta_{(ppm)}$ 166.4, 149.0, 143.9, 138.4, 131.0, 129.2, 128.8, 128.0, 121.7, 115.0, 115.0, 110.0, 109.9, 56.0, 52.4, 33.2, 21.1. EM *m*/*z* (%): 268.55 (16), 267.55 (M⁺, 100). Fórmula molecular: C₁₇H₁₇NO₂ (P.M. 267.32 g/mol).

5.3.2 Síntesis de 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolinas 115a-b

En un vial limpio y seco 20 mL se agregaron 3.50 mmol de la 3-metil-1-fenil-3,4dihidroisoquinolina **100a-b** y 10 mL de acetona, la mezcla se enfrió a 5 °C en un baño de hielo y enseguida se adicionaron 7.0 mmol de permanganato de potasio (KMnO₄) en pequeñas porciones y el sistema se aisló en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró por una pre-columna de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna empleando mezclas de clorofomo – metanol (10:1), obteniendo así las isoquinolinas puras **115a-b** las cuales fueron caracterizadas por espectroscopia IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN y espectrometría de masas (**Figura 66**).

Figura 66. Condiciones de reacción para la oxidación de las 3,4-dihidroisoquinolinas 100a-b



Nota. Elaboración propia

6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenilisoquinolina 115a



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.98 g (3.50 mmol) 6,7-dimetoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina **100a**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.68 g (2.40 mmol) del producto **115a** como un sólido amarillo (70 %). Pf: 97-98 °C;

 $R_f = 0.3$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 2992 _(OCH3), 2847 _(CH3), 1626 $v_{(C=N)}$, 1243 _(C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.68 (2H, m, H_{Ar}), 7.49 (3H, m, H_{Ar}), 7.31 (1H, s, H_{Ar}), 7.26 (1H, s, H_{Ar}), 6.99 (1H, s, H_{Ar}) 3.99 (3H, s, *OCH₃*), 3.81 (3H, s, *OCH₃*), 2.68 (3H, s, *CH₃*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 157.8, 152.6, 149.7, 149.3, 140.1, 134.4, 129.6 (2), 128.4 (2), 128.2, 120.5, 117.0, 105.5, 104.4, 55.9, 55.7, 24.2 .EM *m*/*z* (%): 280.57 (20), 279.58 (M⁺, 100). Fórmula molecular: C₁₈H₁₇NO₂ (P.M. 279.33 g/mol).
6-methoxy-3-methyl-1-phenylisoquinolin-7-ol 115b



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.93 g (3.50 mmol) de 6-metoxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol **100b**. Después de la columna cromatográfica se obtuvieron 0.43 g (01.65 mmol) de producto **115b** como un sólido amarillo (47 %). Pf:

104-105 °C; $R_f = 0.3$ (1:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (disco de KBr): 3523 _(OH), 2879 _(CH3), 1620 v_(C=N), 1259 _(C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 7.68 (2H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.49 (3H, m, H_{Ar})), 7.28 (2H, m, H_{Ar})), 6.99 (1H, s, 4-H), 3.99 (3H, s, *OCH₃*), 2.68 (3H, s, *OCH₃*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 157.7, 152.7, 149.3, 149.1, 140.6, 134.9, 129.2, 138.3, 128.9, 120.2, 117.6, 105.0, 104.2, 55.6, 24.6. EM *m/z* (%):266.54 (15), 265.54 (M⁺, 100). Fórmula molecular: C₁₇H₁₅NO₂ (P.M. 265.31 g/mol).

5.4 Preparación de complejos ciclometalados de Ir(III) 121a-d

5.4.1 Síntesis de los complejos (dpq)₂Ir(acac) 121a-d

La síntesis de los complejos ciclometalados de iridio **121a-d** se llevó a cabo en dos etapas. **Etapa 1**: En un vial limpio y seco de 5 mL se adicionaron 2.5 equivalentes del ligando 2,4diarilquinolinico **94a-b y 94g-h** y 3 mL de 2-etoxietanol hasta su completa disolución. En seguida se adicionó 1 equivalente de tricloruro de Iridio hidratado (IrCl₃·xH₂O) y por último se adicionó 1 mL de agua desionizada. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 24 horas, después de las cuales se observó la formación de un precipitado. El sólido suspendido en la solución se separó mediante centrifugación durante 15 minutos a 4000 rpm empleando dietil éter (3 x 10 ml) con el fin de eliminar el exceso del respectivo ligando, y el sólido coloreado **121a-d** se aisló y secó para ser empleado en la segunda etapa sin purificación previa. **Etapa 2:** En un vial limpio y seco de 5 mL se adicionó 1 equivalente del dímero ciclometalado **121a-d** obtenido previamente y se disolvió en 3 mL de 2-etoxietanol. A la mezcla resultante se agregaron 15 equivalentes de Na₂CO₃, 6 equivalentes de acetil acetona y la mezcla se calentó a 120 °C durante 12 horas, después de las cuales se evaporó el disolvente mediante destilación a presión reducida sin realizar extracción. El producto deseado se purificó por cromatografía en columna empleando mezclas de diclorometano – éter de petróleo (5:1), obteniendo así los complejos puros **121a-d** los cuales fueron caracterizados por espectroscopia IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN y espectrometría de masas (**Figura 67**).





Nota. Elaboración propia

Complejo 121a



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.20 g (0.42 mmol) de 6-bromo-2-(4-clorofenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilquinolina **94d** y 0.17 mmol de IrCl₃.3H₂O. Después del proceso de aislamiento y purificación se obtuvieron 0.042 g (0.035 mmol) del

producto **121a** como un sólido rojo (22 %). Pf: >300 °C; $R_f = 0.6$ (1:3 éter de petróleo/diclorometano); IR (disco de KBr): 3052 _(CAr-HAr), 2922 _(CH), 2847 _(CH3), 1714v_(C=0) 1597 v_(C=N), 1251 _(C-0) cm^{-1.} ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 8.01 (2H, d, *J* = 8.75 Hz, *H_{Ar}*), 7.84 (2H, d, *J* = 8.75 Hz, *H_{Ar}*) 7.73 (2H, dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, *H_{Ar}*), 7.62 (2H, d, *J* = 2.2 Hz, *H_{Ar}*), 7.08 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, *H_{Ar}*), 6.85 (2H, dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.79 (2H, d, *J* = 2.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.55 (2H, dd, *J* = 8.63, 2.57 Hz, *H_{Ar}*), 6.17 (2H, d, *J* = 2.54 Hz, *H_{Ar}*). 4.56 (1H, s, *C=CH*), 4.02 (6H, s, *OCH₃*), 3.92 (6H, s, *OCH₃*), 2.20 (6H, s, *CH₃*), 1.47 (6H, s, *CH₃(acac</sub>)*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 185.1, 170.4, 161.4, 159.6, 158.9, 151.5, 149.1, 148.8, 144.4, 137.2, 131.1, 130.5, 129.4, 129.1, 127.7, 127.7, 127.0, 120.4, 114.4, 114.3, 109.7, 109.5, 99.4, 55.5, 55.4, 27.9, 21.1. EM *m*/*z*. 1226.66 (M⁺, 0.45), 1127.66 (84), 1125.67 (100), 1123.67 (70), 1121.66 (15). Fórmula molecular: C₅₃H₄₃Br₂Cl₂IrN₂O₆ (P.M. 1226.85 g/mol).

Complejo 121b



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.19 g (0.50 mmol) de 4-(3,4-dimetoxifenil)-6fluoro-3-metil-2-fenilquinolina **94b** y 0.2 mmol de IrCl₃.3H₂O. Después del proceso de aislamiento y purificación se obtuvieron 0.035g (0.033 mmol) de

producto como un sólido rojo (19 %). Pf: >300 °C; $R_f = 0.6$ (1:3 éter de petróleo/diclorometano); IR (disco de KBr): 2933 _(OCH3), 2834 _(CH3), 1714v_(C=O) 1622 v_(C=N), 1251 _(C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 8.16 (2H, dd, J = 9.1, 5.5 Hz, H_{Ar}), 7.52 – 7.39 (10H, m, H_{Ar}), 7.10 (2H, dd, J = 10.2, 2.8 Hz, H_{Ar}), 7.06 (2H, d, 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.87 (2H, dd, 8.1, 1.9 Hz, H_{Ar}), 6.82 (2H, d, 1.9 Hz, H_{Ar}), 4.56 (1H, s, C=CH), 4.00 (6H, s, OCH_3), 3.91 (6H, s, OCH_3), 2.85 (6H, s, CH_3-Ar), 1.47 (6H, s, $CH_{3(acac)}$).). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 185.1, 170.4, 159.6, 151.5, 149.1, 148.8, 144.4, 137.2, 131.1, 130.5, 129.7, 129.4, 129.1, 127.7, 127.7, 127.0, 120.4, 118.6, 114.4, 114.3, 109.7, 109.5, 99.4, 55.5, 55.4, 27.9, 21.1. EM m/z: 1036.14 (M⁺, 0.4), 937.18 (48), 936.17 (100), 934.17 (50). Fórmula molecular: C₅₃H₄₅F₂IrN₂O₆ (P.M. 1036.15 g/mol).

Complejo 121c



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.27 g (0.83 mmol) de **94g** y 0.33 mmol de $IrCl_3.3H_2O$. Después del proceso de aislamiento y purificación se obtuvieron 0.046 g (0.049 mmol) de producto como un sólido rojo (15 %). Pf: >300 °C; $R_f = 0.6$ (1:3 éter de

petróleo/diclorometano); IR (disco de KBr): 2947 (OCH3), 2830 (CH3), 1714v(C=O), 1239 (C-O) cm⁻¹. ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ δ 8.62 (2H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz, H_{Ar}), 7.93 (2H, s, H_{Ar}), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7.72 – 7.59 (10H, m, H_{Ar}), 7.49 (2H, dd, J = 9.9, 2.9 Hz, H_{Ar}), 7.22 (2H, ddd, J = 10.2, 7.6, 2.9 Hz, H_{Ar}), 6.58 (2H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz, H_{Ar}), 6.15 (2H, d, J = 2.5 Hz, H_{Ar}), 4.80 (1H, s, C = CH), 3.50 (6H, s, OCH_3), 1.61 (6H, s, CH_3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 185.7, 168.7, 161.2, 159.6, 158.8, 151.8, 149.1, 146.4, 140.3, 129.5 (2), 129.2, 128.9 (2), 128.9, 127.4, 126.4, 121.0, 117.6, 109.9, 109.6, 106.9, 100.4, 54.6, 28.3. EM m/z: 840.31 (100), 838.30 (60). Fórmula molecular: C₄₉H₃₇IrN₂O₄ (P.M. 940.12 g/mol).

Complejo 121d



Compuesto preparado a través de la metodología general a partir de 0.27 g (0.83 mmol) de **94h** y 0.33 mmol de IrCl₃.3H₂O Después del proceso de aislamiento y purificación se obtuvieron 0.046 g (0.048 mmol) de producto como un sólido rojo (15 %). Pf: >300 °C; $R_f =$ 0.6 (1:3 éter de petróleo/diclorometano); IR (disco de

KBr): 2947 _(OCH3), 2830 _(CH3), 1714v_(C=O), 1239 _(C-O) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ δ 8.52 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, *H*_{Ar}), 7.87 (2H, s, *H*_{Ar}), 7.76 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, *H*_{Ar}), 7.71 – 7.57 (12H, m, *H*_{Ar}), 7.34 – 7.25 (2H, m, *H*_{Ar}), 6.55 (2H, dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, *H*_{Ar}), 6.17 (2H, d, *J* = 2.5 Hz, *H*_{Ar}), 4.80 (1H, s, *C* =*CH*), 3.47 (6H, s, O*CH*₃), 2.43 (6H, s, *CH*₃), 1.61 (6H, s, *CH*₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$ 185.1, 168.3, 159.3, 151.8, 149.0, 148.1, 140.7, 138.3, 135.1, 132.1, 129.7 (2), 128.6 (2), 128.5, 127.0, 126.5, 125.4, 124.9, 120.9, 116.9, 106.7, 100.4, 54.6, 28.4, 21.4. EM *m*/*z*: Fórmula molecular: C₅₁H₄₃F₂IrN₂O₄ (P.M. 948.04 g/mol).

5.5 Estudio foto físico de los complejos ciclometalados de Ir(III) 121a-d y 121e-g

5.5.1 Espectros de absorción y fluorescencia

Para cada uno de los complejos **121a-g** se prepararon soluciones de concentración 1x10-5 M en diclorometano y de cada una de ellas se registró su respectivo espectro UV en la región entre 700 y 250 nm en un espectrofotómetro ultravioleta-visible UV-2401PC con una velocidad de barrido de 100 nm/min a 23 °C (**Figura 68**).

Figura 68. Estudio de las propiedades fotofísicas de los complejos ciclometalados de Iridio(III) 121a-g.



Nota. Elaboración propia

Las medidas se realizaron en cubetas de cuarzo de 1 cm² de área. Los espectros de fluorescencia se midieron en un espectrofluorímetro PTI QM-40, con un ancho de rendija de excitación de 1 nm, rendija de emisión de 1 nm. Todas las muestras, incluyendo el patrón de $(2-PPy)_2$ Ir(acac) **123**, se excitaron a 410 nm y se registró el espectro en la región entre 420 y 700 nm (**Figura 41**).

6. Conclusiones

- Se logró la transformación eficiente del aceite esencial de clavo de *Eugenia Caryophyllus* enriquecido con eugenol en los derivados metil eugenol **79** y metil isoeugenol **80** a través de procesos de bajo impacto ambiental, como lo es la síntesis asistida por energía de microondas, con la cual se logró disminuir drásticamente el tiempo y la temperatura para este tipo de transformaciones.
- A partir de estas transformaciones realizadas sobre el aceite esencial de *Eugenia Caryophyllus* se accedió con éxito a dos derivados naturales que se emplearon con éxito como bloques de construcción de compuestos *N*-heterocíclicos de mayor complejidad estructural, tales como 2,4-difenil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **89a-f** y 1-fenil-3metil-3,4-dihidroisoquinolinas **100a-b** con buenos rendimiento, postulándolos como precursores de tipo fenilpropeno no son convencionales y renovables.
- El acceso a los *N*-heterociclos reducidos del sistema quinolínico **89** e isoquinolínico **100** fue una buena estrategia para sintetizar los correspondientes sistemas completamente aromatizados. Adicionalmente, a través de una metodología no probada hasta el momento se logró realizar de forma eficiente la síntesis de las nuevas 2,4-difenil 3-metilquinolinas **94a-f** a través de un proceso que incluyó el uso de energía de microondas como fuente de activación y yodo molecular como agente oxidante. Este protocolo es atractivo porque involucró de cortos tiempos de reacción y los compuestos se obtuvieron con eficiencias superiores al 85% y no da lugar a la formación de subproductos.
- Si bien solo se pudieron preparar dos complejos con ligandos quinolínicos provenientes del sistema del metil-isoeugenol, se pudo comprobar que el aceite esencial de clavo se puede usar como material de partida para preparar complejos ciclometalados de iridio.

- Los procesos sintéticos desarrollados para obtener complejos ciclometalados de iridio presentaron inconvenientes cuando se estudió el comportamiento de los ligandos 2,4-difenil-3-metilquinolina sintetizados en esta investigación. Para determinar las posibles causas se requieren más estudios que ayuden a establecer una metodología que permita obtener complejos con este tipo de ligandos en eficiencias más altas. Para el caso de los complejos con 1-fenil-3-metilisoquinolinas, una posible explicación para los resultados negativos obtenidos es la presencia del grupo metilo en la posición C-3 de la quinolina, el cual puede estar ejerciendo una especie de impedimento estérico durante el proceso coordinación del metal por parte del nitrógeno. No obstante, se requieren más estudios para confirmar o negar esta hipótesis.
- Se confirmó la hipótesis de que los complejos deseados tendrían emisiones en la región roja del espectro electromagnético. Los complejos obtenidos presentan emisiones en la región roja del espectro visible entre 590 y 610 nm. En cuanto al efecto de los sustituyentes sobre los anillos aromáticos de los ligandos es posible decir que aquellos sustituyentes con carácter electro donador como el grupo metoxi, ubicados en posición *para* sobre el anillo aromático en C-2 de la quinolina, tienden a aumentar el rendimiento cuántico de los complejos. Dichos grupos también generan un corrimiento hipsocrómico en la longitud de onda de emisión. Por su parte los sustituyentes con características electro atractoras, como los halógenos, ubicados sobre esta misma posición, tienen un efecto inverso ya que causan una disminución en el rendimiento cuántico y generan un desplazamiento batocrómico en la longitud de onda emitida.

7. Recomendaciones

Durante el desarrollo de este proyecto se comprobó que el yodo molecular es un buen agente oxidante de compuestos 2,4-difenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinicos, pero que también podría actuar como ácido de Lewis que promueve reacciones del tipo Povarov. Adicionalmente, se comprobó que la reacción Povarov puede promoverse con rendimientos moderados bajo la activación por energía de microondas. En este sentido, y teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, se recomienda llevar a cabo nuevos estudios que permitan diseñar un nuevo protocolo que permita obtener compuestos quinolínicos de este tipo con eficiencias más altas, en un único paso y bajo la activación por microondas.

Referencias Bibliográficas

- Taiaa, A.; Mohamed Essaber, M. (2020). Synthesis, characterization, and biological evaluation of new heterocyclic systems 1, 2, 3-triazole-isoxazoline from eugenol by the mixed condensation reactions. , *Synthetic Communications*, DOI: 10.1080/00397911.2020.1762224
- Espinoza, J.; Zaragoza, G.; Chávez, D.; Ramos, V.; Tamariz, J.; Camacho, A. (2018). A Convergent Total Synthesis of the Biologically Active Benzo-furans Ailanthoidol, Egonol and Homoegonol from Biomass-Derived- Eugenol. *Synthesis*, 50 (17), 3493-3498
- Ahmed, W.; Zhang, S.; Yu, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. (2018). Brønsted Acid-Catalyzed Metaland Solvent-Free Quinoline Synthesis from N-alkyl Anilines and Alkynes or Alkenes. *Green Chem.*, 20, 261-265.
- Alonso, C.; Fuertes, M.; Encinas, E.; Selas, A.; Rubiales, G.; Tesauro, C.; Knudssen, B.; Palacios, F. (2018). Novel topoisomerase I inhibitors. Syntheses and biological evaluation of phosphorus substituted quinoline derivates with antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 149, 225-237.
- Awuah, E.; Capretta, A. (2010). Strategies and Synthetic Methods Directed Toward the Preparation of Libraries of Substituted Isoquinolines. *J. Org. Chem.*, 75, 5627-5634.
- Bentley, K. (1992). β-Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. *Nat Prod Rep.*, 9, 365-391.
- Bermejo, A.; Andreu, I; Suvire, F; Leonce, S; Caignard, D.H; Renard, P; Pierre, A.; Enriz, R.D; Kortes, D; Cabedo, N., (2002). Syntheses and Antitumor Targeting G1 Phase of the Cell Cycle of Benzoyldihydroisoquinolines and Related 1-Substituted Isoquinolines. *J. Med. Chem.*, 45, 23, 5058-5068.

- Bolsakova, J.; Jirgensons, A. (2017). The Ritter reaction for the synthesis of heterocycles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 53, 1167–1177.
- Brown, E. V. (1977). The Pomeranz-Fritsch reaction, isoquinoline vs oxazoles. *J. Org. Chem.*, 42, 3208-3209.
- Buonora, P.; Olsen, J.; Oh, T. (2001). Recent developments in imino Diels-Alder reactions. *Tetrahedron Lett.*, 57, 6099-6138.
- Cabrele C, Reiser O. (2016). The modern face of synthetic heterocyclic chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, 81, 10109-10125.
- Chi, Y.; Chou, P-T. (2007). Contemporary progresses on neutral, highly emissive Os(II) and Ru(II) complexes. *Chem. Soc. Rev.*, 36, 1421-1431.
- Chlodwig, F.; Johannes Novak, J. (2015). "Sources of Essential Oils", in Handbook of Essential Oils au. K. Hüsnü Can Başer and Gerhard Buchbauer (Boca Raton: CRC Press, 27 Oct 2015), accessed 12 Jul 2020, Routledge Handbooks Online.
- Dagousset, G; Zhu, J.; Masson, G.; (2011). Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereoand Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 14804-14813.
- Devakaram, R.; Black, D.; Naresh, K. (2012). An efficient synthesis of novel 2,4-disubstituted tetrahydroquinolines and quinolines. *Tetrahedron Letters*, 53, 2269–2272.
- Duus, F.; Xuan, T.; Luu, T.; Lam, T.; Ngoc, T. (2009). Fast and Green Microwave-Assisted Conversion of Essential Oil Allylbenzenes into the Corresponding Aldehydes via Alkene Isomerization and Subsequent Potassium Permanganate Promoted Oxidative Alkene Group Cleavage. *Molecules*, 14, 3411-3424

- Echeverry, C.; Puerto, C.; Borca, C.; Mosquera, M.; Luis, A.; Kouznetsov, V. (2019).
 Optimization of the synthesis of quinoline-based neutral cyclometalated iridiumcomplexes via microwave irradiation: Design of light harvesting and emitting complexes using bulky quinolines. *Org. Chem. Front.*, 6, 3374-3382.
- Fery-Forgues, S.; Lavabre, D. (1999). Are fluorescence quantum yields so tricky to measure? A demonstration using familiar stationery products. *Journal of Chemical Education*, 76, 1260-1264.
- Finkenzeller, W. J.; Yersin, H. (2003). Emission of Ir(ppy)₃. Temperature dependence, decay dynamics, and magnetic field properties. *Chem. Phys. Lett.*, 377, 299-305.
- Fukagawa, H.; Shimizu, T.; Kamada, T.; Yui, S.; Hasegawa, M.; Katsuyuki M.; Yamamoto, T. (2015). Highly efficient and stable organic light-emitting diodes with a greatly reduce amount of phosphorescent emitter, *Scientific Reports-Nature.com*, 5, Article number: 9855, doi:10.1038/srep09855
- Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C. (2014). Synthesis of Substituted Quinolines by Iron (III)-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Aldehydes, Amines, and Styrenes. Asian Journal of Organic Chemistry, 3, 303-308.
- Glushkov, V.; Shklyaev, Y. (1998). Oxiranes in the Ritter reaction: synthesis of 6,7-(or 5,8)dimethoxy-3,4 dihydroisoquinolines by a tandem alkylation–cyclization procedure. *Mendeleev Commun.*, 8, 17-18.
- Glushkov, V.; Tolstikov, A. (2008). Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russ. Chem. Rev.*, 77, 137.
- Guoliang, L.; Jiarui, Q.; Jing, H.; Feng, C.; Xia, L.; Lei, L. (2016). An economical synthesis of substituted quinoline2-carboxylates through the potassium persulfatemediated cross-

dehydrogenative coupling of N-aryl glycine derivatives with olefins. *Org. Biomol. Chem.*, 14, 1147-1152.

- Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. (2006). A CAN-initiated aza-Diels–
 Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, 47, 3545-3547.
- Harrewijn, P., van A.M. Oosten, and P.G.M. Piron, 2001. Natural Terpenoids as Messengers. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Janin, Y.L; Roulland, E; Beurdeley-Thomas, A; Decaudin, D; Monneret, C; Poupond, M.-F. (2002). Synthetic approaches to 1-(2-chlorophenyl)isoquinoline-3-carboxylic acid J. Chem. Soc., Perkin, Trans. 1, 529–532
- Jeyaratnam, N.; Nour, A. H.; Kanthasamy, R.; Nour, A. H.; Yuvaraj A. R.; Akindoyo, J. O. (2016). Essential oil from *Cinnamomum cassia* bark through hydrodistillation and advanced microwave assisted hydrodistillation. *Ind. Crops Prod.* 92, 57-66.
- Jiang, D.; He, T.; Ma, L.; Wang, Z. (2014). Recent developments in Ritter reaction. *RSC Adv.*, 4, 64936-64946.
- Keri, R.S.; Patil, S.A. (2014) Quinoline: a promising antitubercular target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68, 1161-1175.
- Keum, Y.; McQuate, G. Qing, X. (2007). Synergists isolated from cade oil for the parapheromone α-ionol for male Bactrocera latifrons (Diptera: Tephritidae). *Biochem. Systematics and Ecology*. 35, 188-195.
- Khalil, A. A.; Rahman, U.; Khan, M. R.; Sahar, A.; Mehmood, T.; Khana, M. (2017). Essential oil eugenol: sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives. *RSC Adv.*, 7, 32669-32681.

- Kouznetsov V. V.; Merchan D. R.; Romero A. R. (2008). PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with Isoeugenol and Anethole. *Tetrahedron Lett.*, 49, 3097-4100.
- Kouznetsov, V. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, 65, 2721–2750
- Kouznetsov, V. V., Ochoa, C.; Romero, A.; Zacchino, S.A.; Sortino, M.; Gupta, M.; Vázquez, Y.; Bahsas, A.; Amaro L. (2006). A straightforward synthetic approach to antitumoral pyridinyl substituted 7H-indeno[2,1-c]quinoline derivatives via three-component imino Diels-Alder reaction. *Lett. Org. Chem.*,3, 300-304.
- Kouznetsov, V.; Romero, A.; Stashenko, E. (2007). Three-component imino Diels–Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.*, 48, 8855-8860.
- Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta H. (2009). Biological activities of quinoline derivatives. *Mini Reviews* in Medicinal Chemistry, 9, 1648-1654.
- Lavilla, R.; Bernabeu, M.; Carranco, I.; Diaz, J. (2003). Dihydropyridine-Based Multicomponent Reactions. Efficient Entry into New Tetrahydroquinoline Systems through Lewis Acid-Catalyzed Formal [4 + 2] Cycloadditions Org. Lett., 5, 717-720.
- Lee, J.; Chen, H.; Batagoda, T.; Coburn, C.; Djurovich, P. I.; Thompson, M. E.; Forrest, S. R. (2016). Deep blue phosphorescent organic light-emitting diodes with very high brightness and efficiency. *Nature Materials*, 15, 92-98.

- Lee, S.; Kim, Y. (2009). Synthesis and Characterization of Red-emitting Iridium Complexes of 5'-Substituted 2,4-diphenylquinolines. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 509:1, 292/[1034]-299/[1041]
- Lee, S.; Yunkyoung, H. (2017). The broad range red phosphorescent iridium (III) complex containing new isoquinoline ligands for white organic light-emitting diodes. *Molecular Crystals and Liquid Lrystals*, 659, 115-120
- Li, J. J. (2006). Name reactions. Springer-Verlag, Berlin, pp. 144, 206, 243, 376, 545.
- Meléndez. M.; Kouznetsov. V. V; Sortino, A. M.; Alarez, S. L.; Zacchino, S.A. (2008). In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 7908–7920.
- Merchan D.; Rojas, F.; Kouznetsov, V. (2011). Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylendioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.*, 52, 1388-1391.
- Midori Ishihara,a Hideo Togo. (2006). An Efficient Preparation of 2-Imidazolines and Imidazoles from Aldehydes with Molecular Iodine and (Diacetoxyiodo)benzene. SYNLETT 2006, No. 2, pp 0227–023001.02.206
- Mikhailovskii, A.; Surikova, O.; Limanskii, E.; Vakhrin, M. (2012). Synthesis of isoquinoline alkaloid derivatives from eugenol. *Chemistry of Natural Compounds*, 48, 285-287.
- Milind, P.; Deepa, K. (2011). Clove: A champion Spice. IJAP, 2, 47-54.
- Mohamed, A.; Tsuboyama, H.; Iwawaki, M.; Furugori, T.; Mukaide, J.; Kamatani, S.; Igawa, T.;
 Moriyama, S.; Miura, T.; Takiguchi, S.; Okada, M.; Hoshino, K. (2003). Homoleptic
 Cyclometalated Iridium Complexes with Highly Efficient Red Phosphorescence and
 Application to Organic Light-Emitting Diode, J. Am. Chem. Soc., 125, 12971-12979.

- Muñoz, A.; Puerto C.; Rodríguez D.; Aristizábal, S.; Kouznetsov V. (2014). Estudio químicobiológico de los aceites esenciales de Croton malambo H. "Karst y su componente mayoritario, metileugenol. *B. Latinoam. Caribe Pl.*, 13, 336-343.
- Ning, S.; Zheng, Y. (2018). Photoluminescence and electroluminescence of four orange-red and red organic iridium(III) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 876, 35-42.
- Nonoyama, M. Benzo[H]quinolin-10-yl-N iridium (III) complexes. (1974). *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 47, 767-768.
- Olivar F.; Merchan D.; Kouznetsov, V. (2020). Preparación de nuevos emisores fosforescentes tipo Ir(2,4-ArQ)₂•(acac) con potencial aplicación en diseño de OLEDs. (Tesis de Maestría). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
- Parthasarathy, V. A.; Chempakam, B.; Zachariah, T. J. (2008). Chemistry of Spices. CABI North American.
- Povarov, L. S. (1976). $\alpha\beta$ -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis *Russ. Chem. Rev.* 36, 656-670.
- Qinghe G.; Shan, L.; Xia, W.; Anxin, W. (2014). Povarov-Type Reaction Using Methyl as New
 Input: Direct Synthesis of Substituted Quinolines by I2-Mediated Formal [3 + 2 + 1]
 Cycloaddition. *Org. Lett.*, 16, (17), 4582-4585.
- Qing-He Gao, Zhuan Fei, Yan-Ping Zhu, Mi Lian, Feng-Cheng Jia, Mei-Cai Liu, Neng-Fang She An-Xin Wu. (2013).Metal-free dual sp3 CeH functionalization: I2-promoted domino oxidative cyclization to construct 2,5-disubstituted oxazoles. Tetrahedron, 69, 22-28.
- Rano, T. A.; Sieber-McMaster, E.; Pelton, P. D.; Yang, M.; Demarest, K. T.; Kuo, G.-H. (2009).
 Design and synthesis of potent inhibitors of cholesteryl ester transfer protein (CETP) exploiting a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline platform Bioorg. *Med. Chem. Lett.*, 19, 2456–2460.

- Santosh D. Anand, S. (2017). Oxidative Annulations Involving DMSO and Formamide: K₂S₂O₈ Mediated Syntheses of Quinolines and Pyrimidines. *Org. Lett.*, 19, 5673–5676.
- Seo, J. H.; Lee, S. C.; Kim, Y. K.; Kim, Y. S. (2008). Substituent effects of iridium (III) complexes with 2,4-diphenylquinoline for efficient red organic light-emitting diodes. *Thin Solid Films*, 517,1346–1348.
- Shklyaev, Y.; Vshivkova, T.; Maiorova, O.; Gorbunov, A. (2012). Synthesis of 7-Hydroxy-6alkoxy Derivatives of 3,4-Dihydroisoquinoline by Ritter Reaction. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 48, 257-267.
- Smith, D.; Gavrilyuk, J.; Lough, A.; Batey, R. (2010). Lewis Acid Catalyzed Three-Component Hetero-Diels-Alder (Povarov) Reaction of N-Arylimines with Strained Norbornene-Derived Dienophiles. J. Org. Chem., 75, 702–715.
- Solomon, R.V.; Lee H. (2011). Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 18, 1488-1508.
- Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. (2009). Convenient, two-step synthesis of 2styrylquinolines: an application of the CAN-catalyzed vinylogous type-II Povarov reaction *Tetrahedron Lett.*, 65, 2087–2096.
- Srivastava, V.; Bajaj, H.; Jasra, R. (2003). Solid base catalysts for isomerization of 1-methoxy-4-(2-propen-1-yl)benzene to 1-methoxy-4-(1-propen-1-yl)benzene. *Catalysis Communications*, 4, 543–548.
- Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. (2008). Electrophilic Iodination of Organic Compounds Using Elemental Iodine or Iodides. *Synthesis*, 10, 1487–1513.
- Stevenson, J.; Graham, I. (2003). Unprecedented regio and stereocontrol in Povarov reaction of benzylidene-(3-nitrophenyl)amine. ARKIVOC, 7, 139-144.

- Taylor A.; Robinson R.; Fobian Y.; Blakemore D.; Jones L.; Fadeyi O. (2016). Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14, 6611-6637.
- Umamahesh, B.; Karthikeyan, N. S; Sathiyanarayanan, K. I.; Malicka, J. M; Cocchi, (2016). M. Tetrazole iridium(III) complexes as a class of phosphorescent emitters for high-efficiency OLEDs, J. Mater. Chem. C., 4, 10053-10060.
- Vicente, E; Rosario, R; Preciado, S; Lavilla, R. (2011). Multicomponent reaction access to complex quinolines via oxidation of the Povarov adducts. Beilstein *J. Org. Chem.*, 7, 980–987.
- Wang G.; Hu T.; Huang B.; Qin L. (2011). Illicium verum: a review on its botany, traditional use, chemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 136, 10-20.
- Wang, S.; Chen, M.; Zhao, D.; You, X.; Luo, Q. (2016). Iodine-Catalyzed Oxidative Aromatization: A Metal-Free Concise Approach to meta-Substituted Phenols from Cyclohex-2-enones. Adv. Synth. Catal., 358, 4093 – 4099
- Wei, W.; Hong, J.; Mei-Mei, Z.; Xiang-Shan, (2014). W. Iodine-Catalyzed Synthesis of Cyclopenta[c]quinoline Derivatives via Imino Diels–Alder Reaction. J. Heterocyclic., 51, 830.
- Wilde, A.; Watts, R. (1991). Solvent effects on metal-to-ligand charge-transfer bands in orthometalated complexes of iridium(III): estimates of transition dipole moments. *The Journal of Physical Chemistry*, (2), 95, 622-629.
- Wu, F.I.; Su, H.J.; Shu, C.F.; Luo, L.; Diau, W.G.; Cheng, C.H.; Duan, J.P.; Lee, G.H. (2005).Tuning the emission and morphology of cyclometalated iridium complexes and their applications to organic light-emitting diodes. *J. Mater. Chem.*, 15, 1035.

- Xiang-Shan, W.; Ming-Yue, Y.; Wei, W; Shu-Jiang, T . (2012). A Stereoselective Povarov Reaction Leading to exo-Tetrahydroindolo[3,2-c]quinoline Derivatives Catalyzed by Iodine. *Eur. J. Org. Chem.*, 25, 4811-4818.
- Xiaowei, Z.; Jia, G.; Chuluo, Y.; Linna, Z.; Zhongan L.; Kai, Z.; Jingui Q.; Han Y.; Dongge, M. (2006). Highly efficient iridium(III) complexes with diphenylquinoline ligands for organic light-emitting diodes: Synthesis and effect of fluorinated substitutes on electrochemistry,photophysics and electroluminescence. *Journal of Organometallic Chemistry*, 691, 4312–4319.
- Xu, H.; Zuend, S.; Woll, M.; Tao, Y.; Jacobsen, E. (2010). Asymmetric Cooperative Catalysis of Strong Brønsted Acid–Promoted Reactions Using Chiral Ureas. *Science*, 327, 986-990.
- Xue, Z.; Samanta, A.; Whittlesey, B. R.; Mayer, M. F. (2009). Tetrahydroquinoline syntheses induced with catalytic amounts of viologen additives. *Tetrahedron Lett.*, 50, 6064-6067.
- Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z. (2005). Photochemically catalyzed Diels– Alder reaction of arylimines with N-vinylpyrrolidinone and N-vinylcarbazole by 2,4,6triphenylpyrylium salt: synthesis of 4-heterocycle-substituted tetrahydroquinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 61, 1325-1333.
- Zheng, G.;, Yongcao, H.; Meiling, Z.; Yi, C. (2017). A fluorescent dye with large Stokes shift and high stability: synthesis and application to live cell imaging. *RSC Adv.*, 7, 7604-7609.
- Zhou, Y.; Jia, X.; Li, R.; Liu, Z.; Liu, Z.; Wu, L. (2005). Nitrosonium (NO⁺) initiated and cation radical-mediated imino Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, 46, 8937-8939

Apéndices



Apéndice 1. Espectro infrarrojo del eugenol 78





Apéndice 3. Espectro ¹H-RMN del metil eugenol 79





Apéndice 4. Espectro ¹³C-RMN del metil eugenol 79

Apéndice 5. Espectro infrarrojo del metil isoeugenol 80



cm⁻¹



Apéndice 6. Espectro ¹H-RMN del metil isoeugenol 80

Apéndice 7. Espectro 13C-RMN del metil isoeugenol 80





Apéndice 8. Espectro infrarrojo de 89a

Apéndice 9. Espectro ¹H-RMN de 89a





Apéndice 10. Espectro ¹³C-RMN de 89a

Apéndice 11. Espectro de masas de 89a





Apéndice 12. Espectro infrarrojo de 89b

Apéndice 13. Espectro ¹H-RMN de 89b





Apéndice 14. Espectro ¹³C-RMN de 89b

Apéndice 15. Espectro de masas de 89b





Apéndice 16. Espectro infrarrojo de 89c

Apéndice 17. Espectro ¹H-RMN de 89c





Apéndice 18. Espectro ¹³C-RMN de 89c

Apéndice 19. Espectro de masas de 89c





Apéndice 20. Espectro infrarrojo de 89d

Apéndice 21. Espectro ¹H-RMN de 89d





Apéndice 22. Espectro ¹³C-RMN de 89d

Apéndice 23. Espectro de masas de 89d





Apéndice 24. Espectro infrarrojo de 89f

Apéndice 25. Espectro ¹H-RMN de 89f





Apéndice 26. Espectro ¹³C-RMN de 89f

Apéndice 27. Espectro de masas de 89f





Apéndice 28. Espectro infrarrojo de 94a

Apéndice 29. Espectro ¹H-RMN de 94a





Apéndice 30. Espectro ¹³C-RMN de 94a

Apéndice 31. Espectro infrarrojo de 94b





Apéndice 32. Espectro ¹H-RMN de 94b

Apéndice 33. Espectro ¹³C-RMN de 94b




Apéndice 34. Espectro de masas de 94b

Apéndice 35. Espectro infrarrojo de 94c



cm⁻¹



Apéndice 36. Espectro ¹H-RMN de 94c

Apéndice 37. Espectro ¹³C-RMN de 94c







Apéndice 39. Espectro infrarrojo de 94d



cm⁻¹



Apéndice 40. Espectro ¹H-RMN de 94d

Apéndice 41. Espectro ¹³C-RMN de 94d





Apéndice 42. Espectro de masas de 94d

Apéndice 43. Espectro infrarrojo de 94f





Apéndice 44. Espectro ¹H-RMN de 94f

Apéndice 45. Espectro ¹³C-RMN de 94f





Apéndice 46. Espectro de masas de 94f

Apéndice 47. Espectro infrarrojo de 100b



cm⁻¹



Apéndice 48. Espectro ¹H-RMN de 100b

Apéndice 49. Espectro ¹³C-RMN de 100b





Apéndice 50. Espectro de masas de 100b

Apéndice 51. Espectro infrarrojo de 115b





Apéndice 52. Espectro ¹H-RMN de 115b

Apéndice 53. Espectro ¹³C-RMN de 115b





Apéndice 54. Espectro de masas de 115b

Apéndice 55. Espectro infrarrojo de 121a







Apéndice 56. Espectro ¹H-RMN de 121a

Apéndice 57. Espectro ¹³C-RMN de 121a





Apéndice 58. Espectro de masas de 121a

Apéndice 59. Espectro infrarrojo de 121c



cm⁻¹



Apéndice 60. Espectro ¹H-RMN de 121c

Apéndice 61. Espectro ¹³C-RMN de **121c**





Apéndice 62. Espectro de masas de 121c

Apéndice 63. Espectro infrarrojo de 121d





Apéndice 64. Espectro ¹H-RMN de 121d

Apéndice 65. Espectro ¹³C-RMN de **121d**





Apéndice 66. Espectro de masas de 121d