



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ALQUILACIÓN INTERMOLECULAR RADICAL – OXIDATIVA DE
1,4-NAFTOQUINONAS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALEJANDRO CERVANTES REYES

ASESOR

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM

Ciudad de México, México., Octubre de 2016



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ALQUILACIÓN INTERMOLECULAR RADICAL – OXIDATIVA DE
1,4-NAFTOQUINONAS**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

Q. ALEJANDRO CERVANTES REYES



MEXICO 2016

Este proyecto de investigación se llevó a cabo en el Laboratorio 2-3 del Instituto de Química, bajo la dirección del Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez.

Los resultados parciales fueron presentados en modalidad cartel, en la Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Silao Guanajuato en Marzo, 2016.

*Quiero dedicar este pequeño paso en mi vida, a mi familia. A mis papás y hermanos.
También a mi sobrina, con mucho cariño.*

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecerte Luis, la confianza y desde luego la calidez con que me recibiste, el trato durante mi estancia en tu grupo de investigación y desde luego las facilidades y el apoyo en lo personal y lo académico. Sin duda eres una persona admirable y que merece todo mi respeto.

Quiero agradecer con particular cariño a la UNAM, una institución formidable y encantadora que me abrió sus puertas como los brazos de un viejo amigo. Gracias igualmente para el Instituto de Química, al que consideré por un tiempo como mi segunda casa y del que conservo valiosos amigos y colegas.

Muchas gracias a cada uno de los integrantes del jurado. Dr. Fernando Sartillo, Dr. Braulio Molina, Dr. Roberto Martínez, Dr. Fernando León y Dr. Adelfo Natalio, sus aportaciones han sido valiosas para nutrir este trabajo y sin duda merecen de mi parte un agradecimiento enorme.

No quiero dejar pasar la oportunidad de agradecer la valiosa aportación de los técnicos académicos en mi trabajo. Gracias a M. Simón Hernández, M. Ángeles Peña, M. Elizabeth Huerta, Q.F.B Rocío Patiño, Dra. Carmen García y I. Q Luis Velasco. Gracias infinitas a cada uno.

Le agradezco a mi país, por las riquezas que su tierra generan y las invaluable aportaciones que mis compatriotas mexicanos hacen a través de su trabajo y pago de impuestos, ya que de esa manera han servido para contribuir al desarrollo nacional apoyando a estudiantes como yo, y que mediante una beca de posgrado nos ha permitido seguir preparándonos y ayudar a hacer todavía más grande a esta nación.

Agradezco infinitamente la beca al CONACYT (Becario No. 577116).

Abreviaturas y Acrónimos

DLP	Peróxido de lauroilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
TBHP	Terbutilhidroperóxido
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
δ	Desplazamiento químico
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
IR	Espectroscopia de infrarrojo
DRX	Difracción de rayos X
3-CR	Reacción de 3 componentes
SET	Transferencia de un electrón (Single Electron Transfer)
ppm	Partes por millón
mmol	0,001 Mol (milimol)
mg	0,001 Gramo (miligramo)
g	gramo
mL	0,001 Litro (mililitro)
cm	0,01 Metro (centímetro)
P.M	Peso molecular
t.a	Temperatura ambiente
Hz	Hertz
p.f	Punto de fusión
CCF	Cromatografía en Capa Fina
redox	Óxido-reducción
MeOH	Metanol
DMSO-d ₆	Dimetil Sulfóxido (Hexadeuterado)
CDCl ₃	Cloroformo (Deuterado)
DCE	1,2-Dicloroetano
NQ	Naftoquinona
Ph	Fenilo
NIS	<i>N</i> -Iodo succinimida
DIH	1,3-Diiodo-5,5-dimetil hidantoína
dppf	Bisdifenilfosfinferroceno
° C	Grados centígrados
ORTEP	Oak RidgeThermal Ellipsoids Plot
MIDA	Ácido <i>N</i> -metiliminodiacético (acetato, ligante)
10-CSA	Ácido 10-camfor sulfónico
MW	Microondas (Microwaves)
ROS	Especie oxígeno radical
NOS	Especie nitrógeno radical
CMI	Concentración mínima inhibitoria
IC ₅₀	Concentración media inhibitoria

Índice General

Dedicatorias	5
Agradecimientos	6
Abreviaciones & Acrónimos	7
Índice General	8
I. Resumen.....	9
II. Introducción	10
Capítulo 1. Generalidades sobre Radicales Libres	
Estructura y Estabilidad.....	11
Formación de Radicales Libres	13
Reacciones de Radicales Libres	14
Mecanismo de Reacción en Cadena	15
Xantatos en Reacciones de Radicales Libres.....	15
Capítulo 2. Generalidades de Naftoquinonas	
Quinonas en la Naturaleza	20
Bioquímica Relevante de Naftoquinonas	21
Importancia y Actividad Biológica de Naftoquinonas	23
Química de Naftoquinonas: Reacciones de Funcionalización C-2, C-3 y C-5.....	26
III. Objetivos	32
IV. Hipótesis.....	32
V. Justificación.....	33
Capítulo 3. Resultados y Análisis	
Preparación de Xantatos	34
Preparación de 2-amino-1,4-naftoquinonas.....	35
Resultados Preliminares	37
Estudios de Optimización	40
Reacciones de Adición Intermolecular Radical-Oxidativa.....	43
Propuesta Mecanística	47
VI. Contraste de Objetivos e Hipótesis	48
VII. Conclusiones.....	49
Capítulo 4. Parte Experimental	
Materiales y Equipos	50
Procedimientos Generales	51
Caracterización Espectroscópica de Productos	53
VIII. Referencias de Consulta	57
Anexos. Espectroscopia RMN, EMAR, IR y Cristalografía de Rayos X de Compuestos Seleccionados	

I. Resumen

Como resultado de este proyecto de investigación, se reporta una metodología simple para la alquilación directa radical-oxidativa de 2-amino-1,4-naftoquinonas, empleando xantatos como fuente de radicales libres en presencia de DLP, como iniciador del proceso. Las 2-amino-1,4-naftoquinonas (**Figura A**) que se utilizaron en este trabajo son sólidos rojos y su preparación fue basada en los procedimientos reportados.

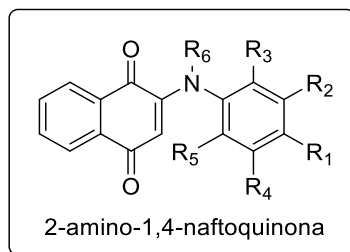
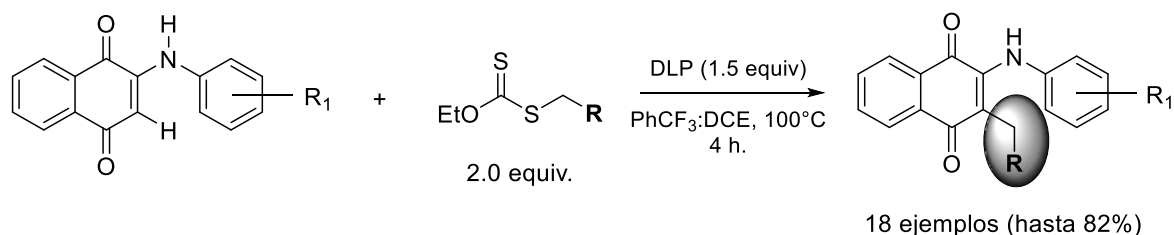


Figura A. 2-amino-1,4-naftoquinonas

Durante los experimentos de optimización, se probaron diversos iniciadores-oxidantes, temperaturas y una serie de disolventes, para lograr las condiciones de reacción que aportaran los mejores rendimientos. El protocolo optimizado demuestra ser una alternativa simple y libre de metales de transición para la formación de un enlace C-C. Los rendimientos van de moderados a buenos, en tiempos inferiores a 5 h. Los productos obtenidos son sólidos que generalmente presentan coloración rojiza.



Esquema A. Reacción optimizada para la síntesis de 2-amino-1,4-naftoquinonas 3-alkilsustituidas

Estos productos constituyen una familia de 2-amino-1,4-naftoquinonas de diversidad estructural, que se podrían aprovechar en estudios de actividad biológica y en posteriores reacciones de derivatización.

II. Introducción

En años recientes, la adición intermolecular oxidativa de radicales libres a sistemas aromáticos, ha ganado importancia considerable en síntesis orgánica.¹ La formación de enlaces C–C es altamente valiosa y existen numerosos procedimientos descritos en la literatura que hacen posible esta unión. En sí, muchos complejos de metales de transición son capaces de mediar dichos procesos en un solo paso, pero la versatilidad del método algunas veces está restringido por la tolerancia de ciertos grupos funcionales, o por la disponibilidad de los sustratos. La química de radicales libres, es potencialmente capaz de mediar dichas transformaciones con mayor flexibilidad hacia ciertos grupos funcionales.

Las reacciones de adición de radicales libres, empleando xantatos, desarrolladas por el Prof. Samir Z. Zard y colaboradores, son herramientas muy poderosas para la construcción de enlaces C–C, sin emplear agentes metálicos tóxicos. Los xantatos han probado ser muy útiles en adiciones tanto intermoleculares² como intramoleculares.³

Por otro lado, las 1,4-naftoquinonas (1,4-NQ) son una clase de compuestos aromáticos que se encuentran ampliamente distribuidos en productos naturales y precursores sintéticos. Incluso las 1,4-NQ más simples, poseen un extenso espectro de actividades biológicas. En bioquímica, las 1,4-NQ funcionan como cicladores redox y como agentes alquilantes. Por ejemplo, la vitamina K₁ engloba una familia de 2-metil-1,4-naftoquinonas que actúan como cofactores de residuos de ácido glutámico, en un proceso esencial para la coagulación de la sangre y el metabolismo óseo. Otras naftoquinonas incluyen: la juglonicina, una piranonaftoquinona dimérica, y las lapaconas. A partir de su importancia biológica, se han dedicado esfuerzos significativos a la síntesis y evaluación de una biblioteca de derivados 1,4-naftoquinonas.⁴

El estudio complementario que se presenta en este trabajo de investigación, permite la obtención de 2-amino-1,4-naftoquinonas C–3 alquil sustituidas, a través de un mecanismo de adición–oxidación sobre la doble ligadura del núcleo 1,4-naftoquinona, empleando xantatos como fuente de radicales libres. Las estructuras de los productos resultantes son muy variadas en propiedades electrónicas, por un lado de la anilina, con grupos electrodonadores y electroattractores, y por el otro, del xantato de partida que incluye: grupos carbonilo, grupos amida, anillos aromáticos, así como sustituyentes alifáticos. Algunas de estas estructuras podrían mimetizar bioquímicamente a las moléculas conocidas y posteriormente llevarse a cabo pruebas que den a conocer su posible actividad biológica o bien, emplear a los productos en reacciones de post-funcionalización o derivatización.

¹ Miranda, L. D. Icelo-Ávila, E., Rentería-Gómez, A., Pila, M., Marrero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4098.

² Gagosz, F., Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, 24, 4345.

³ Quiclet, S., Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.*, **2006**, 264, 201.

⁴ Guilherme A. M. Jardim, A., da Silva, N., Bower, J. F. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 3780

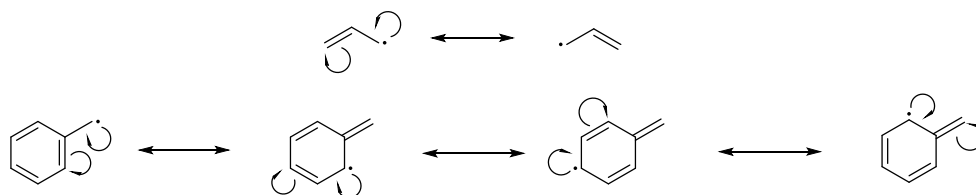
Capítulo 1. Generalidades sobre Radicales Libres

Cualquier átomo, o grupo de átomos, que contiene un electrón desapareado, es un radical. Pese a que un radical puede ser una especie cargada eléctricamente o no, muchos de los radicales orgánicos son especies no cargadas. Ya que los electrones tienden a existir apareados, y debido a que los radicales poseen solo un electrón, éstos usualmente son muy reactivos. Por ello, las reacciones de radicales libres a diferencia de las iónicas, involucran solo electrones desapareados, en lugar de pares de ellos.

Estructura y Estabilidad

La geometría de un radical libre varía dependiendo de los sustituyentes enlazados al átomo de carbono. Cuando los sustituyentes son hidrocarburos, los radicales adoptan una estructura planar. Cuando uno de los sustituyentes es un heteroátomo electronegativo (por ejemplo el radical trifluorometilo $\cdot\text{CF}_3$), el radical tiende hacia un arreglo sp^3 debido a la influencia repulsiva que los electrones libres ejercen sobre el electrón solitario del radical. Es posible notar que estos electrones no enlazantes, particularmente si se encuentran cercanos al sitio radical (como por ejemplo un oxígeno o nitrógeno), pueden estabilizar al radical por resonancia, cuyo efecto permite que (el radical) adquiera una geometría plana.

En términos generales, el orden de estabilidad de los radicales va de $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{metilo}$. Un grupo vinilo o fenilo, adyacente al sitio del radical, hace al radical más estable debido a efectos de conjugación (**Figura 1**).⁵



Esquema 1. Estabilización por conjugación de radicales alilo y bencilo

Los principales factores que afectan la estabilidad de los radicales, son los efectos estereoelectrónicos: **conjugación, hiperconjugación y efecto captodativo.**

⁵ Daley, R. F., Daley, S. J. *Organic Chemistry*, Ed. Wiley and Sons. New York City, U.S.A. **2005**. Chap. 21. p. 1093.

Conjugación

La resonancia es la principal razón para la estabilidad de los radicales libres en sistemas conjugados. Esta describe la interacción entre dos sistemas π como puede ejemplificarse en el radical bencilo (*Esquema 1, abajo*), donde el electrón desapareado se deslocaliza en los átomos en posiciones *orto* y *para*. Los pares libres de electrones en heteroátomos vecinos también pueden deslocalizarse en el orbital p del radical (*Figura 1*).

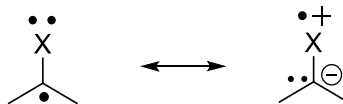
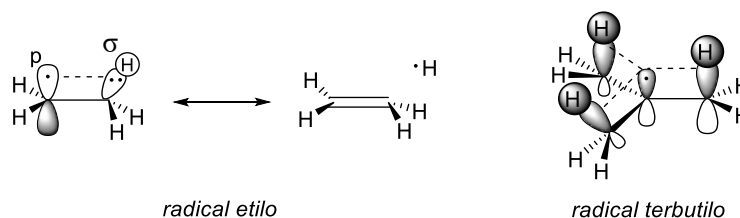


Figura 1. Efecto de conjugación electrónica en un radical libre

Hiperconjugación

Este parámetro de estabilidad suele explicarse en términos de la interacción de orbitales p del radical, con electrones de un enlace σ vecino. Los electrones en el enlace σ pueden ser donados al orbital p parcialmente lleno del carbono con el electrón desapareado, tal como se ilustra en el *Esquema 2*.

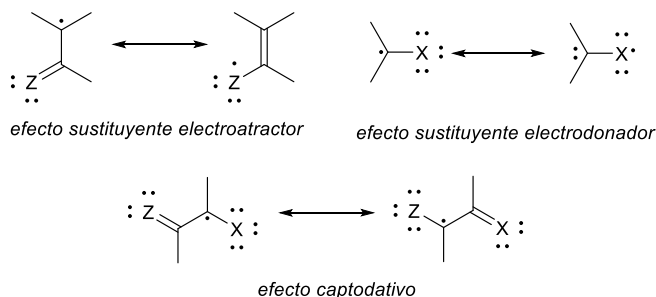


Esquema 2. Efecto de hiperconjugación electrónica en radicales etil y terbutil

Las interacciones estabilizantes del orbital p aumentan con el número de grupos alquilo unidos al carbono con el electrón desapareado, como se observa en el radical terbutilo (*Esquema 2*).

Efecto captodativo

Para un radical con sustituyentes X y Z (ver *Esquema 3*), donde X y Z son capaces de ejercer el mismo efecto electrónico (donador o atractor), generalmente la contribución a la energía de estabilización de los sustituyentes es menor a la suma de las contribuciones de cada sustituyente por separado. Para el caso opuesto, es decir, cuando uno de los sustituyentes tiene efecto electrodonador y el otro, electroattractor, la suma de las contribuciones es mayor que la de cada sustituyente por separado. Ese comportamiento es conocido como efecto captodativo. El fenómeno es explicado por lo siguiente: el grupo electroattractor estabiliza al orbital del electrón desapareado por lo que este orbital interactúa más fuertemente con el grupo electrodonador, que en ausencia de este penúltimo.



Esquema 3. Efecto captodativo en un radical libre

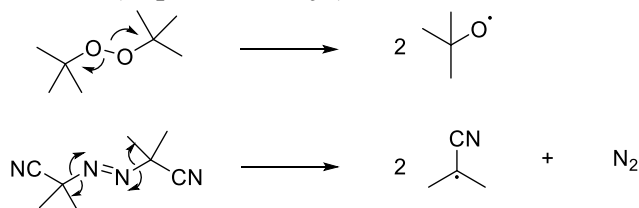
Formación de Radicales Libres

Tres métodos generales son usados para la generación de radicales libres:

Generación Térmica

Existen dos tipos de compuestos que pueden disociarse térmicamente para formar radicales libres:

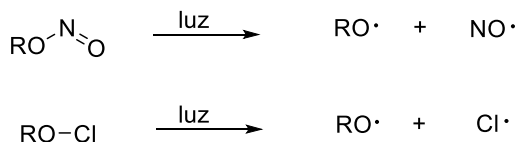
1.- Compuestos que tienen un enlace intrínsecamente débil, entre los que se encuentran los dialquil peróxidos ($O-O$ $E = 155$ KJ/mol) (*Esquema 4, arriba*); y 2.- Compuestos que forman productos fuertemente enlazados, tales como AIBN, que desprende N_2 (*Esquema 4, abajo*).



Esquema 4. Generación térmica de un radical libre

Generación Fotoquímica

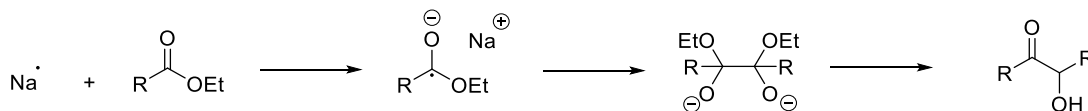
El enlace de una molécula se puede fragmentar por incidencia de luz, si su longitud de onda correspondiente, es de mayor energía que la del enlace a romper. Este procedimiento es factible para la formación de radicales alcoxilo a partir de hipocloritos o nitritos de alquilo.



Esquema 5. Generación fotoquímica de radicales libres

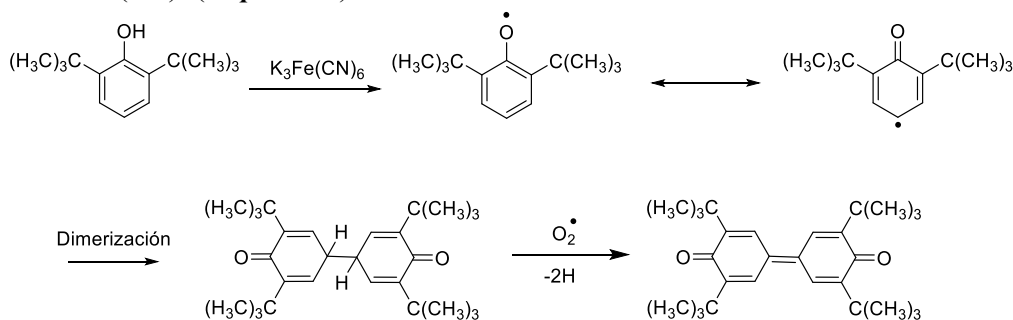
Generación Redox

Los enlaces covalentes pueden romperse por un proceso de transferencia de electrones, ya sea aceptando un electrón de un grupo donador (*Esquema 6*) o donándolo, hacia un grupo aceptor (*Esquema 7*).



Esquema 6. Generación redox de radicales libres: donación de un electrón

Cuando se trata de un aceptor, este es generalmente un ion metálico en un estado de alta valencia, por ejemplo Fe^{VI} en $K_3Fe(CN)_6$ (*Esquema 7*).



Esquema 7. Generación redox de radicales libres: aceptación de un electrón

Reacciones de Radicales Libres

En general, son posibles cuatro tipos de reacciones con radicales libres:

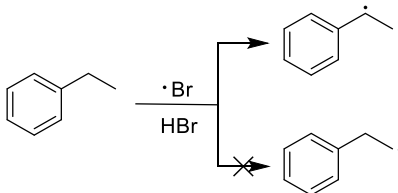
Extracción

Los radicales libres experimentan reacciones con moléculas orgánicas saturadas extrayendo un átomo unido a otro átomo de carbono. La selectividad de los radicales hacia enlaces C–H de diferentes tipos es determinada por la energía de disociación y efectos polares. La rapidez del proceso de extracción se incrementa conforme la energía de disociación baja. Por ejemplo:

Enlace	H–CH ₃	H–CH ₂ Me	H–CHMe ₂	H–CMe ₃
$E_{\text{disociación}}$ (KJ/mol)	426	401	385	372
Orden de Reactividad	H–CH ₃	< H–CH ₂ Me	< H–CHMe ₂	< H–CMe ₃

Tabla 1. Energías de disociación y Orden de reactividad de enlaces C–H

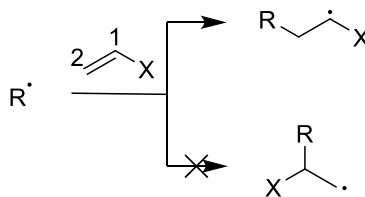
Los enlaces C–H, alilo y bencilo son más débiles que aquellos presentes en sistemas saturados y exhiben mayor reactividad y selectividad frente a ciertos radicales libres (*Esquema 8*).



Esquema 8. Generación de un radical bencilo

Adición

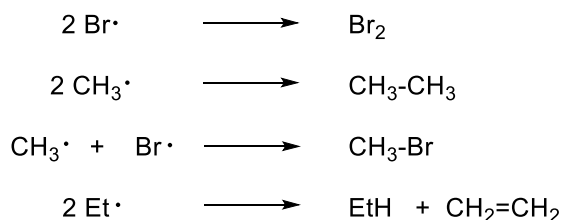
Los radicales experimentan adición a dobles enlaces C=C. La reacción es generalmente selectiva. Por ejemplo, la adición a CH₂=CH–X toma lugar exclusivamente en C-2, independientemente de la naturaleza de X. Los alquinos exhiben una reactividad similar (*Esquema 9*).



Esquema 9. Reacción de adición de un radical libre a un alqueno

Combinación y Desproporción

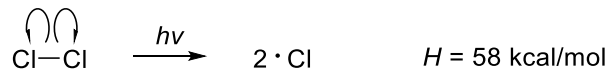
Dos radicales pueden combinarse por dimerización o desproporción. Esas reacciones son generalmente rápidas, algunas incluso con energías de activación negativas (*Esquema 10*).



Esquema 10. Reacciones de dimerización y desproporción entre radicales libres

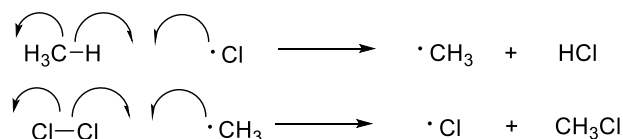
Mecanismo de Reacción en Cadena

Un mecanismo de reacción en cadena consiste en tres pasos elementales: 1) iniciación, 2) propagación y 3) terminación. El paso de iniciación produce las especies reactivas:



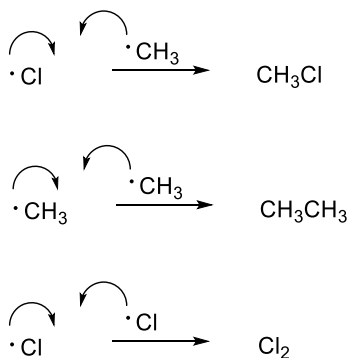
Esquema 11. Iniciación, primer paso del mecanismo de reacción de radicales

En la cloración radicalaria ejemplificada en la **Esquema 11**, el paso de iniciación es la formación de radicales cloro. Los pasos de propagación producen la mayor porción de producto de reacción y se repiten muchas veces. Con cada serie de propagación, una nueva especie reactiva se forma, permitiendo a la reacción continuar. Los siguientes dos pasos de la reacción de cloración, donde se consume un átomo de cloro produciendo otro, son los pasos de propagación (**Esquema 12**).



Esquema 12. Propagación, segundo paso del mecanismo de reacción de radicales

El paso de terminación es el que detiene la reacción en cadena. Para la cloración radicalaria, los posibles pasos de terminación son los siguientes:



Esquema 13. Terminación, tercer paso del mecanismo de reacción de radicales

Xantatos en Reacciones de Radicales Libres

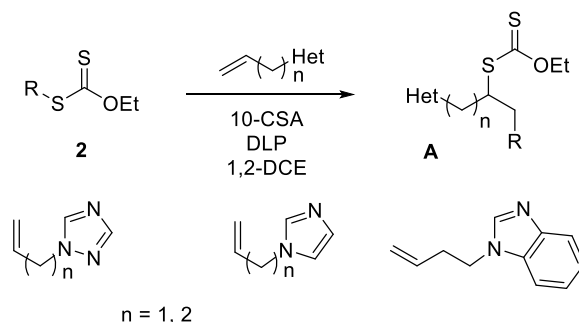
Los radicales ganaron popularidad en el sector académico en los años 1980's e inicios de 1990's sin embargo, sus aplicaciones no se habían trasladado a la industria farmacéutica o los sectores agroquímicos, comparados con los procesos mediados por metales de transición, que ya habían conseguido un desarrollo considerable.

En este contexto, los metales de transición son versátiles y eficientes, sin embargo presentan algunos problemas relacionados a su escalamiento, como la remoción de residuos metálicos y la recuperación de catalizadores preciosos y/o ligantes.⁶ Adicionalmente, la versatilidad del método está restringido a veces por la estabilidad tanto del sustrato, como del fragmento adicionado. La química de radicales por su lado, es potencialmente útil para mediar dichas transformaciones con una mayor flexibilidad.

⁶ Quiclet, S., Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 519.

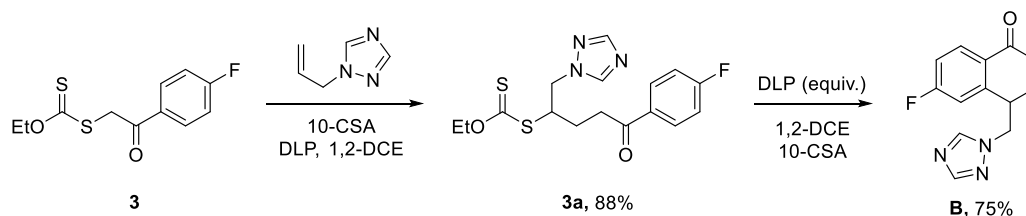
Como prueba de la gran versatilidad de los radicales libres, se han preparado numerosos productos y precursores sintéticos; los ejemplos incluyen: oxindoles⁷ furfuralcetonas,⁸ 2-alkylthiazolinas⁹ dihidroquinolin-4-onas,¹⁰ tiazolidin-2-iones¹¹ y una gran cantidad de plataformas heteroaromáticas.¹²

En este orden de ideas, se conoce que los radicales libres, generado a través de xantatos, pueden ser fácilmente atrapados por alquenos. De acuerdo con Samir Z. Sard *et. al.*,¹³ varios xantatos fueron adicionados a olefinas que contenían núcleos de 1,2,4-triazol, imidazol o bencimidazol, en la presencia de ácido camforsulfónico (10-CSA) vía un mecanismo de reacción en cadena, iniciado por una cantidad equivalente de peróxido de lauroilo (DLP), tal como se aprecia en el **Esquema 14**.



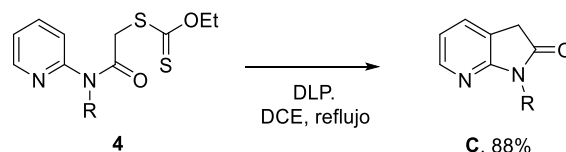
Esquema 14. Adición de Xantatos a olefinas

Los aductos del tipo A (**Esquema 14**), pueden ser transformados a moléculas más complejas, implementando una posterior reacción de ciclación intramolecular. A través de esta metodología, por ejemplo, es posible obtener la tetralona **B** (**Esquema 15**), derivadas de 1,2,3-triazol.



Esquema 15. Ciclación intramolecular de xantato **3a**, para obtener la tetralona derivada **B**.

Independientemente, se reportó una metodología eficiente para la construcción de indolinas e indanos, describiendo también un ejemplo de 7-azaindolona (**C**, **Esquema 16**).¹⁴ Esta ruta sintética, involucra una ciclación mediada por radicales libres sobre el anillo aromático del aducto **4** (en este caso piridina), como paso clave.



Esquema 16. Obtención de 7-azaindolonas, indanos e indolinas.

⁷ Rentería-Gómez, A., Islas-Jácome, A., Jiménez-Halla, J. O. C., Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6567

⁸ Chalikidi1, P. N., Nevolina, T., Uchuskin, M., Abaev, V., Butin, A. *Chem. of Heter. Comp.*, **2015**, 51, 621

⁹ Huang, Z. Y., Xu, J. X. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 10272.

¹⁰ Chalikidi1, P. N. *Chem. of Heter. Comp.*, **2016**, 52, 13

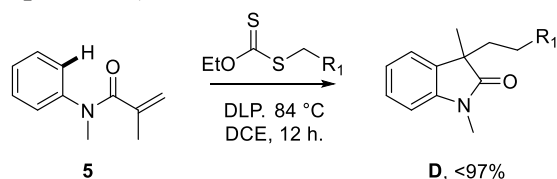
¹¹ Gao, S., Zhang, Y., Dong, J., Chen, N., Xu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 1002

¹² El Qacemi, M., Petit, L., Quiclet, S., Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5707

¹³ Gagosz, F., Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4345.

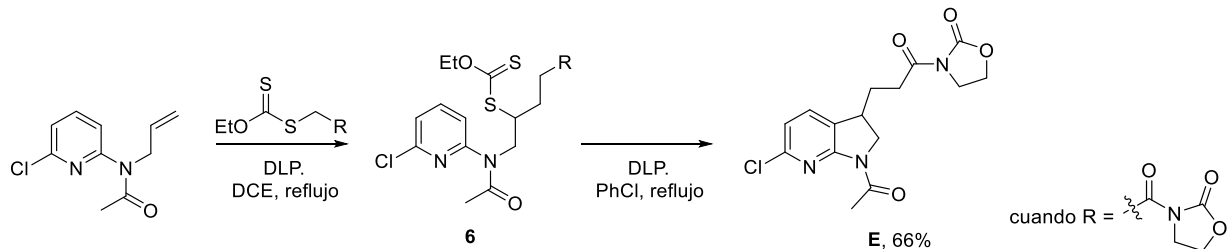
¹⁴ Bacque, E., Qacemi, M., Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3671.

Por otra parte, la ciclación intermolecular entre *N*-acrilamidas **5**, y xantatos, fue investigada por el grupo de Li, R.¹⁵ obteniendo oxindoles **D** (*Esquema 17*).



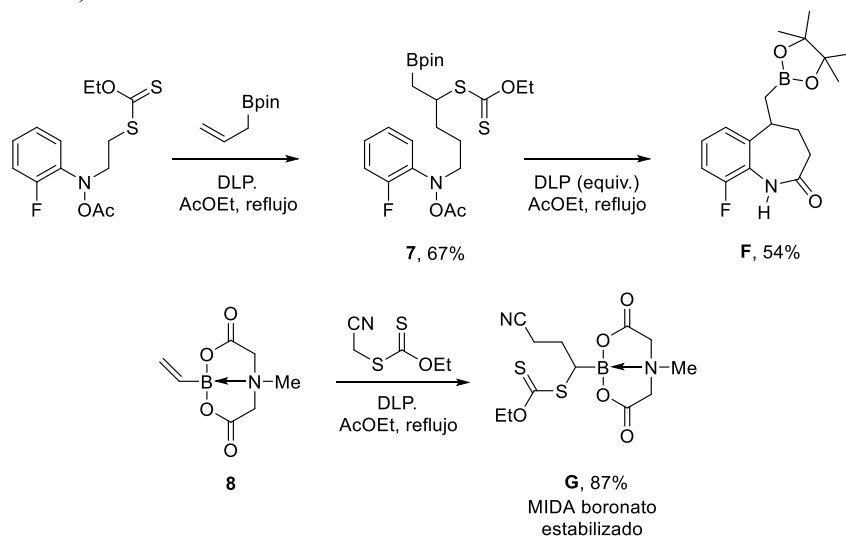
Esquema 17. Ciclación intermolecular entre N-acrilamidas y xantatos para obtener oxindoles.

Con objetivos más específicos, el grupo de Samir Z. Sard.,¹⁵ empleó los productos de adición a olefinas (**6**, *Esquema 18*), en la ciclación intramolecular, para obtener 7-azaindolinas **E** (*Esquema 18*).



Esquema 18. Obtención de la 7-azaindolinas E, vía ciclación intramolecular del aducto 6.

Esta aproximación fue utilizada para construir MIDA boronatos **G**,¹⁶ partiendo de la adición de xantatos al vinil boronato **8** (*Esquema 19*).



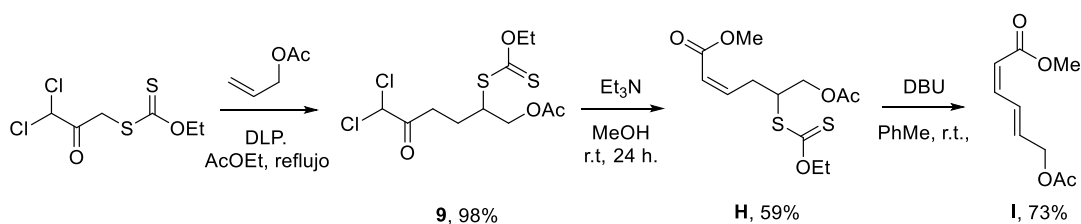
Esquema 19. Estabilización de boronatos con la funcionalidad xantato por la presencia del grupo MIDA.

Presentando más aplicaciones del producto de adición entre xantatos y olefinas, se logró la preparación eficiente de *Z*-olefinas a partir de *gem*-alfa-dihalocetonas **9** (*Esquema 20*), a través de un proceso de transferencia de grupo.¹⁷ Estos aductos pueden ser convertidos en *Z*-alquenoatos **H**, por tratamiento con Et₃N en MeOH a través de un reordenamiento de Favorskii; en ciertos casos es posible la obtención de *E,E*-dienoatos de metilo **I**, a partir de *Z*-alquenoatos **H**, en presencia de DBU.

¹⁵ Wang, S., Huang, X., Li, B., Ge, Z., Wang, X., Li, R. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 1869

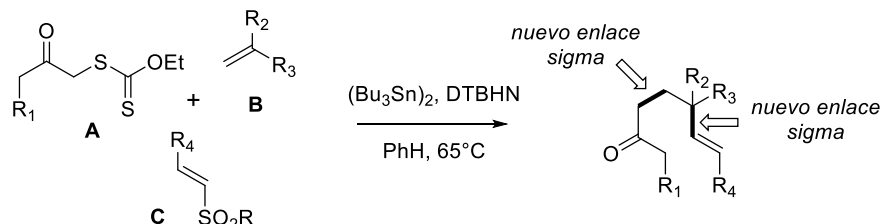
¹⁶ Quiclet, S., Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6762.

¹⁷ Anthore, L., Li, S., White, L. V., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5320.



Esquema 20. Obtención de *Z*-alquenoatos y *E,E*-dienoatos de metilo vía *gem*-alfa-dihalocetonas.

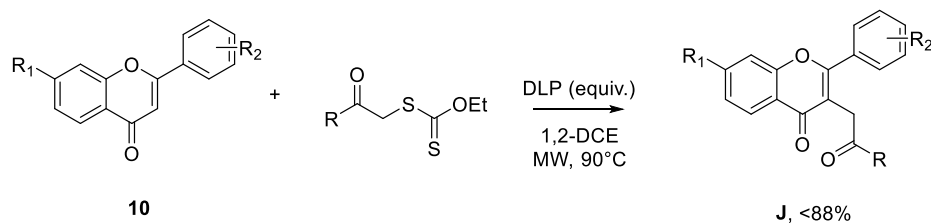
Basados en los conceptos anteriores, Landais Y., *et. al.*¹⁸ describieron una nueva reacción de carboalquienilación y alquilación a través de radicales libres, sobre olefinas (**B**, **Esquema 21**), lo cual resultó en la formación de dos nuevos enlaces C–C.



Esquema 21. Carboalquienilación de olefinas **B**, en presencia de sulfonil *E*-olefinas y xantatos.

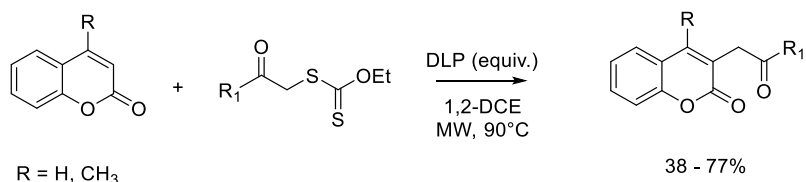
La reacción multicomponente del **Esquema 21**, procede a través de la adición de una especie radical, a un grupo electroatractor unido a **A** (éster, cetona, amida, etc.) sobre el menos impedido de los extremos de la olefina **B**, seguido del acoplamiento del resultante radical rico en electrones, con un aceptor sulfonil insaturado **C**.

Tomando las observaciones anteriores en consideración, Gamez-Montaño, *et. al.*,¹⁹ se preguntaron si el sistema de anillos de la flavona **10** (**Esquema 22**), podría ser selectivamente alquilado en la posición 3 (C–3) empleando un proceso de adición radical de xantatos para obtener las correspondientes flavonas alquiladas **J**. Experimentos preliminares y su optimización rindieron resultados exitosos.



Esquema 22. Alquilación intermolecular de flavonas **10**, para rendir los productos **J**, en presencia de xantatos.

Recientemente, se reportó la adición intermolecular C-3 selectiva hacia cumarinas²⁰ bajo las mismas condiciones de reacción, y con rendimientos moderados.



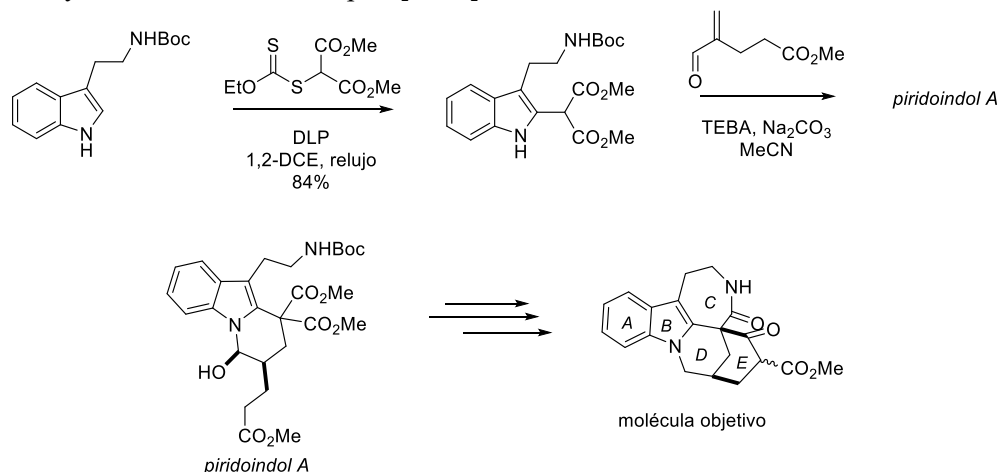
Esquema 23. Alquilación selectiva de cumarinas

¹⁸ Liautard, V., Robert, F., Landais, Y. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2658.

¹⁹ Mijangos, M., González-Marrero, J., Miranda, L. D., Vincent-Ruz, P., Lujan-Montelongo, A., Olivera-Díaz, A., Bautista, E., Campos-González, M., Gamez-Montaño, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 2946

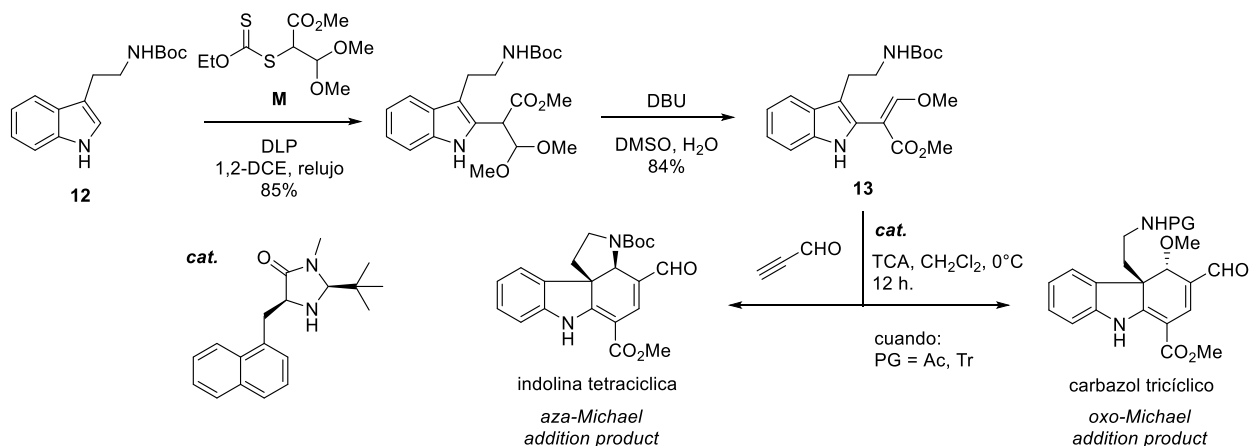
²⁰ Miranda, L. D., Icelo-Ávila, E., Rentería-Gómez, A., Pila, M., Marrero J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4098.

Muy convenientemente, la adición regioselectiva de xantatos a heterociclos ha servido como paso clave en la construcción de bloques y precursores importantes hacia productos naturales complejos. De esta manera, la adición intermolecular de xantatos, se empleó en la síntesis del núcleo pentacíclico de la Tronocarpina,²¹ sobre el anillo de indol y en la obtención de azeplino[4,5-b]indolonas.²²



Esquema 24. Adición intermolecular de xantatos como paso clave en la obtención de un piridoindol

Por otra parte, el grupo de investigación de X. Wu, empleó xantatos con la funcionalidad dialquilacetal²³ (**M**, **Esquema 25**), para introducir una unidad β -alcoxiacrilato en la posición C-2 del anillo indol **12**. Estos aductos posteriormente funcionan en reacciones en cascada para la construcción de espiroindolinas tetracíclicas o hidrocarbazoles tricíclicos, dependiendo de las nucleofilidades relativas del grupo protector. De esta forma, la aza-adición intramolecular da origen a espiroindolinas mientras que la oxo-adición intermolecular da como resultado hidrocarbazoles.



Esquema 25. Obtención de espiroindolinas e hidrocarbazoles vía aza- y oxo-adición intramolecular de Michael

En resumen, las extensas aplicaciones de la adición intermolecular a sustratos, abre extraordinarias oportunidades en síntesis orgánica bajo condiciones de reacción suaves, pudiendo obtener complejas estructuras finales de forma eficiente.

²¹ Torres-Ochoa, R., Reyes-Gutiérrez, P., Martínez, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 48.

²² Reyes-Gutiérrez, P., Torres-Ochoa, R., Martínez, R., Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 1388

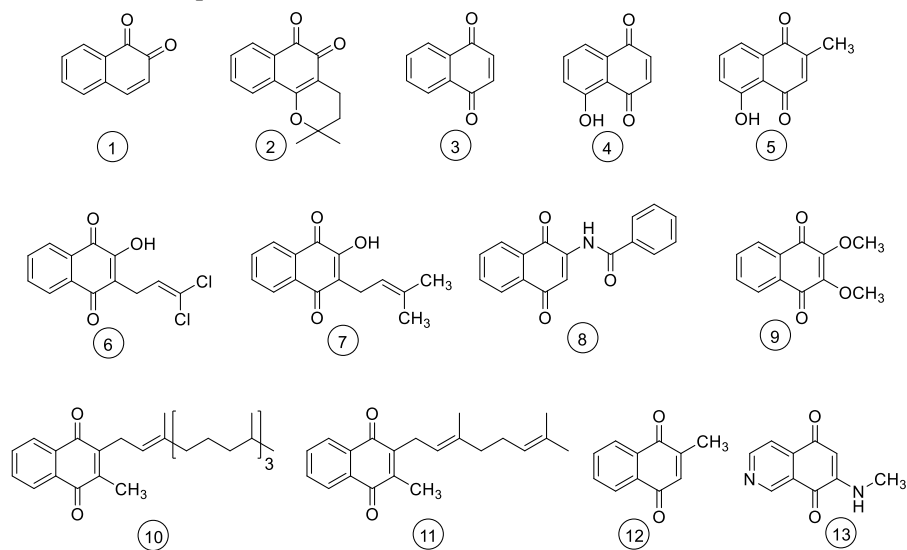
²³ Guo, B., Ge, L., Huang, G., Zhao, L., Chen, J., Cao, W., Wu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 4013.

Capítulo 2. Generalidades sobre Naftoquinonas

Las quinonas son una clase de compuestos orgánicos cuyas propiedades químicas les permiten interactuar con objetivos biológicos formando enlaces covalentes y actuando como agentes de transferencia de electrones en reacciones redox. De esta clase de compuestos, las naftoquinonas son de particular interés debido a su ocurrencia en productos naturales.

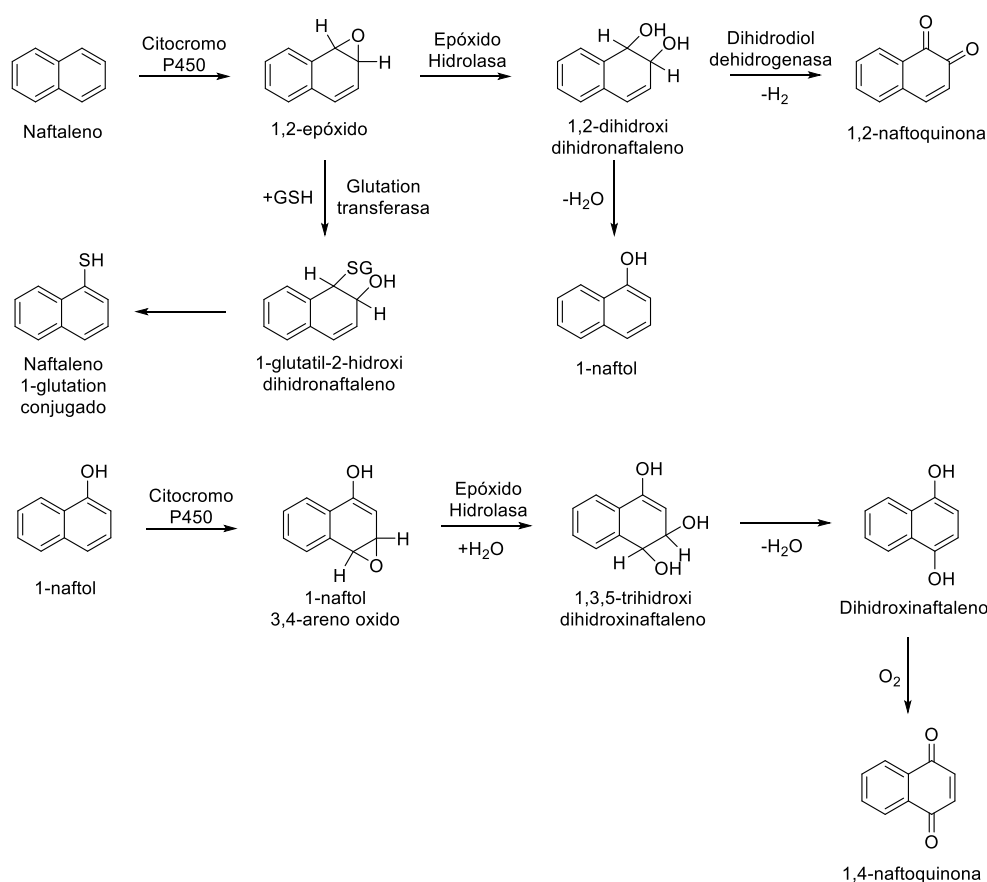
Quinonas en la Naturaleza

La presencia más común de naftoquinonas es el medio ambiente, ya que son componentes de contaminantes del aire, provenientes de combustibles fósiles y diésel, y también del smog del tabaco. La formación atmosférica de las quinonas también es posible por procesos directos e indirectos en los que hidrocarburos aromáticos polinucleares adsorbidos sobre superficies de partículas, los cuales son oxidados por el ozono mismo o bien, de un alqueno derivado.



Esquema 26. Algunos ejemplos de Naftoquinonas. 4. juglona., 5. plumbagina., 7. lapacol.

Aunque los niveles de naftoquinonas pueden ser relativamente bajos, la exposición a su precursor naftaleno, es significativa. La conversión de naftaleno a 1,2-naftoquinona y 1,4-naftoquinonas ocurre biológicamente a través de rutas metabólicas bien establecidas asociadas con la toxicidad del naftaleno (*Esquema 27*).



Esquema 27. Rutas de Oxidación Metabólica de Naftaleno a 1,2-NQ y 1,4-NQ.

Bioquímica Relevante de Quinonas

Las quinonas contienen dos grupos carbonilo conjugados en anillos de seis miembros y son productos de oxidación de dos electrones, de dioles aromáticos. La estructura puede ser parte de sistemas multianillo tales como los PAH's; un ejemplo es el benzo[a]pireno o el benceno, como se muestra en las estructuras siguientes:

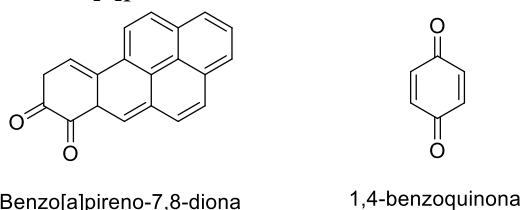
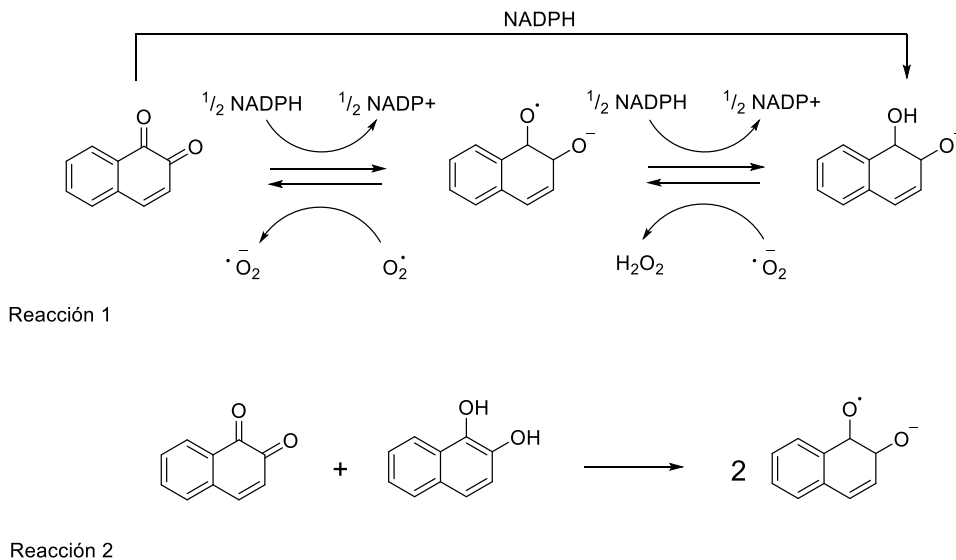


Figura 2. Ejemplos representativos de 1,2- y 1,4-quinonas

Las quinonas como agentes de transferencia de electrones, pueden participar en la iniciación y la propagación de las llamadas 'reacciones de radicales libres en cadena'. Como se mencionó anteriormente, los radicales libres son especies químicas reactivas con un electrón no compartido que puede ser transferido a otras especies lo cual, eventualmente las convierte en un radical libre. Cuando el oxígeno está involucrado en esas reacciones, éste es transformado a Especies Oxígeno Reactivas (ROS), un término comúnmente usado para describir especies superóxido, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno. En reacciones bioquímicas, la función quinona, puede ser reducida a la semiquinonas, un radical libre, luego a hidroquinona por una secuencia de reducciones de dos electrones (Reaccion 1, flechas inferiores, **Esquema 28**) por la reductasa citocromo P450 y otras flavoproteínas.

Sin embargo, la 1,6-difosfatasa (NADPH quinona reductasa) reduce a la quinona directamente a naftoquinona (Reacción 1, flechas superiores, **Esquema 28**), iniciando una ruta metabólica, la cual cuando es seguida por conjugación, conduce a un éster menos reactivo, que es eliminado. La semiquinona también se puede generar no enzimáticamente por la conmutación de una hidroquinona y una quinona (Reacción 2, **Esquema 28**) y la oxidación efectuada por superóxidos del anión naftoquinona.



Esquema 28. Oxidación Radicalaria de 1,2-Naftoquinonas

Las propiedades químicas de la funcionalidad quinona y sus efectos sobre macromoléculas celulares, han conducido al uso de las quinonas en el tratamiento de diferentes enfermedades. En adición a su uso en diseño de fármacos, sin embargo, las quinonas también poseen efectos adversos en el mismo sistema objetivo donde se le prueba como agente terapéutico.

Tanto 1,4-NQ como 1,2-NQ exhiben acción anti-inflamatoria. El derivado sintético 1,4-Naftoquinona, PPM-18 (8, **Esquema 26**), un potente inhibidor de NOS, actúa bloqueando la unión del factor nuclear con el promotor. De igual manera, la Vitamina K (10 – 12, **Esquema 26**) y la plumbagina, exhiben efectos anti-inflamatorios. El lapacol (7, **Esquema 26**) presente en la madera de diversas especies de la familia *Bignoniaceae*, ha sido probado extensivamente como agente antimalárico desde la década de 1940's. Esta naftoquinona fue también conocida por exhibir actividad antitumoral. A pesar de que el lapacol es un potente inhibidor de DT diaforasa, éste experimenta reducción de un solo electrón por el Citocromo P450 reductasa generando ROS, tales como el radical hidroxilo, el cual promueve la ruptura del ADN asociada con la actividad anticancerígena.

La dihidroorotato dehidrogenasa, una enzima clave en el metabolismo de pirimidin nucleótidos, es inhibida por la lawsona (6, **Esquema 26**). La juglona y la plumbagina también han sido examinadas en este contexto. La juglona induce apoptosis y acumulación de células en la fase S. Este compuesto afecta los microtubulos previniendo la mitosis. La formación de un enlace covalente es sugerido como posible mecanismo de acción.²⁴

²⁴ Kumagai, Y., Shinkai, Y., Miura, T., Cho, K. A. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, 52, 221.

Importancia y Actividad Biológica de 1,4-Naftoquinonas²⁵

La estructura 1,4-naftoquinona se encuentra en un gran número de compuestos de origen natural y es asociada con diversas propiedades biológicas. En la mayoría de los casos, la actividad biológica de las naftoquinonas se ha relacionado con sus propiedades redox y ácido-base, las cuales pueden ser moduladas modificando sintéticamente los sustituyentes unidos al anillo de la 1,4-naftoquinona. Entre las actividades más destacadas que se han atribuido a derivados de 1,4-naftoquinonas, se pueden mencionar las siguientes:

Actividad antiparasitaria

La malaria o paludismo es una de las enfermedades tropicales más importantes causada por la infección de un parásito protozoo del género *Plasmodium*. La población en riesgo ha aumentado debido a la dificultad por erradicar al mosquito vector y a su resistencia. Debido a la búsqueda urgente de nuevos agentes antimaláricos, se encontró que las naftoquinonas tienen capacidad inhibitoria contra *Plasmodium*. Por ejemplo, el compuesto 2-hidroxi-3-fenil-1,4-naftoquinona demostró poseer actividad antimalárica cuatro veces mayor que la quinina.

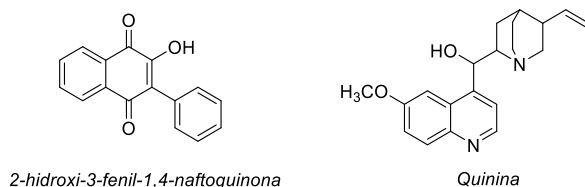


Figura 3. 2-hidroxi-3-fenil-1,4-naftoquinona y Quinina usadas con actividad antiparasitaria

Actividad antibacteriana

Ejemplos de naftoquinonas antibacterianas son: la javanicina, que es activa contra diferentes especies de pseudomonas, y la juglomycin Z, la cual muestra actividad contra bacterias gram positivas y gram negativas.⁷ La plumbagina (5, **Esquema 26**) también ha exhibido actividad antibacteriana. Esta se encuentra en las hojas, corteza y raíces de especies de géneros como plumbago (*Plumbaginaceae*), drosera (*Droseraceae*) etc. La drosera se ha usado en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades respiratorias, incluyendo la tuberculosis. Extractos de diversas especies de drosera muestran actividad contra *Staphylococcus aureus*, siendo la Plumbagina uno de los compuestos con mayor actividad. La Juglona y la 7-metiljuglona se han aislado de *Diospyros lycioides*, presentando actividad contra *Streptococcus mutans* y *S. sanguis* responsables de caries dental, y sobre *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* causantes de gingivitis.

Se ha reportado la actividad antibacteriana de compuestos hidroxilados como la 5-amino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona contra *S. aureus*, *S. intermedius* y *S. epidermidis* a una CMI en el rango de 30 a 125 mg/mL. Algunas pirano- β -naftoquinonas, mostraron inhibición con CMI 1.25 μ g/mL, similares a las concentraciones farmacéuticas actualmente empleadas en el tratamiento de tuberculosis.²⁶

Actividad antifúngica

La actividad antifúngica de las naftoquinonas se describió en el compuesto 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, usado en la agricultura como agente de control de plagas y en la industria textil. De las hojas de la planta *Impatiens balsamina* se ha aislado el compuesto 2-metoxi-1,4-naftoquinona, que presenta actividad antifúngica contra 4 cepas de *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Microsporium gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes* en un rango de 0.31 a 1.25 mg/mL.

²⁵ López L. Ll, I., Leyva, E., García de la Cruz, R. F., *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. **2011**. Vol. 42, No. 1.

²⁶ Ferreira, S. B., Carvalho, F., Louren, M., Kaiser, C., Pinto, A., Ferreira, V., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. **2010**, 343, 81

El lapacol (7, *Esquema 26*) también ha sido identificado como agente antifúngico contra *Candida elegans*. La actividad del lapacol contra *C. albicans*, *C. tropicalis* y *Cryptococcus neoformans* es similar a la anfotericina B. La actividad antifúngica del lapacol reside probablemente en su interacción con la membrana celular del hongo.

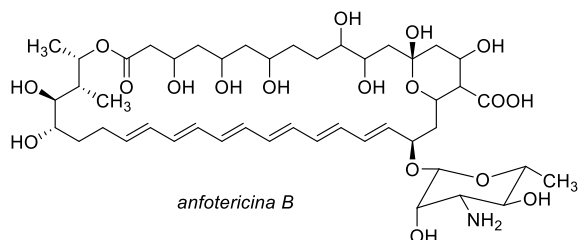


Figura 4. anfotericina B con actividad antifúngica

Actividad anticancerígena

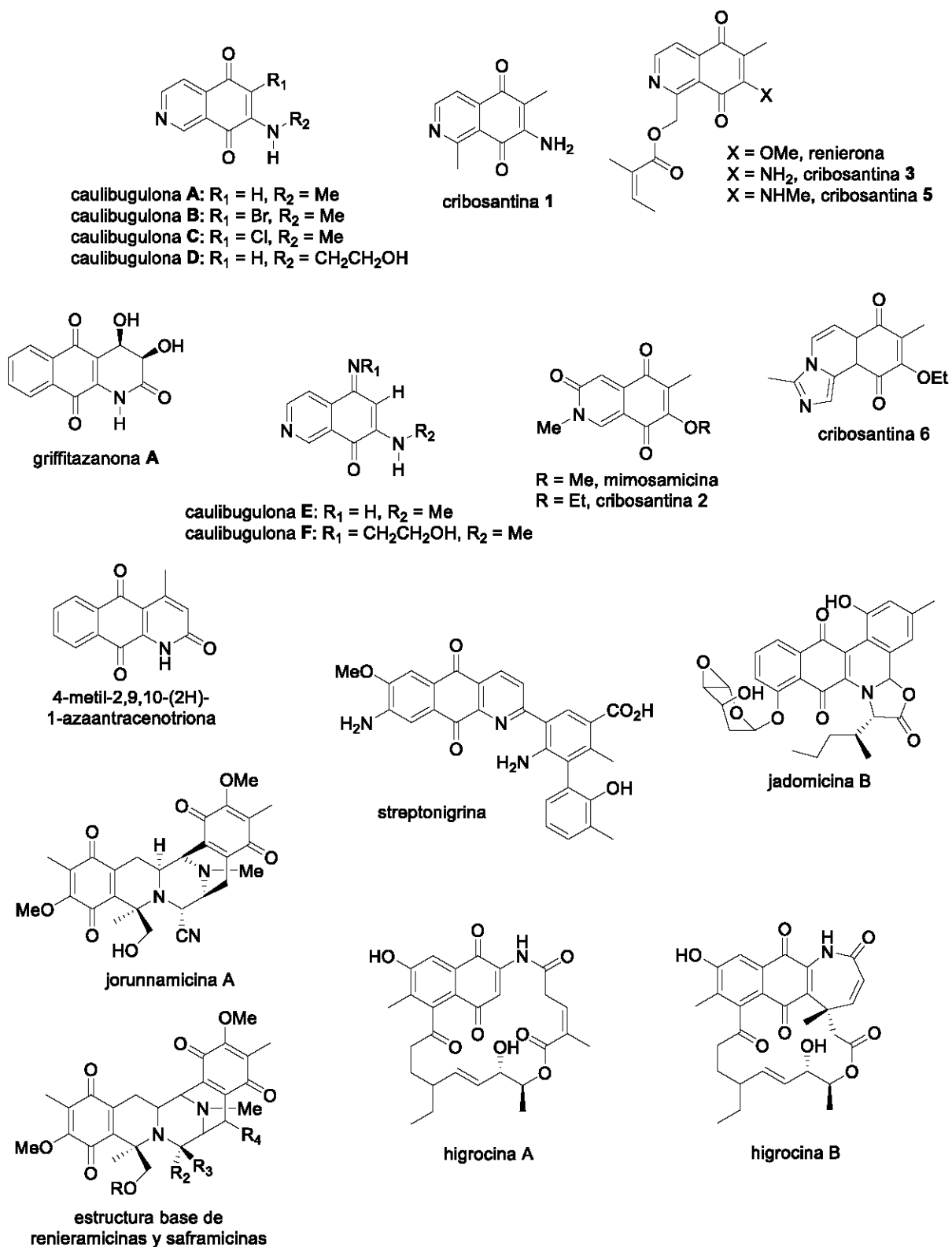
La búsqueda de nuevos fármacos anticáncer continúa siendo importante y es uno de los mayores objetivos en química medicinal. Los metabolitos secundarios de la familia de naftoquinonas y consecuentemente de sus derivados, han mostrado diferentes actividades biológicas (p. ejem.: citotóxica) o interactúan con diferentes enzimas.²⁷ Entre las diversas actividades que han mostrado las naftoquinonas y sus análogos está su capacidad anticancerígena. Esas actividades han sido foco de estudio de la investigación para descubrir nuevos agentes anticáncer.²⁸

Por ejemplo, se ha investigado el efecto de la β -lapaona sobre el crecimiento la línea celular HepG2, demostrándose que inhibe la viabilidad de las células por la inducción de la apoptosis, ya que se evidencia con la formación de cuerpos apoptóticos y la fragmentación del ADN. Estos resultados indican un potencial uso como agente en el tratamiento de cáncer de hígado. También la plumbagina ha mostrado actividad anticancerígena sobre células tumorales de pulmón. Los efectos de esta naftoquinona natural se han reportado sobre los microtúbulos, mostrando que la polimerización de la tubulina es inhibida por la plumbagina con una IC_{50} de $38 \pm 0.5 \mu\text{M}$.

Las estructuras de esos compuestos son muy diversas y poseen 2 a 5 anillos fusionados, por ejemplo, cribosantina, lavendamicina, streptonigrina, renierones, mimosamicina, caulibuguloninas A–F, mansouramicinas A–D (*Esquema 29*), fueron recientemente aislados de Mei37, derivado marino de *Streptomyces sp.* Las higrocinas A y B, fueron aisladas durante la purificación del agente inmunosupresor de *Streptomyces hygroscopicus*, ATC25292. Las benzo[b]fenantridinas, un subgrupo de antibióticos derivados de la anguglicina, tales como jadomicina, fenantroviridona, griffitazanona A y la azaantracetriona, fueron aislados del extracto etanólico de *G. Griffithi*. Igualmente se han aislado otras moléculas pentacíclicas más complejas con actividad citotóxica muy significativa, tales como la jorunnamicina, la renieramicina y la saframina.

²⁷ Brötz, E., Herrmann, J., Wiese, J., Zinecker, H., Maier, H., Kelter, G., Imhoff, J. F., Müller, R., Paululat, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5318.

²⁸ Wellington, K. W., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 20309

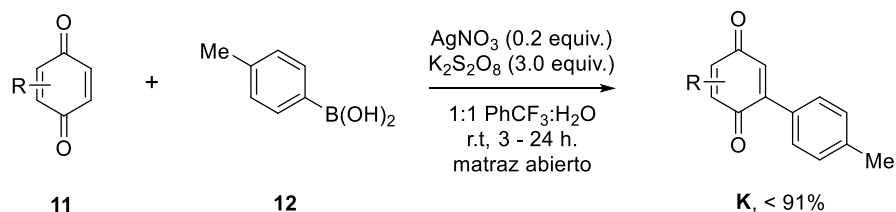


Esquema 29. Algunos productos naturales aza-naftoquinonas con actividad citotóxica.

Química de Naftoquinonas: Reacciones de Funcionalización C-2, C-3 y C-5

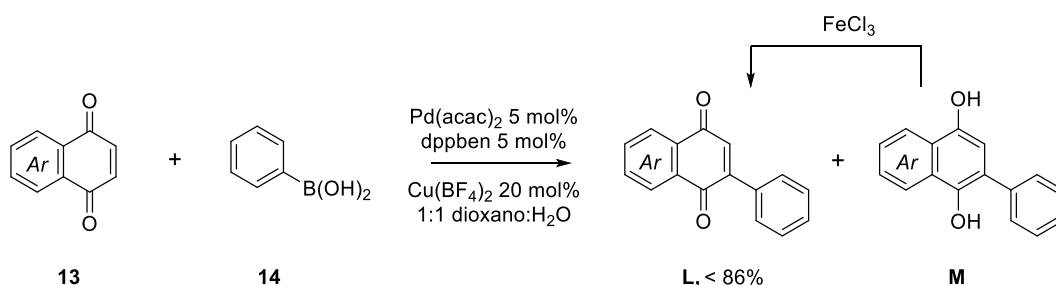
Durante las últimas décadas, los metales de transición han dominado la química de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Sin embargo, muchos métodos para la formación de estos enlaces sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados, han fallado sobre las quinonas debido a sus propiedades electrónicas únicas. Cuando esos métodos resultan exitosos, frecuentemente es necesario un paso de reoxidación para revertir el estado reducido de la quinona. Esas dificultades han inspirado a los químicos a emplear otros modos de funcionalización, incluyendo la prehalogenación de la quinona seguida por un acoplamiento cruzado catalizado por Paladio o un acoplamiento radical sobre la quinona no funcionalizada. No obstante, las quinonas halogenadas son con frecuencia difíciles de obtener debido a cuestiones de quimio- y regioselectividad durante las reacciones de halogenación. La habilidad de las quinonas de actuar como ligantes y oxidantes para metales de transición, como el paladio, es un reto adicional en la reacciones de acoplamiento cruzado.

Motivados por recientes descubrimientos, sobre la adición de ácidos borónicos a heterociclos protonados, catalizada por plata, y a la inherente reactividad de las quinonas con radicales, P. S. Baran²⁹ y su grupo de investigación, llevaron a cabo el acoplamiento C-C del núcleo quinona con ácidos arilborónicos en presencia de nitrato de plata.



Esquema 30. Acoplamiento entre quinonas 11, y ácidos arilborónicos 12.

La base de estos estudios se encuentra en el trabajo realizado por Czaky et. al.³⁰ para la arilación de naftoquinonas 13 (Esquema 31) empleando ácidos arilborónicos 14, en presencia de Pd(II) y Cu(II), con una posterior reoxidación del anillo de naftoquinona M, catalizado por FeCl_3 .



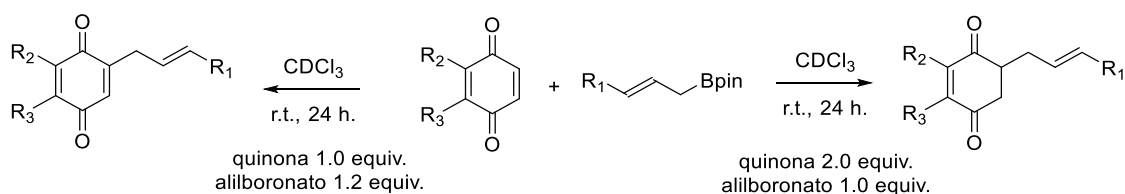
Esquema 31. Arilación de 1,4-naftoquinonas 13, catalizada por Pd(II)

En otros trabajos, la adición de alilboronatos a quinonas y naftoquinonas,³¹ resultó ser un proceso reductivo cuando se hicieron reaccionar 2.0 equivalentes de quinona y 1.0 equivalente de alilboronato. Cuando fueron mezcladas cantidades estequiométricas de ambos reactivos, se generó el producto de oxidación.

²⁹ Fujiwara, Y., Domingo, V., Seiple, I. B., Gianatassio, R., Del Bel, M., Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3292.

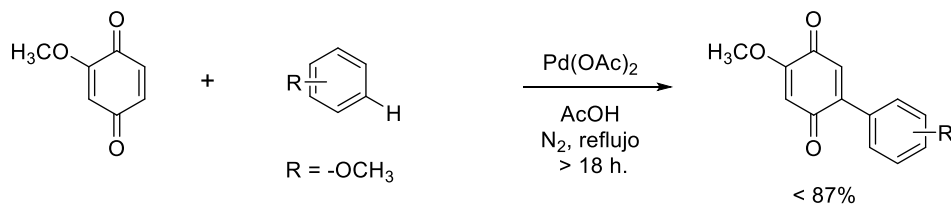
³⁰ Molina, M. T.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csaky, A. G. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4938.

³¹ Deng, H. P., Wang, D., Szabo, K. J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3343.



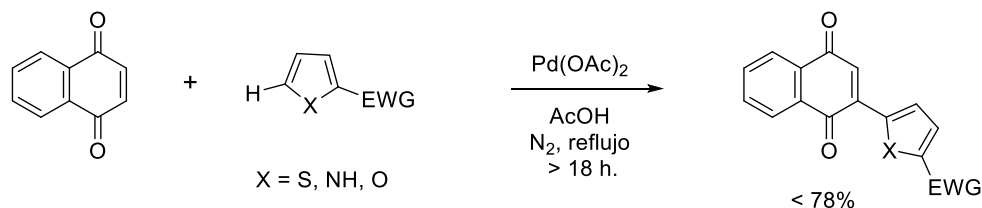
Esquema 32. Adición oxidativa y reductiva de alilboronatos a quinonas

Por otro lado, el grupo de M. O Pereira³² utilizó una reacción de acoplamiento mediada por Pd(II), en presencia de AcOH como disolvente, para llevar a cabo el acoplamiento entre 2-metoxibenzoquinona y una serie de arenos metoxisustituidos.



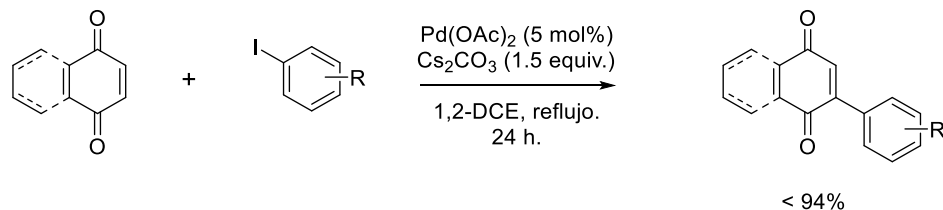
Esquema 33. Acoplamiento entre arenos y quinonas en presencia de Pd(II)

Investigaciones previas, empleando Pd(OAc)₂ fueron realizadas por Itahara, T.³³ demostrando que algunos heterociclos podrían ser acoplados al anillo de la 1,4-naftoquinona.



Esquema 34. Acoplamiento entre heterociclos y naftoquinonas, permitido por Pd(II)

En este mismo contexto, las reacciones de Heck o bien, de acoplamiento cruzado entre halogenuros de arilo con nucleófilos, fue exitosamente efectuada para esta reacción particular.³⁴ Aunque sorprendente, no había ninguna publicación precedente que mostrara la síntesis de quinonas aril sustituidas basadas en el acoplamiento de Heck. Esta reacción, es mucho más eficiente en costos, que la correspondiente con ácidos arilborónicos. La arilación directa de quinonas que involucra halogenuros de arilo y catálisis de Pd(OAc)₂ de acuerdo con la reacción de Heck, fue reportada por Ding, Y. *et. al.*³⁴



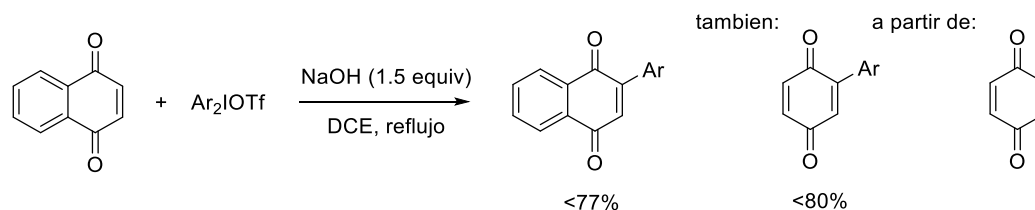
Esquema 35. Acoplamiento de Heck entre ioduros de arilo y quinonas

³² de Oliveira, R. A., Carazza, F., da Silva Pereira, M. O. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4563

³³ Itahara, T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5546.

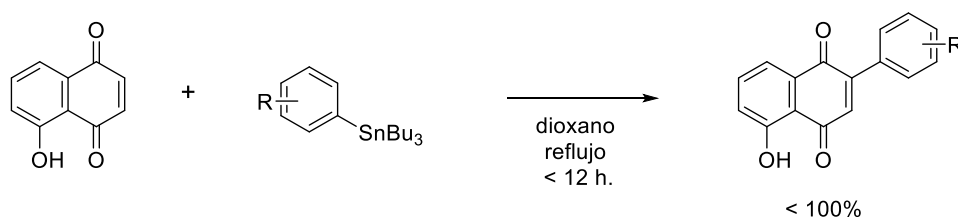
³⁴ Wang, D., Ge, B., Yang, S., Miao, H., Ding, Y. *Russian J. General Chem.* **2014**, 84, 1615.

De forma similar, las sales de diariliodonio han atraído atención considerable en la química sintética moderna. Particularmente en relación a los acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición, en reacciones de alfa arilación y activación C–H. Con este preámbulo, Wang, D. *et. al.*,³⁵ desarrollaron la funcionalización directa C–H, de quinonas en presencia de sales de ariliodonio, libre de ligantes. La transformación fue promovida usando una base y rindió los productos derivados en rendimientos de moderados a buenos.



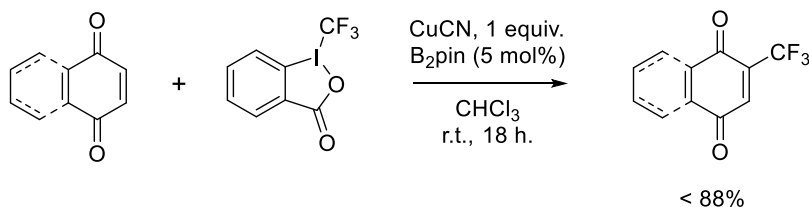
Esquema 36. Funcionalización de quinonas y naftoquinonas con sales de ariliodonio, libre de metales de transición

Por otro lado, un acoplamiento similar a partir de aril- y alquilestanatos, fue descrito por Paredes, M. C. *et. al.*³⁶ demostrando ser una transformación eficiente.



Esquema 37. Arilación de 1,4-naftoquinonas en presencia de tributilestanatos

De manera similar, la formación de un enlace C–C, se puede llevar a cabo mediante un proceso de trifluorometilación de quinonas y naftoquinonas,³⁷ en presencia de Cu(I), con rendimientos buenos.



Esquema 38. Trifluorometilación de quinonas catalizada por Cu(I)

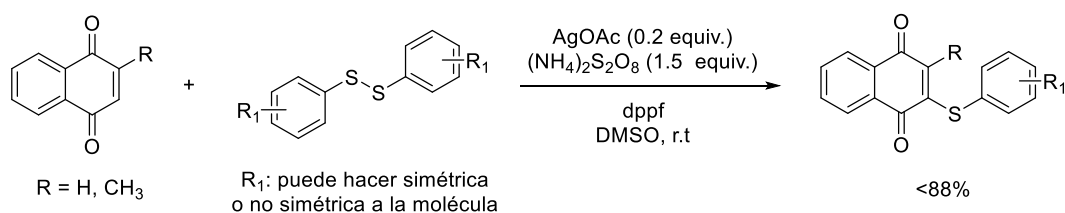
Más adelante, no solo la formación de enlaces C–C fue estudiada, sino también la formación de enlaces C–heteroátomo, en la funcionalización de las quinonas. En este contexto en el año 2015 el grupo de investigación de Chou, J.,³⁸ reportó la formación de tioéteres catalizada por acetato de plata (I) (**Esquema 39**).

³⁵ Wang, D., Ge, B., Li, F., Shan, J., Ding, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8607

³⁶ Tamayo, N., Echavarren, A., Paredes, M. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6491.

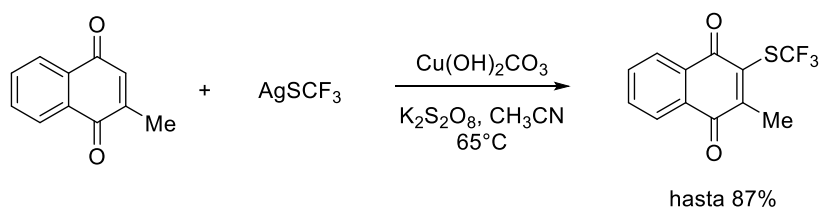
³⁷ (a) Ilchenko, N. O.; Janson, P. G.; Szabó, K. *J. Chem. Commun.* **2013**, 6614; (b) Wang, X.; Ye, Y.; Ji, G.; Xu, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3730.

³⁸ Zhang, C., McClure, J., Chou, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4919



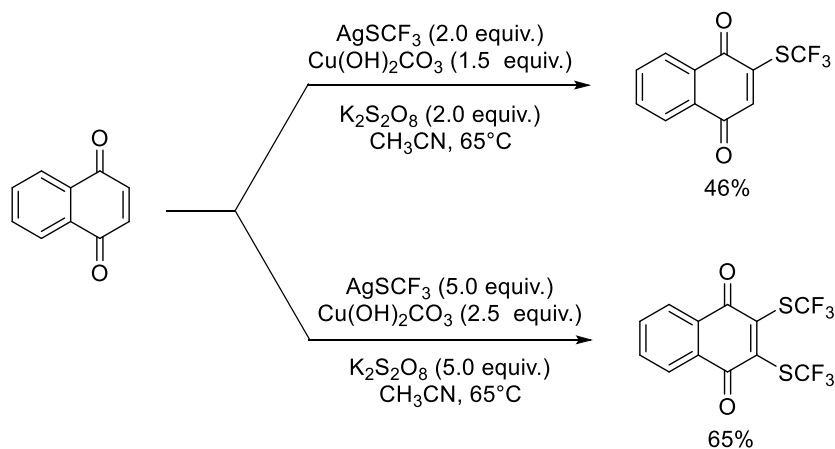
Esquema 39. Obtención de quinonil aril tioéteres por la reacción entre 1,4-naftoquinonas y disulfuros de arilo

La reacción no fue exclusiva de naftoquinonas, sino que también se observó que funciona con benzoquinonas y no está limitada a arildisulfuros, también es útil para alquildisulfuros. No obstante, los estudios de control muestran que el mecanismo no procede a través de radicales libres. Experimentos posteriores, realizados por Qing, F., *et. al.*,³⁹ lograron efectuar la trifluorometil tiolación de la 1,4-naftoquinona:



Esquema 40. Trifluorometiltiolación C-2 selectiva de 1,4-naftoquinonas

Como se puede advertir en la publicación, el radical generado $\cdot\text{SCF}_3$ puede llevar a cabo una adición sobre la naftoquinona no sustituida en la posición 2 y con las cantidades necesarias, efectuarse una doble adición.



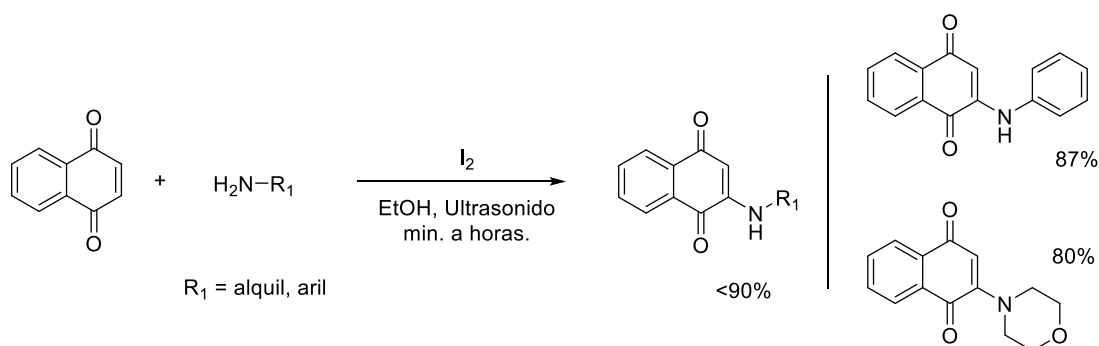
Esquema 41. Trifluorometiltiolación regioselectiva de 1,4-naftoquinonas

La reacción de aminas y anilinas con 1,4-naftoquinona para dar la correspondiente naftoquinona 2-amino y 2-anilino-sustituida, ha sido conocida desde los primeros reportes de Schultz, Zincke y Plimpton.⁴⁰ Con este antecedente, Liu, B., *et. al.*,⁴¹ llevaron a cabo la condensación entre 1,4-naftoquinona y una serie de aminas y anilinas en presencia de I_2 y ultrasonido, obteniendo resultados favorables.

³⁹ Li, C., Zhang, K., Xu, C., Qing, F. *Tetrahedron. Lett.* **2015**, 56, 6273.

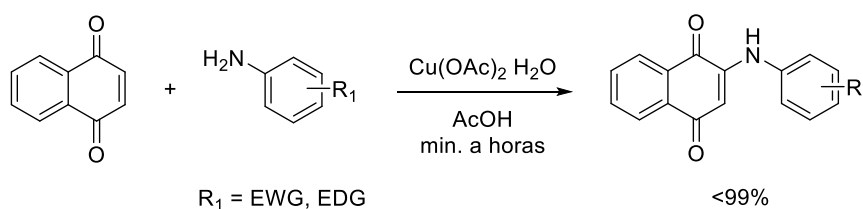
⁴⁰ (a) Schultz, G. *Ber. Chem.* **1877**, 10, 1791. (b) Zincke, T. *Ber. Chem.* **1879**, 12, 1641. (c) Plimpton, R. T. *J. Chem. Soc., Trans.* **1880**, 37, 633. Citados en: *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.

⁴¹ Liu, B.; Ji, S. *J. Synth. Commun.* **2008**, 38, 1201.



Esquema 42. Acoplamiento oxidativo entre anilinas y 1,4-naftoquinonas en presencia de I_2

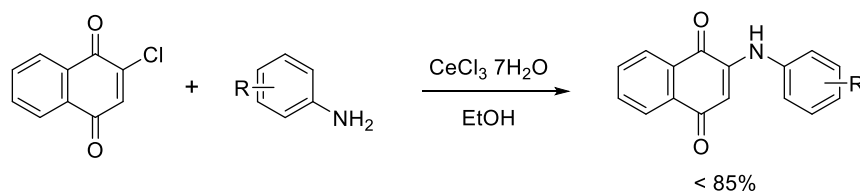
Para esta misma reacción, y reconociendo los antecedentes, el grupo de Garden, S.⁴² desarrolló un proceso eficiente para el acoplamiento oxidativo entre anilinas y 1,4-naftoquinonas, en presencia de cantidades catalíticas de $Cu(OAc)_2$ y AcOH como co-oxidante.



Esquema 43. Acoplamiento oxidativo entre anilinas y 1,4-naftoquinonas en presencia de $Cu(OAc)_2$

La reacción muestra tolerancia hacia anilinas con una naturaleza electrónica diversa. Las anilinas con grupos electrodonadores como electroattractores son condensadas eficientemente. En este protocolo, no se muestra la extensión para el acoplamiento con aminas alifáticas.

El grupo de Benites *et. al.*,⁴³ efectuó investigaciones sobre la condensación entre 2-cloro-1,4-naftoquinonas y anilinas en presencia de $CeCl_3$, esto con el fin de evaluar las capacidades farmacológicas de cierta familia de estos compuestos contra las líneas celulares cancerosas: DU145 (próstata), T24 (vejiga) y MCF7 (pecho).



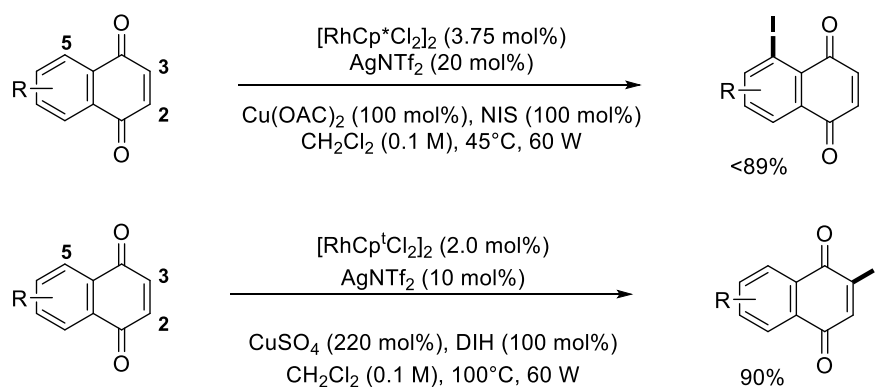
Esquema 44. Condensación entre anilinas y 2-cloro-1,4-naftoquinonas

En otro orden de ideas, la activación selectiva C-5 del núcleo de 1,4-naftoquinona,⁴⁴ fue lograda mediante el uso de sistemas catiónicos de Rh(III) generados *in situ*, y en presencia de una fuente de yoduro. Esta iodación muestra el proceso complementario C-2 selectivo, conseguido bajo condiciones de reacción relacionadas.

⁴² Lisboa, C. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.

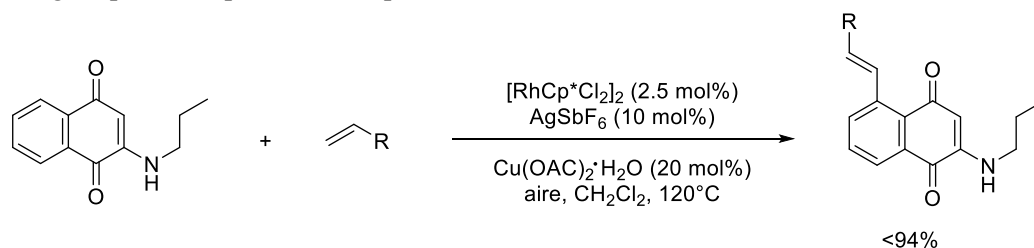
⁴³ Benites, J., Valderrama, J., Bettega, K., Pedrosa, R., Calderon, B., Verrax, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6052

⁴⁴ Jardim, G. A. M., da Silva, F., Bower, J. F. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 3780



Esquema 45. Iodación regioselectiva de 1,4-naftoquinonas, catalizada por Rh(III)

Para finalizar, incluido en los alcances de la activación C-5 selectiva de 1,4-naftoquinonas, un acoplamiento cruzado oxidativo catalizado por Rh, con alquenos, fue logrado usando una estrategia de funcionalización permitida por el sustituyente. Este método muestra alta tolerancia de grupo funcional, amplia cantidad de sustratos y un gran potencial para futuras aplicaciones.⁴⁵



Esquema 46. Acoplamiento cruzado oxidativo de 1,4-naftoquinonas con alquenos

⁴⁵ Zhang, C., Wang, M., Fan, Z., Sun, L. P., Zhang, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7626.

III. Objetivos

Objetivo General

- ✓ Desarrollar un procedimiento eficiente, para la alquilación intermolecular radical-oxidativa de 2-amino-1,4-naftoquinonas, mediante la adición de xantatos como fuente de radicales libres.

Se pretende extender la metodología a una biblioteca diversa de derivados de 1,4-naftoquinonas, que permitan comprender la naturaleza de la reacción y sus alcances, así como sus limitaciones. De esta forma, la metodología pueda representar una opción simple para la formación de un enlace C-C (sp^2-sp^3) vía radicales libres, en ausencia de metales de transición,

Objetivos Específicos

- ✓ Preparar una familia de 2-amino-1,4-naftoquinonas a través de la condensación entre anilinas sustituidas o alquilaminas y 1,4-naftoquinona, a través de procedimientos reportados en la literatura.
- ✓ Preparar una serie de xantatos a partir de halogenuros de alquilo y la sal potásica del ácido *O*-etilxántico.

IV. Hipótesis

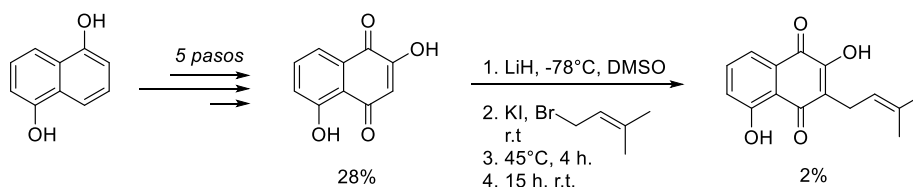
Es posible la alquilación intermolecular en C-3 de la 2-amino-1,4-naftoquinona, a través de un mecanismo de adición-oxidación vía radicales libres, empleando xantatos como fuente alquilante. Con ello, sería altamente factible preparar una biblioteca de compuestos 2-amino-1,4-naftoquinonas 3-alkilsustituidos.

V. Justificación

El desarrollo de métodos eficientes para la síntesis de compuestos orgánicos con actividad biológica y útiles en la obtención de fármacos, a través del diseño de nuevas rutas sintéticas, es de vital importancia y se han convertido en un objetivo de corto plazo.

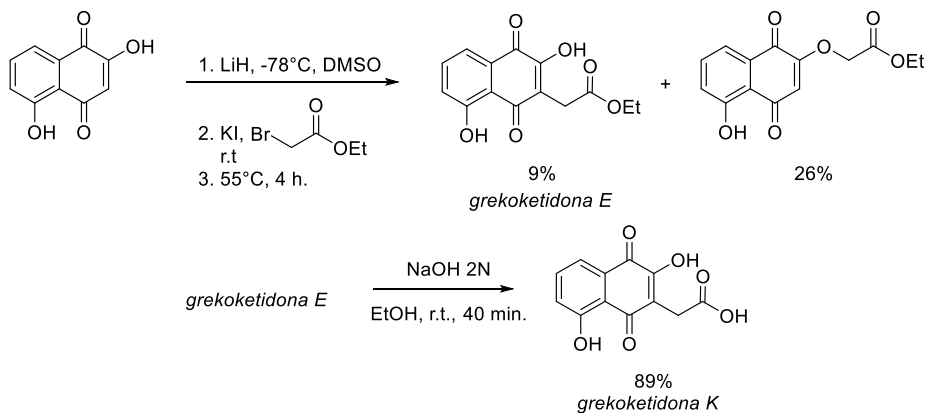
En este contexto, existen muchos compuestos con anillo base 1,4-naftoquinona, que sirven como fármacos y principios activos consolidados en la industria química y farmacéutica. Un ejemplo es la juglona, que presenta actividad antitumoral frente a líneas celulares cancerosas en el cerebro de mamíferos.

Otro ejemplo es el 5-hidroxilapacol (descrito como un antibacteriano más potente que su molécula predecesora, 2-hidroxijuglona), el cual ha sido obtenido por una reacción de alquilación indirecta,⁷ con un rendimiento extremadamente pobre:



Esquema 47. Obtención sintética de 5-hidroxilapacol

Dentro de ese mismo grupo objetivo, la grekoketidona E con actividad antitumoral, se obtuvo por la misma vía y con un rendimiento bajo:



Esquema 48. Obtención de grekoketidona K

Ambos grekoketidos E y K, mostraron actividad contra la línea celular de osteosarcoma U-2 OS ($IC_{50} = 0.33$ y $46 \mu\text{g/mL}$, respectivamente), aunque ligeramente menor que el 5-hidroxilapacol ($IC_{50} = 27 \mu\text{g/mL}$, con respecto del grekoketido K).

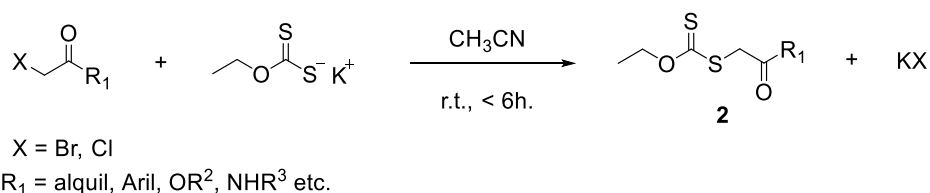
Por otro lado, la funcionalidad 2-amino-1,4-naftoquinona, (que se encuentran en un número considerable de productos naturales antibióticos), han sido sujeto de estudio durante los últimos años debido a su usos aplicaciones biológicas y médicas. La presencia del átomo de nitrógeno permite la modulación de los efectos del sustituyente en las propiedades electrónicas del sistema quinona, tanto como la modificación de la geometría de la molécula neutral y de sus intermediarios de reducción.¹³

Para poder complementar los estudios en el tratamiento de enfermedades, es necesario expandir el universo de productos obtenidos sintéticamente y de compuestos orgánicos aislados de fuentes naturales. En este sentido, las moléculas diseñadas, podrían mejorar su actividad biológica conocida, inclusive descubriendo nuevas aplicaciones y potencialidades como fármacos.

Capítulo 3. Resultados y Análisis

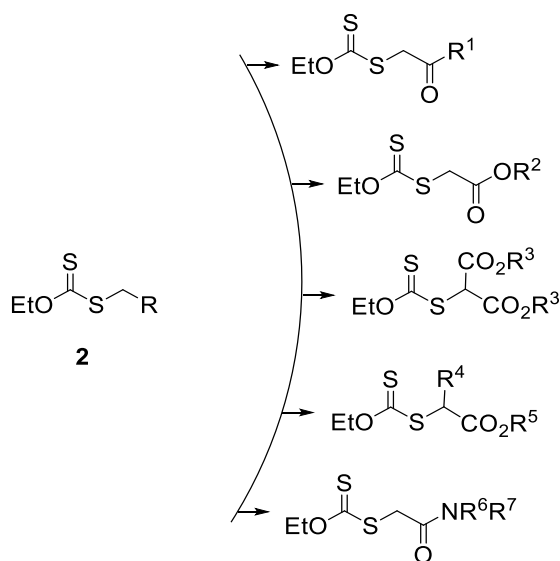
Preparación de Xantatos

Como se presenta en la literatura reciente, los xantatos son fuentes eficientes de radicales libres centrados en carbono. El procedimiento empleado para su obtención sigue la reacción general que se describe a continuación:



Esquema 49. Ruta experimental de obtención de xantatos usados en este trabajo

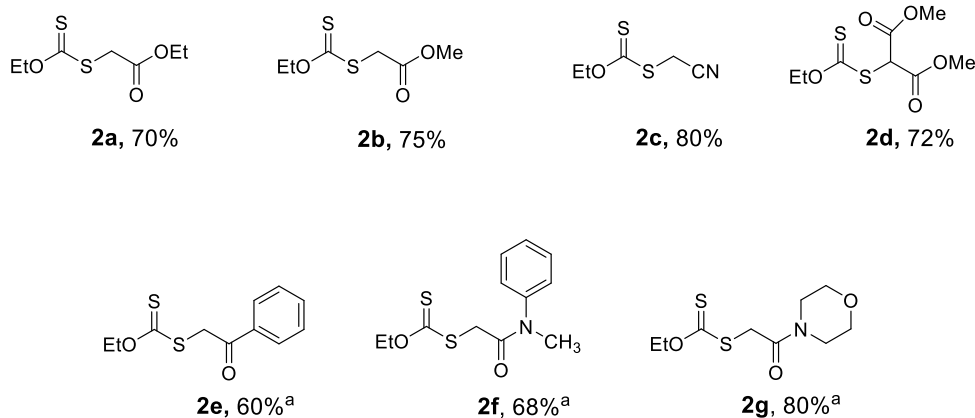
Gracias a la versatilidad de una reacción simple, tanto halogenuros primarios como secundarios han podido ser empleados en la generación de xantatos. Esto queda demostrado con un amplio rango de sustituyentes presentes en el xantato preparado, tal como se ve en la **Esquema 50**.



Esquema 50. Versatilidad del sustituyente en los xantatos empleados

En algunos casos, la adición de KI a la reacción o previa sustitución de -Br o -Cl por -I (KI, acetona, 60 °C a r.t., 30 min.) incrementó el rendimiento de la reacción de obtención del xantato.

Con algunas excepciones, los xantatos son aceites ligeramente amarillos. Los ejemplos **2e**, **2f** y **2g** (*Esquema 51*), son sólidos blancos. Estos compuestos se obtuvieron con rendimientos entre el 60–80%* después de la purificación cromatográfica.

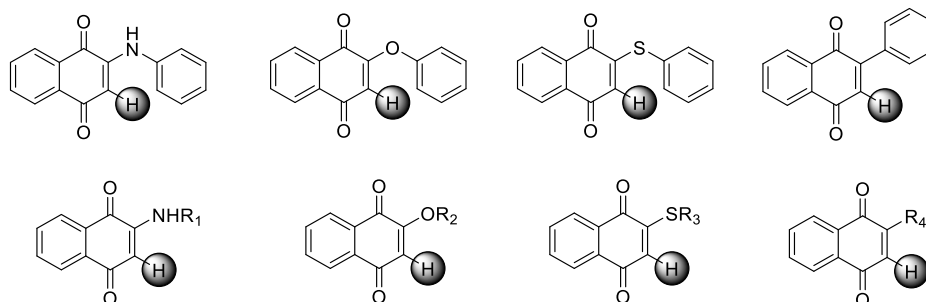


*empleando el *Procedimiento A*. ^aempleando *Procedimiento B* (para ambos, ver Parte Experimental).

Esquema 51. Xantatos preparados durante el presente proyecto

Preparación de 2-amino-1,4-naftoquinonas

Las 1,4-naftoquinonas previamente funcionalizadas permiten la reacción de alquilación intermolecular bajo las condiciones de reacción que se presentan en este trabajo. Cuando se llevaron a cabo experimentos previos (Sección de *Resultados Preliminares*) entre 1,4-NQ y xantato **2a**, en presencia de DLP en DCE a 90° C, la reacción no ocurrió. En este punto se decidió emplear algunas naftoquinonas previamente funcionalizadas y cuya naturaleza permitiera la adición de una especie electrofílica. Para tales efectos, y con la literatura reportada en mente, se decidió emplear 1,4-naftoquinonas 2-sustituidas, cuyo sustituyente fuese un grupo preferentemente electrodonador, es decir con al menos un par de electrones libres en el plano de la estructura y disponibles para entrar en conjugación con el sistema.

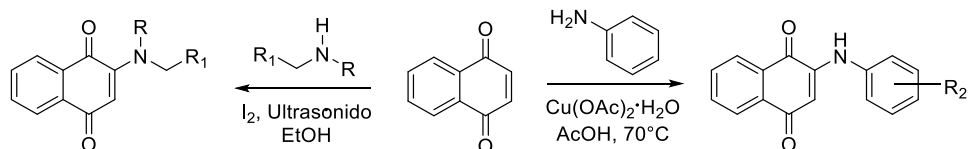


Esquema 52. Estructuras potencialmente útiles para alquilación en la posición 3

En el *Esquema 52* se representan algunas estructuras factibles para su uso en reacciones de adición de xantatos. En este estudio, decidimos emplear la 2-fenilamino-1,4-naftoquinona, preparando una cantidad suficiente para pruebas iniciales.

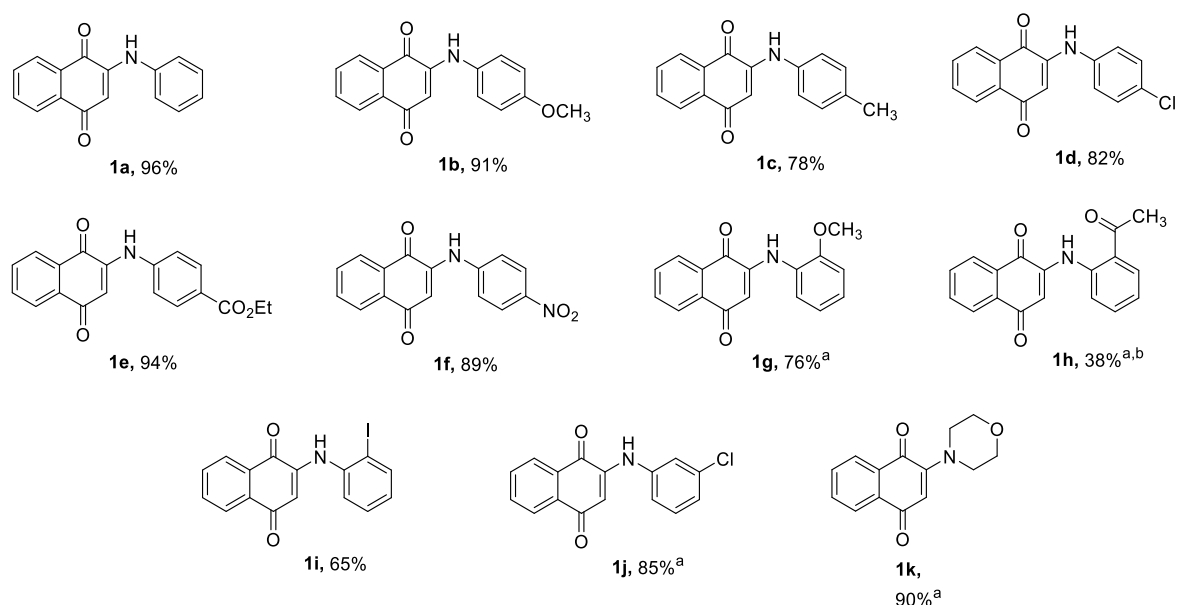
Cuando la reacción procedió como se esperaba, el proyecto de investigación se dirigió hacia la obtención de derivados 2-amino-1,4-naftoquinonas, ya que sus actividades biológicas reportadas les convierten en un campo de estudio muy interesante y preparar algunos derivados alquilados, podría representar importantes avances en la obtención de moléculas de mayor interés biológico.

De esta forma, se procedió a preparar una gama de 2-amino-1,4-NQ's con sustituyentes aromáticos y un ejemplo alifático. Para lograrlo, se emplearon las condiciones de reacción reportadas.^{46, 47} Las reacciones en seguida muestran la ruta de obtención de las 2-amino-1,4-NQ deseadas:



Esquema 53. Rutas de obtención de 2-amino-1,4-naftoquinonas empleadas en este trabajo

Las 2-fenilamino-1,4-naftoquinonas se obtuvieron como sólidos con coloración rojiza o naranja.* Diversas anilinas sustituidas fueron empleadas para lograr una biblioteca representativa. En el **Esquema 54** se presentan las 1,4-NQ empleadas en el estudio completo. Los rendimientos y propiedades de estos sustratos son consistentes con los reportados por lo tanto, su caracterización fue únicamente por RMN.



* De acuerdo al **Procedimiento 1**.^a preparadas por el **Procedimiento 2** (para ambos, ver Parte Experimental).

Esquema 54. 2-amino-1,4-naftoquinonas preparadas durante el presente proyecto.

⁴⁶ Lisboa, C. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.

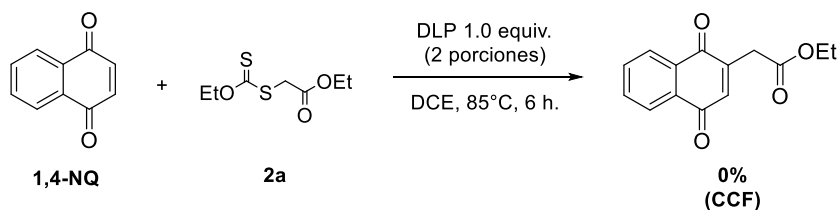
⁴⁷ Liu, B.; Ji, S. J. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1201.

Resultados Preliminares

Con extensos estudios efectuados en nuestro grupo de investigación, los antecedentes para las reacciones de adición oxidativa de xantatos, nos brindaron herramientas para comenzar las pruebas preliminares y efectuar la reacción en mente. Originalmente, funcionalizar el enlace C²-H, de la 1,4-naftoquinona con nuestras condiciones, podría brindarle un valor agregado a la investigación y por ello los esfuerzos iniciales se centraron en tal concepto. Por la naturaleza de las materias primas y la teoría, se sabía que el resultado podría ser negativo. De esta forma, la reacción entre 1,4-NQ y xantato **2a** falló.

Comenzamos el estudio, mediante un experimento que se detalla en seguida:

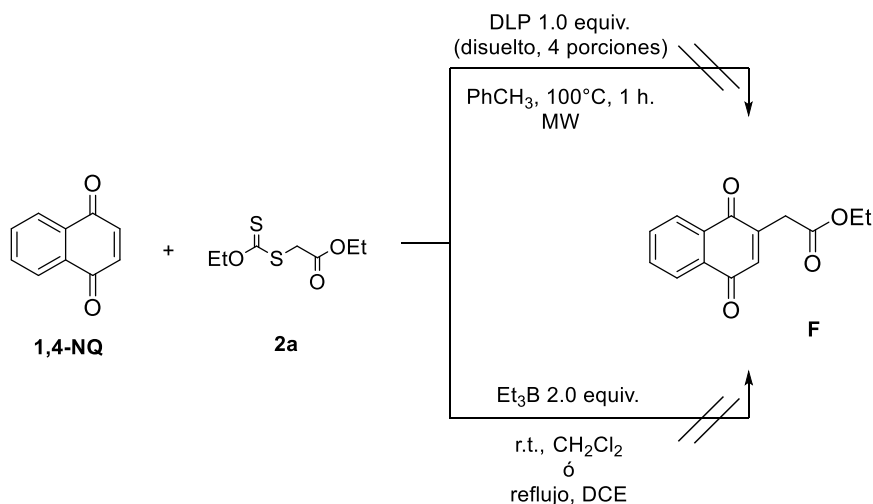
Se hizo reaccionar 1,4-naftoquinona (99.8% pureza, disponible comercialmente; 32.0 mg., 0.20 mmol.) con xantato **2a**, (81 mg, 0.40 mmol., 2.0 equiv. recién preparado y purificado), en 4 mL de DCE a 90° C, en presencia de 39.8 mg de DLP (0.5 equiv.) como iniciador/oxidante durante 1 h. Posteriormente, se adicionó otra porción de DLP (39.8 mg. 0.5 equiv.) a la mezcla de reacción, permitiendo agitación a la misma temperatura durante 6 h.



Esquema 55. Reacción preliminar ineficiente, entre 1,4-naftoquinona y xantato 2a

El avance de la reacción, seguido por CCF reveló que la 1,4-naftoquinona no estaba siendo consumida. De igual manera, era notable la presencia de xantato **2a** a juzgar por la cromatopla. Trazas de material de descomposición del xantato **2a** pudieron estar presentes al final de la reacción.

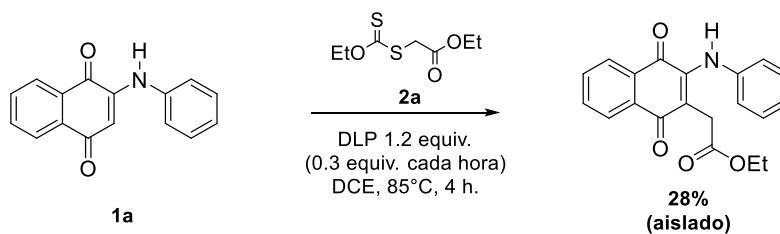
La reacción se intentó nuevamente con Et₃B como iniciador a temperatura ambiente sin algún resultado positivo. Un experimento más empleando microondas se llevó a cabo, y de igual forma el resultado continuó siendo negativo.



Esquema 56. Condiciones de reacción ineficientes para la obtención del producto alquilado F

Bajo las condiciones que describimos anteriormente la reacción no dio los resultados esperados; sin embargo, con los antecedentes reportados de la funcionalización C² de la 1,4-NQ, un estudio más detallado y completo, con variantes de oxidante y condiciones, podría llegar a la formación del producto esperado.

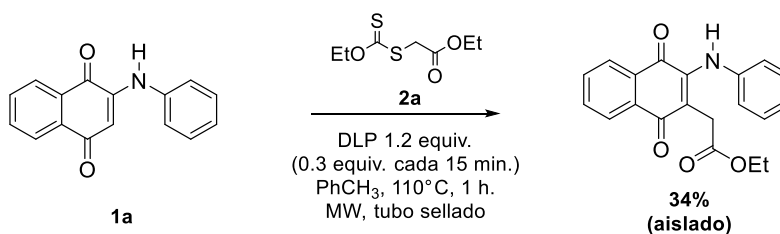
A continuación, se siguió con el estudio de la reacción entre la 2-amino-1,4-NQ y el xantato **2a**. El experimento se llevó a cabo entre **1a** (1.0 equiv.) y xantato **2a** (2.0 equiv.), tomando como condiciones de partida: DLP como iniciador-oxidante (1.2 equiv. en adiciones de 0.3 equiv. cada hora) en DCE a reflujo, durante 4 h. tal como se ha descrito en la literatura¹⁵⁻¹⁶ y empleado por nuestro grupo de investigación.



Esquema 57. Reacción preliminar entre 1,4-naftoquinona 1a y xantato 2a

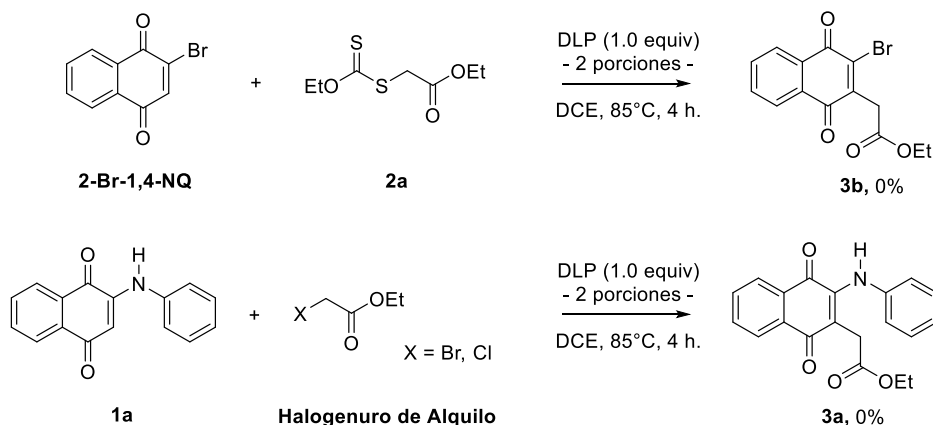
Estas condiciones dieron un resultado positivo de la reacción, pero con un rendimiento bajo (28%). Cuando se llevó a cabo la reacción en atmósfera inerte y disolvente anhidro, los rendimientos no mostraron una mejoría significativa.

Con los antecedentes sobre la alquilación C³ selectiva de cumarinas¹⁶ por nuestro grupo de investigación, las condiciones de reacción ofrecieron relativamente, un mejor rendimiento.



Esquema 58. Reacción de 2-amino-1,4-NQ y 2a, en microondas

La reacción llevada a cabo en microondas, como pudo anticiparse, acertó en gran medida el tiempo de reacción y mejoró el rendimiento aunque no significativamente. Otras reacciones complementarias se sumaron al estudio, para comprobar si la reacción podría ser efectiva en diferentes sustratos. En este punto, la 2-bromo-1,4-naftoquinona (disponible comercialmente) se empleó bajo las condiciones iniciales de reacción, sin ningún rastro de producto esperado.

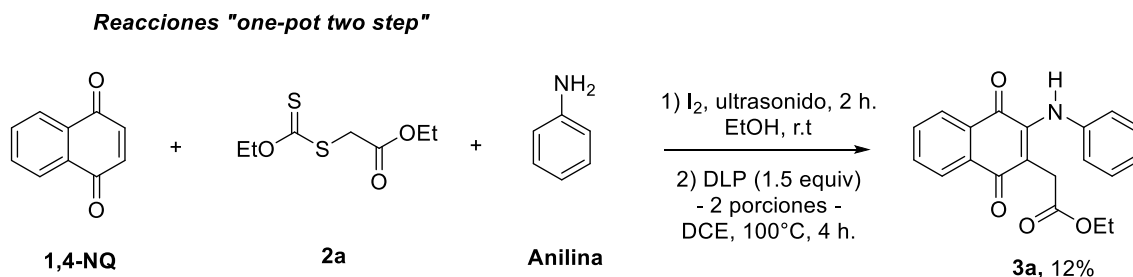


Esquema 59. Reacciones ineficientes para obtener 3a y 3b

Por otra parte, en lugar del xantato **2a**, se usó directamente el halogenuro de alquilo precursor que, bajo condiciones de formación de radicales, no formó el producto esperado.

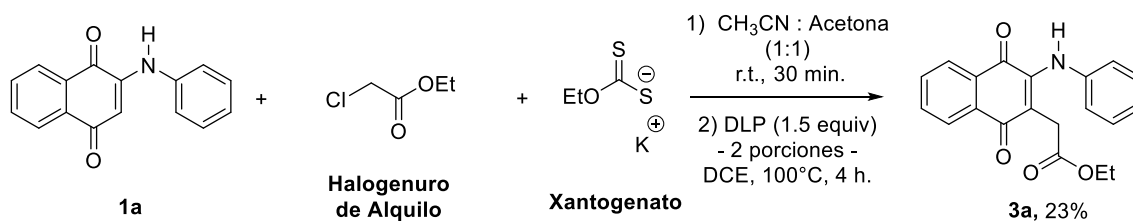
Así, otros experimentos completaron la serie de pruebas para comprobar si el protocolo descrito, desarrollado en este proyecto, era el más eficiente comparado con alguna variación en la metodología.

En un intento por llevar a cabo un proceso “one-pot” se mezcló la 1,4-naftoquinona, el xantato **2a** y la anilina, empleando en primera instancia las condiciones de obtención de 2-fenilamino-1,4-NQ y en un segundo paso, en el mismo matraz, las condiciones de adición radicalaria. El resultado fue sorprendentemente positivo, aunque con un rendimiento muy pobre del producto final.



Esquema 60. Reacción one – pot en dos pasos: 1,4-NQ, xantato 2a y anilina

Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de la naftoquinona previamente funcionalizada, en presencia de los precursores del xantato, halogenuro de alquilo y sal o-etilxántica, permitieron incrementar en 5% el rendimiento anterior.



Esquema 61. Reacción “one-pot” en dos pasos: 2-amino-1,4-NQ, halogenuro de alquilo y xantogenato

Este rendimiento, ligeramente mayor que en la primera reacción podría aportar información relevante para el estudio de las condiciones de la reacción de alquilación intermolecular radical-oxidativa, porque a primera vista, la funcionalización previa de la 1,4-NQ es necesaria para que se efectúe la adición del xantato.

Con la suma de estos experimentos, otras variantes experimentales (temperatura, disolvente, oxidante, tiempos) se probaron, dando origen a estudios de optimización de la reacción, para mejorar los rendimientos.

Efecto del Iniciador/Oxidante

Existen diversos reactivos como: Et₃B, Et₂Zn, AIBN etc. además de peróxidos orgánicos que han sido valiosos en reacciones que involucran radicales libres, por ejemplo: peróxido de dicumilo, peroxibenzoato de terbutilo, peróxido de lauroilo, peróxido de benzoilo, peróxido de diterbutilo, TBHP etc. Algunos otros oxidantes inorgánicos que pudieran tentativamente influenciar la reacción: H₂O₂, K₂S₂O₈ y oxono monopersulfato. La **Tabla 2**, muestra los experimentos realizados.

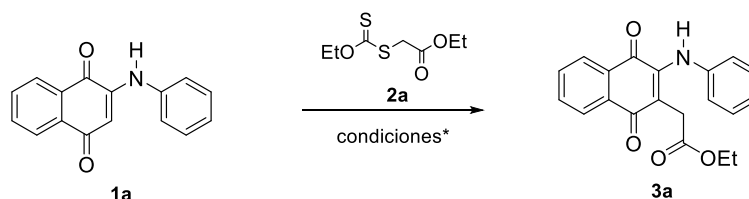


Tabla 2. Adición Radical – Oxidativa de Xantatos: Efecto del Iniciador/Oxidante

Exp.	iniciador/oxidante	equiv. de iniciador/oxidante	3a rendimiento (%)
1	---	---	0
2	TBHP	1.0	40
3	TBHP	1.5	60
4	H ₂ O ₂	2.0	0
5	Peróxido de dicumilo	1.5	<10
6	TBP	1.5	20
7	Peróxido de benzoilo	1.5	<10
8	AIBN	1.5	0
9	Et ₃ B	1.5	50
10	Et ₃ B	2.0	75
11	DLP	1.0	60
12	DLP	1.5	80
13	DLP	2.0	80
14	K ₂ S ₂ O ₈	1.0	0
15	Oxono monopersulfato	1.5	0

*condiciones: 0.1 mmol de **1a**, 0.2 mmol de **2a**, 85 °C, 2 h.

En ciertos ejemplos, donde se apreció de un avance en la reacción a juzgar por CCF (Exp. 2, 9 y 12), la cantidad de oxidante fue variada en posteriores experimentos (Exp. 3, 10 y 13). La cantidad de oxidante empleada se adicionó en dos porciones, una al principio y otra al transcurrir 1 h.

Como se puede observar en la **Tabla 1**, TBHP, Et₃B y DLP, pueden proporcionar un buen rendimiento, empleándose en cantidades equivalentes (1.5 equiv. Exp. 3, 10 y 12). Por otro lado, cuando se adicionó una mayor cantidad de DLP (2.0 equiv. Exp. 13), no hubo un mayor agotamiento de materia prima. Es muy sobresaliente observar que el TBHP puede mediar la formación de radicales libres, ya que el rendimiento (60%, Exp. 3) aunque moderado, es sumamente prometedor y puede dar lugar a una optimización posterior, ofreciendo una alternativa factible para esta y otras reacciones de adición radical-oxidativa. El H₂O₂, el AIBN (condiciones térmicas), el K₂S₂O₈ y Oxono monopersulfato (Exp. 4, 8, 14 y 15) no fueron efectivos, ya que no proporcionaron indicios de producto, aun incrementando los tiempos de reacción.

Por otro lado, el peróxido de dicumilo y el peróxido de benzoílo (*Exp. 5 y 7*) resultaron en un bajo agotamiento de la materia prima, menor al 10% en cada caso, con lo que su posterior uso en la reacción se vería limitado. Finalmente, puede rescatarse la idea de que el AIBN en condiciones térmicas, no ofrece ningún resultado positivo. Hasta este punto de la experimentación, se consideró destacado el resultado con DLP en estas condiciones.

Efecto del Disolvente

Efectos como la solubilidad, la estabilidad y la rapidez de la reacción son una variable dependiente del medio de reacción. De esta forma, se llevó a cabo la examinación de un panel de disolventes, (ver **Tabla 3**) una vez que se establecieron los oxidantes más eficientes para la reacción en estudio.

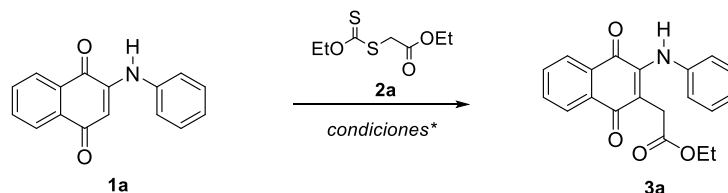


Tabla 3. Adición Radical – Oxidativa de Xantatos: Efecto del Disolvente

<i>Exp.</i>	<i>disolvente</i>	<i>iniciador/oxidante</i>	<i>equiv. de oxidante</i>	3a <i>rendimiento (%)</i>
2	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ B	2.0	75
3	DCE	Et ₃ B	2.0	75
4	THF	Et ₃ B	2.0	60
5	CH ₂ Cl ₂	TBHP	1.5	65
6	DCE	THBP	1.5	50
7 ^Φ	CH ₂ Cl ₂ : H ₂ O (10:1)	THBP	1.5	20
8	CH ₂ Cl ₂	DLP	1.5	50
9	AcOEt	DLP	1.5	65
10	THF	DLP	1.5	60
11	DCE	DLP	1.5	75
12	PhCH ₃	DLP	1.5	70
13	PhCF ₃	DLP	1.5	80
14^β	PhCF₃ : DCE (1:1)	DLP	1.5	85
15	PhCl	DLP	1.5	75

*condiciones: 0.1 mmol de **1a**, 0.2 mmol de **2a**, oxidante (0.75 equiv./h.), reflujo, 2 h ^Φ Se empleó TBHP al 30% en H₂O. ^β La temperatura se fijó en 110 °C.

A juzgar por los resultados mostrados en la **Tabla 3**, ciertos disolventes pueden favorecer la reacción e inclusive acortar los tiempos. De esta forma, usar una mezcla, puede mejorar el rendimiento.

Podemos iniciar el análisis con Et₃B, mencionando que tanto el CH₂Cl₂ como el DCE son disolventes efectivos (*Exp. 2 y 3*). La reacción en presencia de THF también puede ser sobresaliente. El experimento usando TBHP dio un mayor agotamiento de materia prima cuando se empleó CH₂Cl₂ (*Exp. 5*) e inclusive, puede funcionar en presencia de medio acuoso (*Exp. 7*) aunque con un bajo rendimiento.

Para el caso de DLP, la reacción demostró ser versátil ya que disolventes con diferente grado de polaridad, dieron más del 60% de rendimiento en todos los experimentos. En lo individual, PhCF₃ resultó ser el mejor disolvente para la reacción, al completarse en 80% el agotamiento de material inicial (*Exp. 13*) en presencia de 1.5 equiv. de oxidante.

No obstante, el mejor resultado se obtuvo empleando una mezcla de disolventes (85%, *Exp.* 14) en proporción 1:1 (PhCF₃:DCE). Como hecho interesante, la reacción en presencia de DCE, resultó en una conversión ligeramente más baja (*Exp.* 11) que empleando un co-disolvente.

En estas instancias, podemos identificar a PhCF₃ y DCE como los disolventes óptimos, habiendo presentado ambos un mayor consumo de materia prima en 2 h. Destacable fue observar cómo una mezcla de disolventes, podría mejorar el consumo de sustrato.

Efecto de la Temperatura

En este punto del estudio, se pudo apreciar una ligera variación en los rendimientos que proporcionó la reacción al variar el disolvente empleado, y con ello la influencia de la temperatura de reacción, a la que se efectuó el experimento. Ya que previamente se observó que DLP presentó un mejor desempeño, éste oxidante se empleó para la reacción modelo, 1.0 equiv. de 2-anilino-1,4-naftoquinona **1a** y 2.0 equiv. de xantato **2a** variando la temperatura en presencia de algunos disolventes igualmente efectivos.

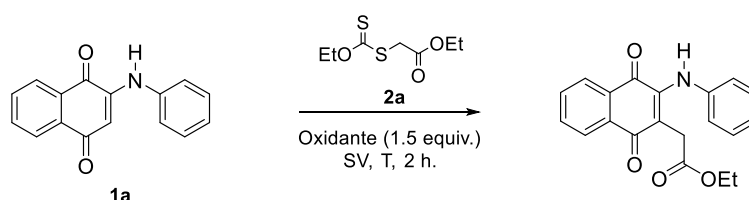


Tabla 4. Adición Radical – Oxidativa de Xantatos: Efecto de la Temperatura

<i>Exp.</i>	<i>disolvente</i>	<i>iniciador/oxidante</i>	<i>temperatura (°C)</i>	3a <i>rendimiento (%)</i>
2	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ B	r.t	70
3	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ B	40	75
4	DCE	Et ₃ B	80	65
5	DCE	DLP	85	75
6	DCE	DLP	100	80
7	PhCH ₃	DLP	100	70
8	PhCH ₃	DLP	110	70
9	PhCH ₃ : DCE (1:1)	DLP	85	80
10	PhCF ₃	DLP	100	85
11	PhCF ₃	DLP	110	85
12	PhCF₃ : DCE (1:1)	DLP	100	90
13	PhCF ₃ : DCE (1:1)	DLP	110	85

Las temperaturas juegan un papel fundamental en estas transformaciones. Mientras el tiempo de vida media de un radical es del orden de nanosegundos, un incremento en la energía del sistema puede considerablemente acortar dichos tiempos y con ello afectar la reactividad del radical.

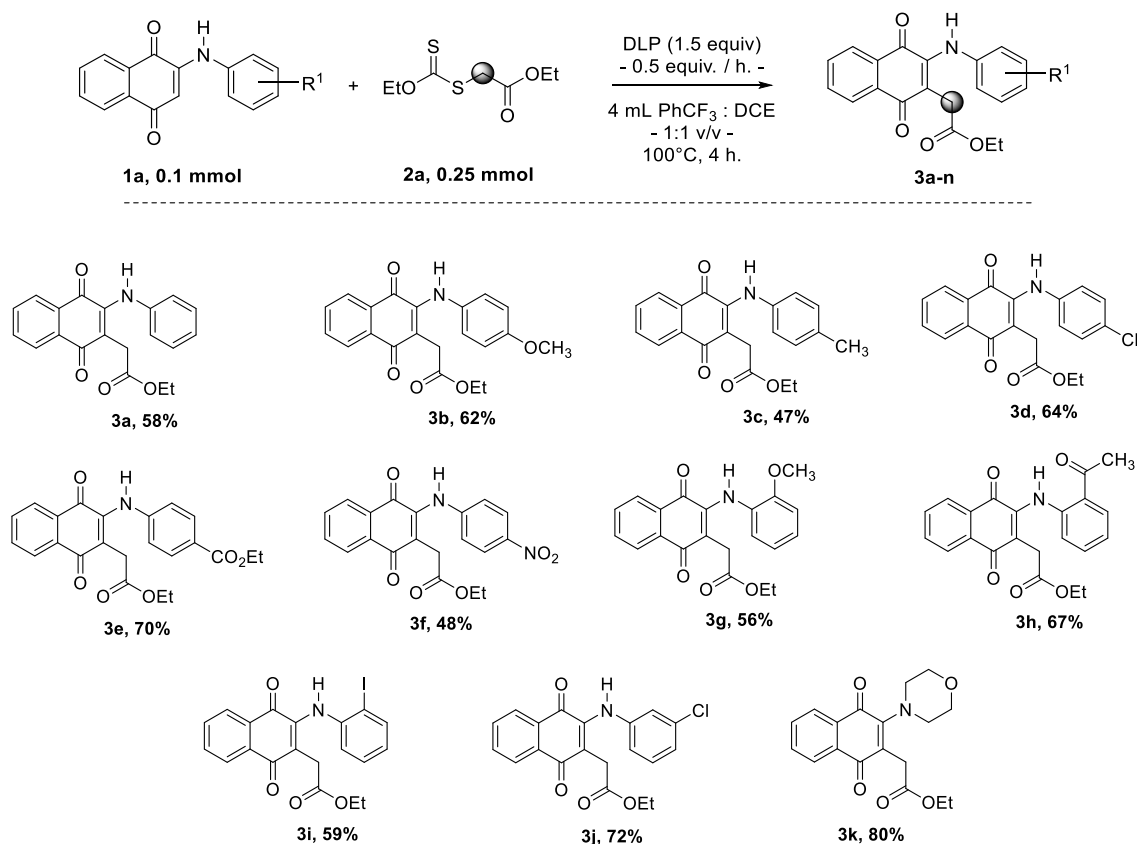
Podemos hacer notable el hecho de que PhCF₃ (*Exp.* 10, 11 y 13) proporciona un muy buen rendimiento de la reacción, con porcentajes constantes del 85%. Como se había antecedido, una mezcla de disolventes a la temperatura adecuada (*Exp.* 12) puede mediar considerablemente bien la reacción y servir como base para las próximas reacciones en estudio.

Uno de los puntos importantes que se pueden rescatar, y como se discutió al momento de analizar el desempeño de la reacción con respecto del disolvente empleado, es que la solubilidad de la materia prima (en lo general de la 2-amino-1,4-NQ) fue determinante para poder llevarse a cabo la reacción. Se observó que es directamente proporcional la solubilidad de la materia prima (2-amino-1,4-NQ) con el incremento de la temperatura.

Reacciones de Adición Radical – Oxidativa

Con las condiciones optimizadas determinadas, se estudiaron los alcances sintéticos de la reacción, usando las 2-amino-1,4-naftoquinonas con varios sustituyentes. En lo general, las materias primas son solubles a temperatura ambiente en los disolventes empleados o el calentamiento incrementó su solubilidad en su caso.

Alcances respecto a la 1,4-Naftoquinona



Esquema 62. Desempeño de la reacción respecto al núcleo de la 2-amino-1,4-naftoquinona.

En primera instancia, prácticamente todas las 2-amino-1,4-NQ empleadas son aromáticas, con excepción del ejemplo **3k**, donde se usó 2-morfolin-1,4-NQ. Por otro lado, se emplearon las 2-amino-1,4-NQ, sustituidas sobre las posiciones *orto*, *meta* y *para* en el anillo aromático de la anilina, permitiendo analizar el efecto del sustituyente.

La mayoría de los sustratos empleados ofrecieron rendimientos moderados a buenos. El rendimiento más alto logrado, de esta serie de productos, lo mostró el ejemplo **3k** (80%). Una variedad de grupos electroattractores (por ejemplo: -NO₂, **3g**) y electrodonadores (por ejemplo: -OCH₃, **3b**) en el anillo de la anilina fue tolerado, demostrando que no hay efectos electrónicos evidentes en esta transformación. Mientras que el producto **3e**, conteniendo un grupo fuertemente desactivante, fue obtenido con un 70% de rendimiento, el producto **3f** no superó el 50%, siendo aún más fuerte electroattractor.

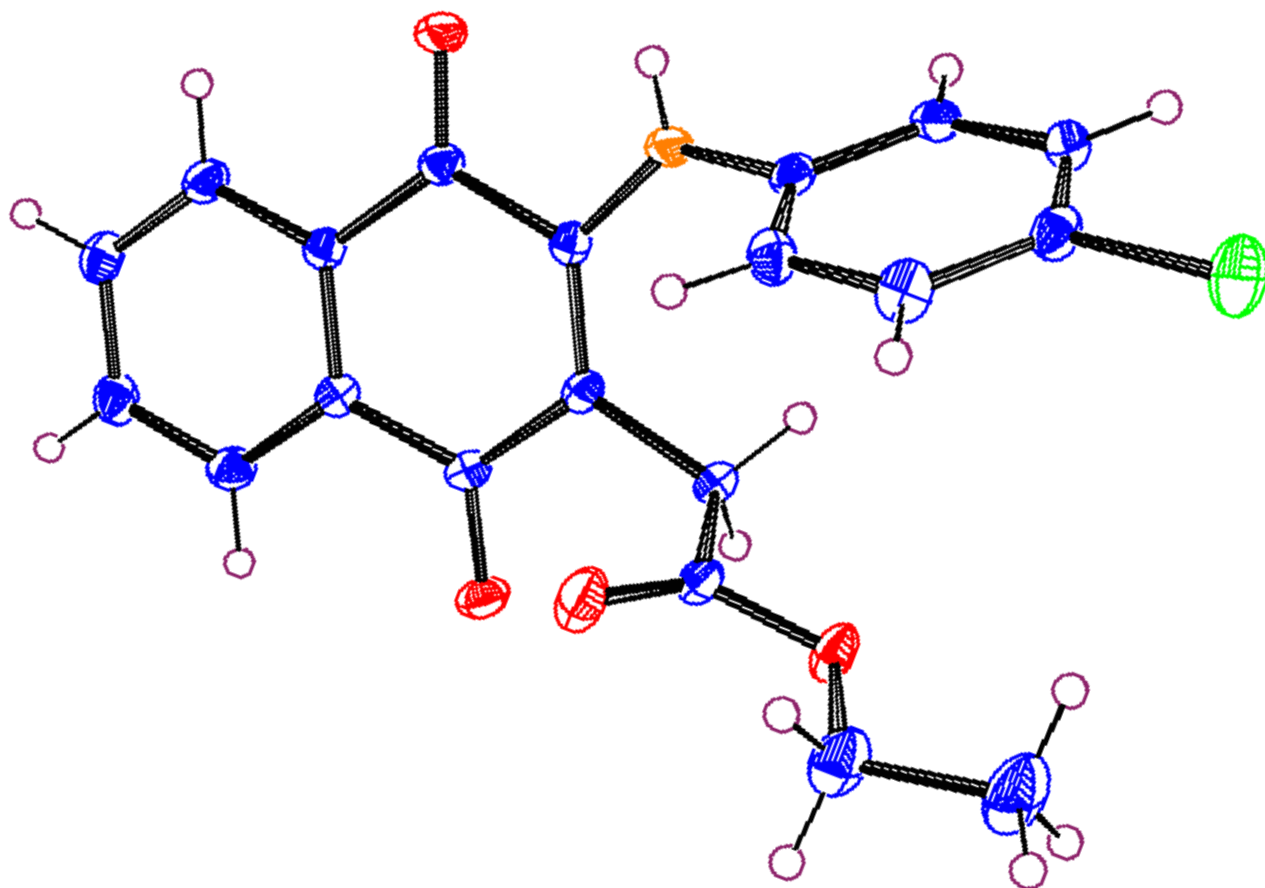


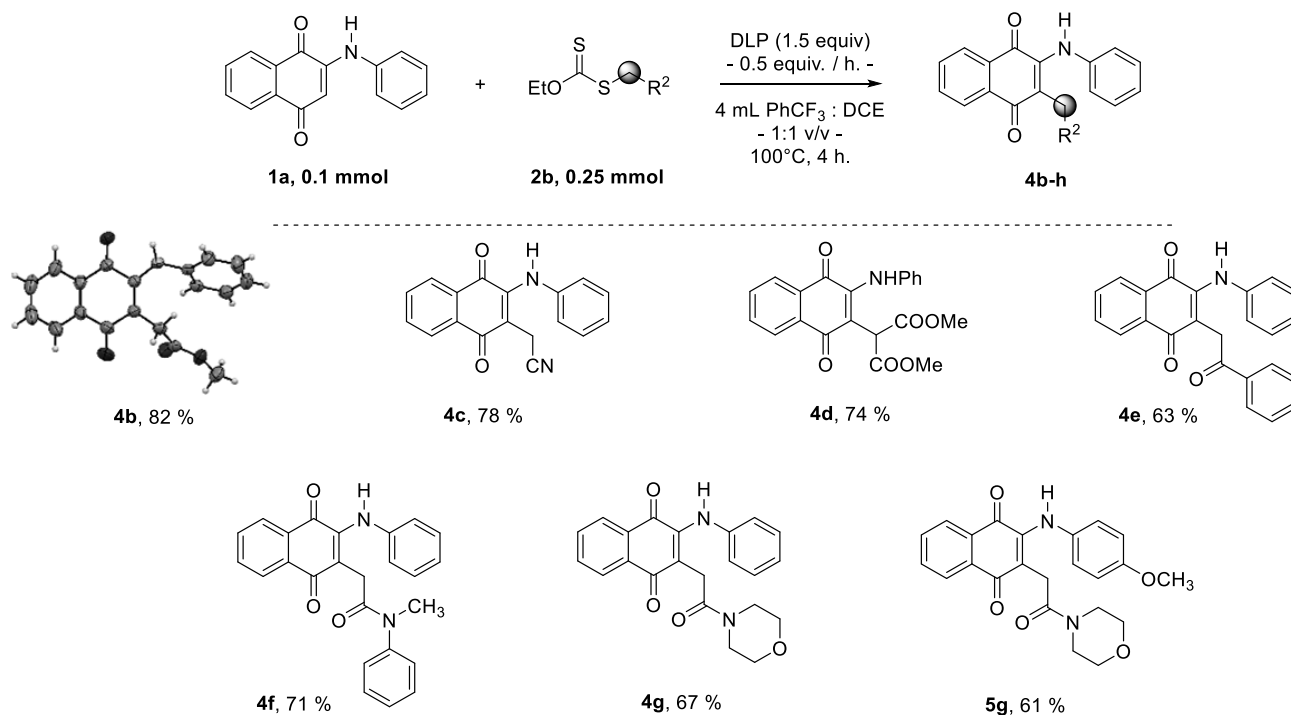
Figura 5. Representación ORTEP para el compuesto **3d**. Elipsoides representados al 40% de probabilidad.
Créditos: Simón Hernández Ortega (Difracción de Rayos X de Monocristal, Instituto de Química, UNAM)

Adicionalmente, el efecto estérico sobre el anillo arilo de la anilina, no mostró significativa influencia ya que los sustituyentes en posiciones 2 (por ejemplo: **3h**, 67%), 3 (por ejemplo: **3j**, 72%), y 4 (por ejemplo: **3e**, 70%) funcionaron igualmente bien en la reacción.

Respecto a sus características físicas, la mayoría de los productos son sólidos rojos o naranjas, con puntos de fusión superiores a 100° C y solubles tanto en disolventes polares (Ej. MeOH, CH₃CN, PhCF₃, CH₂Cl₂, Acetona, AcOEt, DMSO) como no polares (Ej. CHCl₃, Hexano, PhCH₃). En su caso, los productos pueden ser recristalizados desde una mezcla 95:5 de AcOEt: Hexano y/o pulverizados con Hexano frío (< 0° C) para obtener compuestos puros.

Alcances respecto al Xantato

Los estudios se extendieron a la obtención de una biblioteca representativa de productos, con la variación del sustituyente en el xantato. Las mismas condiciones experimentales fueron aplicadas y los resultados fueron favorables. Nuevamente, no se observó ninguna tendencia en el rendimiento final respecto a los efectos del sustituyente.



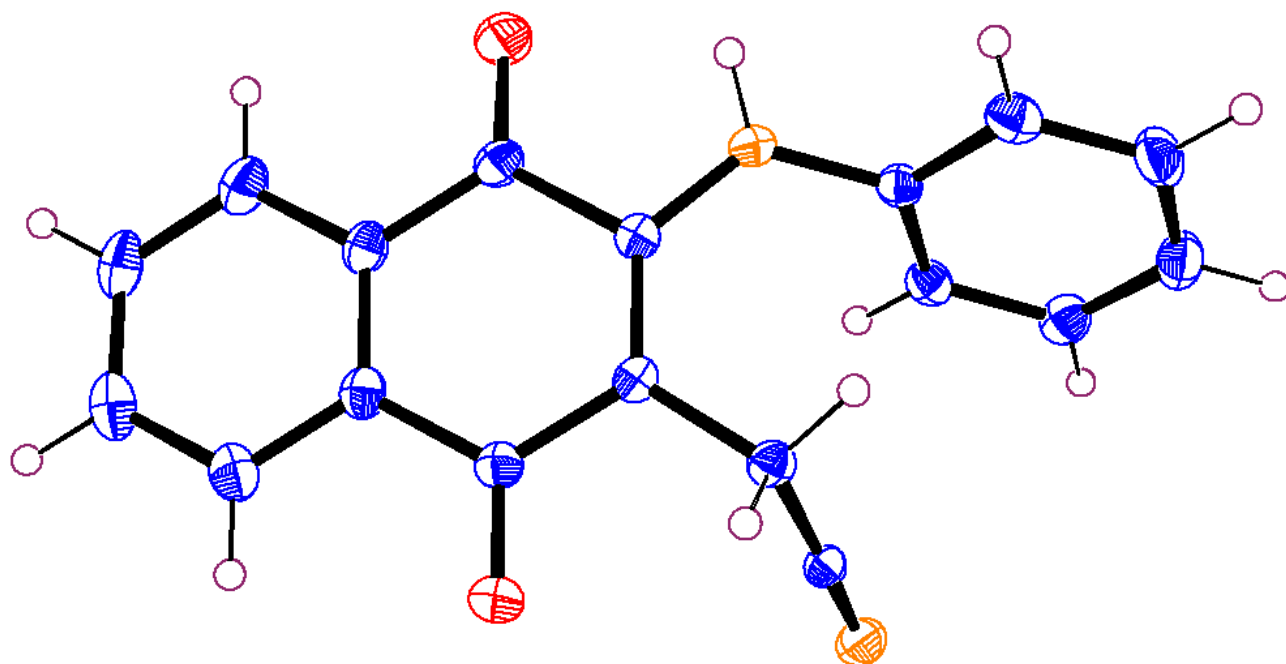
Esquema 63. Desempeño de la reacción respecto al sustituyente en el xantato.

De esta forma, podemos observar que los rendimientos oscilan entre el 61–82% y con una tolerancia significativa hacia el grupo funcional sustituyente; se puede visualizar que hay una gran versatilidad con respecto del xantato, ya que se ha podido incluir en la estructura de los productos, diversos grupos funcionales como: amidas (**4f**, **4g**, **5g**), cetonas (**4e**), malonatos (**4d**), nitrilos (**4c**), etc. que pueden ser útiles como precursores de moléculas de mayor interés en química medicinal y reacciones de derivatización hacia productos más complejos con posible actividad biológica.

El rendimiento más alto obtenido en esta biblioteca de productos, se alcanzó con el ejemplo **4b** (82%), que posteriormente cristalizó eficientemente para obtener su estructura vía XRD. Notablemente, el rendimiento más bajo de la serie, también fue moderadamente bueno (67%) para el ejemplo **4g**. Una observación interesante, es que la presencia del sustituyente $-\text{OCH}_3$ en la 2-amino-1,4-NQ, disminuyó aunque no considerablemente, el rendimiento de la reacción de **4g** a **5g**.

Al igual que la serie anterior, estos compuestos son polvos rojos y rinden soluciones igualmente muy coloridas en los disolventes comunes: MeOH, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , AcOEt, etc. se trata de sólidos muy estables en condiciones de laboratorio y con puntos de fusión en un rango de 95°C a 220°C .

Los estudios de rayos X para los ejemplos **4b** y **4c** muestran la representación tridimensional de los productos en fase sólida.



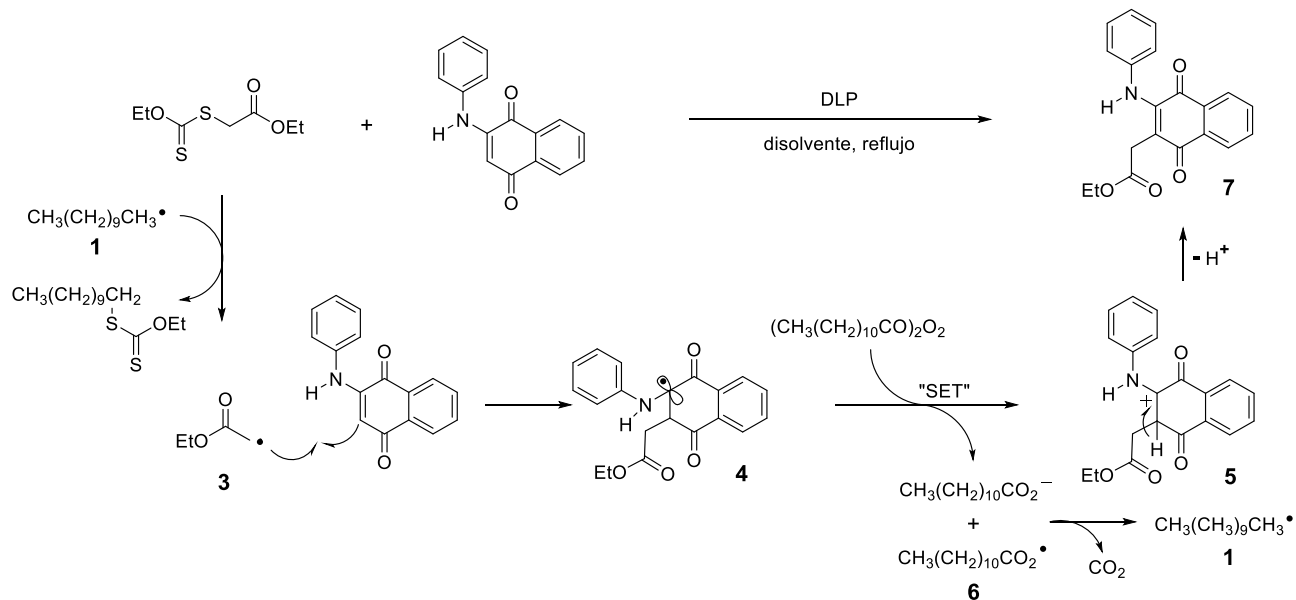
**Figura 6. Representación ORTEP para el compuesto 4c. Elipsoides graficados al 45% de probabilidad.
Créditos: Simón Hernández Ortega (Difracción de Rayos X de Monocristal, Instituto de Química, UNAM)**

Esta representación nos permite visualizar que el anillo bicíclico de la naftoquinona es plano. El anillo de la anilina no se encuentra en planaridad con respecto de la naftoquinona y la conformación electrónica tetrahédrica centrada en el átomo de nitrógeno es evidente.

Como conclusión para esta serie de productos, se puede decir que la metodología fue aplicable a una considerable variedad de sustituyentes presentes en el xantato. Nuevamente, se abre la posibilidad de derivatizar estas estructuras y aprovechar las funcionalidades presentes en el producto final.

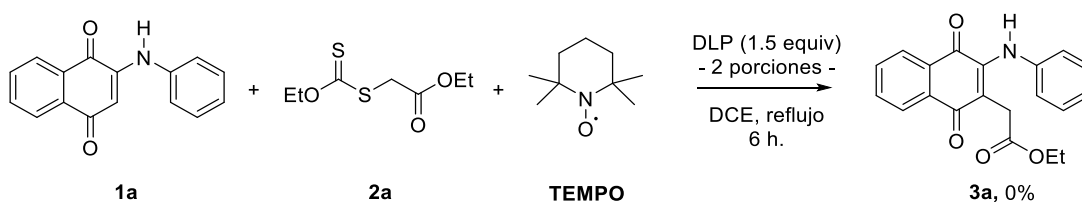
Propuesta Mecanística

Con base en los resultados preliminares descritos anteriormente y la literatura relacionada, se presenta la posible vía mecanística para la presente reacción. Se conoce que los radicales son generados a través del tratamiento del correspondiente xantato con peróxido de lauroilo (DLP). El peróxido tiene que ser introducido en cantidades estequiométricas ya que, tanto inicia la formación del radical **3**, como permite la re-oxidación al complejo sigma **4** (*Esquema 8*). Presumiblemente, el intermediario **4** y DLP experimentan un proceso de transferencia de un solo electrón (SET) conduciendo al π -catión **5** que se rearomatiza por la pérdida de un protón, dando como resultado al producto **7**. El peróxido reducido genera un carboxilato anión y un carboxilato radical **6**, que después de pérdida de dióxido de carbono da lugar al radical **1**, para completar el mecanismo.⁴⁸



Esquema 64. Mecanismo General de Adición Radical – Oxidativa de Xantatos a 1,4-Naftoquinonas

Para confirmar la vía radical del proceso, se adicionó TEMPO (óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina) a la reacción en estudio. Este radical inhibidor, ejerció un gran impacto negativo en la eficiencia de la reacción, bajo las condiciones convencionales empleadas.



Esquema 65. Experimento para corroborar la vía mecanística del proceso

Al término de este experimento no se observó agotamiento de **1a** y una posible mezcla de productos de descomposición del xantato y/o aducto TEMPO–xantato permanecieron como residuos. En este caso la mezcla final no fue tratada y los componentes observados por CCF no fueron aislados.

Los resultados anteriores sugieren que el mecanismo vía radicales, es operativo en al menos el paso de adición, como paso determinante.

⁴⁸ Larraufie, M. H., Development of New Radical Cascades and Multi-Component Reactions. **2014.**, Ed. Springer Theses. Pag. 21-23

VI. Contraste de Objetivos e Hipótesis

Validación de Objetivos

Los objetivos se cumplieron satisfactoriamente.

Como resultado del presente proyecto de investigación, se reporta un protocolo simple para la alquilación intermolecular de 2-amino-1,4-naftoquinonas, mediante la adición de xantatos como fuente de radicales libres. La metodología presenta una biblioteca diversa de derivados de 2-amino-1,4-naftoquinonas 3-alkilsustituidos, que nos han permitido estudiar su naturaleza química. Se conocieron oportunamente los alcances de la reacción y también, reflejaron sus limitaciones. De esta forma, la metodología puede representar una opción potencialmente útil, libre de metales de transición, para la formación de un enlace C–C vía radicales libres.

En el orden específico, se preparó una familia de 2-amino-1,4-naftoquinonas a través de la condensación entre anilinas sustituidas y 1,4-naftoquinona, con rendimientos comparables a los reportados en la literatura y que se caracterizaron por RMN para confirmar su estructura. Igualmente, se obtuvo una serie de xantatos, haciendo reaccionar algunos halogenuros de alquilo y xantogenato de potasio.

Validación de Hipótesis

La idea de investigación tuvo éxito.

Con los resultados alcanzados, se confirma que es posible la alquilación intermolecular en la posición 3 del anillo 2-amino-1,4-naftoquinona, a través de un mecanismo de adición–oxidación vía radicales libres. Así, es factible preparar una biblioteca de compuestos 2-amino-1,4-naftoquinonas 3-alkilsustituidos, usando las condiciones de reacción optimizadas.

VII. Conclusiones

Los procedimientos de obtención de las materias primas, resultaron eficientes y con rendimientos comparables con los descritos en la literatura, tanto en las reacciones de condensación para obtener 2-amino-1,4-naftoquinonas, como para la obtención de xantatos.

Los estudios de optimización demuestran que ciertos disolventes favorecen la reacción (Ej.: DCE, PhCF₃, DCE:PhCF₃ 1:1 etc.), y comparativamente, las cantidades de peróxido y los tiempos de adición en cada caso. Inesperadamente, ciertos oxidantes como: TBHP ó Et₃B pueden iniciar el mecanismo de formación de radicales y también re-oxidar el producto final, en condiciones normales de laboratorio o bien a temperatura de reflujo. En contraste con estos resultados, peróxidos como: peróxido de dicumilo, peróxido de terbutilo, no pudieron proporcionar resultados exitosos.

Se emplearon varias anilinas sustituidas en la condensación con 1,4-naftoquinona, lo que nos permitió analizar el efecto electrónico y estérico que ejerce el sustituyente sobre la reacción en estudio, mostrando que no existe un resultado negativo o positivo cuando se varía un sustituyente a otro. Los rendimientos no fueron influenciados de forma significativa por el efecto estérico con sustituyentes en posición 2, 3 o 4 de la anilina.

Los productos obtenidos podrían ser útiles en posteriores reacciones de derivatización para obtener moléculas de mayor interés en síntesis así como para su estudio de actividad biológica. En general, se destaca su solubilidad en una gran variedad de disolventes, así como estabilidad térmica y en condiciones normales de laboratorio.

El protocolo que se describe en este proyecto de investigación, puede simplificar y representar una alternativa útil, para la obtención de 2-amino-1,4-naftoquinonas 3-alquil sustituidas.

Capítulo 4. Parte Experimental

Materiales y Equipos

Los reactivos empleados en este estudio se adquirieron con alto grado de pureza y los disolventes se emplearon sin purificación adicional. El progreso de las reacciones fue monitoreado por CCF usando cromatoplasmas de aluminio/silica gel Merk® Gel GF-254 tipo 60 de 0.02mm con detección por UV. Los cristales de los compuestos 3d, 4b y 4c fueron obtenidos por evaporación lenta de una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$.

Un aparato Fisher-Johns, fue usado para determinar puntos de fusión. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron adquiridos en un equipo Jeol Eclipse 300 MHz y un Bruker Fourier 300 MHz. Los espectros de RMN de ^1H fueron referenciados empleado TMS (tetra metilsilano) como estándar interno ($\delta = 0.00$ ppm), los de RMN de ^{13}C fueron referenciados con las señales de resonancia $\delta = 77.0$ del CDCl_3 o $\delta = 39.5$ del DMSO-d_6 . Los datos que se presentan: desplazamiento químico (ppm), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete), constantes de acoplamiento J (Hz) e integración de los núcleos. Se empleó un espectrofotómetro Bruker modelo Tensor 27, para análisis IR por la técnica de ATR. Un espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T10LC para análisis de baja resolución por la técnica DART+ y masas de alta resolución, por la técnica de ESI+. Los estudios de rayos X, se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker con la resolución estructura de los paquetes SHELXTL y SAINT, la estructura fue resuelta por métodos directos, los átomos perdidos fueron hallados por síntesis de Fourier y refinados usando SHELX-97.

Optimización de condiciones

Efecto del Iniciador/Oxidante

Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo de 5 mL se colocó 2-fenilamino-1,4-naftoquinona **1a** (0.1 mmol) y 2 mL de DCE a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó xantato **2a** (0.1 mmol) seguido de oxidante (0.75 equiv. al inicio y 0.75 equiv. después de 1 h. ver **Tabla 2**). La suspensión se llevó a temperatura de reflujo durante 2 h. Al finalizar, se evaporaron los volátiles a presión reducida hasta la sequedad, la mezcla cruda se disolvió en una mínima cantidad de AcOEt y se vertió sobre una columna de silica gel. El sistema eluyente empleado fue AcOEt:Hex (1:9 a 2:8). Se separó la fracción rojiza, correspondiente al producto, se concentró y se pulverizó sobre hexano frío (<0 °C). El producto se obtiene como sólido generalmente rojo o naranja.

Efecto del Disolvente

Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar 0.1 mmol de **1a**, 2.0 mL de disolvente (ver **Tabla 3**), seguido de 0.2 mmol de xantato **2a** y DLP en diferentes cantidades (dos porciones equivalentes se adicionaron a la reacción., ver **Tabla 3**). La suspensión se colocó en agitación y reflujo durante 2 h. Finalmente se siguió tratamiento posterior de la reacción para aislar el producto.

Efecto de la Temperatura

Siguiendo el procedimiento general, **1a** (0.1 mmol), xantato **2a** (2.5 equiv.) y disolvente o mezcla de disolventes 4.0 mL, se hicieron reaccionar a la temperatura descrita (ver **Tabla 4**) durante 2 h. en presencia de 1.5 equiv. de oxidante (0.75 equiv. adicionados al inicio y 0.75 equiv. después de 1 h.). Finalmente, el tratamiento para aislar y purificar el producto se siguió de acuerdo al procedimiento general.

Procedimiento para la Obtención de 2-amino-1,4-naftoquinonas

Procedimiento 1. En un matraz de fondo redondo de 5 mL se colocó 1,4-naftoquinona (249.0 mg), 19.5 mg de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ seguido de 2 mL de AcOH. La suspensión se llevó a calentamiento a 70 °C y luego de la solubilización de los materiales sólidos, se adicionó la anilina (1.0 equiv.). La mezcla se permitió reaccionar a la misma temperatura y se monitoreó por TLC hasta agotar el material inicial. Una vez completada, la reacción se concentró a presión reducida hasta la sequedad, el residuo sólido se tomó en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se vertió sobre una columna de silica gel. Se eluyó con CH_2Cl_2 y se separó la fracción rojiza, correspondiente al producto.

Procedimiento 2. En un tubo de vidrio, se colocaron 249.0 mg de 1,4-naftoquinona, 32 mg de I_2 (metálico) y 25 mL de EtOH absoluto. Seguido de esto, se adicionó la anilina (1.0 equiv.) y la suspensión fue sonicada a temperatura ambiente, durante el tiempo necesario, hasta el completo agotamiento de la materia prima, generalmente de minutos a horas. Al finalizar, la solución colorida se concentró, se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . El producto crudo se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

Procedimiento para la Obtención de Xantatos

Procedimiento A. A una disolución de halogenuro de alquilo (2.0 mmol) en 20 mL de acetonitrilo, en agitación vigorosa a 0 °C (baño de hielo), se adicionó lentamente o-etilxantogenato de potasio (3.0 mmol., 1.5 equiv.) y se permitió reaccionar durante 1 h. dejando calentar a temperatura ambiente. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida hasta sequedad, se adicionó salmuera (100 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ (anhidro) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo. Este se purificó en columna flash usando AcOEt:Hexano (5:95) como eluyente. Los productos son aceites incoloros a amarillentos en la mayoría de los casos, salvo **2e**, **2f** y **2g**, donde se trata de sólidos blancos.

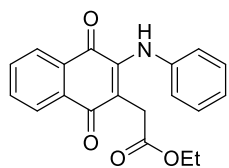
Procedimiento B. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 1.0 mmol de halogenuro de alquilo, 20 mL de acetonitrilo:acetona (1:1 v/v) y 1.1 mmol de KI. La suspensión se colocó en agitación vigorosa durante 1 h. a 60 °C. Al término, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se adicionó lentamente o-etilxantogenato de potasio (3.0 mmol., 1.5 equiv.), permitiendo reaccionar durante el tiempo necesario para consumir la materia prima (monitoreando vía TLC). Una vez finalizada la reacción, se siguió el tratamiento para aislar y purificar el producto deseado, al igual que el procedimiento anterior.

* Este método fue aplicable con mejor rendimiento en la preparación de **2f**.

Procedimiento para la Síntesis de 2-amino-1,4-naftoquinonas 3-alkilsustituidas ejemplificado para el producto 3a, acetato de (2-(fenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il) etilo

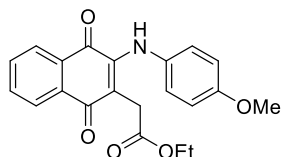
A una disolución de **1a** (24.9 mg., 0.20 mmol) en PhCF₃:DCE (4 mL, 1:1 v/v) a temperatura ambiente, fue adicionado xantato **2a** (51.0 mg., 2.5 equiv. respecto a la 1,4-NQ) seguido de DLP (39.8 mg., 0.1 mmol., 0.5 equiv. respecto al xantato). La suspensión resultante fue colocada en agitación y reflujo. Seguido de esto, dos porciones de DLP (39.8 mg., cada una) fueron introducidas a la mezcla de reacción subsecuentemente cada hora. Después del completo agotamiento de la materia prima, a juzgar por CCF, la mezcla cruda fue concentrada hasta la mínima cantidad de disolvente, vertida directamente en una columna de silica gel y empleando sistema AcOEt: Hexano (1:9 a 2:8) como eluyente. Las fracciones se concentraron para proporcionar el producto deseado como sólido rojo. El resultante sólido fue pulverizado sobre ⁿhexano frío (<0 °C).

Caracterización Espectroscópica de Productos



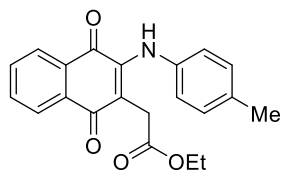
Acetato de (2-(fenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, **3a**

Sólido rojo: 21 mg, 58% rendimiento. p.f.: 156 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 – 8.06 (m, 2H), 7.80–7.60 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.58, 182.59, 170.38, 143.49, 139.19, 134.84, 133.17, 132.61, 130.40, 129.33, 126.69, 126.51, 125.80, 124.12, 113.10, 60.84, 32.22, 14.18. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₀H₁₈NO₄ [M + H]⁺ m/z 336.1235, encontrado: m/z 336.1242



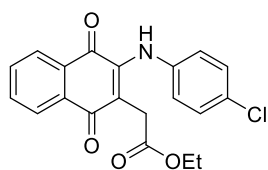
Acetato de (2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, **3b**

Sólido rojo: 24 mg, 62% rendimiento. p.f.: 143 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15–8.04 (m, 2H), 7.78–7.57 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.45, 182.62, 170.58, 158.06, 144.08, 134.80, 133.26, 132.42, 131.70, 130.35, 126.67, 126.62, 126.43, 114.46, 111.23, 60.74, 55.58, 31.48, 14.17. IR (KBr) ν = 543, 723, 1032, 1178, 1511, 1597, 1729, 2924, 3294. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₁H₂₀NO₅ [M + H]⁺ m/z 366.1341, encontrado: m/z 366.1339



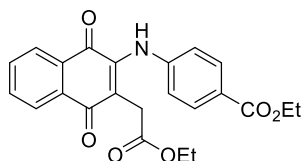
Acetato de (2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, **3c**

Sólido rojizo: 16 mg, 47% rendimiento. p.f.: 152 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.05 (m, 2H), 7.79–7.59 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.49, 143.73, 134.80, 132.49, 129.88, 126.64, 124.49, 112.15, 60.76, 31.94, 21.09, 14.17. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₁H₂₀NO₄ [M + H]⁺ m/z 350.1392, encontrado: m/z 350.1394



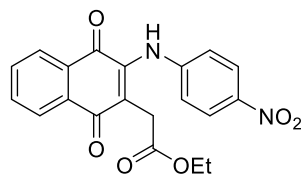
Acetato de (2-(4-clorofenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, **3d**

Sólido rojo: 29 mg, 64% rendimiento. p.f.: 153 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.04 (m, 2H), 7.80–7.60 (m, 2H), 7.35–7.22 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.53, 182.38, 170.23, 143.35, 137.93, 134.93, 133.02, 132.76, 131.06, 130.32, 129.43, 126.74, 126.55, 125.19, 113.83, 61.03, 32.28, 14.15. IR (KBr) ν = 545, 717, 817, 1178, 1280, 1498, 1570, 1727, 2920, 3274. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₀H₁₇ClNO₄ [M + H]⁺ m/z 370.0846, encontrado: m/z 370.0847



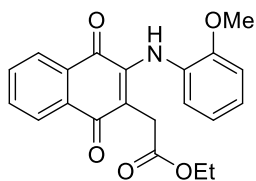
Benzoato de 4-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,4-naftoquinon-2-il)amino)etilo, **3e**

Sólido rojo: 29 mg, 64% rendimiento. p.f.: 121 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80–7.64 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.63, 182.32, 170.06, 165.94, 143.73, 142.66, 134.94, 132.99, 132.91, 130.97, 130.42, 126.80, 126.63, 126.48, 121.49, 116.81, 61.13, 33.04, 14.44, 14.14. IR (KBr) ν = 737, 1103, 1171, 1258, 1712, 3268. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₃H₂₂NO₆ [M + H]⁺ m/z 408.14471, encontrado: m/z 408.14586



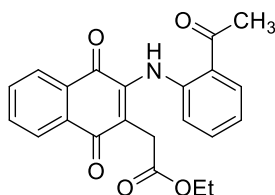
Acetato de (2-(4-nitrofenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, **3f**

Sólido naranja-rojizo: 18 mg, 48% rendimiento. p.f.: 113 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.16–8.08 (m, 2H), 7.81–7.68 (m, 2H), 7.13–7.05 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.54, 181.93, 169.89, 146.12, 143.25, 142.17, 135.07, 133.40, 132.60, 130.45, 126.93, 126.77, 125.41, 120.49, 120.28, 61.48, 33.34, 14.18. IR (KBr) ν = 576, 734, 852, 1173, 1251, 1331, 1500, 1588, 1724, 2922, 3301.



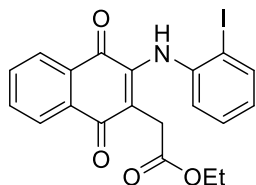
Acetato de (2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, 3g

Sólido rojo: 16 mg, 56% rendimiento. p.f.: 142 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17–8.06 (m, 2H), 7.79–7.59 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96–6.84 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.45, 182.53, 170.48, 152.58, 143.42, 134.69, 133.23, 132.51, 130.55, 127.93, 126.62, 126.46, 126.20, 123.72, 120.44, 113.33, 111.11, 60.78, 55.68, 32.11, 14.19. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₁H₂₀NO₅ [M + H]⁺ m/z 366.1341, encontrado: m/z 366.1349



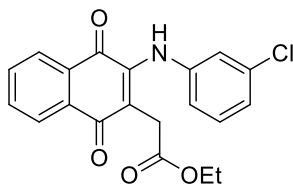
Acetato de 2-(3-((2-acetilfenil)amino)-1,4-naphthoquinon-2-il)etilo, 3h

Sólido naranja: 24 mg, 67% rendimiento. p.f.: 160 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79–7.65 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201.26, 180.38, 179.92, 169.97, 143.07, 134.46, 133.71, 133.20, 131.88, 131.13, 126.75, 126.61, 123.75, 122.59, 121.10, 119.46, 61.18, 33.62, 28.41, 14.22. IR (KBr) ν = 494, 664, 757, 957, 1030, 1155, 1248, 1444, 1567, 1646, 1734, 2921, 3258. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₂H₂₀NO₅ [M + H]⁺ m/z 378.13415, encontrado: m/z 378.13479



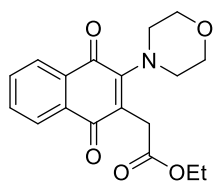
Acetato de (2-(2-iodofenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, 3i

Sólido naranja-rojizo: 19 mg, 59% rendimiento. p.f.: 119 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.06 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80–7.60 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 182.12, 170.00, 143.06, 140.76, 139.60, 134.86, 133.00, 132.80, 130.36, 128.90, 127.26, 126.72, 126.58, 124.73, 114.24, 95.74, 60.96, 32.13, 14.21.



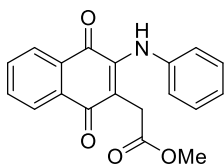
Acetato de (2-(3-clorofenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, 3j

Sólido rojo: 27 mg, 72% rendimiento. p.f.: 158 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15–8.08 (m, 2H), 7.79–7.64 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18–7.09 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.58, 182.33, 170.05, 143.01, 140.69, 135.11, 134.93, 132.99, 132.84, 130.34, 130.29, 126.76, 126.58, 125.57, 123.50, 121.57, 114.85, 61.11, 32.47, 14.16. IR (KBr) ν = 546, 724, 1175, 1498, 1574, 1732, 3312. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₀H₁₇ClNO₄ [M + H]⁺ m/z 370.08461, encontrado: m/z 370.08506



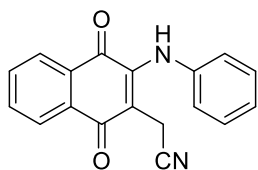
Acetato de (2-(morfolino)-1,4-naftoquinon-3-il)etilo, 3k

Sólido rojo: 28 mg, 80% rendimiento. p.f.: 91 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01–8.06 (m, 2H), 7.66–7.69 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80–3.83 (t, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.40–3.43 (t, 4H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 184.72, 183.66, 171.24, 152.61, 133.90, 133.18, 132.09, 132.08, 127.26, 126.54, 126.16, 67.65, 61.29, 51.90, 33.07, 14.29. EMAR (ESI+) calculado para: C₁₈H₂₀NO₅ [M + H]⁺ m/z 330.1342, encontrado: m/z 330.1339



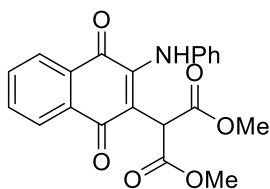
Acetato de (2-(fenilamino)-1,4-naftoquinon-3-il)metilo, 4b

Sólido rojo: 31 mg, 82% rendimiento. p.f.: 155 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.03 (m, 2H), 7.79–7.59 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.27 (s, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.56, 182.53, 170.87, 143.56, 139.12, 134.86, 132.64, 130.38, 129.32, 126.70, 126.52, 125.95, 124.24, 112.79, 52.00, 31.93. IR (KBr) ν = 555, 947, 1167, 1333, 1483, 1589, 1728, 2925, 3309. EMAR (ESI+) calculado para: C₁₉H₁₆NO₄ [M + H]⁺ m/z 322.1079, encontrado: m/z 322.1077



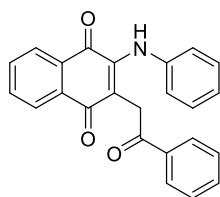
2-(3-(fenilamino)-1,4-naftoquinon-2-il)acetonitrilo, 4c

Sólido naranja: 24 mg, 78% rendimiento. p.f.: 182 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23–8.01 (m, 2H), 7.80–7.66 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37–7.17 (m, 3H), 3.28 (s, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 182.05, 181.77, 143.55, 137.86, 135.37, 133.03, 132.82, 130.01, 129.86, 126.99, 126.94, 126.87, 124.76, 116.86, 107.15, 14.65. EMAR (ESI+) calculado para: C₁₈H₁₃N₂O₂ [M + H]⁺ m/z 289.0977, encontrado: m/z 289.0974



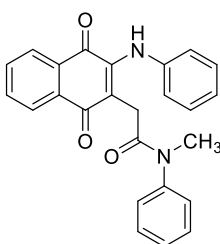
Malonato de (3-(fenilamino)-1,4-naftoquinon-2-il)dimetilo, 4d

Sólido naranja: 27 mg, 74% rendimiento. p.f.: 153 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.04 (m, 2H), 7.79–7.61 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.66 (s, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 182.55, 182.16, 168.05, 144.88, 139.53, 134.98, 132.89, 132.84, 130.39, 129.73, 128.78, 126.96, 126.62, 126.31, 124.23, 114.23, 52.88, 49.49. IR (KBr) ν = 593, 710, 765, 1031, 1157, 1255, 1520, 1569, 1731. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₁H₁₈NO₆ [M + H]⁺ m/z 380.11341, encontrado: m/z 380.11264



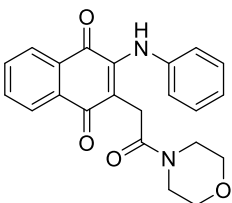
2-(2-oxo-2-feniletil)-3-(fenilamino)-1,4-naftoquinona, 4e

Sólido naranja: 23 mg, 63% rendimiento. p.f.: 218 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19–8.07 (m, 2H), 7.77–7.63 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20–7.09 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196.16, 183.54, 182.47, 144.01, 139.04, 136.78, 134.74, 133.25, 132.86, 132.56, 130.52, 129.23, 128.31, 128.01, 126.73, 126.49, 125.79, 124.70, 113.90, 36.48. IR (KBr) ν = 538, 685, 718, 995, 1208, 1352, 1473, 1569, 1685, 1728, 2919, 3277. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₄H₁₈NO₃ [M + H]⁺ m/z 368.12867, encontrado: m/z 368.12933



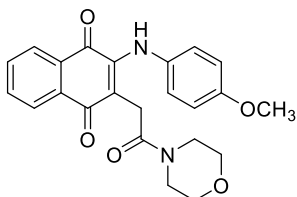
3-(fenilamino)-1,4-naftoquinon-2-il)-N-metil-N-fenilacetamida, 4f

Sólido rojo: 25 mg, 71% rendimiento. p.f.: 169 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15–7.92 (m, 2H), 7.77–7.53 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28–7.20 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.79 (b, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.03 (s, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 183.78, 182.60, 169.12, 143.84, 143.45, 139.96, 134.60, 133.23, 132.46, 130.53, 129.67, 129.19, 127.72, 127.50, 126.59, 126.35, 125.16, 123.75, 115.66, 37.41, 33.26. IR (KBr) ν = 518, 700, 762, 1288, 1494, 1590, 1631, 2927, 3245. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₅H₂₁N₂O₃ [M + H]⁺ m/z 397.15522, encontrado: m/z 397.15581



2-(fenilamino)-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,4-naftoquinona, 4g

Sólido naranja: 21 mg, 67% rendimiento. p.f.: 94 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15–8.05 (m, 2H), 7.79–7.57 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.64–3.56 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.22–3.14 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 182.28, 168.13, 144.42, 139.92, 134.58, 133.11, 132.57, 130.78, 129.13, 126.63, 126.45, 125.50, 124.36, 114.69, 66.73, 66.33, 45.87, 42.18, 30.54. IR (KBr) ν = 577, 722, 1109, 1222, 1338, 1439, 1560, 1630, 1726, 2849, 2929. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₂H₂₁N₂O₄ [M + H]⁺ m/z 377.15013, encontrado: m/z 377.14963



2-((4-metoxifenil)amino)-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,4-naftoquinona, 5g

Sólido rojo: 17 mg, 61% rendimiento. p.f.: 126 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73–7.56 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66–3.53 (m, 2H), 3.50–3.43 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.18–3.11 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 182.45, 168.19, 134.60, 132.38, 126.93, 126.59, 126.37, 114.22, 112.58, 66.77, 66.30, 55.66, 45.81, 42.15, 30.11. EMAR (ESI+) calculado para: C₂₃H₂₃N₂O₅ [M + H]⁺ m/z 407.16070, encontrado: m/z 407.16024

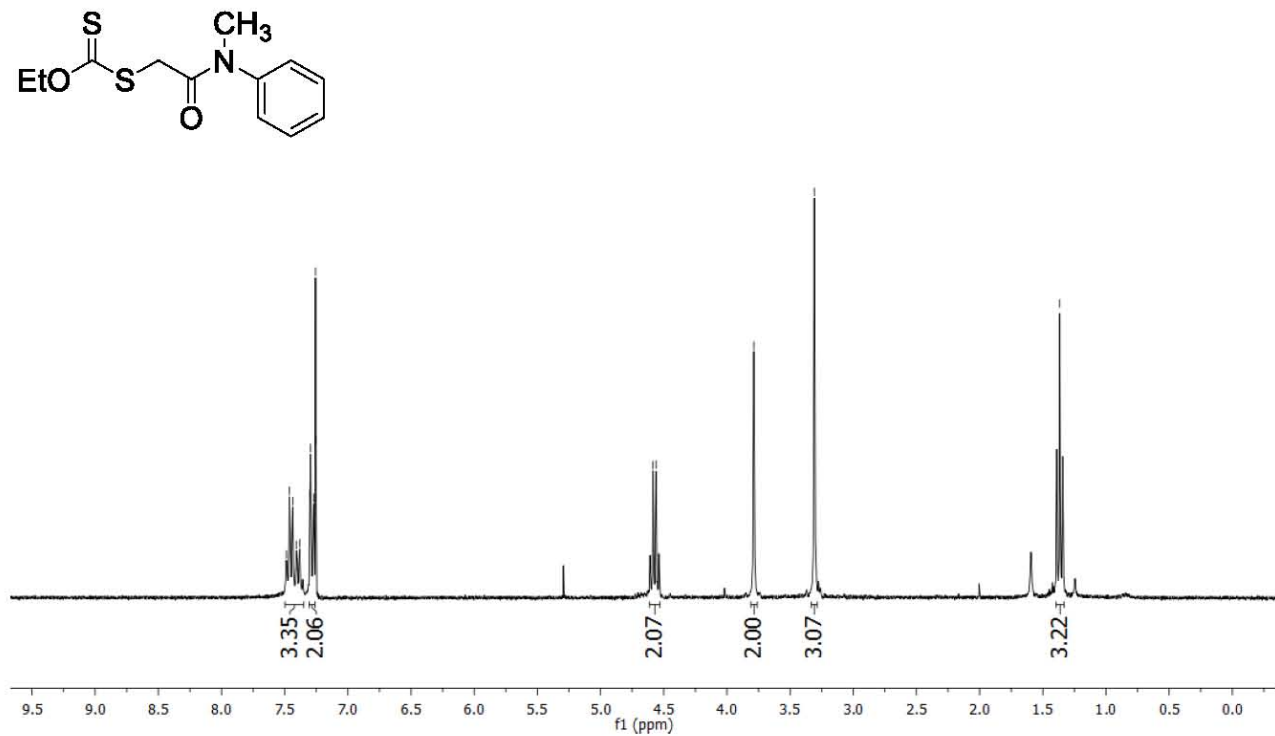
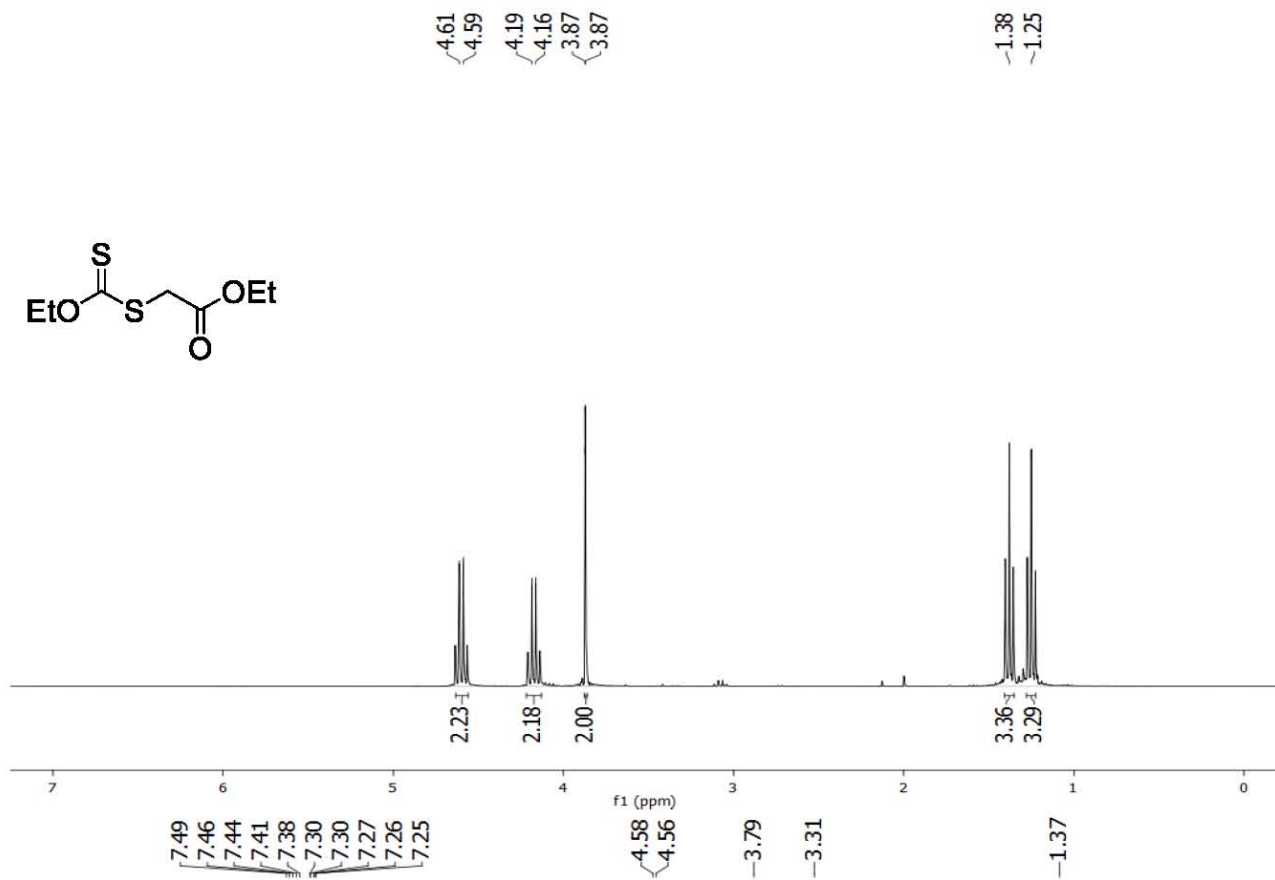
VIII. Referencias de Consulta

1. Miranda, L. D. Icelo-Ávila, E., Rentería-Gómez, A., Pila, M., Marrero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4098.
2. Quiclet, S., Zard, S. Z. *Top Curr Chem.*, **2006**, 264, 201
3. Gagosz, F., Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, 24, 4345.
4. Guilherme A. M. Jardim, A., da Silva, N., Bower, J. F. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 3780
5. Daley, R. F., Daley, S. J., *Organic Chemistry*, Ed. Wiley and Sons., New York City, U.S.A. **2005**, Chap. 21. pp. 1093–1095.
6. Quiclet, S., Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 519.
7. Rentería-Gómez, A., Islas-Jácome, A., Jiménez-Halla, J. O. C., Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6567
8. Chalikidil, P. N., Nevolina, T., Uchuskin, M., Abaev, V., Butin, A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2015**, 51, 621
9. Huang, Z. Y., Xu, J. X. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 10272.
10. Chalikidil, P. N. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2016**, 52, 13
11. Gao, S., Zhang, Y., Dong, J., Chen, N., Xu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 1002
12. El Qacemi, M., Petit, L., Quiclet, S., Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5707
13. Gagosz, F., Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4345.
14. Wang, S., Huang, X., Li, B., Ge, Z., Wang, X., Li, R. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 1869
15. Bacque, E., Qacemi, M., Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3671.
16. Quiclet, S., Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6762.
17. Anthore, L., Li, S., White, L. V., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5320.
18. Liautard, V., Robert, F., Landais, Y. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2658.
19. Mijangos, M., González-Marrero, J., Miranda, L. D., Vincent-Ruz, P., Lujan-Montelongo, A., Olivera-Díaz, A., Bautista, E., Campos-González, M., Gámez-Montaño, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 2946
20. Miranda, L. D., Icelo-Ávila, E., Rentería-Gómez, A., Pila, M., Marrero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4098.
21. Torres-Ochoa, R., Reyes-Gutiérrez, P., Martínez, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 48.
22. Reyes-Gutiérrez, P., Torres-Ochoa, R., Martínez, R., Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 1388
24. Guo, B., Ge, L., Huang, G., Zhao, L., Chen, J., Cao, W., Wu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 4013.
25. Kumagai, Y., Shinkai, Y., Miura, T., Cho, K. A. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, 52, 221
26. López L. Ll, I., Leyva, E., García de la Cruz, R. F., *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* **2011**, 42, 1.
27. Ferreira, S. B., Carvalho, F., Louren, M., Kaiser, C., Pinto, A., Ferreira, V., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 343, 81
28. Brötz, E., Herrmann, J., Wiese, J., Zinecker, H., Maier, H., Kelter, G., Imhoff, J. F., Müller, R., 29. Paululat, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5318.
30. Wellington, K. W., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 20309
31. Fujiwara, Y., Domingo, V., Seiple, I. B., Gianatassio, R., Del Bel, M., Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3292.
32. Molina, M. T.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csaky, A. G. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4938.
33. Deng, H. P., Wang, D., Szabo, K. J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3343.
34. De Oliveira, R. A., Carazza, F., da Silva Pereira, M. O. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4563
- Itahara, T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5546.
35. Wang, D., Ge, B., Yang, S., Miao, H., Ding, Y. *Russian J. General Chem.* **2014**, 84, 1615
36. Wang, D., Ge, B., Li, F., Shan, J., Ding, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8607
37. Tamayo, N., Echavarren, A., Paredes, M. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6491.

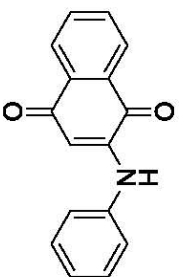
38. (a) Ilchenko, N. O.; Janson, P. G.; Szabó, K. J. *Chem. Commun.* **2013**, 6614; (b) Wang, X.; Ye, Y.; Ji, G.; Xu, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3730.
39. Zhang, C., McClure, J., Chou, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4919
40. Li, C., Zhang, K., Xu, C., Qing, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6273.
41. (a) Schultz, G. *Ber. Chem.* **1877**, 10, 1791. (b) Zincke, T. *Ber. Chem.* **1879**, 12, 1641. (c) Plimpton, R. T. *J. Chem. Soc., Trans.* **1880**, 37, 633. Citados en: *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.
42. Liu, B.; Ji, S. J. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1201.
43. Lisboa, C. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.
44. Benites, J., Valderrama, J., Bettega, K., Pedrosa, R., Calderon, B., Verrax, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6052
45. Jardim, G. A. M., da Silva, F., Bower, J. F. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 3780
46. Zhang, C., Wang, M., Fan, Z., Sun, L. P., Zhang, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7626.
47. Lisboa, C. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.
48. Liu, B.; Ji, S. J. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1201.
49. Larrauffie, M. H., *Development of New Radical Cascades and Multi-Component Reactions.* **2014.**, Ed. Springer Theses. pp. 21-23

*Anexos. Espectros de RMN, Masas, IR y Rayos X de
compuestos seleccionados*

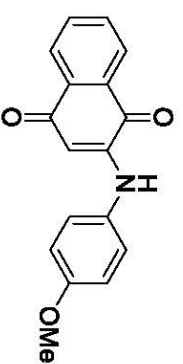
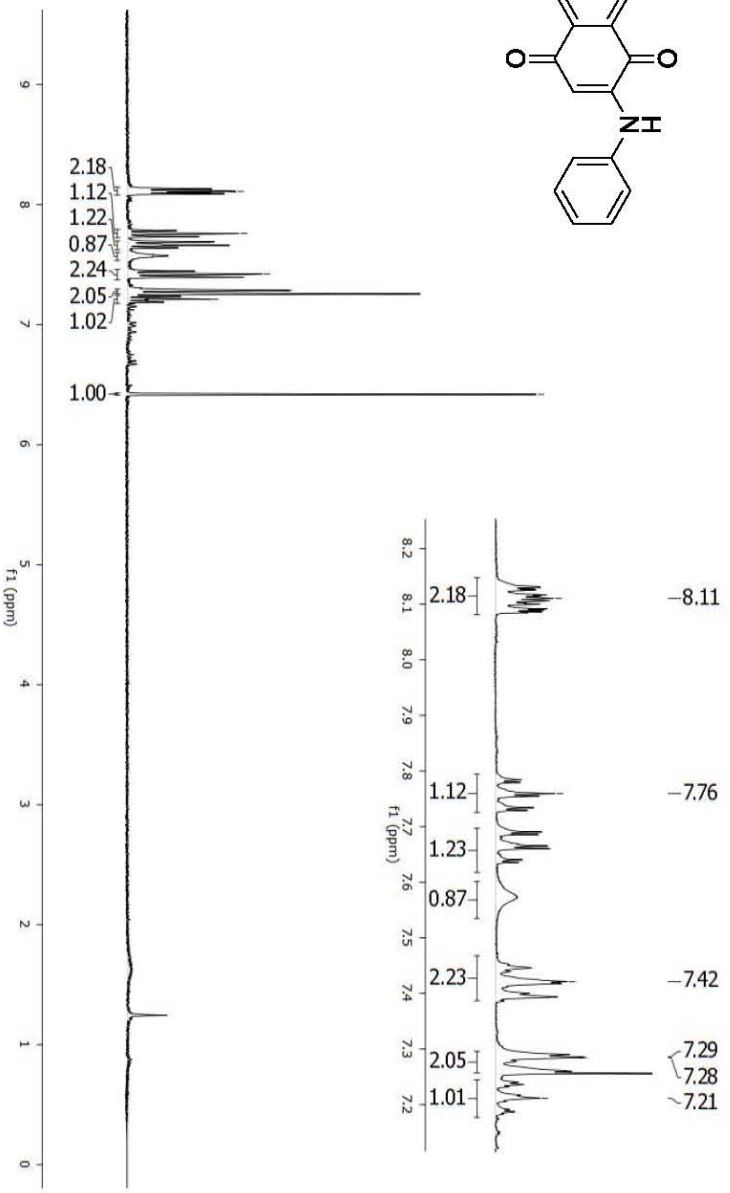
Espectros de RMN ¹H (300 MHz) de xantatos seleccionados



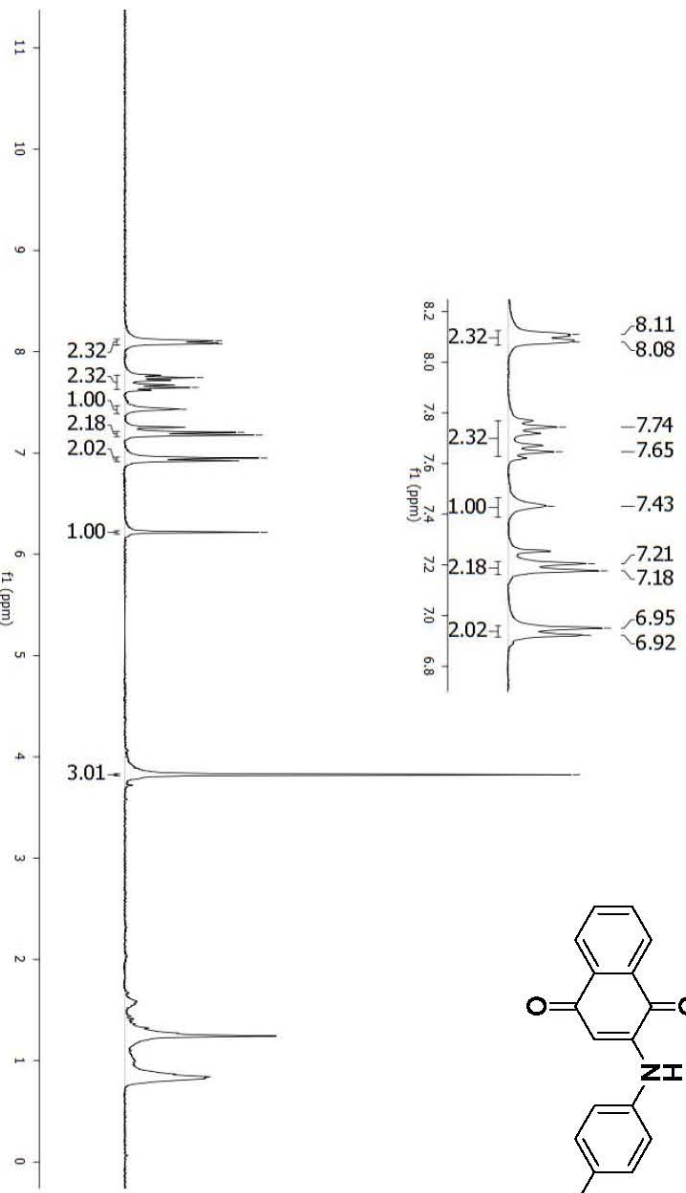
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de 2-amino-1,4-naftoquinonas seleccionadas



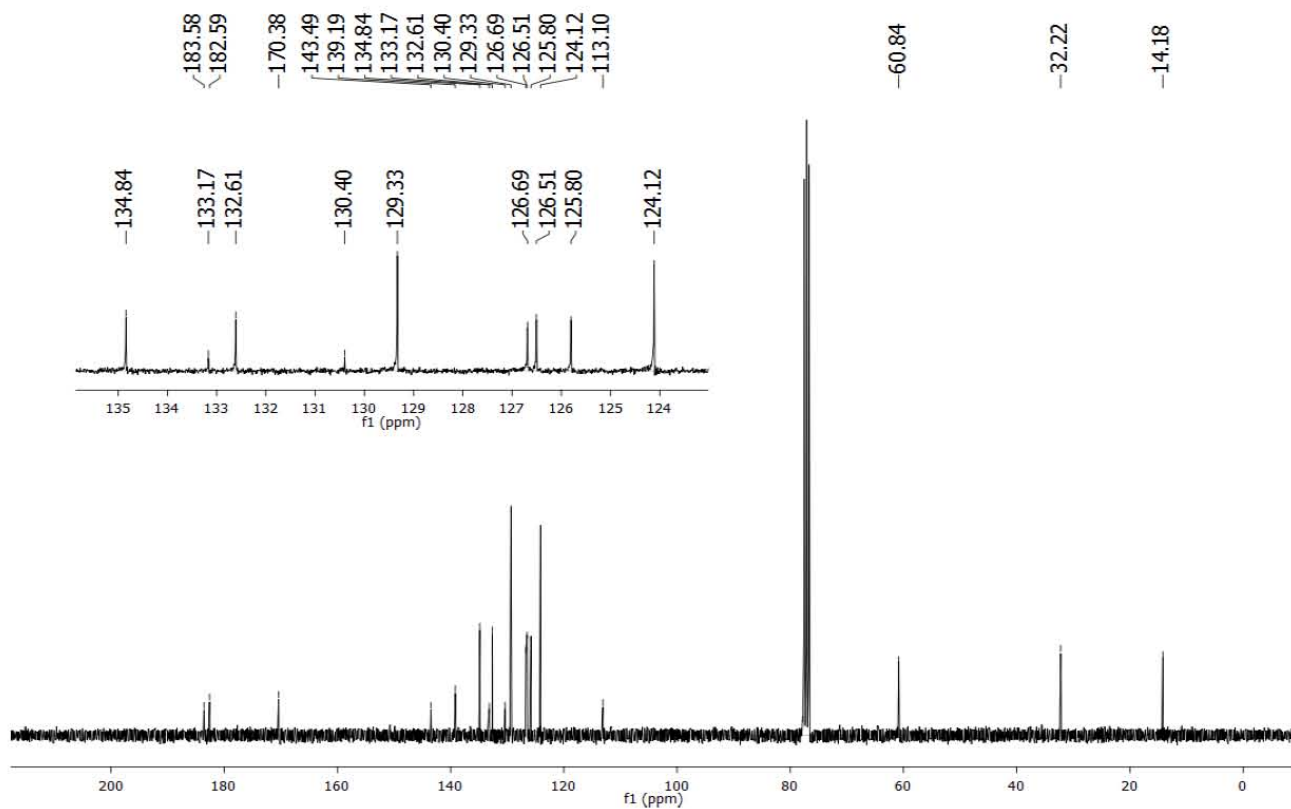
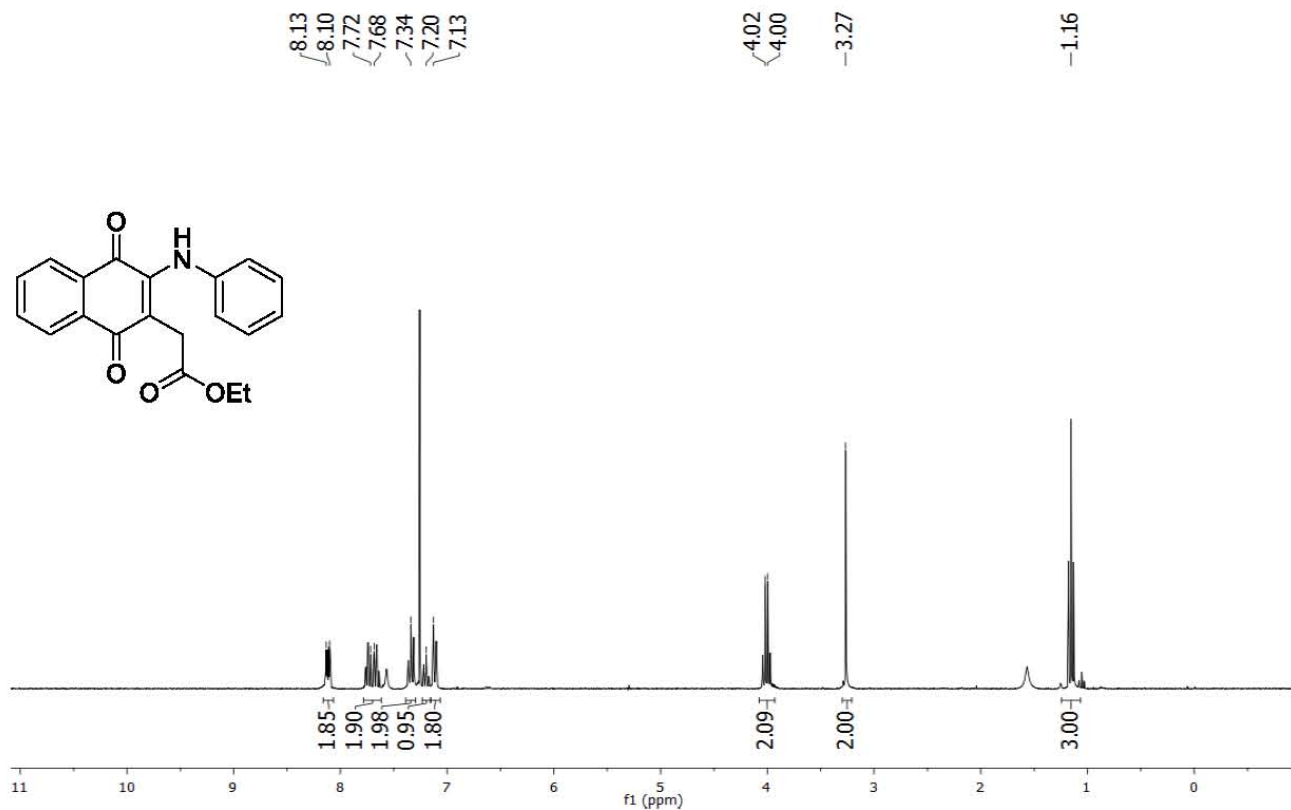
8.11
7.76
7.42
7.29
7.28
7.21
-6.42



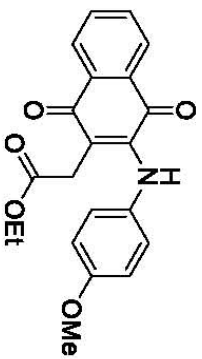
8.11
8.08
7.74
7.65
7.43
7.21
7.18
6.95
6.92
-6.22
-3.82



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3a**



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3b**

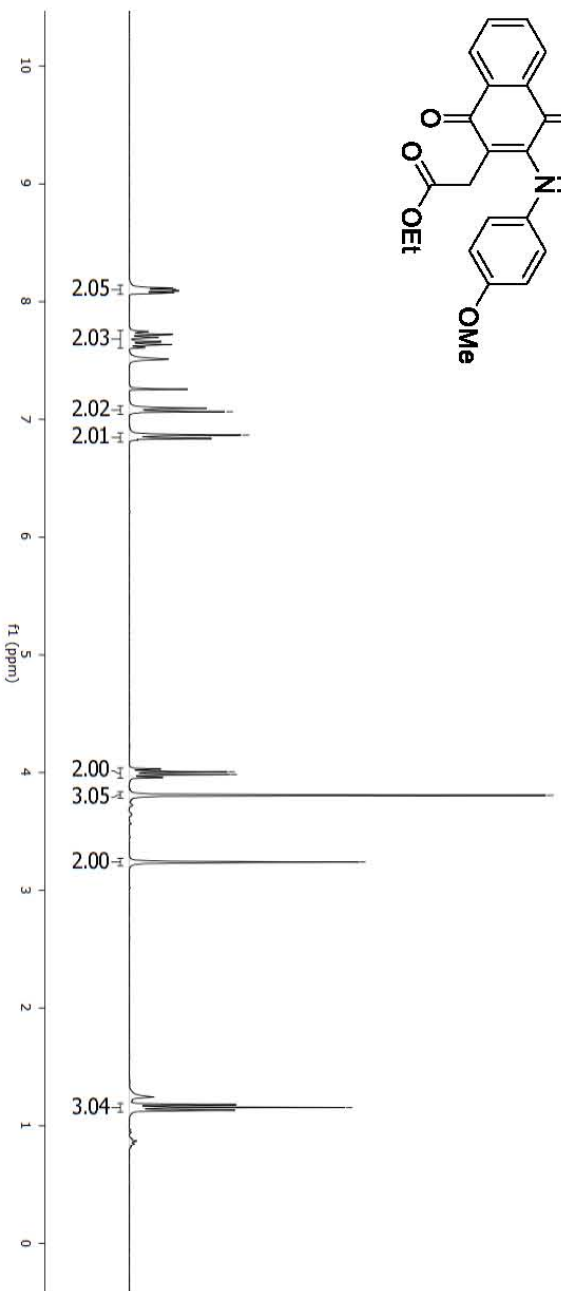


-7.07
-6.87

4.01
3.98
3.81

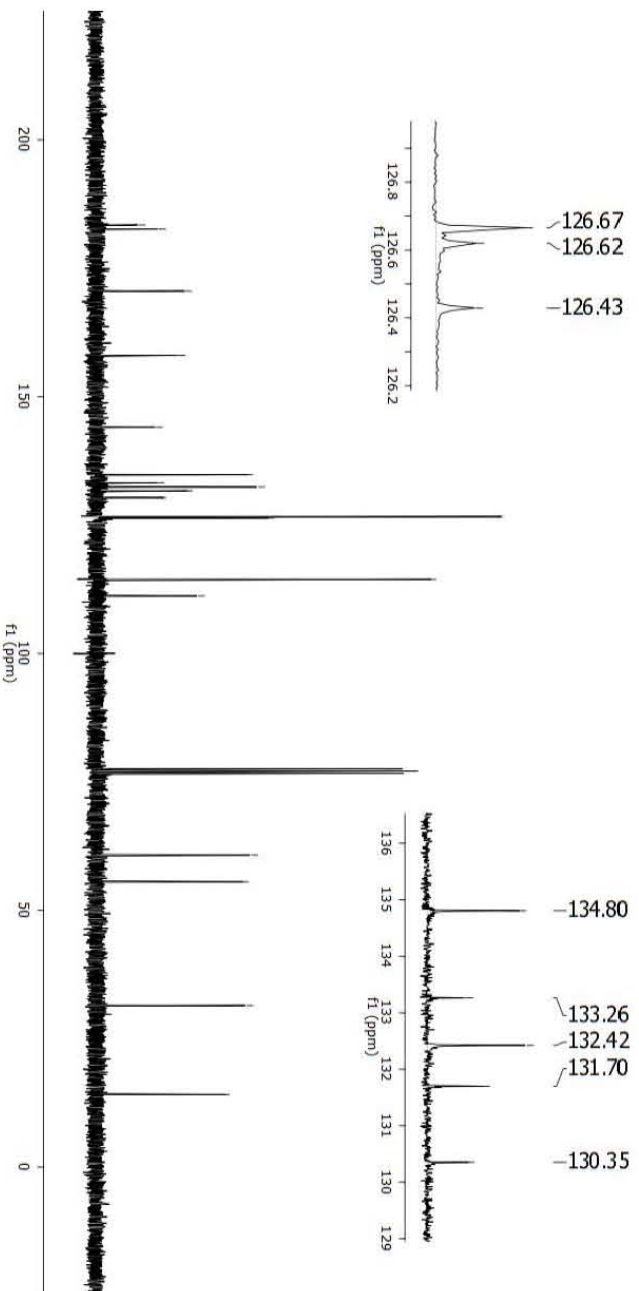
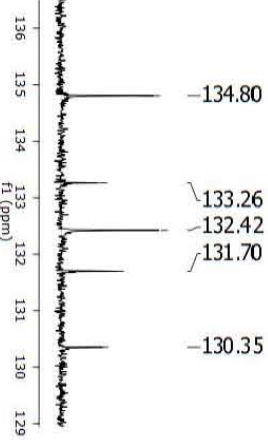
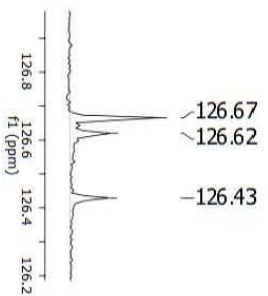
-3.24

-1.16

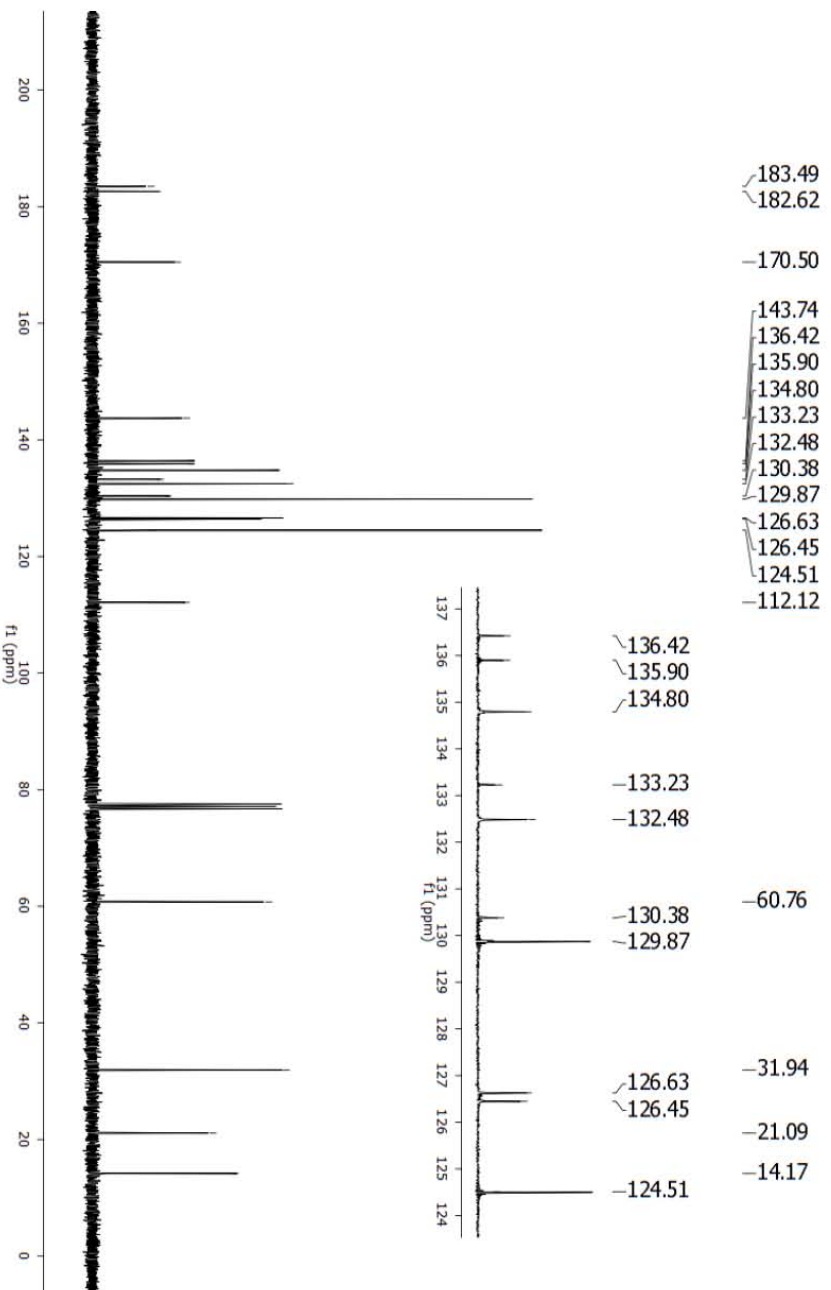
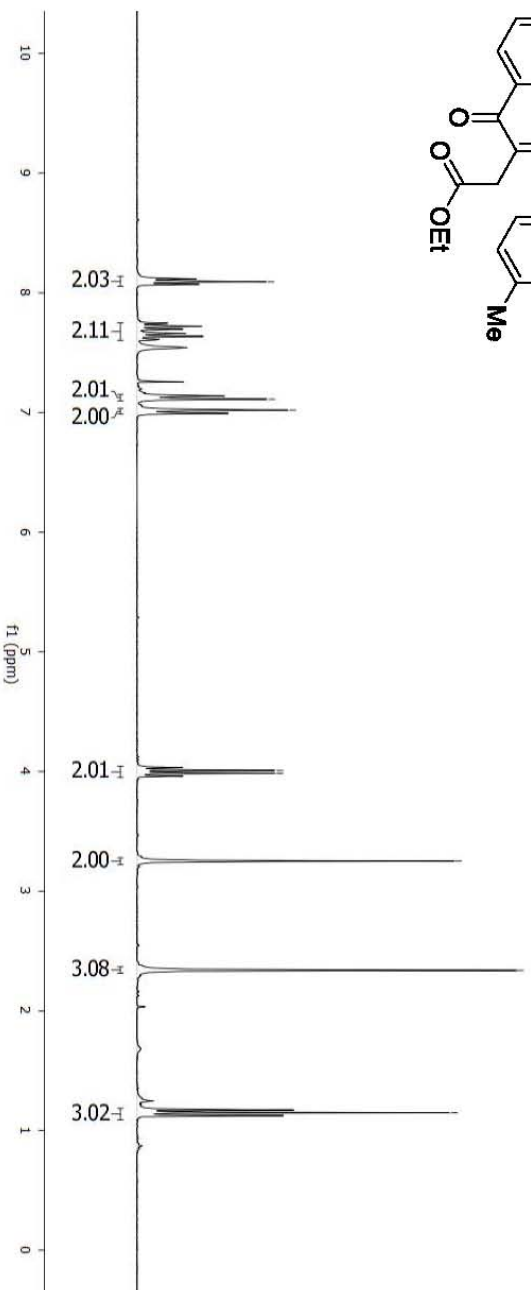
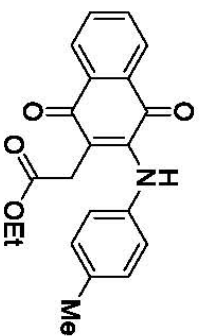


183.45
182.62
-170.58
-158.06
144.08
134.80
133.26
132.42
131.70
130.35
126.67
126.62
126.43
114.46
111.23

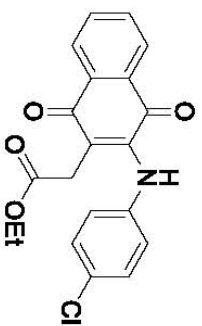
-60.74
-55.58
-31.48
-14.17



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3c**



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3d**

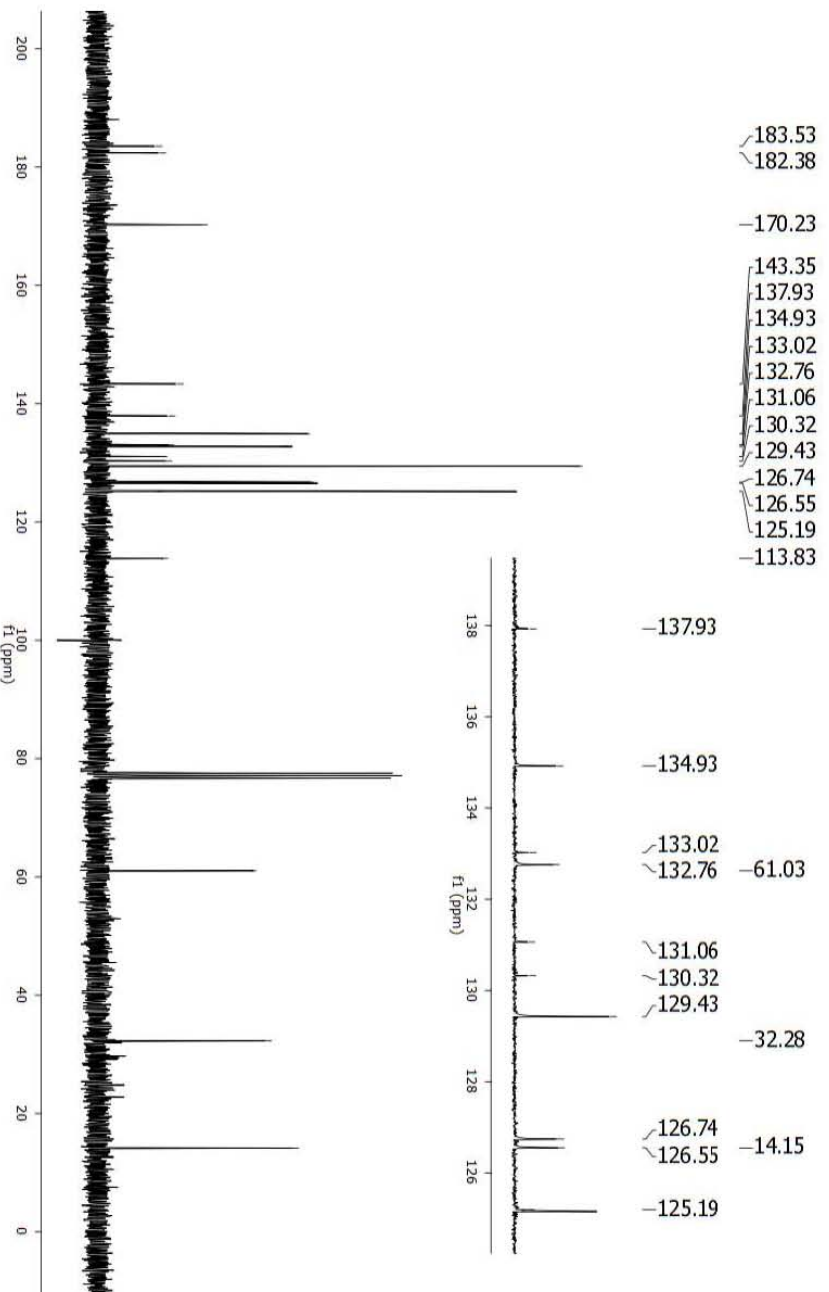
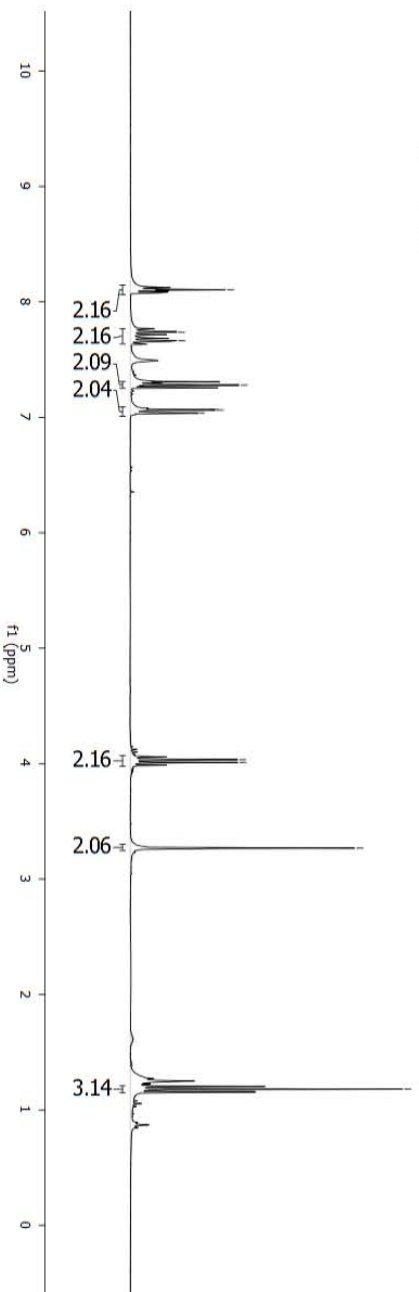


8.10
7.74
7.66
7.28
7.07
7.06
7.04

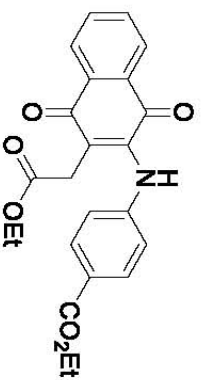
4.03
4.01

-3.27

-1.18



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3e**

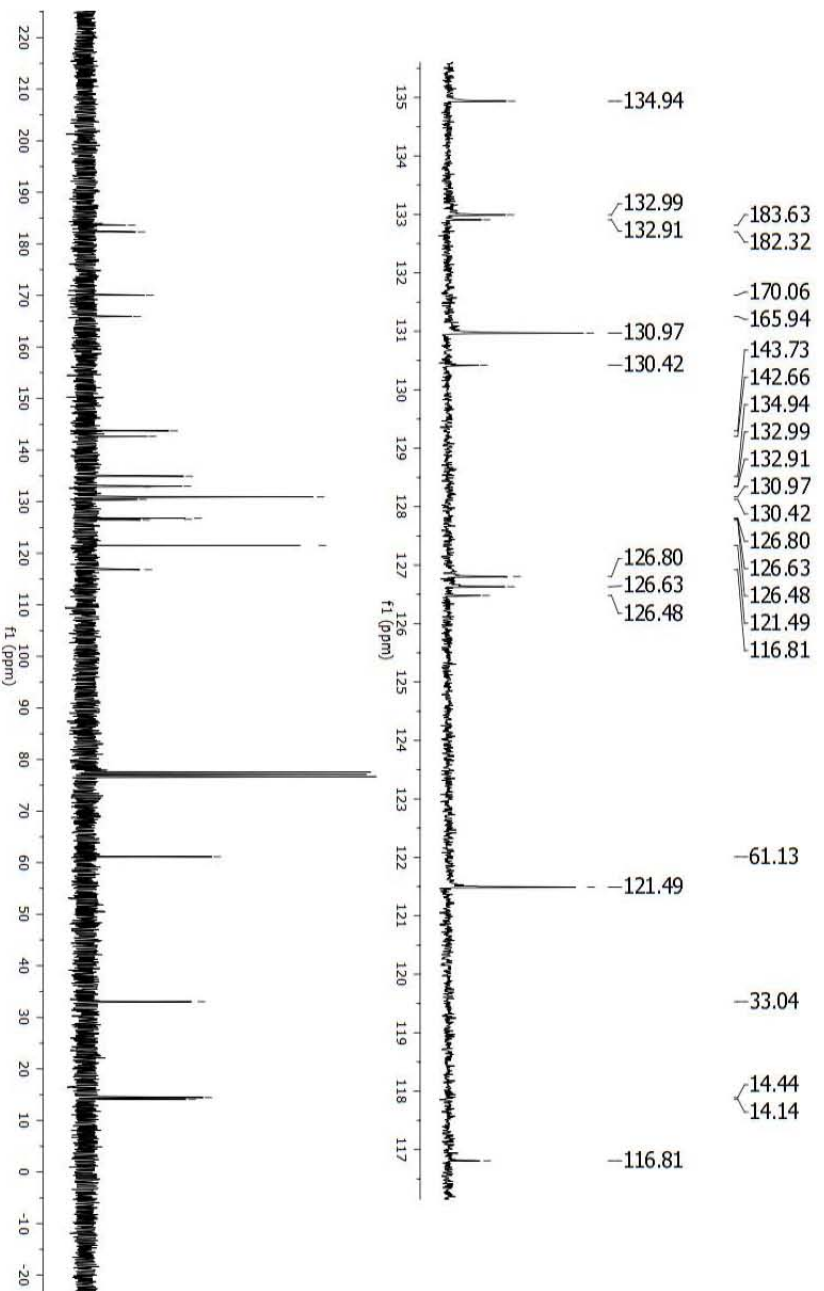
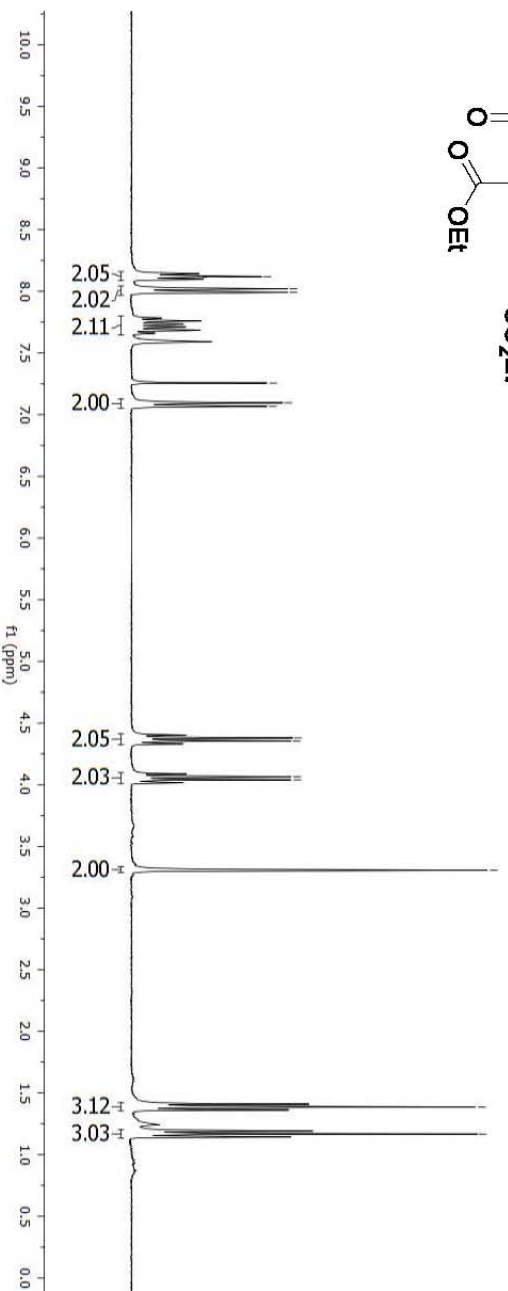


8.12
8.02
7.99
7.26
7.10
7.07

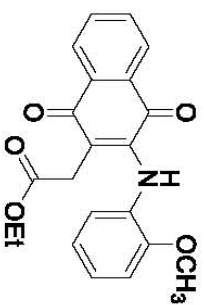
4.38
4.35
4.06
4.04

-3.31

-1.39
-1.17



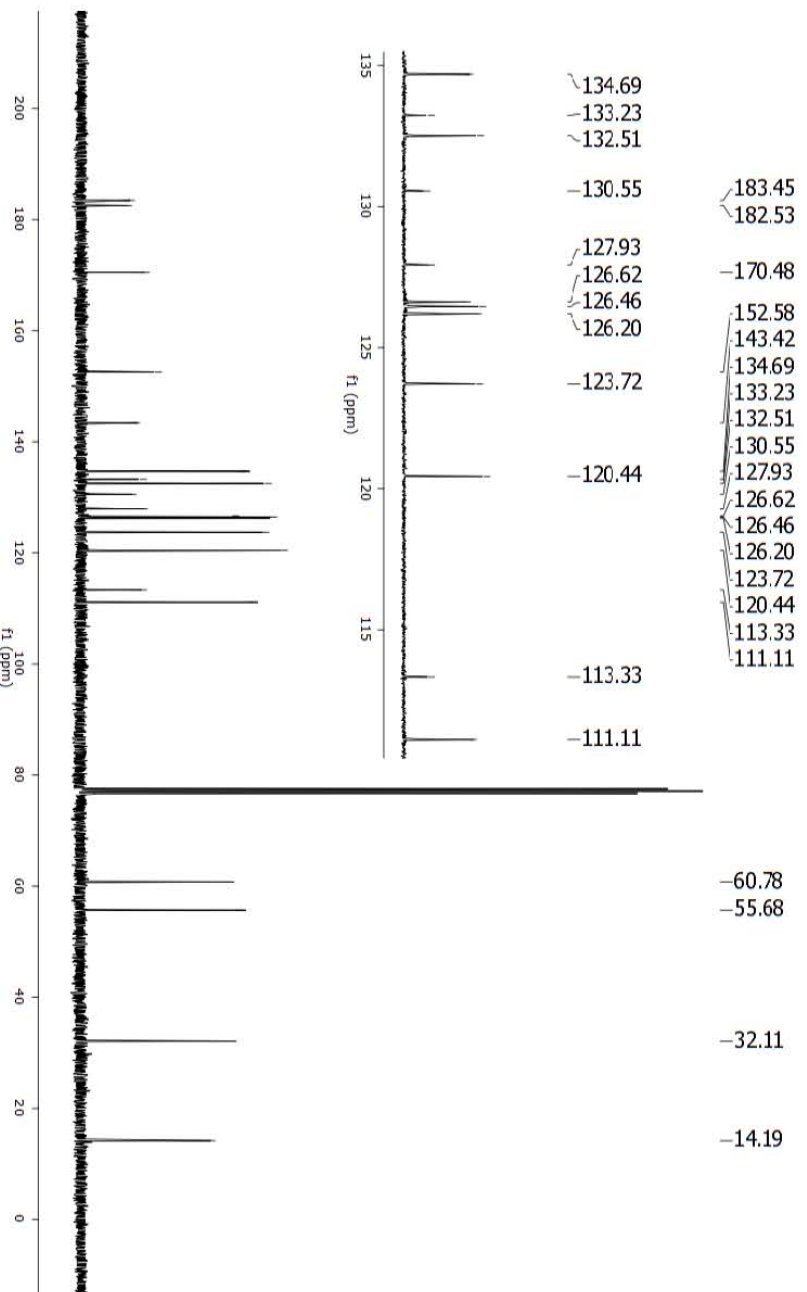
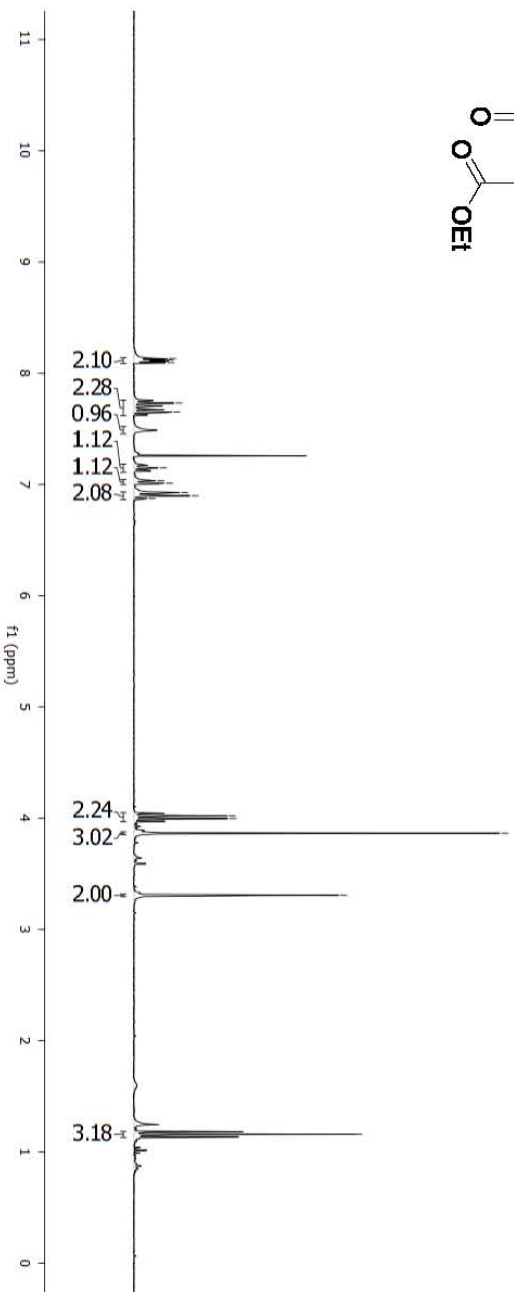
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3g**



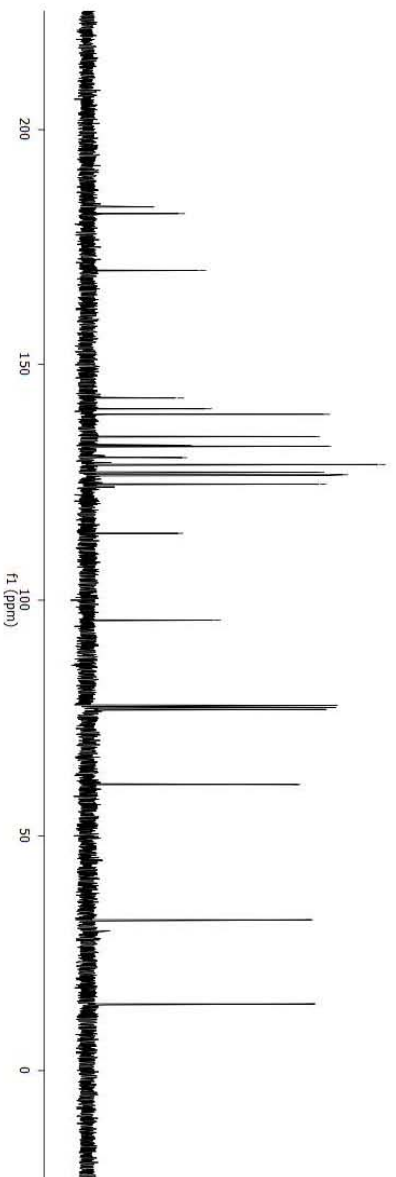
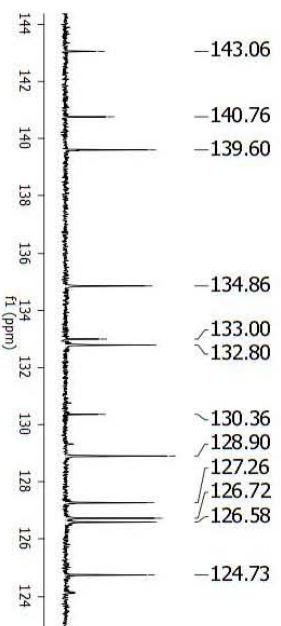
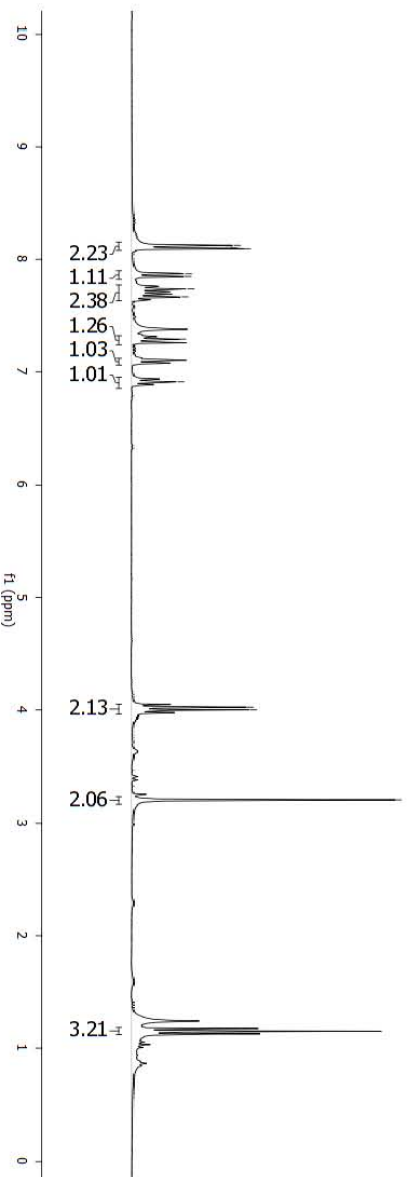
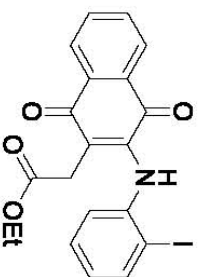
8.13
8.12
8.10
7.73
7.65
7.15
7.03
7.01
6.93
6.87

4.02
4.00
3.87
-3.31

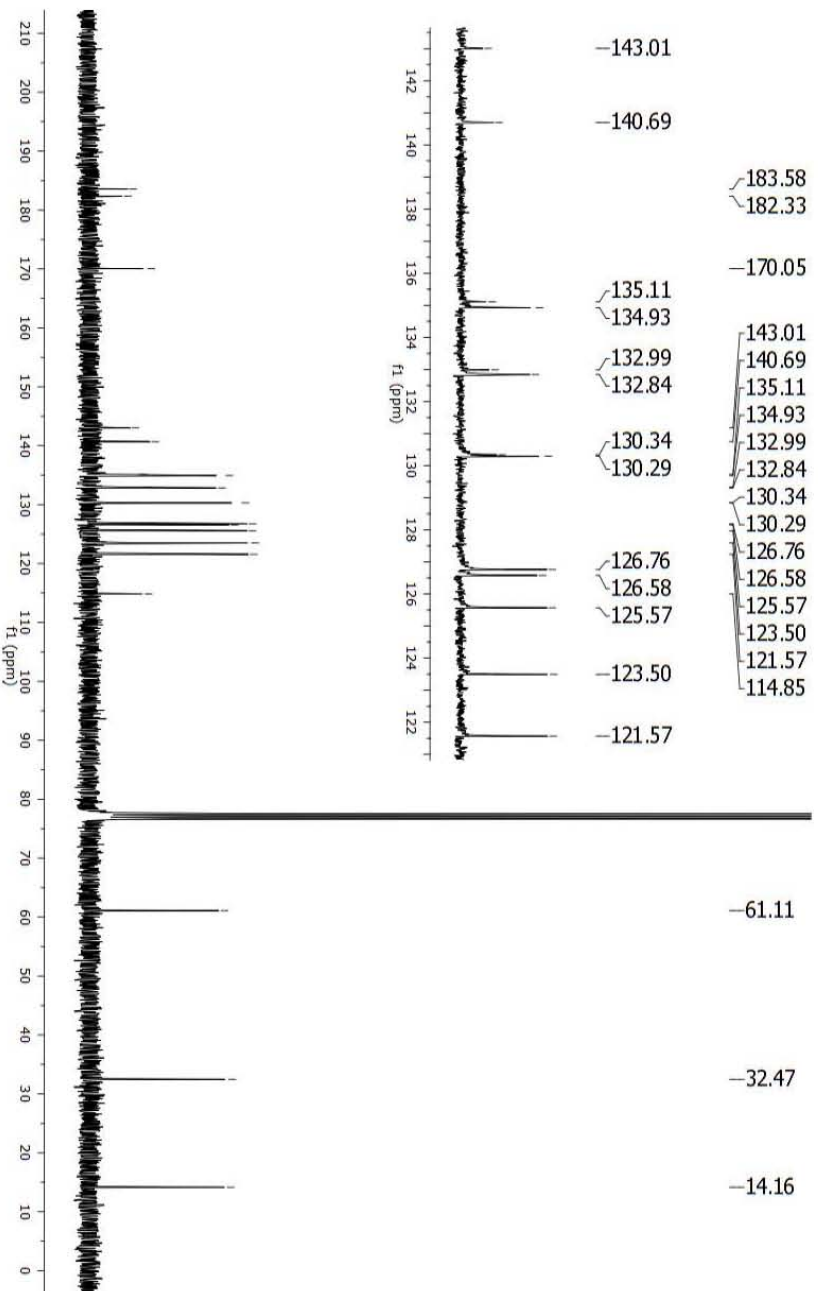
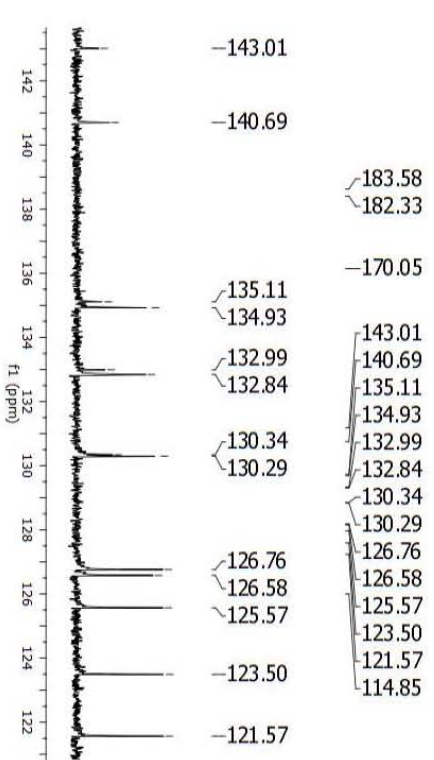
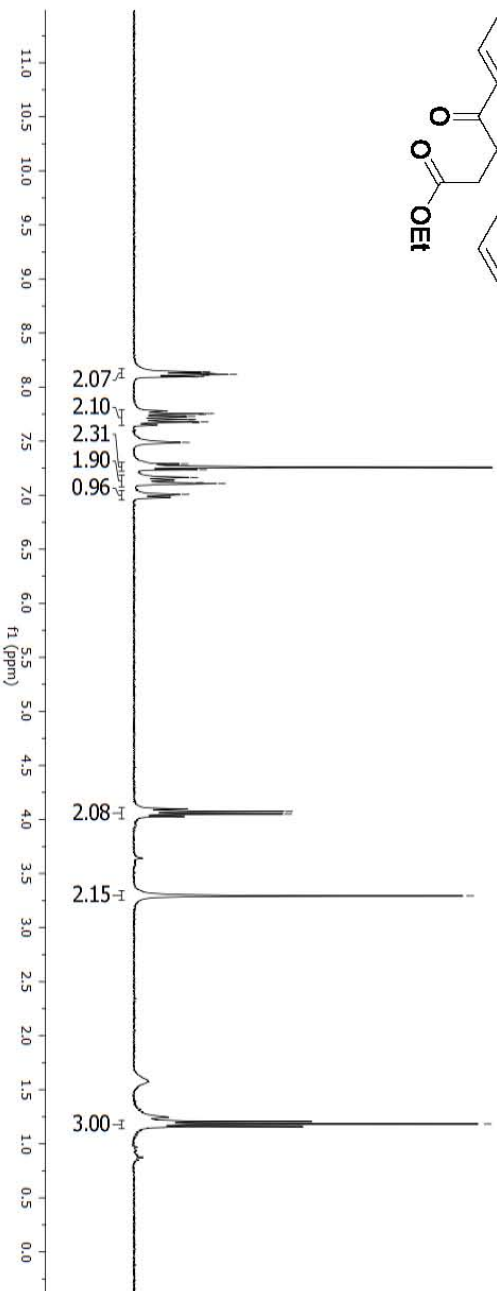
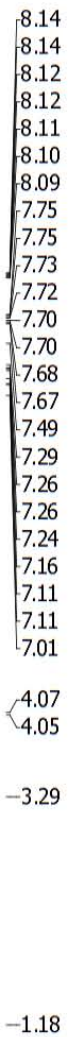
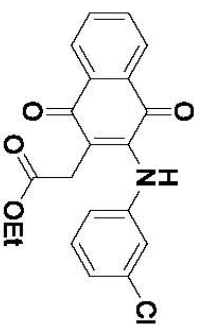
-1.16



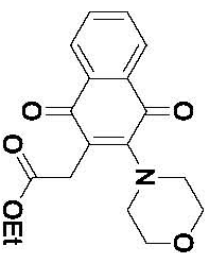
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3i**



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3j**



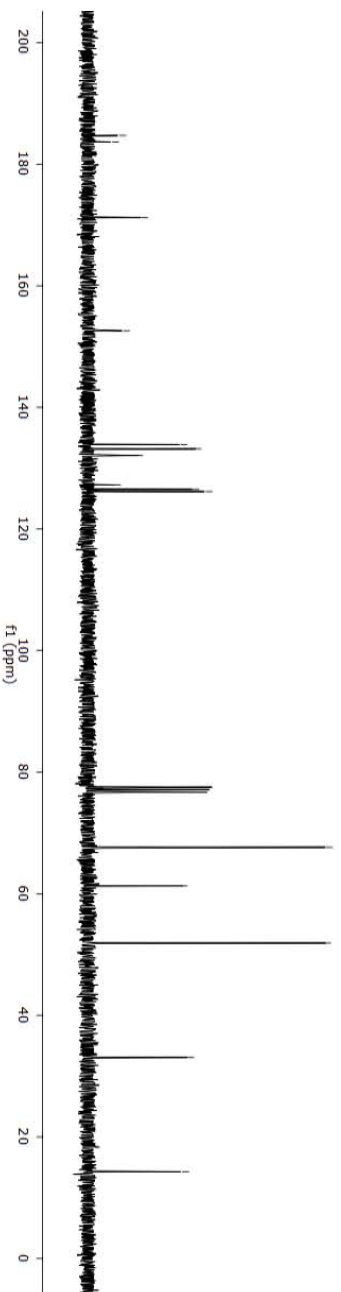
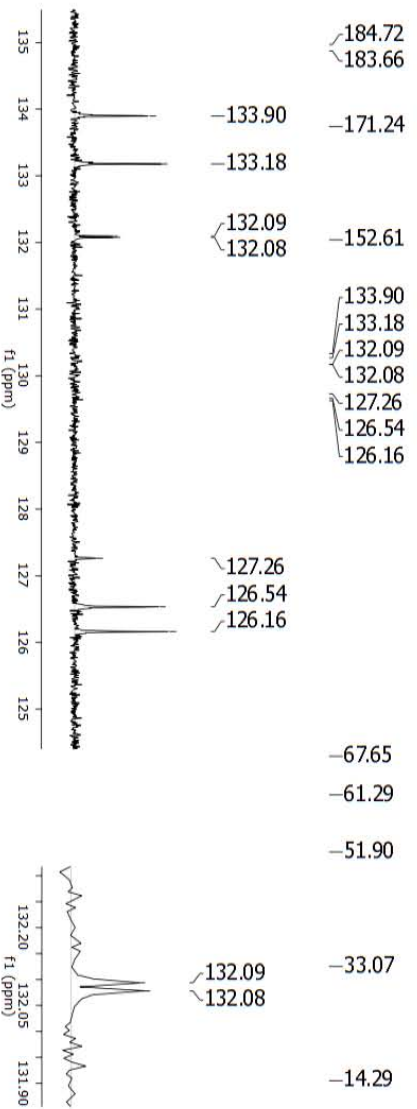
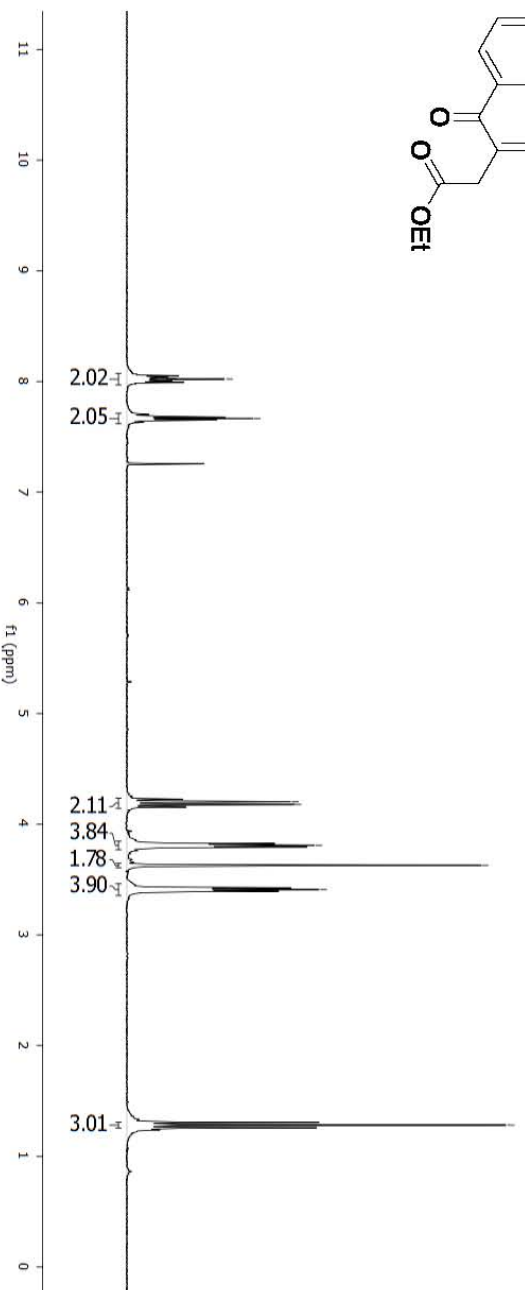
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **3k**



-8.02
-7.67

4.20
4.18
3.81
3.63
3.41

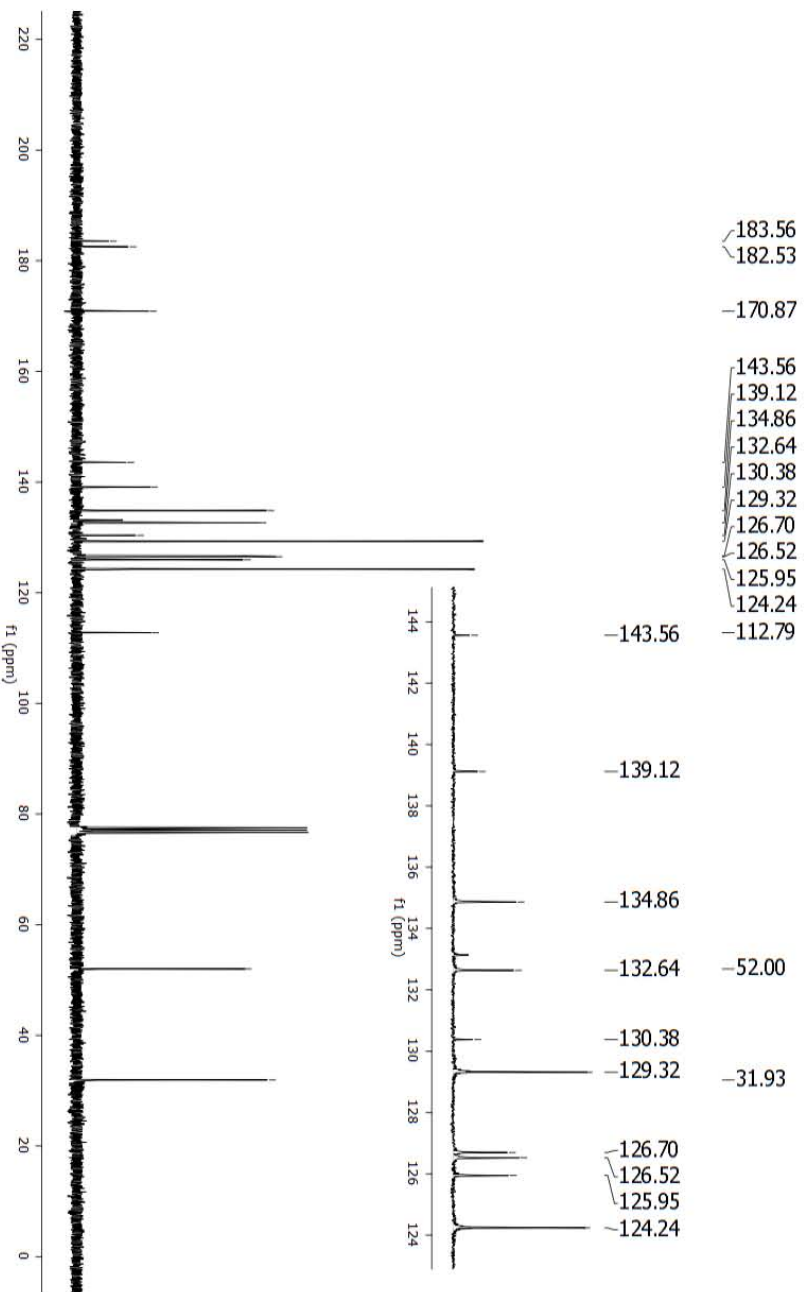
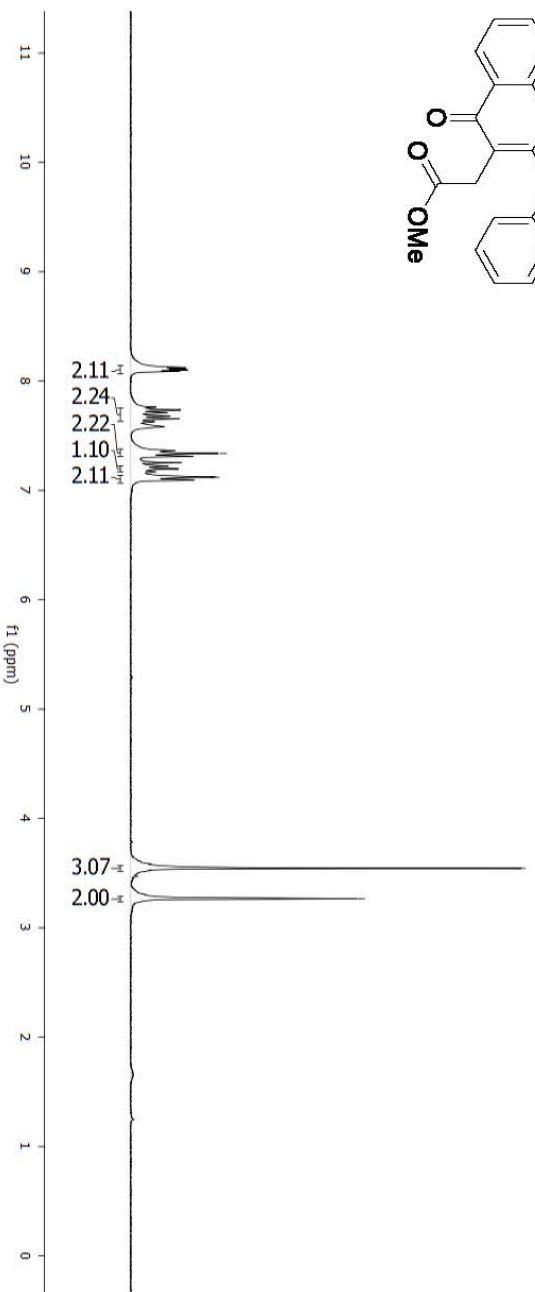
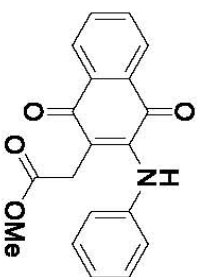
-1.28



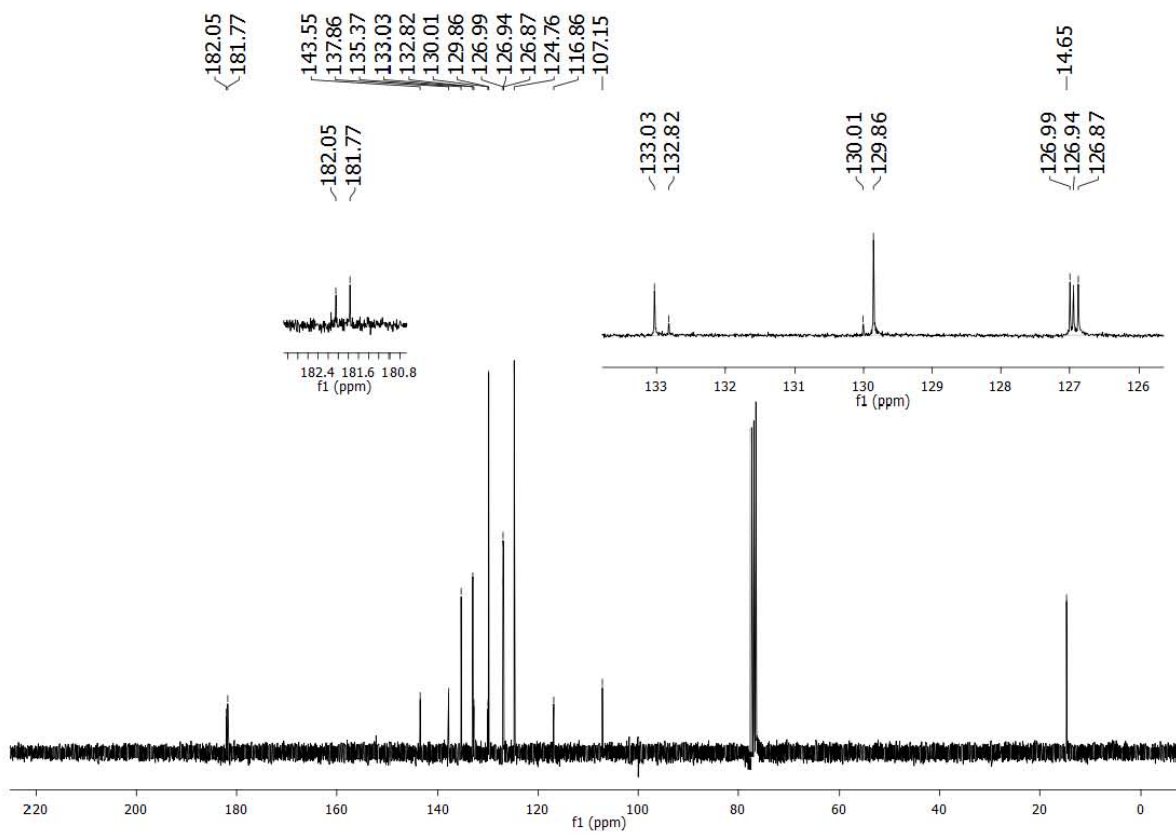
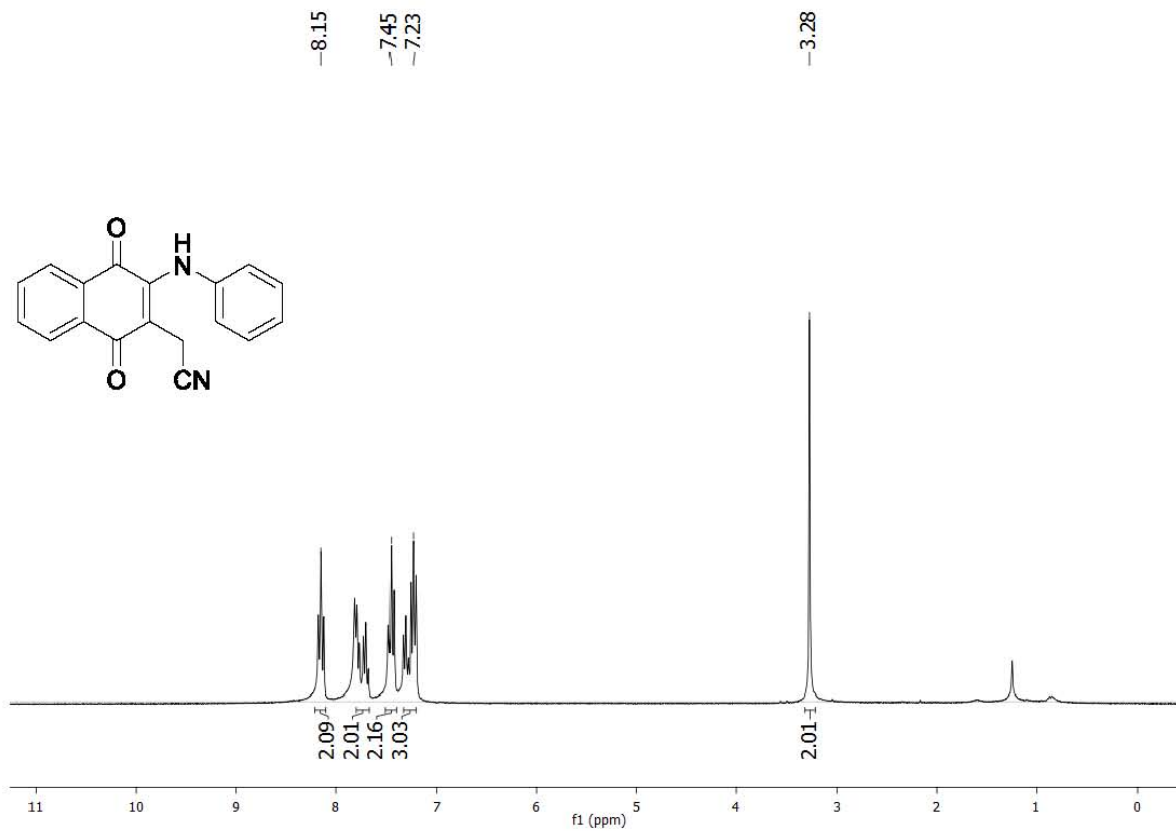
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **4b**

7.34
7.12
7.12

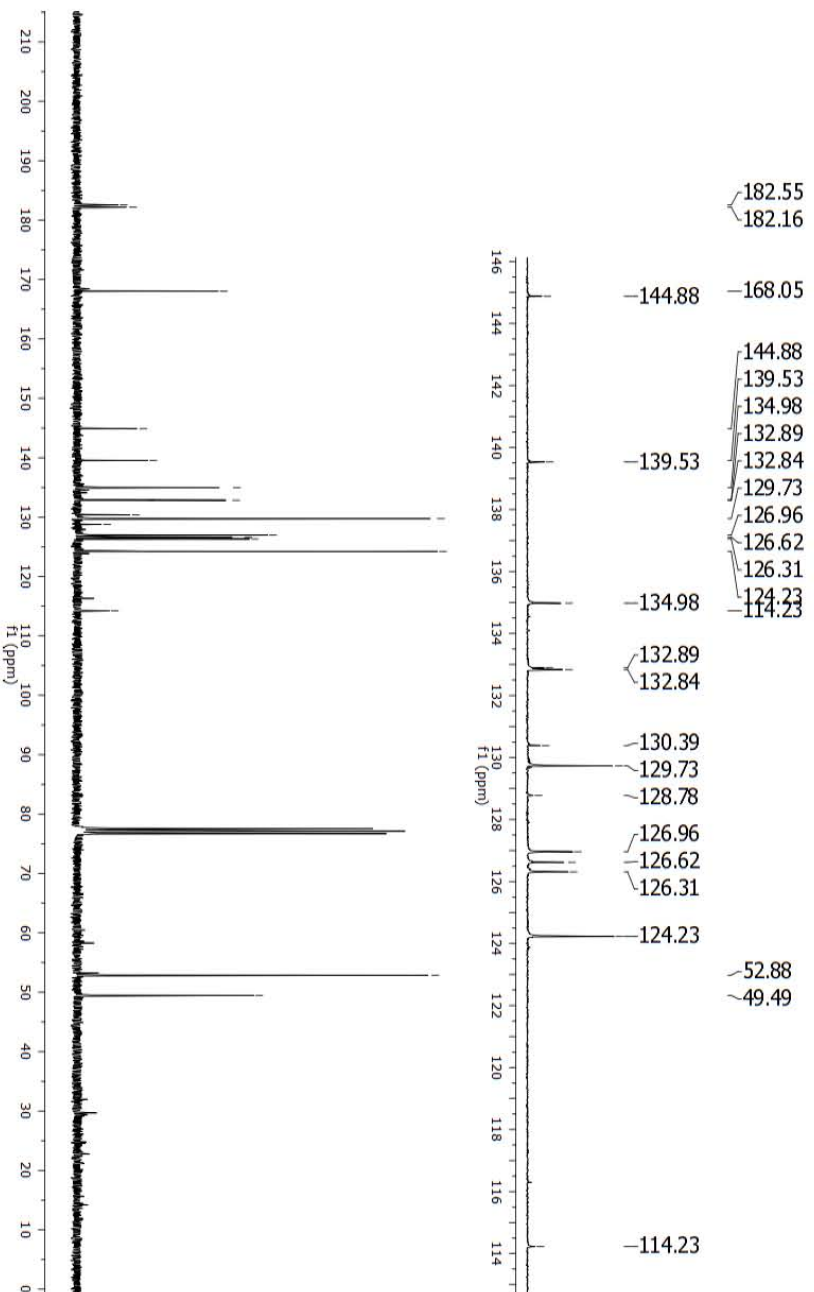
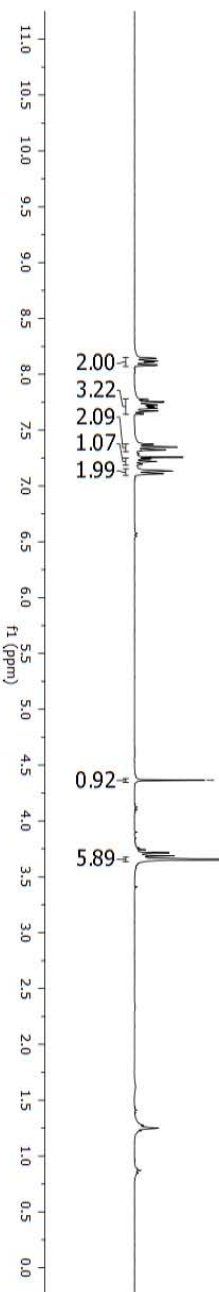
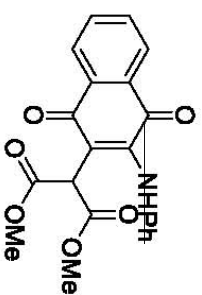
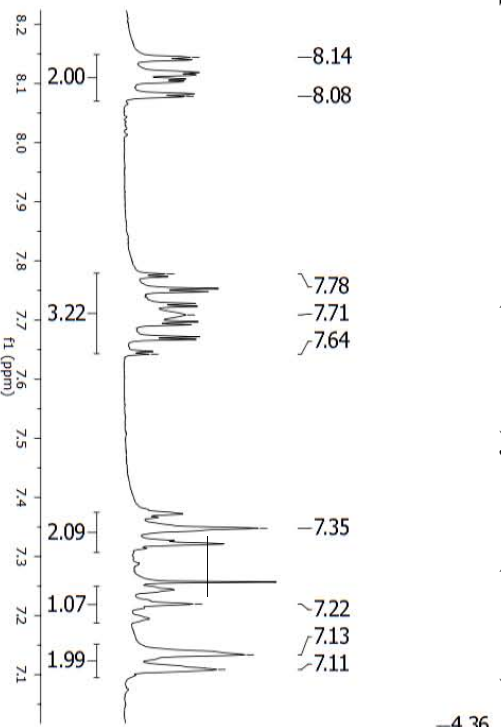
-3.54
-3.27



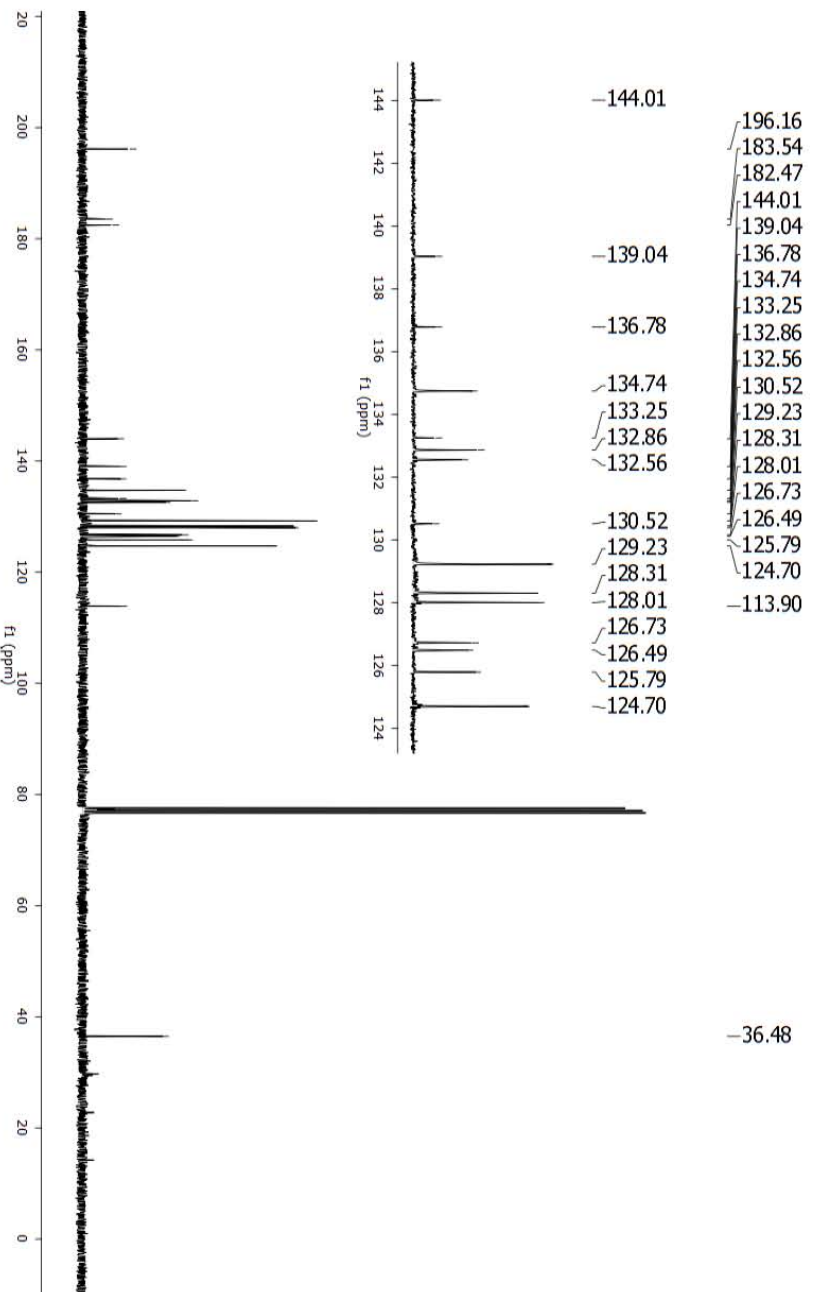
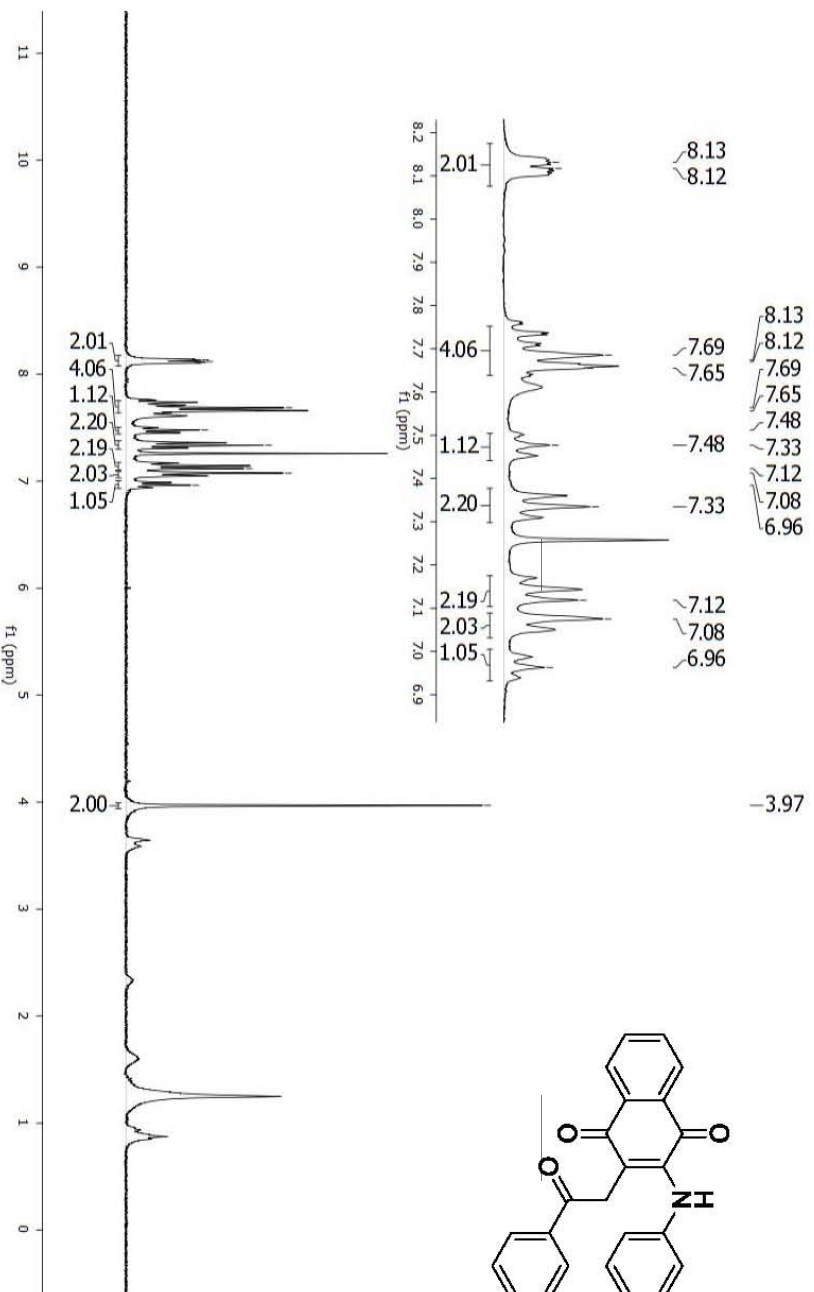
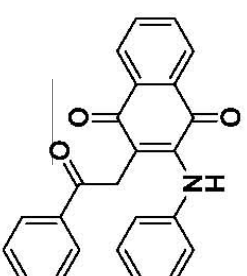
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **4c**



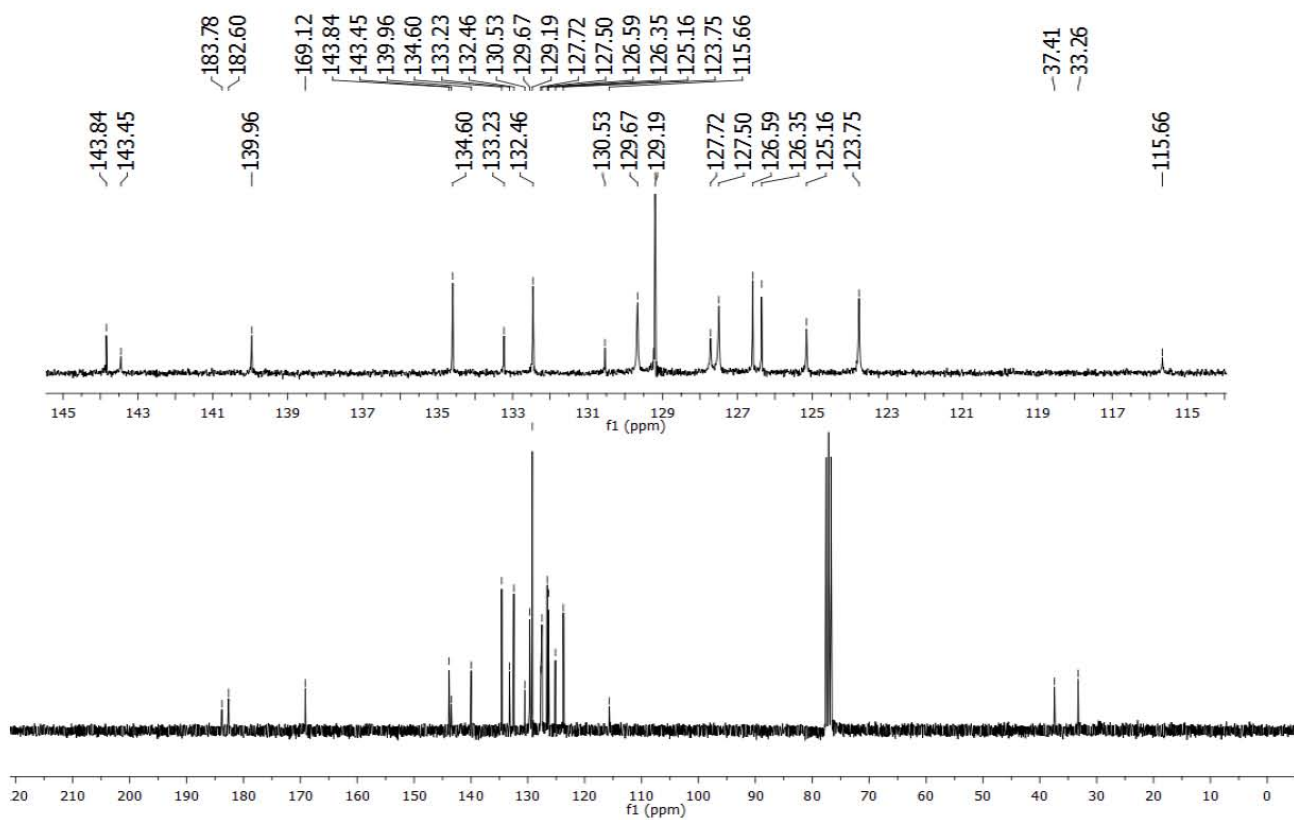
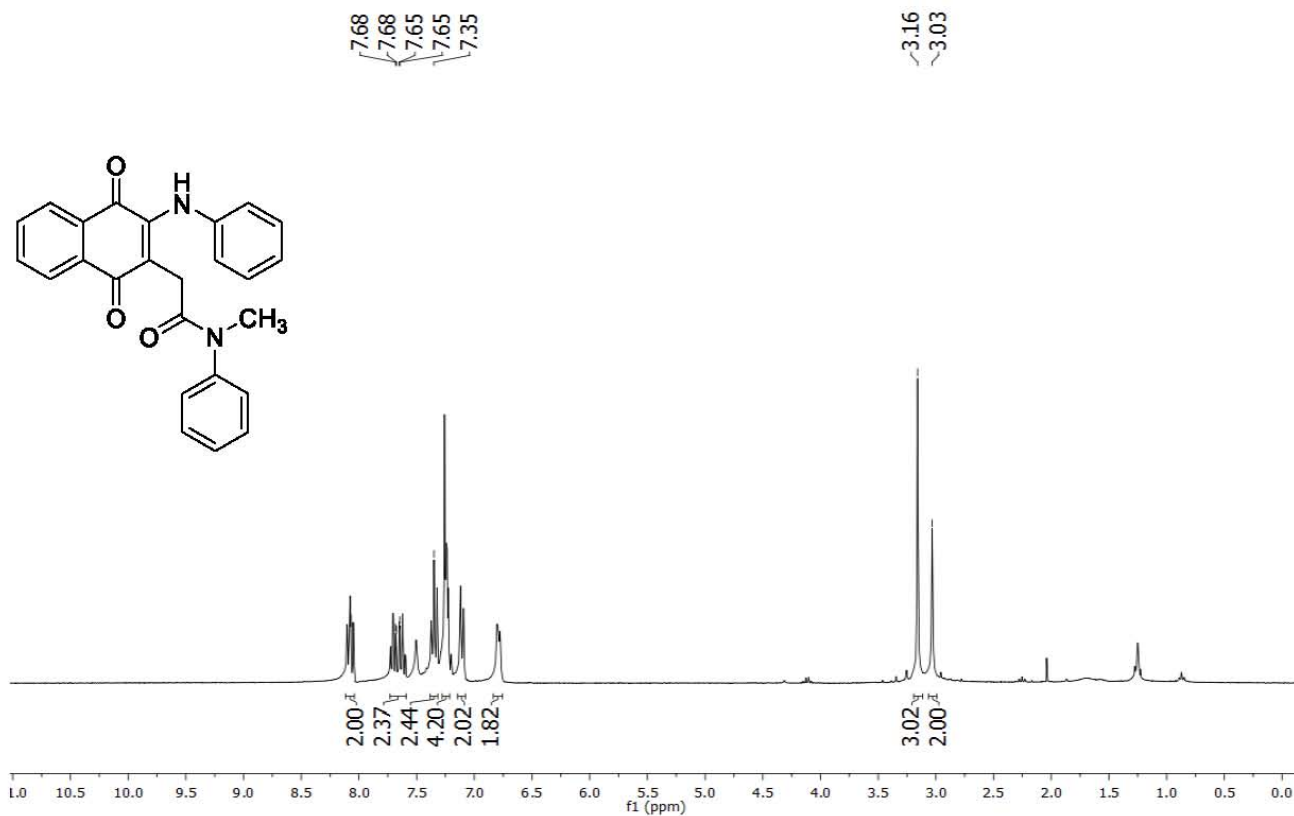
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **4d**



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **4e**



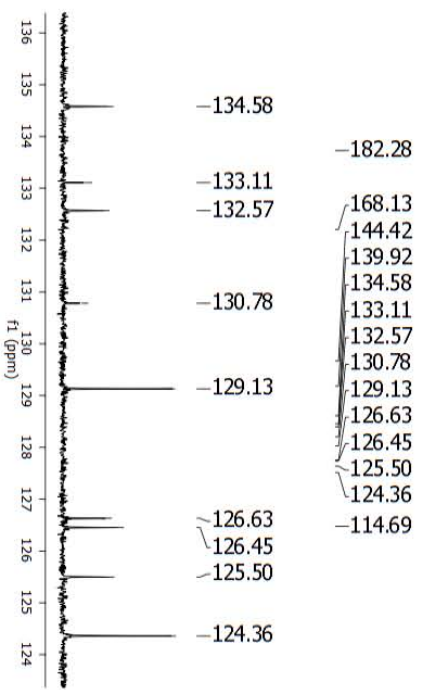
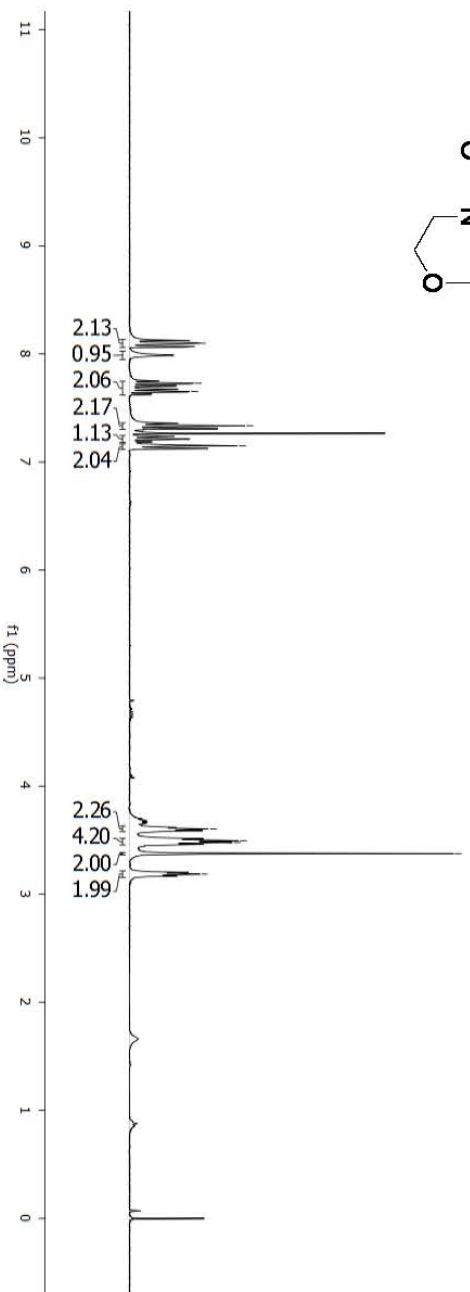
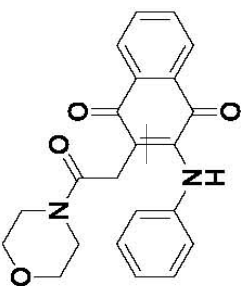
Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **4f**



Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C (75 MHz) en CDCl_3 , para el compuesto **4g**

8.10
7.73
7.65
7.33
7.15

3.60
3.50
3.48
3.38
3.19



66.73
66.33

45.87
42.18

30.54



Espectrometría de Masas de Alta Resolución de los compuestos **3a** y **3c**

Data:1220 ACR-OPT-001

Sample Name:Dr. Luis Miranda/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

Acquired:4/11/2016 12:13:21 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

Created:4/25/2016 8:26:39 AM

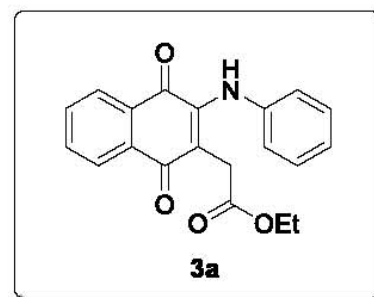
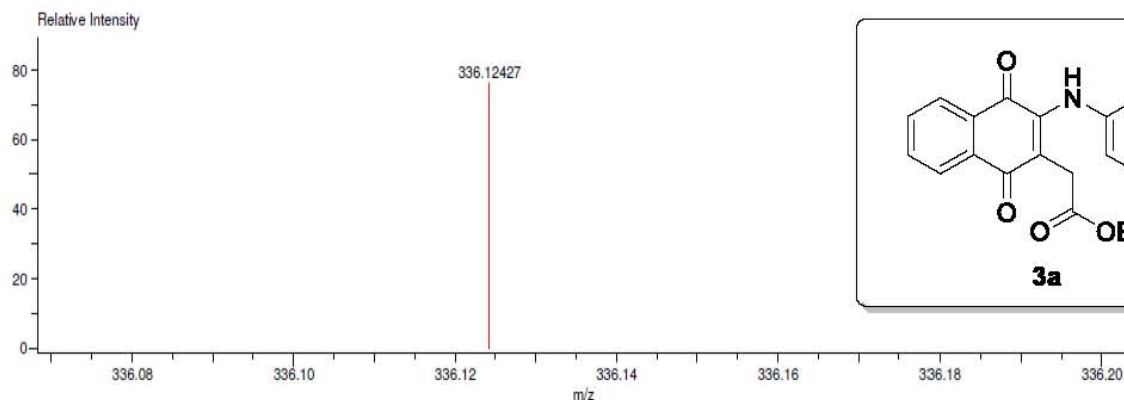
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 5



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
336.12427	3417.11	336.12358	0.68	2.04	¹² C ₂₀ ¹ H ₁₈ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	12.5

Data:1539 ACR-455-

Sample Name:Dr Miranda Luis/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:5/11/2016 12:25:14 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:5/11/2016 1:57:32 PM

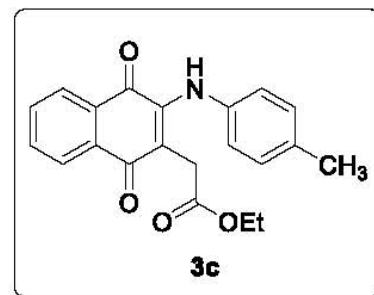
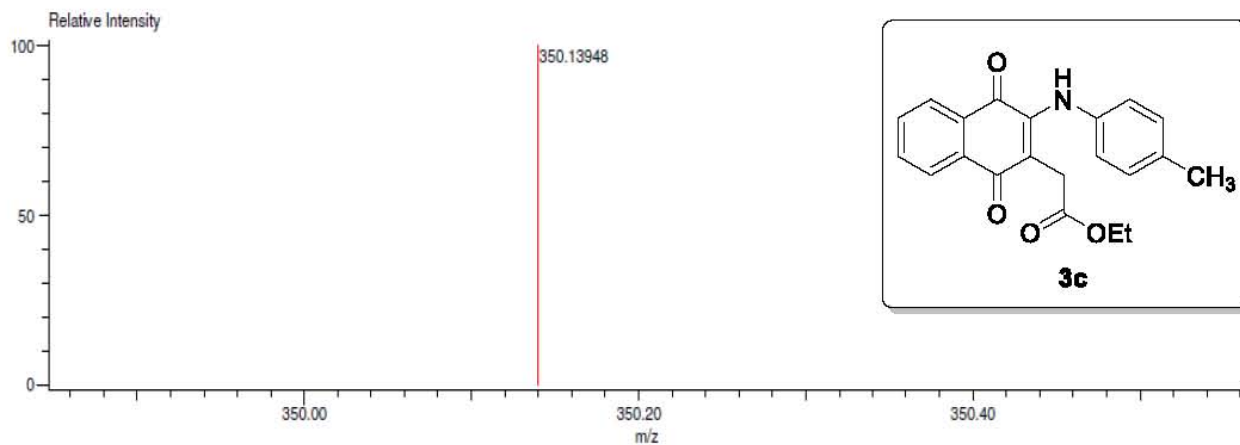
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 30, ¹H:0 .. 50, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
350.13948	235001.16	350.13923	0.25	0.71	¹² C ₂₁ ¹ H ₂₀ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	12.5

Espectrometría de Masas de Alta Resolución de los compuestos **3e** y **3j**

Data:2171 ACR-505

Sample Name:Dr Luis D Miranda/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:6/1/2016 2:29:46 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:6/6/2016 11:35:01 AM

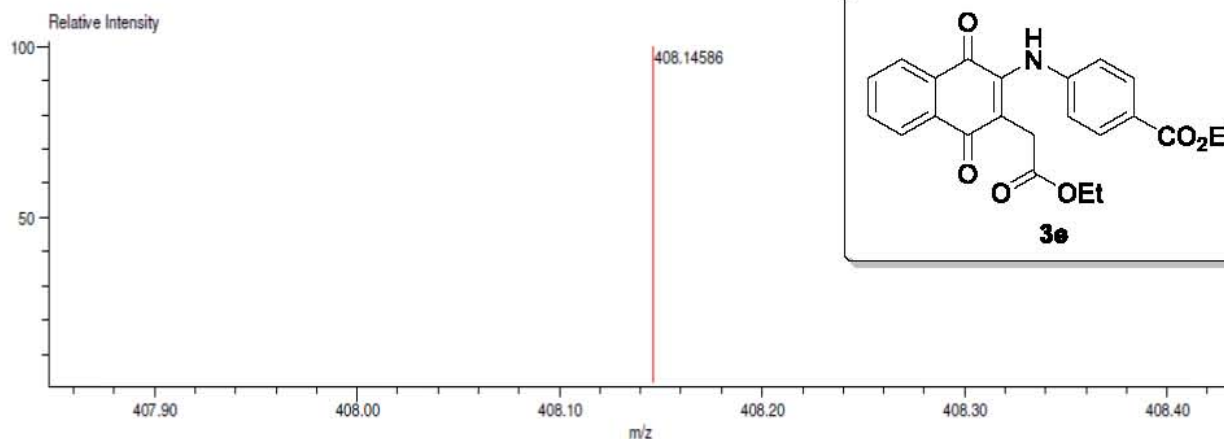
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)

Element:¹²C:0 .. 23, ¹H:0 .. 22, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 6



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
408.14586	6004.01	408.14471	1.15	2.82	¹² C ₂₃ ¹ H ₂₂ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₆	13.5

Data:2173 ACR-508

Sample Name:Dr Luis D Miranda/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:6/1/2016 2:37:02 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:6/6/2016 11:41:25 AM

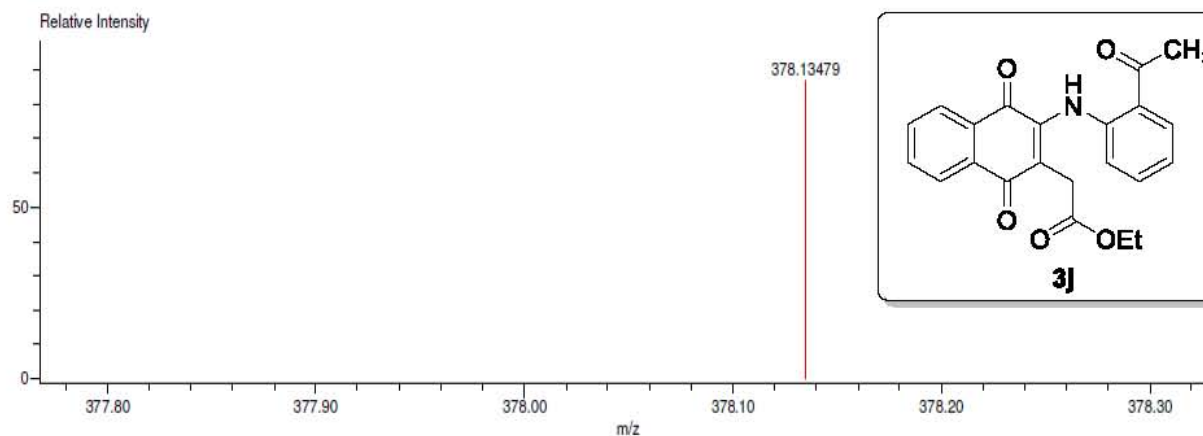
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)

Element:¹²C:0 .. 22, ¹H:0 .. 20, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 5



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
378.13479	20048.25	378.13415	0.64	1.70	¹² C ₂₂ ¹ H ₂₀ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₅	13.5

Espectrometría de Masas de Alta Resolución de los compuestos **4b** y **4d**

Data:30 ACR-389

Sample Name:Operador: Carmen Garcia-Javier Perez / DART+

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.4...

Acquired:1/8/2016 9:28:23 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

Created:4/14/2016 9:54:55 AM

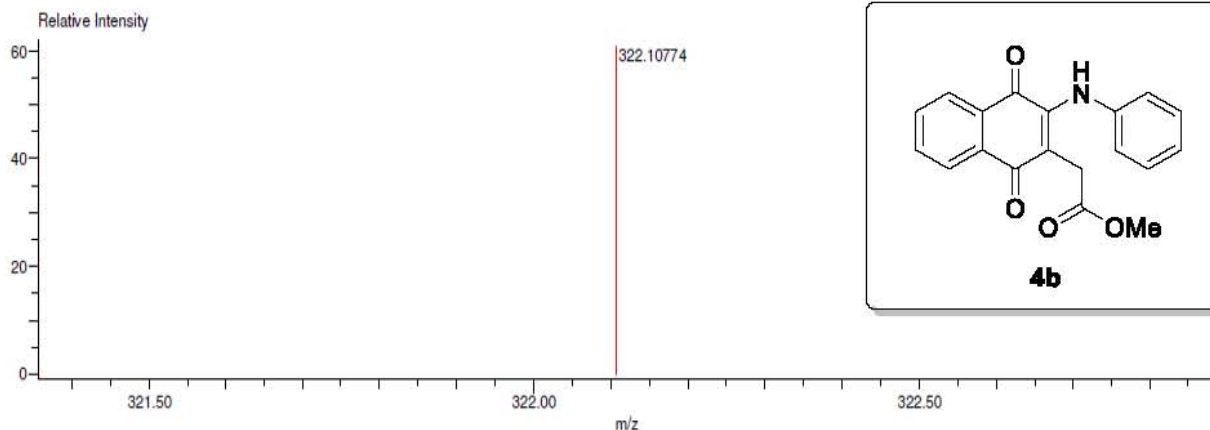
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 15.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
322.10774	45047.88	322.10793	-0.19	-0.61	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₆ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	12.5

Data:2174 ACR-509

Sample Name:Dr Luis D Miranda/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

Acquired:6/1/2016 2:40:22 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:6/6/2016 11:51:05 AM

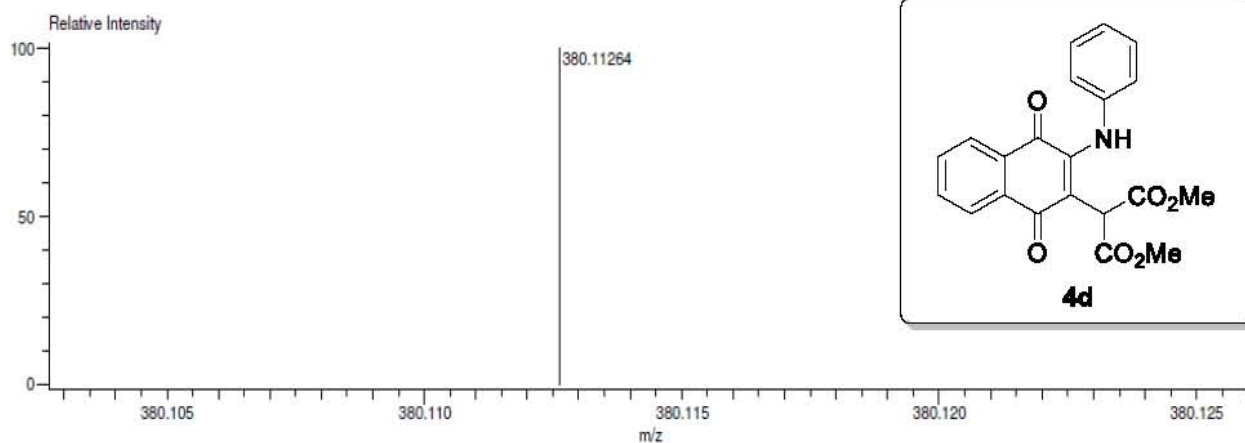
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)

Element:¹²C:0 .. 21, ¹H:0 .. 18, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 6



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
380.11264	3897.63	380.11341	-0.78	-2.04	¹² C ₂₁ ¹ H ₁₈ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₆	13.5

Espectrometría de Masas de Alta Resolución de los compuestos **4f** y **4g**

Data:2170 ACR-502

Sample Name:Dr Luis D Miranda/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1)

Acquired:6/1/2016 2:25:29 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal PEG 600

Created:6/6/2016 11:21:40 AM

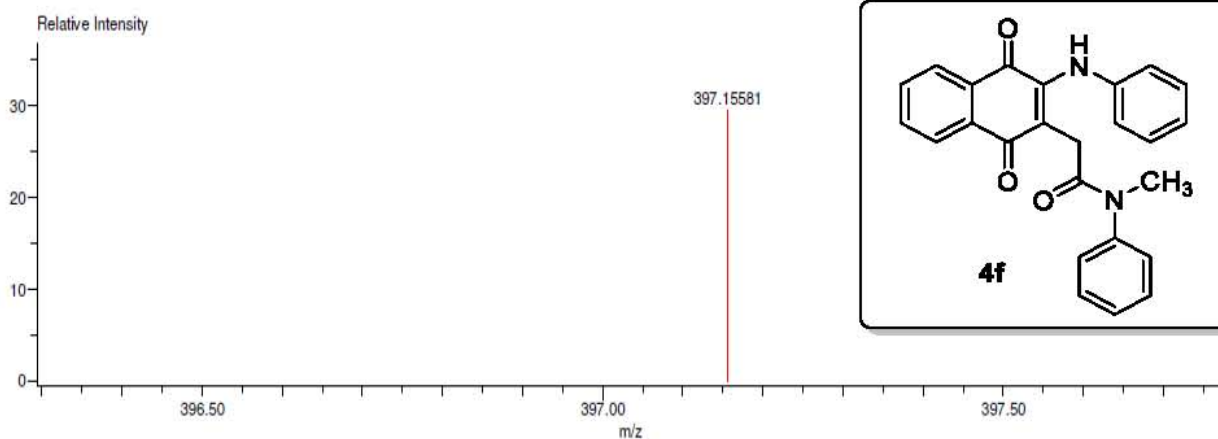
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)

Element:¹²C:0 .. 25, ¹H:0 .. 21, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 3



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
397.15581	7703.25	397.15522	0.60	1.50	¹² C ₂₅ ¹ H ₂₁ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₃	16.5

Data:1222 ACR-478

Sample Name:Dr. Luis Miranda/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.5...

Acquired:4/11/2016 12:18:21 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

Created:4/21/2016 11:13:56 AM

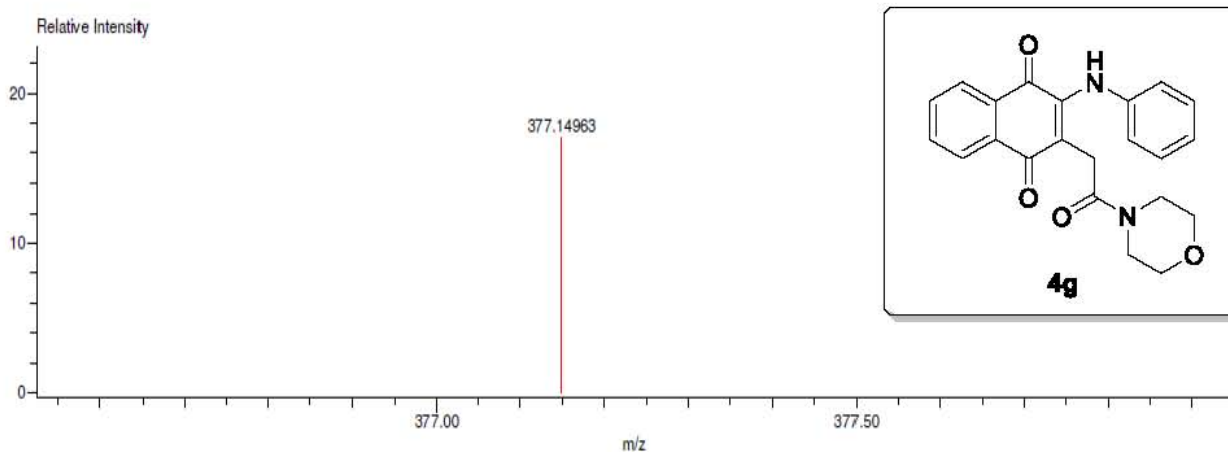
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

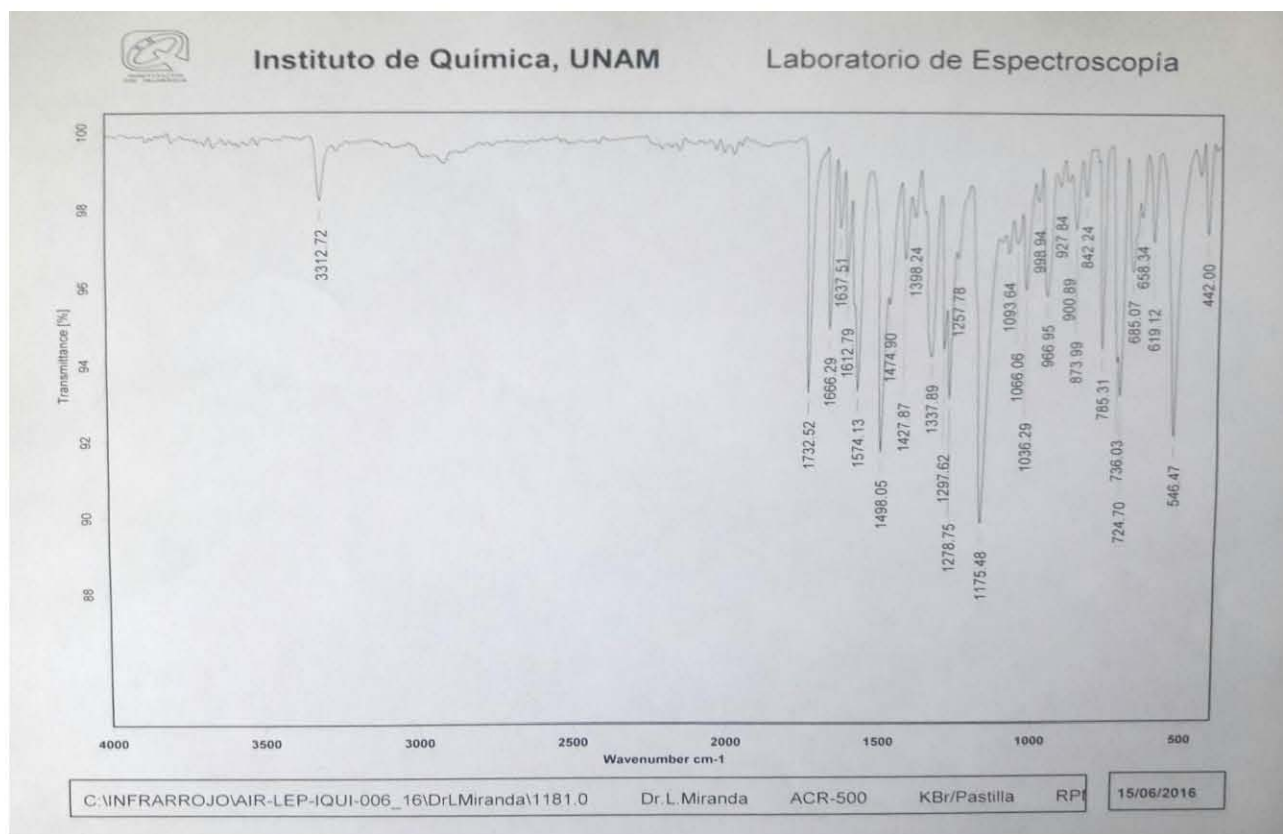
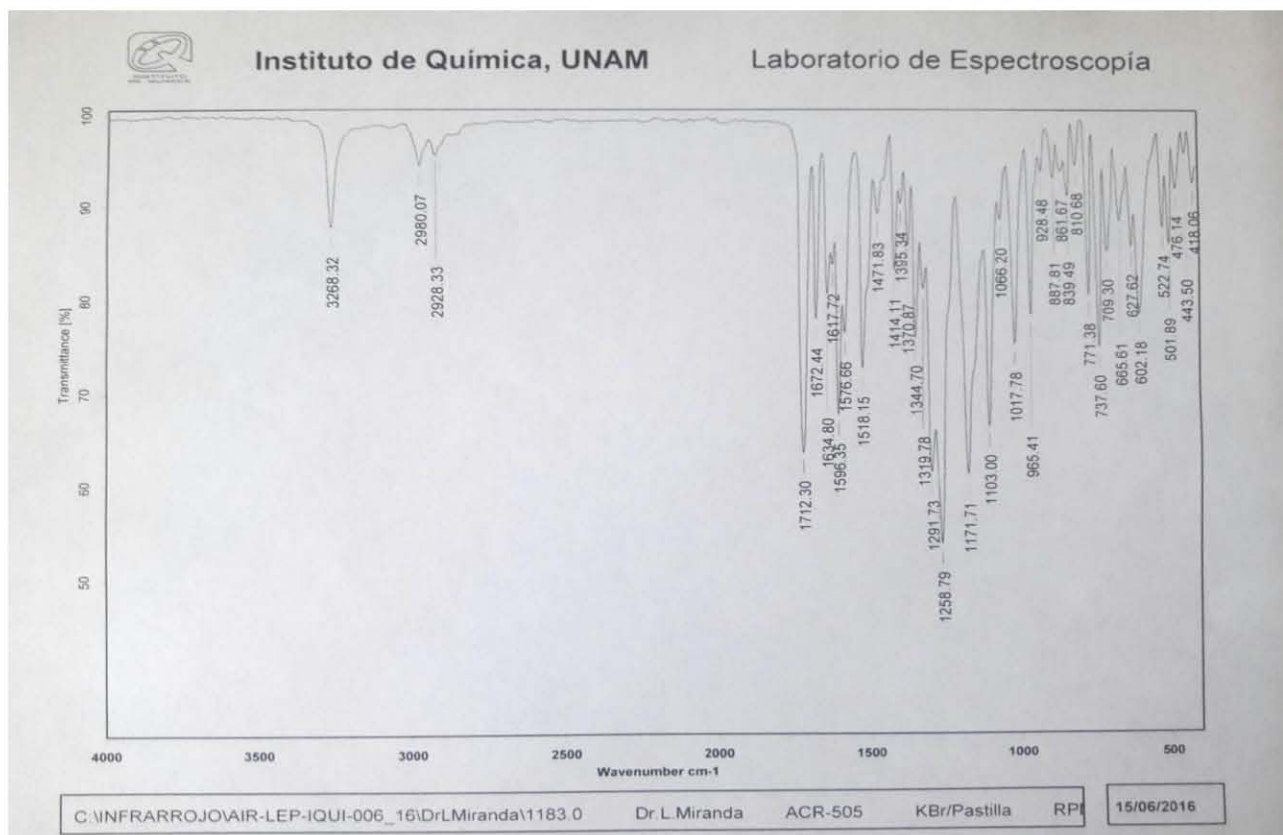
Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 200, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 5

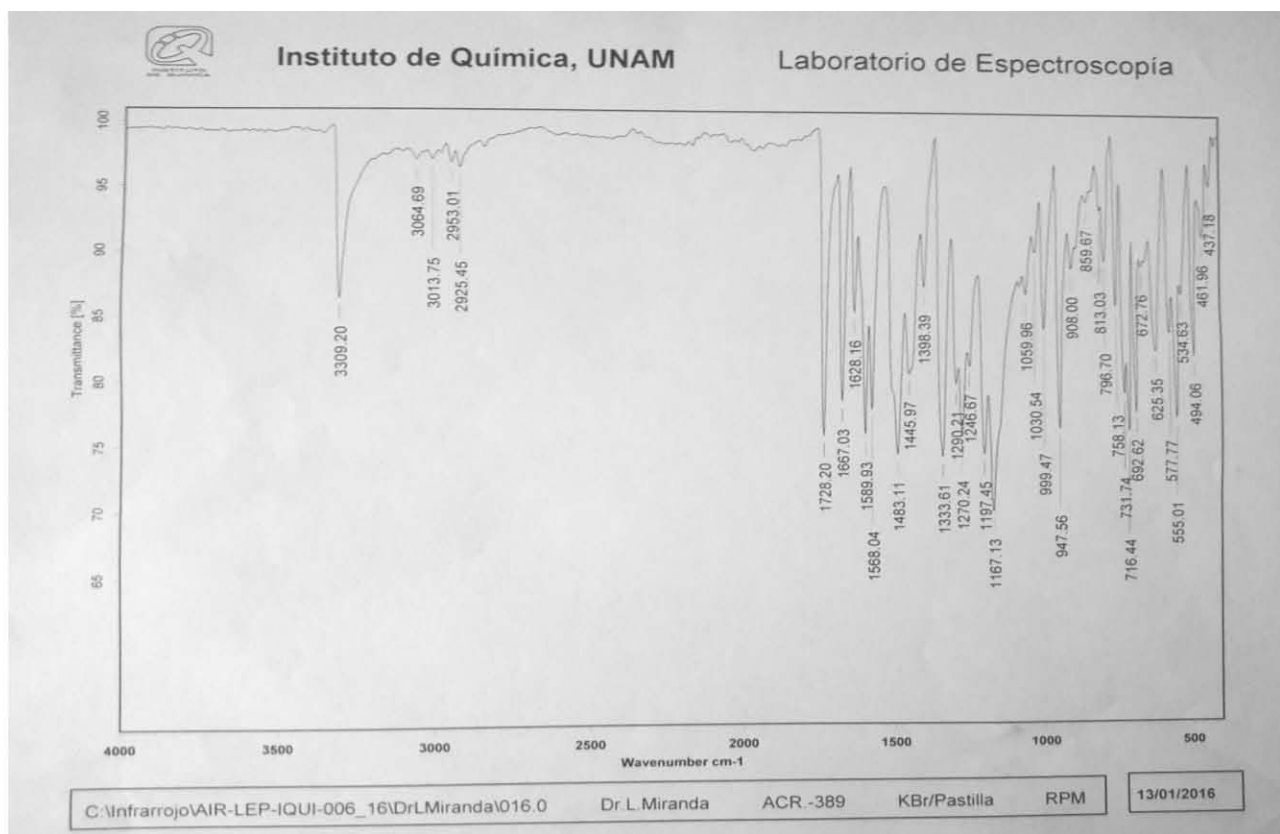
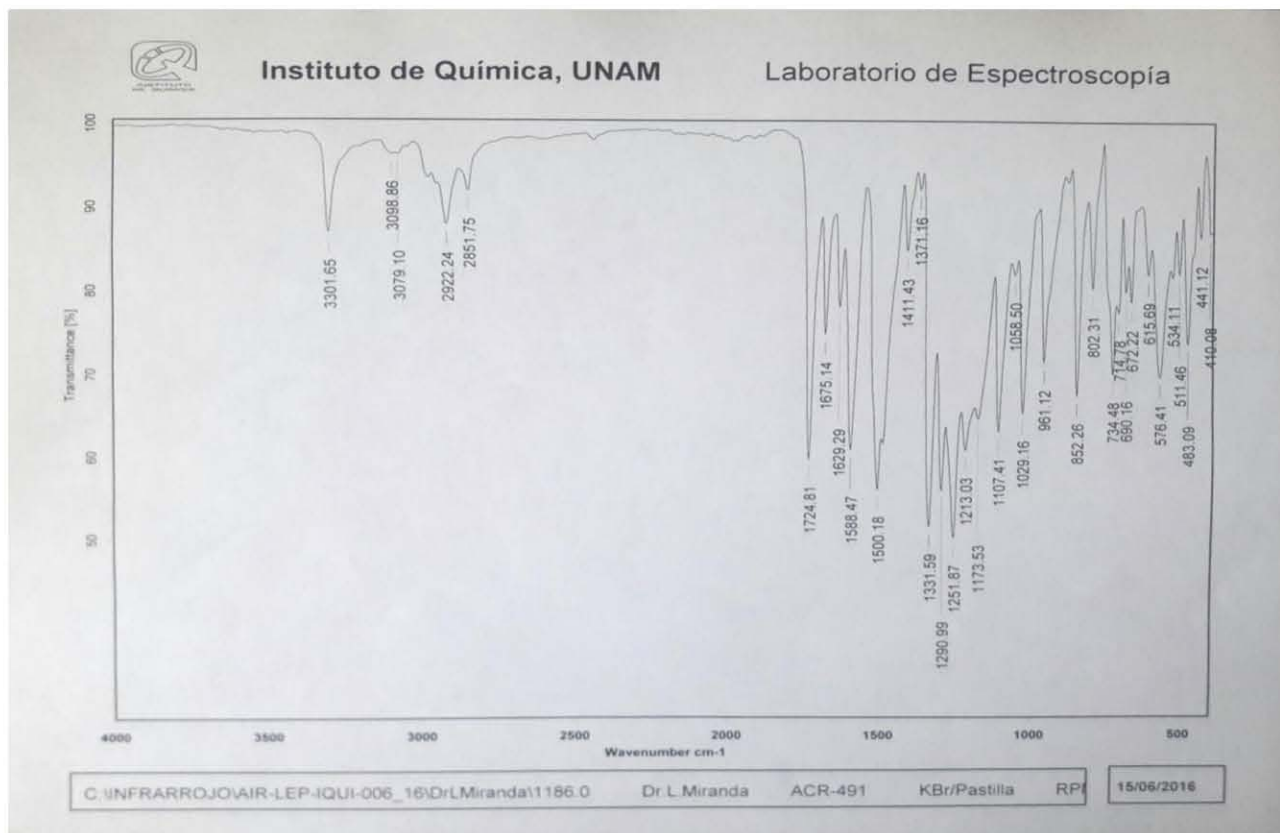


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
377.14963	110565.75	377.15013	-0.50	-1.33	¹² C ₂₂ ¹ H ₂₁ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₄	13.5

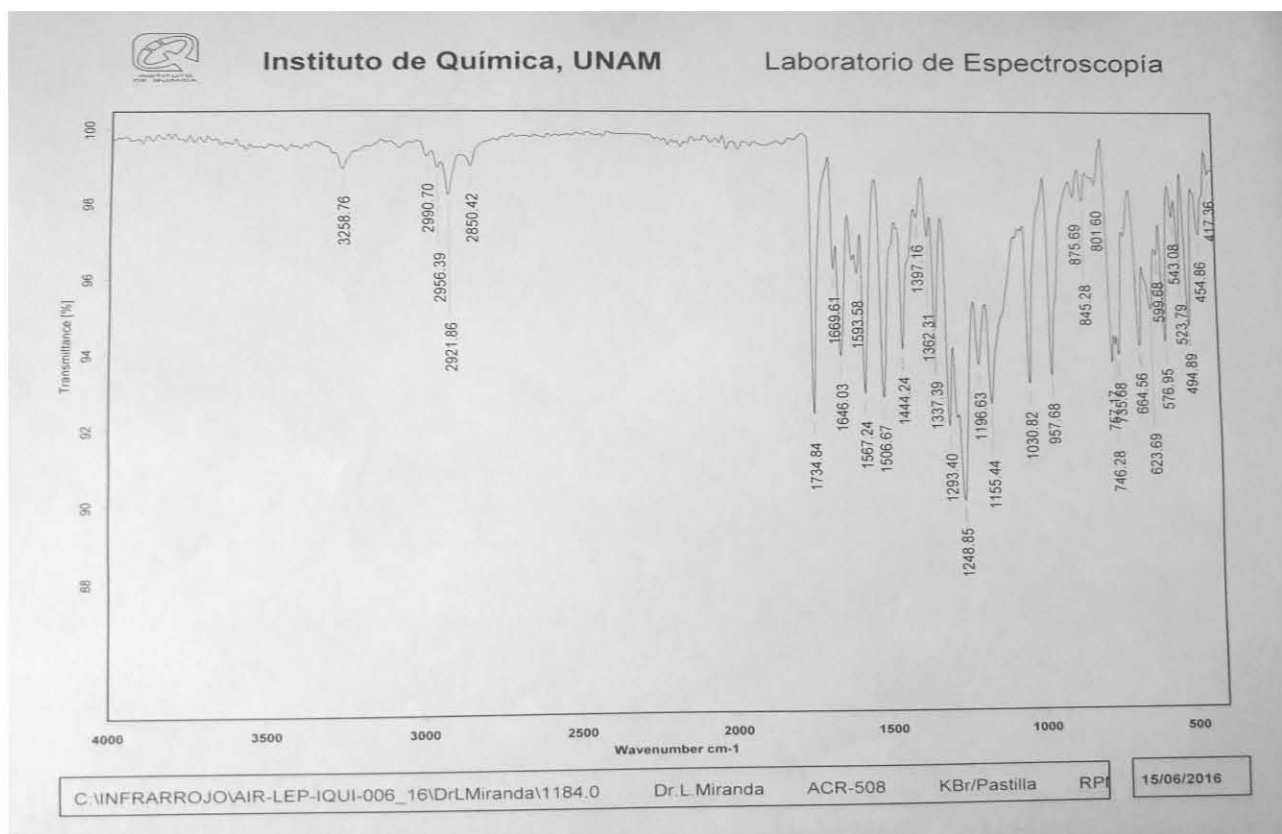
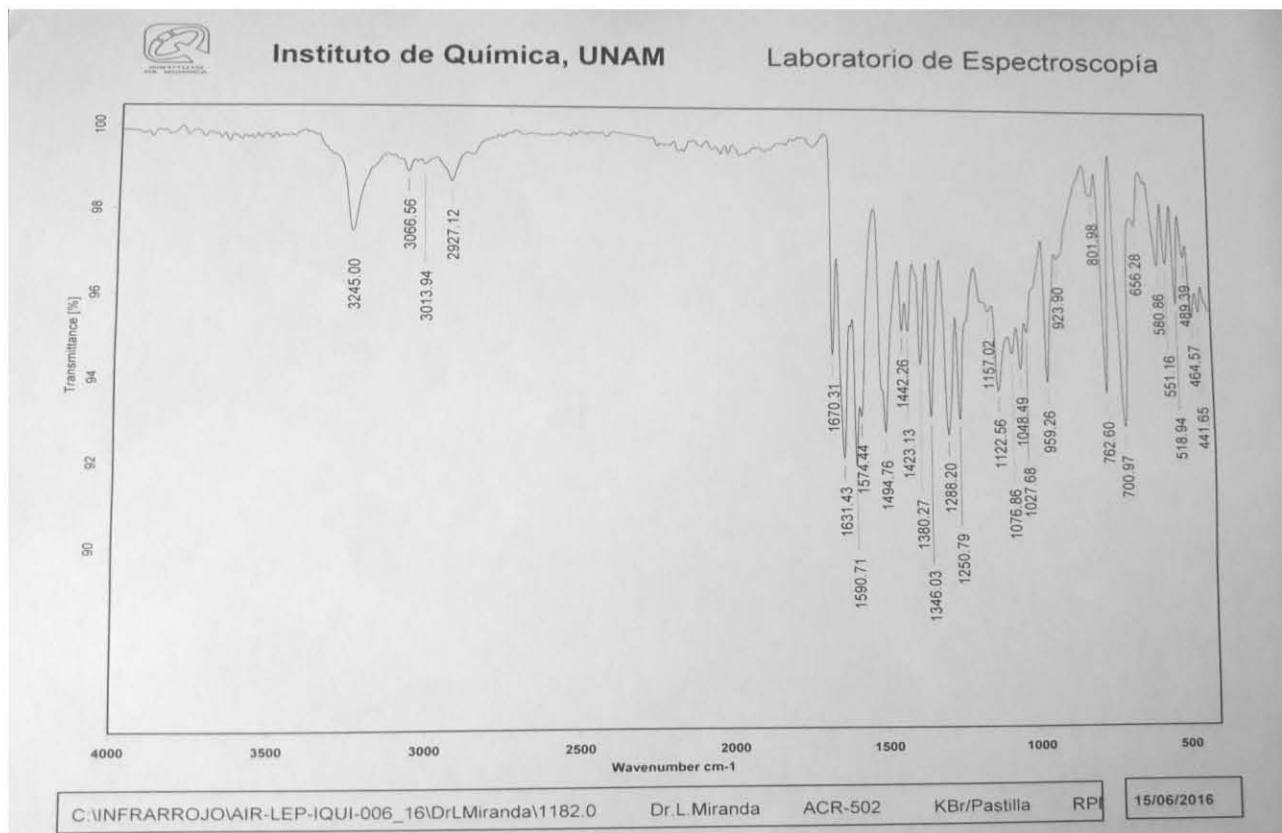
Espectroscopia de Infrarrojo de los compuestos **3b** y **3g**



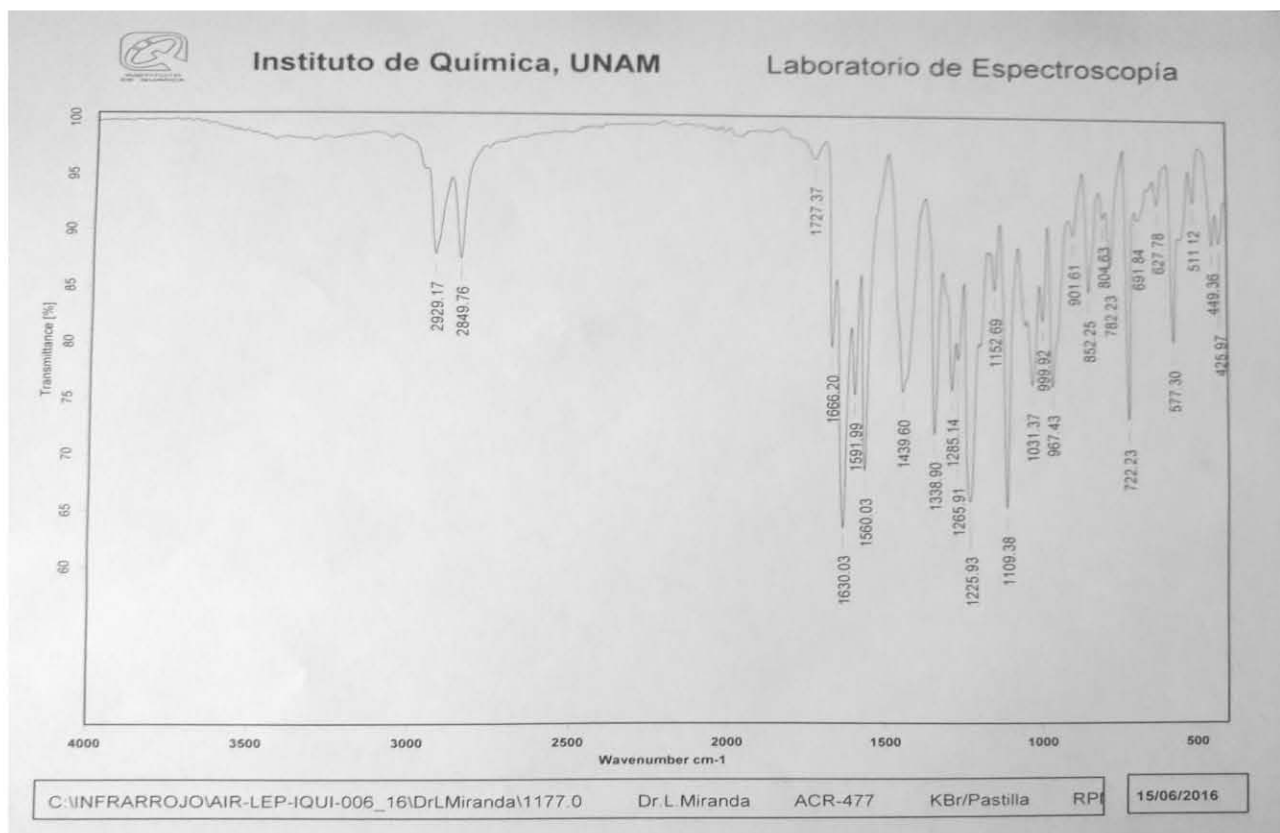
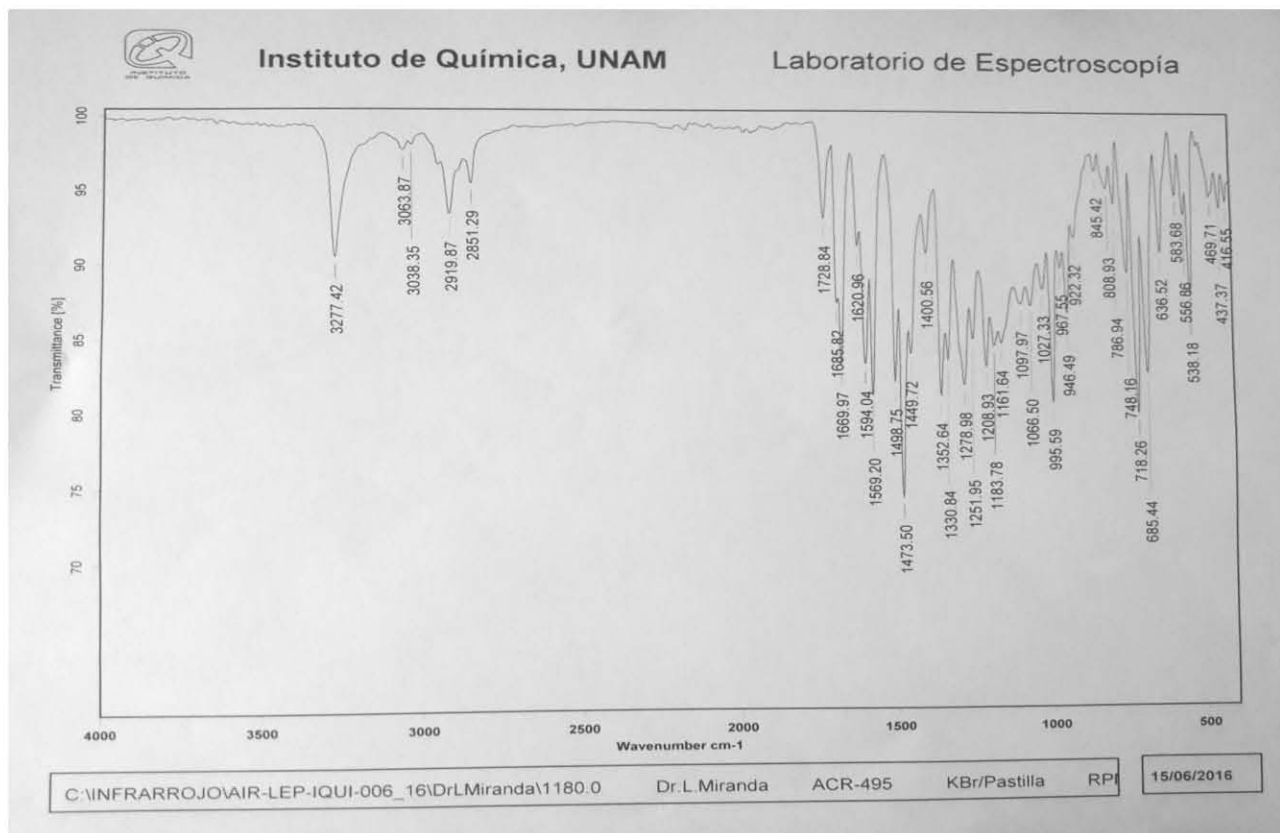
Espectroscopia de Infrarrojo de los compuestos **3h** y **3i**



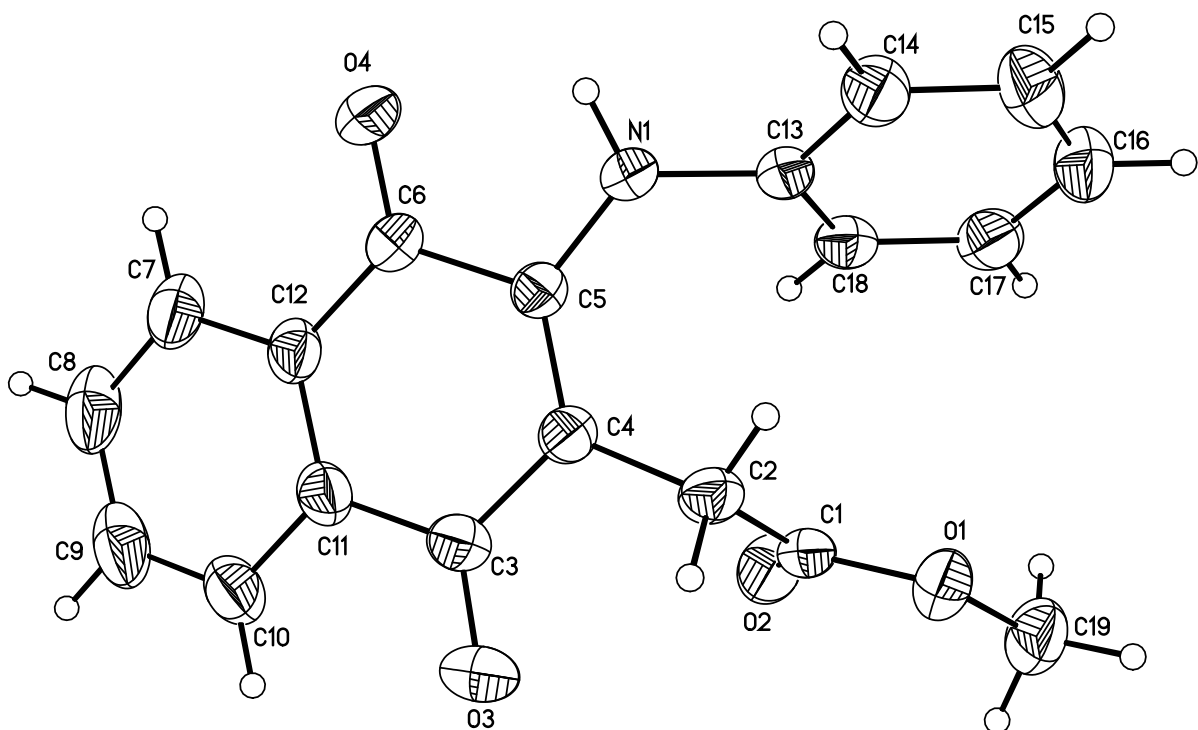
Espectroscopia de Infrarrojo de los compuestos 4c y 4d



Espectroscopia de Infrarrojo de los compuestos **4k** y **5o**



Difracción de rayos X y datos cristalográficos del compuesto **4b**



Identification code: 007MGL16, Empirical formula: C₁₉ H₁₅ N O₄, F.W.: 321.32, T= 298(2) K, Wavelength: 0.71073 Å, Crystal system: Triclinic, Space group: P -1, Unit cell dimensions a = 6.5960(2) Å, α= 107.683(2)°, b = 10.1235(3) Å, β= 100.671(2)°, c = 12.4254(3) Å, γ = 91.827(2)°. V = 773.38(4) Å³ Z = 2, Density (calcd.) = 1.380 Mg/m³, Absorption coefficient: 0.098 mm⁻¹, F(000) = 336, Crystal size: 0.391 x 0.315 x 0.202 mm³, Theta range for data collection: 2.121 to 25.306°, Index ranges: -7<=h<=7, -10<=k<=12, -14<=l<=14, Reflections collected: 5327, Independent reflections: 2781 [R(int) = 0.0442], Completeness to theta = 25.242° 99.1 % , Refinement method: Full-matrix least-squares on F², Data / restraints / parameters: 2781 / 0 / 222, GoF on F²= 1.040, Final R indices: [I>2σ(I)], R1 = 0.0385, wR2 = 0.1000, R indices (all data): R1 = 0.0522, wR2 = 0.1116, Extinction coefficient: 0.062(6), Largest diff. peak / hole: 0.184 / -0.227 e*Å⁻³