



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y
FISICOQUÍMICA

SÍNTESIS Y ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DE QUINONAS E
HIDROQUINONAS TRICÍCLICAS

MAXIMILIANO ALEXANDER MARTÍNEZ CIFUENTES

Memoria para optar al título de Químico

Profesor patrocinante y Director de Memoria: Dr. Ramiro Araya Maturana

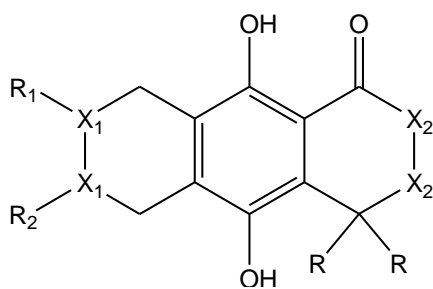
Santiago de Chile, Diciembre de 2011

Dedicado a mis queridos padres.

Agradecimientos: **Proyectos Fondecyt N° 1071077 y N° 1110176**

Resumen.

Se sintetizó una serie de hidroquinonas tricíclicas, mediante reacciones Diels-Alder de quinonas bicíclicas con distintos dienos.

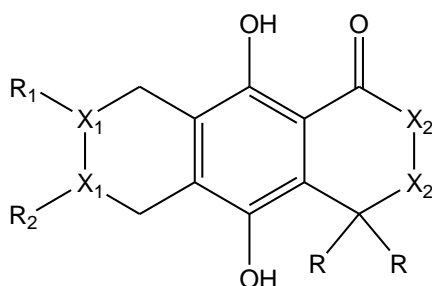


Hidroquinonas tricíclicas

Posteriormente, algunas de las hidroquinonas tricíclicas fueron oxidadas a las correspondientes quinonas tricíclicas. Se comparó la actividad inhibitoria del consumo de oxígeno en células tumorales de la serie de hidroquinonas tricíclicas con otras medidas anteriormente, para corroborar la relación estructura actividad previamente observada.

Summary

A series of tricyclic hydroquinones was synthesized by Diels-Alder reactions between bicyclic quinones and several dienes.



Some of these tricyclic hydroquinones were oxidized to the corresponding quinones and their activities on oxygen uptake inhibition on tumor cells compared with previously reported results.

Índice de contenidos

1.-Introducción.	8
1.1 Actividad biológica de quinonas e hidroquinonas	8
1.2 Reacciones Diels-Alder	13
1.3 Objetivos de la memoria	16
2.- Resultados y Discusión.	18
2.1 Síntesis de hidroquinonas bicíclicas	18
2.2 Reacciones Diels-Alder y obtención de hidroquinonas tricíclicas	24
2.2.1 Diels-Alder de la quinona 4 con butadieno	24
2.2.2 Diels-Alder de la quinona 5 con butadieno	27
2.2.3 Diels-Alder de la quinona 6 con ciclopentadieno	28
2.2.4 Diels-Alder de la quinona 4 con mirceno	29
2.3 Oxidación de Hidroquinonas Tricíclicas	32
2.4 Actividad Biológica de los compuestos sintetizados	33
3. Conclusiones	36
4. Parte Experimental	37
2-acetil-1,4-benzoquinona (6)	38
4-acetil-3,3-dimetil-5-hidroxi-2-(4'-morfolinil)-2,3-dihidrobenzofurano (7)	38
4-acetil-3,3-dietil-5-hidroxi-2-(4'-morfolinil)-2,3-dihidrobenzofurano (8)	39
5,8-dihidroxi-4,4-dimetil-1(4 <i>H</i>)-naftalenona (9)	39
5,8-dihidroxi-4,4-dietil-1(4 <i>H</i>)-naftalenona (10)	40
2,3-Dihidro-4,4-dimetil-5,8-dihidroxi-1(4 <i>H</i>)-naftalenona (11)	40
8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8 <i>H</i>)-triona (12)	41
8,8-diethylnaphthalene-1,4,5(8 <i>H</i>)-trione (13)	41

8,8-Dimetil-7,8-Dihidronaftalen-1,4,5(6H)-triona (14)	42
9,10-dihidroxi-8,8-dimetil-4,6,7,8-tetrahidro-1,4-metanoantracen-5(1H)-ona (17)	42
9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-6-(4-metilpent-3-en-1-il)-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona (18a)	43
9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-7-(4-metilpent-3-en-1-il)-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona (18b)	43
9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona (5)	44
9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidroantracen-1(2H)-ona (14)	44
4,4-dietil-9,10-dihidroxi-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona (16)	45
4,4-dimetil-4H-antracen-1,9,10-triona (21)	46
4,4-dimetil-7-(4-metil-3-pentenil)-4H-antracen-1,9,10-triona (22)	46
4,4-Dimetil-5,8-dihidro-4H-antracen-1,9,10-triona (23)	47

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Actividad Biológica de Quinonas e Hidroquinonas

El agrupamiento molecular quinona / hidroquinona ha sido asociado frecuentemente con actividad anticáncer. Actualmente existen importantes fármacos anticáncer que muestran una fracción de antraquinona, naftoquinona o benzoquinona en su estructura¹.

Las quinonas pueden interactuar con moléculas biológicas ya sea a través de la formación de un intermediario alquilante², la adición directa de O-, N- o S- nucleófilos, en una adición nucleofílica reductiva 1,4 al anillo quinónico provocando una arilación³, o en presencia de reductores, sufrir una reducción mono o bi-electrónica transformándose en una semiquinona o hidroquinona respectivamente⁴. El radical semiquinona, a su vez, en presencia de oxígeno puede iniciar un ciclo redox. Como resultado de esto, se generan especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales incluyen superóxido y peróxido de hidrógeno que inactivan las moléculas biológicas por oxidación.

Su potencial de reducción determina si una quinona es capaz de generar “ciclaje” redox⁵, estimaciones basadas en sistemas biológicos sugieren que quinonas con potenciales de reducción en el rango aproximado de -270 a -160 mV generan “ciclaje” redox⁶. De acuerdo a esto las quinonas pueden actuar preferencialmente como “ariladores” puros, generadores de “ciclaje” redox puros o como ambos en forma concomitante.

¹ Dandawate, P. R.; Vyas, A. C.; Padhye, S. B.; Singh, M. W.; Baruah, J. B. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2010, 10, 436.

² Wang, P.; Song, Y.; Zhang, L.X.; He, H.P.; Zhou, X. *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 2893.

³ Wang, X.H.; Thomas, B.; Sachdeva, R.; Arterburn, L.; Frye, L.; Hatcher, P.G.; Cornwell, D.G.; *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 3604.

⁴ Bolton, J.L.; Trush, M.A.; Penning, T.M.; Dryhurst, G.; Monks, T.J. *Chem. Res. Toxicol.* 2000, 13, 135.

⁵ Song, Y.; Buettner, G.R. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010, 49, 919.

⁶ Rodriguez, C. E.; Shinyashiki, M.; Froines, J.; Yu, R. C.; Fukuto, J. M.; Cho, A. K. *Toxicology*, 2004, 201, 185.

Las *p*-quinonas generalmente son más termodinámicamente estables que sus formas reducidas (*p*-hidroquinonas). Sin embargo, ellas pueden ser convertidas eficientemente en hidroquinonas por varios mecanismos mono o bielectrónicos, y coexistir con las quinonas en sistemas biológicos.

Se han encontrado múltiples compuestos naturales, que contienen en su estructura estos agrupamientos moleculares⁷. Las quinonas e hidroquinonas han mostrado tener variada actividad biológica: como agentes antitumorales⁸, hepatoprotectores⁹, cardioprotectores¹⁰ y antiparasitarios¹¹.

Por ejemplo la timoquinona (**Fig. 1**) un compuesto aislado desde el aceite volátil de las semillas de *Nigella sativa*, ha mostrado actividad como agente protector frente a toxicidad y carcinogénesis química¹². Se ha propuesto que su mecanismo está asociado a una inducción de las enzimas *quinona reductasa* y *glutación transferasa*¹³.

⁷ (a) Mure, M. *Acc. Chem Res.* **2004**, 37, 131. (b) Alvarenga, N. L.; Velázquez, C. A.; Gómez, R.; Canela, N. J.; Bazzocchi, I. L.; Ferro, E. A. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 750. (c) Deng, Y.; Chin, Y. W.; Chai, H.; Keller, W. J.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 2049. (d) Sansom, C.; Larsen, L.; Perry, N. B.; Berridge, M. V.; Chia, E. W.; Harper, J. L.; Webb, V. L. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 2042. (e) Bonny, M. L.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 539. (f) Peng, K.; Wang, H.; Qin, Z.; Wijewickrama, G. T.; Lu, M.; Wang, Z.; Bolton, J. L.; Thatcher, G. R. J. *ACS Chem. Biol.* **2009**, ASAP. (g) Gomez, E.; de la Cruz-Giron, O.; de la Cruz, A. A.; Balawant, S. J.; Chittawong, V.; Miles, D. H. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 649. (h) Cape, J. L.; Bowman, M. K.; Kramer, D. M. *Phytochemistry* **2006**, 67, 1781. (i) Cape, J. L.; Bowman, M. K.; Kramer, D. M. *Phytochemistry* **2006**, 67, 1781. (j) Arisawa, M.; Funayama, S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 393. (k) Sato, N.; Ma, C. M.; Komatsu, K.; Hattori, M. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 958. (l) da Costa, G. M.; de Lemos, T. L. G.; Pessoa, O. D. L.; Monte, F. J. Q.; Braz-Filho, R. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1044. (m) Davis, R.; Carrol, A. R.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1405. (n) Hannedouche, S.; Souchard, J. P.; Jacquemond-Collet, I.; Moulis, C. *Fitoterapia* **2002**, 73, 520. (ñ) Lane, A. L.; Mular, L.; Drenkard, E. J.; Shearer, T. L.; Engel, S.; Fredericq, S.; Fairchild, C. R.; Prudhomme, J.; Le Roch, K.; Hay, M. E.; Aalbersberg, W.; Kubanek, J. *Tetrahedron* **2010**, 66, 455.

⁸ Krapcho, A. P.; Petra, M. E.; Getahun, Z.; Landi, J. J. Jr.; Stallman, J.; Polseberg, J. F.; Gallagher, C. E.; Maresch, M. J.; Hacker, M. P.; Giuliani, F. C.; Beggiolin, G.; Pezzoni, G.; Menta, E.; Manzotti, C.; Oliva, A.; Spinelli, S.; Tognella, S. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 828.

⁹ Nagi, M. N.; Alam, K.; Badary, O. A.; Al-Sawaf, H. A.; Al-Bekairy, A. M. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1999**, 47, 153.

¹⁰ Tao, R.; Karlinger, J. S.; Simonis, U.; Zheng, J.; Zhang, J.; Honbo, N.; Alano, C. C. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2007**, 363, 257.

¹¹ Scheepers, B. A.; Klein, R.; Davies-Coleman, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8243.

¹² Nagi, M. N.; Almakki, H. A. *Phytother. Res.* **2009**, 23, 1295.

¹³ Wang, X.; Thomas, B.; Sachdeva, R.; Arterburn, L.; Frye, L.; Hatcher, P. G.; Cornwell, D. G.; Ma, J. *PNAS* **2006**, 103, 3604.

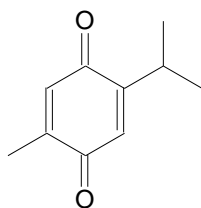
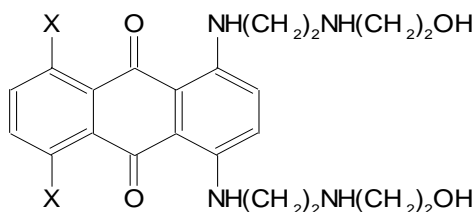


Figura 1

Entre muchas otras quinonas antitumorales se pueden citar, la mitoxantrona (**1a**) y la ametantrona (**1b**) (**Fig. 2**), dos antraquinonas relacionadas estructuralmente. La primera, en particular, se ha usado en el manejo clínico de leucemias y linfomas, así como en terapia combinada para el tratamiento de cáncer avanzado de ovario y mamas⁴.

Otro ejemplo de quinonas e hidroquinonas como agentes antitumorales lo constituye la 17-alilamino-17-dimetoxigeldanamicina (2), una quinona semisintética, inhibidora de la proteína del shock térmico de 90 kDa (Hsp90), la cual ha sido reconocida como un importante blanco para terapia molecular del cáncer. A pesar de presentar una potente actividad frente a la proteína Hsp90, esta quinona presenta problemas para su estudio debido a su baja solubilidad en medio acuoso, es por ello que se ha utilizado su hidroquinona correspondiente (3), en forma de clorhidrato, la cual también presenta una elevada capacidad inhibitoria de la proteína Hsp90¹⁴.



1a: X = H

1b: X = OH

¹⁴ Ge, J.; Normant, E.; Porter, J.R.; Ali, J.A; Dembski, M.S.; Gao, Y.; Georges, A.T.; Grenier, L.; Pak, R.H; Patterson, J.; Sydor, J.R.; Tibbitts, T.T.; Tong, J.K.; Adams, J.; Palombella, V.J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4606.

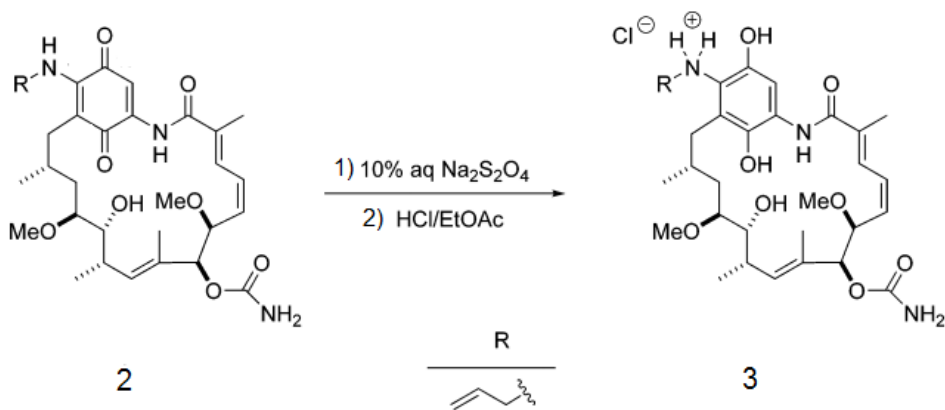


Figura 2

Se han propuesto y estudiado una variedad de mecanismos para explicar la actividad de las quinonas e hidroquinonas como agentes antitumorales. Entre ellos podemos encontrar intercalación del ADN¹⁵, daño al ADN inducido por radicales libres¹⁶, inhibición de enzimas¹⁷, inducción de apoptosis¹⁸, etc.

Un ejemplo de mecanismo antitumoral específico de moléculas con un núcleo quinónico, lo exhiben derivados de la quinolinquinona (**Fig. 3**), los cuales se han estudiado como inhibidores de la enzima fosfatasa Cdc25B¹⁹

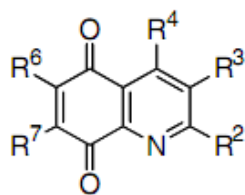


Figura 3

Una fosfatasa es una enzima que remueve grupos fosfatos, a través de una hidrólisis catalítica del enlace fosfoester presente en sus sustratos. Esta acción es opuesta a la de

¹⁵ Asche, C.; Frank, W.; Albert, A.; Kucklaender, U. *Bioorg. Med Chem.* **2005**, 13, 819.

¹⁶ O'Hara, K. A.; Wu, X.; Patel, D.; Liang, H.; Yalowich, J.; Chen, N.; Goodfellow, V.; Adedayo, O.; Dmitrienko, G. I.; Hasinoff, B. B. *Free Radic. Biol. Med.* **2007**, 43, 1132.

¹⁷ Reigan, P.; Colucci, M. A.; Seigel, D.; Chilloux, A.; Moody, C. J.; Ross, D. *Biochemistry* 2007, 46, 5941.

¹⁸ Sagar, S.; Green, I. R. *Cancer Lett.* **2009**, 285, 43.

¹⁹ Cossy, J., Belotti, D., Brisson, M., Skoko, J.J., Wipf, P., Lazo, J.S. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 6283.

las quinasas, las cuales catalizan la fosforilación de sus sustratos. Las fosfatasa se clasifican comúnmente en 2 tipos: fosfatasa específicas de serina/treonina (PS/TP) y fosfatasa específicas de tirosina (PTP)²⁰.

La enzima Cdc25B corresponde a un tipo de fosfatasa dual (DSP) que desfosforila tanto residuos de tirosina, como residuos de serina o treonina fosforilados, que estén vecinos o separados por un aminoácido. Esta enzima, que regula múltiples rutas de señalización (**Fig. 4**), ha emergido como un atractivo blanco terapéutico en el desarrollo de compuestos contra el cáncer. Se ha encontrado que juega un papel central en el control de la proliferación celular maligna, observándose además, que está sobre expresada en varios tumores humanos²¹.

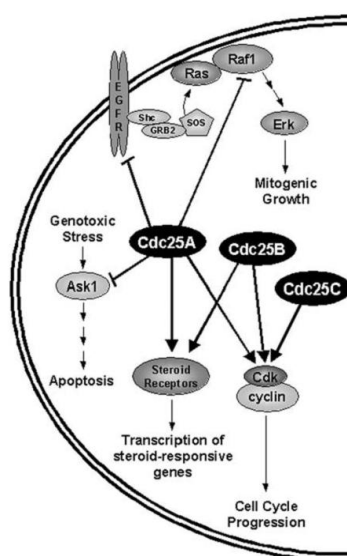


Figura 4

Se ha descrito que este tipo de quinonas, inhiben a las enzimas Cdc25 mediante dos mecanismos posibles. Uno es a través de la formación de aductos de Michael, con residuos de aminoácidos (tales como serina, treonina o tirosina), en el sitio catalítico de la enzima²². El otro mecanismo por el cual se ha encontrado que las quinolinquinonas inhiben a la enzima, corresponde a la oxidación de cisteínas en el sitio catalítico, en las cuales el grupo tiol es oxidado irreversiblemente a ácido sulfónico²³.

²⁰ Denu, J.M.; Stuckey, J.A.; Saper, M.A.; Dixon, J.E. Cell 1996, 87, 361.

²¹ Ducruet, A.P., Andreas, Vogt, A.; Wipf, P.; Lazo, J.S. Annu. Rev. Med. 2005, 45, 725.

²² Pu, L., Amoscato, A.A., Bier, M.E., Lazo, J.S. J. Biol. Chem. 2002, 49, 46877.

²³ Brisson, M., Nguyen, Wipf, P., Joo, B., Day, B.W., Skoko, J.S., Schreiber, E.M., Foster, C., Bansal, P., Lazo, J.S. Mol. Pharm. 2005, 68, 1820.

1.2. Reacciones Diels-Alder

-La reacción de Diels-Alder (D-A) es uno de los métodos más ampliamente usados para formar ciclos de seis miembros (tanto carbociclos como heterociclos). Se caracteriza por ser una reacción concertada, que en general, presenta un alto grado de estereo y regioselectividad.

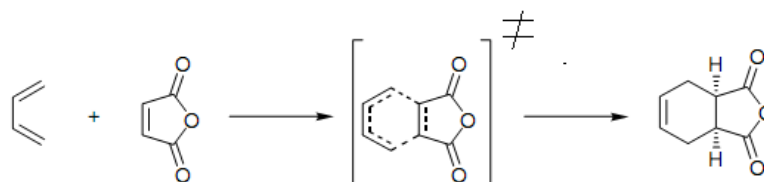
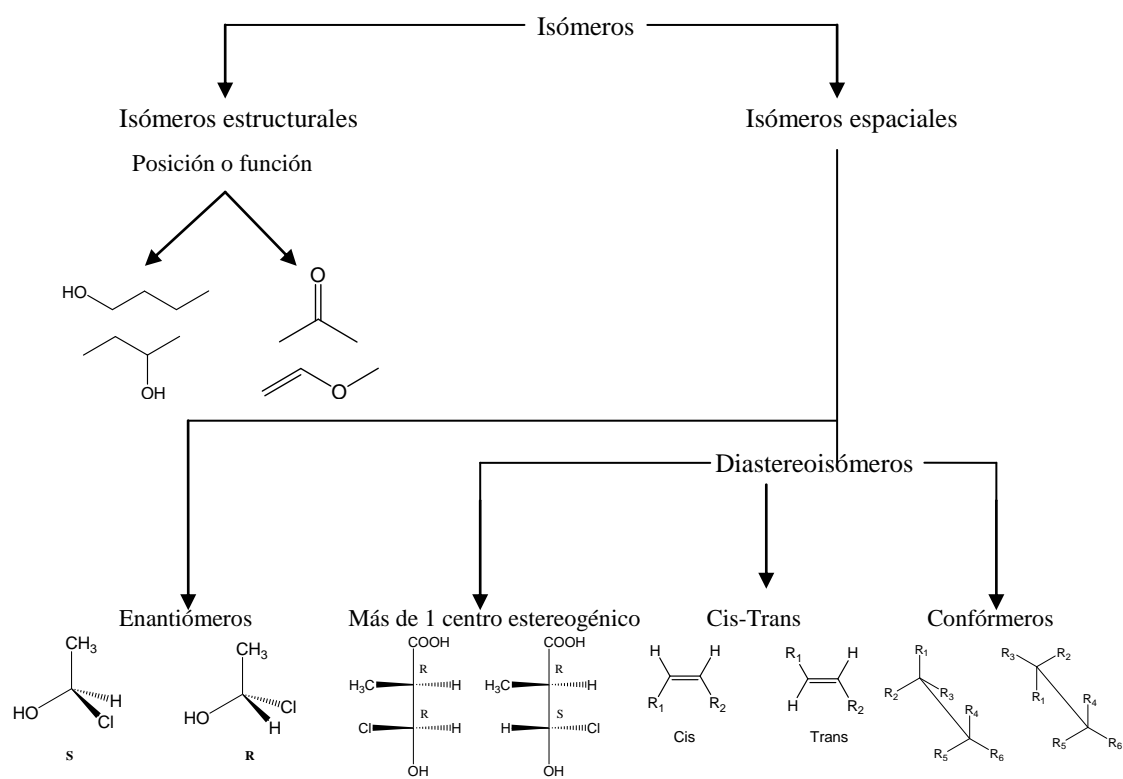


Figura 5

La isomería es uno de los aspectos centrales en las reacciones D-A. En términos generales, existen dos tipos de isómeros (compuestos distintos que presentan la misma fórmula molecular), isómeros estructurales e isómeros espaciales. Los primeros corresponden a isómeros que se diferencian por la conectividad de sus átomos y pueden ser isómeros posicionales (regioisómeros) o isómeros funcionales (quimioisómeros). Los isómeros espaciales (estereoisomería) tienen la misma conectividad atómica, pero su distribución espacial es distinta. Existen dos tipos de estereoisómeros, enantiómeros y diastereoisómeros. Los enantiómeros son isómeros espaciales que no se pueden superponer (son imágenes especulares entre sí). Este tipo de moléculas presentan, a lo menos, un centro estereogénico. Los diastereoisómeros son aquellos isómeros espaciales que no son imágenes especulares entre sí. Existen tres tipos de diastereoisómeros: moléculas con más de un centro estereogénico que no sean imágenes especulares, isómeros cis-trans (isomería geométrica) e isómeros conformacionales o rotacionales²⁴ (**Esq. 1**).

²⁴ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook.



Esquema 1

La reacción D-A es parte de un grupo de reacciones, conocidas como pericíclicas²⁵. Esta reacción no presenta intermediarios en su mecanismo, sus estados de transición son cíclicos y hay una redistribución continua de los electrones participantes en la formación y ruptura de enlaces que se están produciendo. Woodward y Hoffman establecieron que estas reacciones están determinadas por las propiedades de simetría de los orbitales involucrados²⁶.

La aproximación de orbitales moleculares frontera²⁷ establece que las reacciones Diels-Alder se producen, principalmente, por la interacción del orbital ocupado de mayor energía (HOMO) de una de las moléculas, con el orbital de menor energía desocupado (LUMO) de la otra. Cuando la interacción es HOMO-dieno con LUMO-dienófilo, se le

²⁵ (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A*, fourth ed., **2000**, 605-606. (b) Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81.

²⁶ Woodward, R. B.; Hoffman, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

²⁷ Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.

denomina a la reacción D-A de demanda electrónica normal, y al caso opuesto, de demanda electrónica inversa. El que sea de demanda electrónica normal o inversa, depende de cuál interacción presente la menor diferencia de energía.

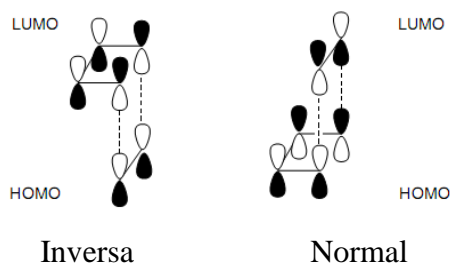


Figura 6

Los sustituyentes presentes en el dieno y en el dienófilo, afectan tanto a los niveles de energía de los orbitales frontera (HOMO y LUMO), como a los coeficientes (que reflejan el tamaño) de los orbitales. En cuanto a la energía de los orbitales, se sabe que los sustituyentes electro-atractores (EA) disminuyen la energía tanto del HOMO como del LUMO, mientras que los electro-dadores (ED) aumentan ambas. Así se puede establecer que sustituyentes ED en el dieno y EA en el dienófilo, aceleran las reacciones D-A normales y disminuyen la velocidad en las inversas. Por otro lado, sustituyentes EA en el dieno y ED en el dienófilo aumentan la velocidad de las D-A inversas y disminuirán la de las normales. En cuanto a la regioselectividad, cuando tenemos un dieno y un dienófilo asimétricos, se pueden formar dos posibles aductos regioisoméricos. El valor de los coeficientes de los átomos que formarán los nuevos enlaces, se ve afectado por los sustituyentes que posean. Cuanto mayor sea el valor de estos coeficientes en los átomos que se enlazan, mayor será el recubrimiento orbital entre ellos. Así, a mayor diferencia entre los coeficientes en los átomos enlazantes de la misma molécula, mayor será la regioselectividad. La figura 7 resume los regioisomeros mayoritarios, esperados de acuerdo al efecto de los sustituyentes presentes en las moléculas.

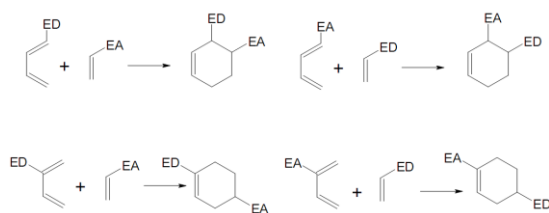


Figura 7

1.3 Objetivos de la memoria

En investigaciones anteriores llevadas a cabo en nuestro grupo, se sintetizaron una serie de hidroquinonas²⁸ y quinonas tricíclicas²⁹, las cuales fueron probadas como agentes antitumorales y como antifúngicos, respectivamente.

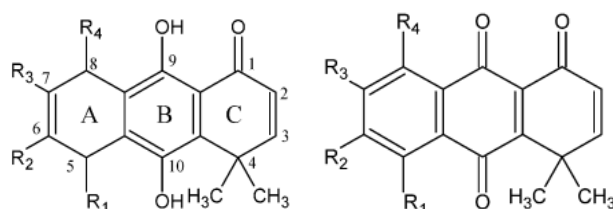


Figura 8

Las hidroquinonas mostraron ser más efectivas que la quinonas como agentes antitumorales, mientras que estas últimas mostraron ser más efectivas como agentes antifúngicos. De las hidroquinonas estudiadas como agentes antitumorales, la más activa resultó ser la que no presenta sustituyentes en el anillo A. Esto se atribuyó a que el impedimento estérico ejercido por los sustituyentes era un factor más influyente que el aumento de la lipofilia en la actividad antitumoral.

Las hidroquinonas mostradas en la figura 9 fueron estudiadas en profundidad respecto de su capacidad antitumoral en un trabajo previo³⁰. Se estudió el efecto de estos compuestos sobre la proliferación de células tumorales humanas U937 y K562, encontrándose que disminuían la viabilidad de las células tumorales en forma dosis-dependiente, siendo selectivos para células tumorales y no para células normales. La hidroquinona tricíclica fue más activa que la bicíclica en ambas líneas celulares. También se estudió el efecto de estos compuestos en la respuesta inflamatoria, que ha sido asociada a procesos carcinogénicos. Para ello se estudió su efecto sobre la enzima COX-2, encontrándose que la hidroquinona 1 provoca una disminución de la inducción

²⁸ Araya-Maturana, R.; Cardona, W.; Cassels, B.K.; Delgado-Castro, T.; Soto-Delgado, J.; Pessoa-Mahana, H.; Weiss-López, B.; Pavani, M.; Ferreira, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4664.

²⁹ Mendoza, L.; Araya-Maturana, R.; Cardona, W.; Delgado-Castro, T.; García, C.; Lagos, C.; Cotoras, M. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 10080-10084.

³⁰ Simon, J. Tesis de Bioquímico 2006, Fac. de Cs. Químicas y Farm., Universidad de Chile

y expresión de la enzima a una concentración de 10 uM. También, mediante citometría de flujo se midió el efecto de ambas hidroquinonas sobre el potencial de membrana mitocondrial y sobre la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno). Los resultados mostraron una disminución del potencial de membrana por acción de ambos compuestos, en particular por parte de la hidroquinona tricíclica y una baja generación de ROS por parte ambos compuestos.

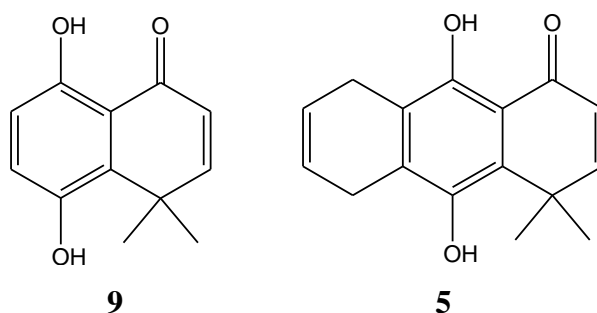


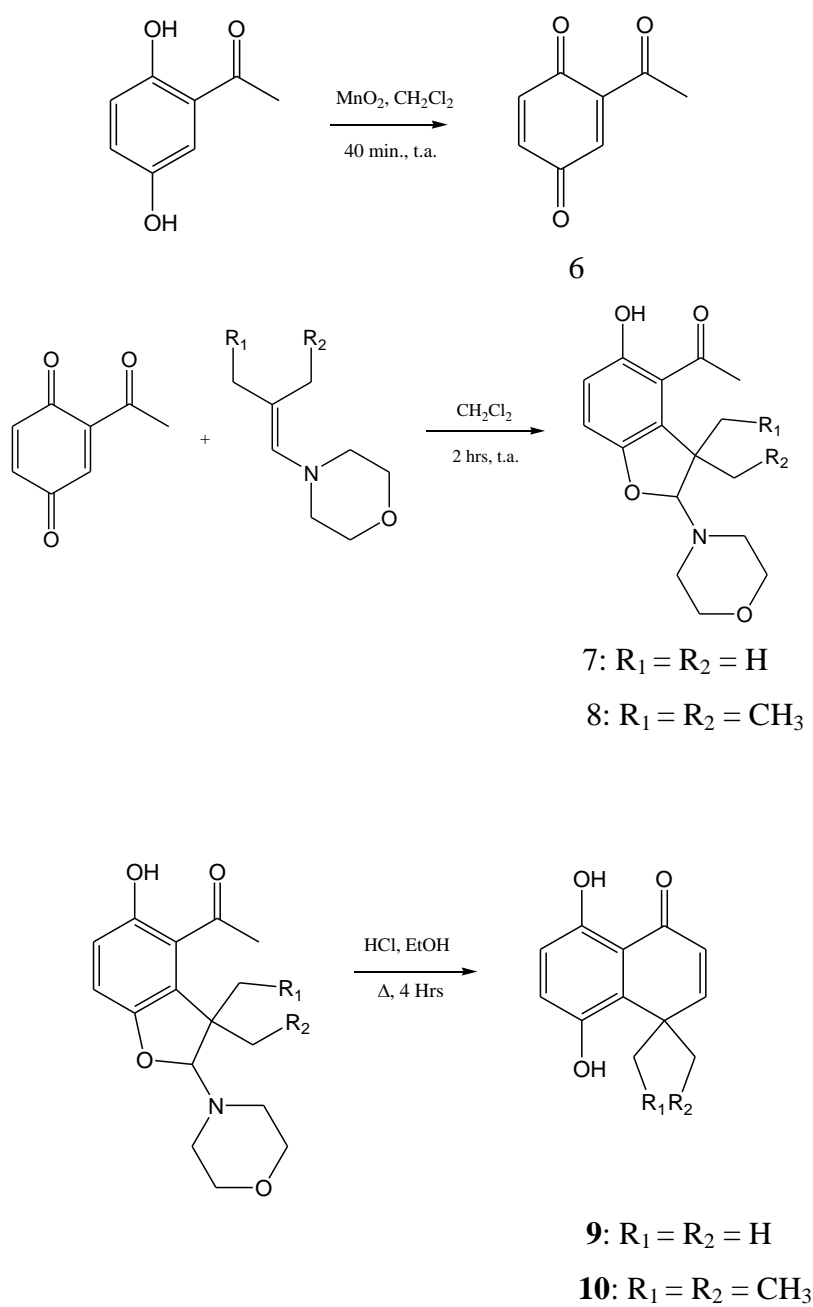
Figura 9

En base a los antecedentes anteriores, nos propusimos obtener una serie de hidroquinonas tricíclicas análogas a la hidroquinona **5** (**Fig. 9**), las cuales tuvieran distintas variaciones tanto en los dobles enlaces de los anillos A y C, así como en los sustituyentes en el anillo A

2. Resultados y Discusión

2.1 Síntesis de las hidroquinonas bicíclicas

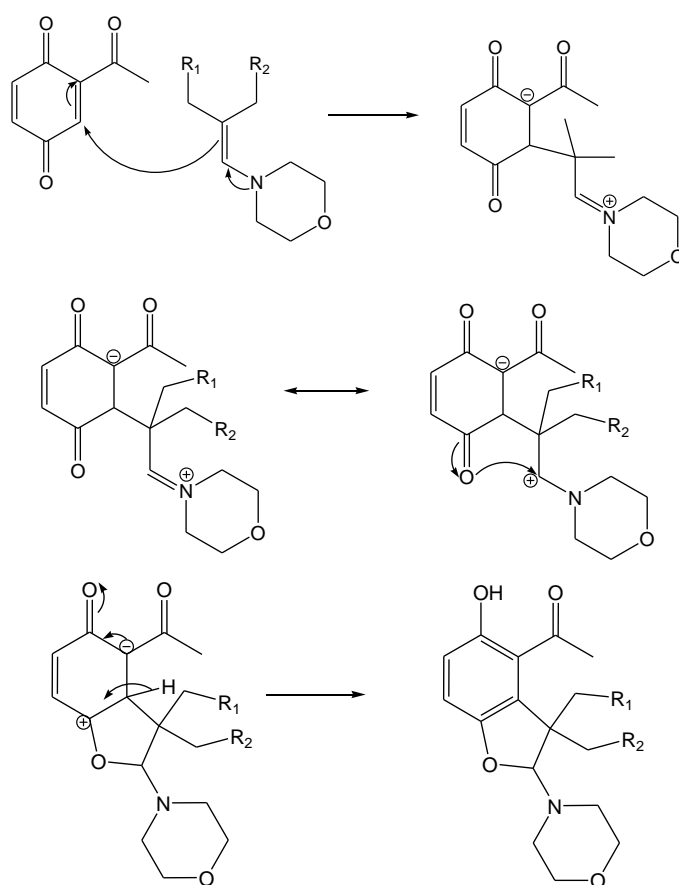
La ruta sintética a partir de 2,5-dihidroxiacetofenona se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 2

En el primer paso tenemos una reacción de oxidación, donde el producto es inestable al ambiente y debe ser usado inmediatamente luego de obtenerse.

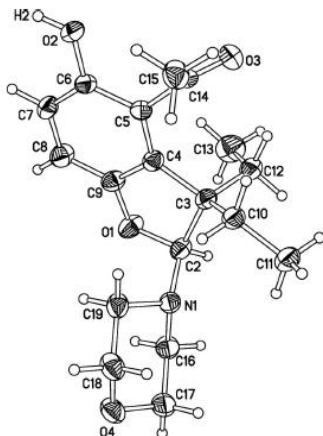
El segundo paso corresponde a un ataque nucleofílico de la enamina sobre la posición electrofílica más activada de la quinona, generando un intermediario switeriónico estabilizado por resonancia. El carbocatión es atacado por el grupo carbonilo de la quinona para formar un heterociclo. La salida de un protón vecino al carbocatión, permite la aromatización del anillo.



Esquema 3

El benzofurano con $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ fue recrystalizado disolviéndolo en diclorometano y agregando gota a gota hexano hasta ver la aparición de los primeros cristales. Los que

fueron estudiados por difracción de rayos X, obteniéndose su estructura en estado sólido³¹



8

Figura 10

Este tipo de benzofuranos, tanto con sustituyentes metilos como con etilos han resultado inactivos como inhibidores de la respiración celular, a pesar de cumplir con el requisito estructural de poseer un grupo carbonilo en posición orto respecto al hidroxilo fenolico³². Esta inactividad de las especies benzofuranonicas se atribuyó a la falta de planaridad que presenta el carbonilo con respecto al hidroxilo.

A partir de los benzofuranos, se obtuvieron las correspondientes hidroquinonas bicíclicas. El mecanismo del reordenamiento de los benzofuranos en medio ácido procede a través de equilibrios paralelos que llevan al producto final.³³ En primer lugar se produce la protonación del grupo N,O-acetal, la cual puede ser sobre el oxígeno o sobre el nitrógeno. Luego se continúa con los pasos necesarios para completar la apertura del acetal y formar un carbocatión el cual es atacado por el grupo acilo en su forma enólica. Finalmente una deshidratación lleva a la hidroquinona bicíclica correspondiente.

³¹ Vega, A., Ramírez-Rodríguez, O., Martínez-Cifuentes, M., Ibañez, A., Araya-Maturana, R. *Acta Cryst.* 2008, E64, o2329.

³² Araya-Maturana R, Delgado-Castro T, Garate M, Ferreira, J., Pavani, M., Pessoa-Mahana, H., Cassels, B.K. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3057.

³³ Castro, C.G., Santos, J.G., Valcarcel, J.C., Valderrama, J.A. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3026.

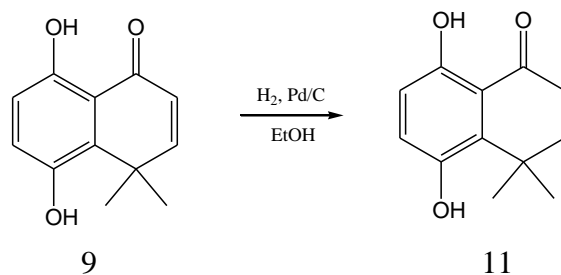
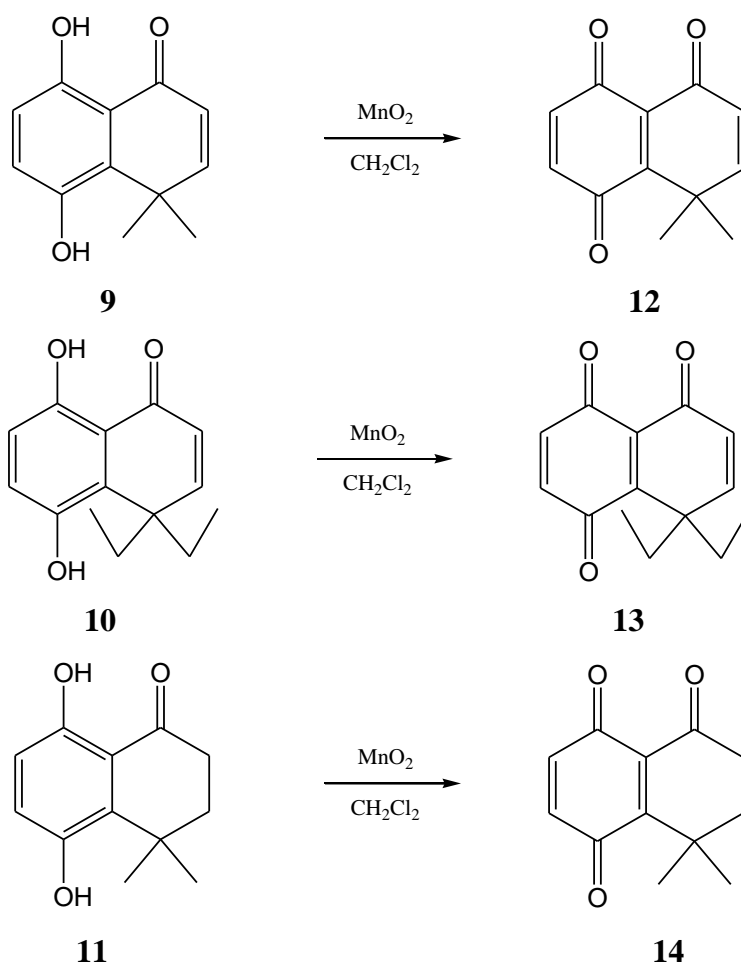


Figura 11

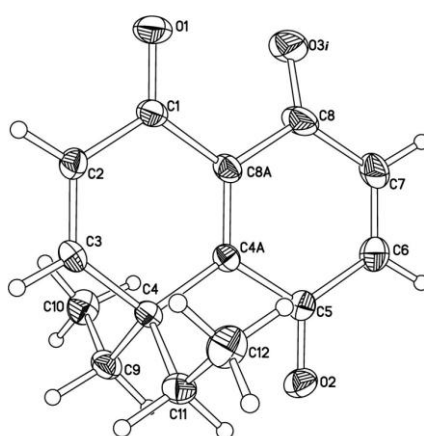
Esta hidroquinona bicíclica saturada sirvió también como sustrato para obtener hidroquinonas tricíclicas.

Luego se procedió a oxidar las hidroquinonas para obtener las quinonas que se utilizaron en las reacciones DA.



Esquema 5

La estructura de la quinona 13 fue obtenida por difracción de rayos X (**Fig. 12**)³⁴. El resultado de la difracción muestra que la molécula es casi plana con una pequeña distorsión máxima de 0,044 Å. Cada grupo etilo se posiciona perpendicular al plano molecular. Por otro lado, el espectro de ¹H-RMN de esta molécula muestra señales equivalentes para los grupos etilos, lo cual se explica por la simetría que presenta esta molécula. Además su espectro muestra un único triplete para ambos metilos, pero dos sextupletes para los protones metilénicos de las cadenas de etilos, con constantes de acoplamiento de 7,3 Hz y 15,4 Hz que corresponden a acoplamientos vecinales y geminales respectivamente. La no equivalencia de los metilenos en esta molécula, que es aquiral, indica que existe restricción rotacional de las cadenas de etilos.



13

Figura 12

³⁴ A. Vega, O. Ramírez-Rodríguez, M. Martínez-Cifuentes, A. Ibáñez and R. Araya-Maturana, Acta Cryst. 2009. E65, o345.

2.2 Reacciones Diels-Alder y Obtención de Hidroquinonas Tricíclicas

Las quinonas **12**, **13** y **14** se utilizaron como dienófilos en reacciones Diels-Alder con diferentes dienos.

2.2.1 Diels-Alder de la quinona **12** con butadieno

En este caso tenemos la reacción entre un dieno simétrico con un dienófilo asimétrico. La quinona presenta tres posibles sitios de reacción como dienófilo. El doble enlace que se encuentra en el anillo no quinónico, presenta un solo sustituyente aceptor de electrones (grupo carbonilo). Como sabemos, los sustituyentes atractores de electrones disminuyen la energía del LUMO, favoreciendo la reacción Diels-Alder directa (HOMO dieno/LUMO dienófilo). El doble enlace que comparten los dos anillos, presenta tres sustituyentes atractores de electrones. Mientras que el doble enlace externo del anillo quinónico, tiene dos sustituyentes electroattractores (carbonilos quinónicos).

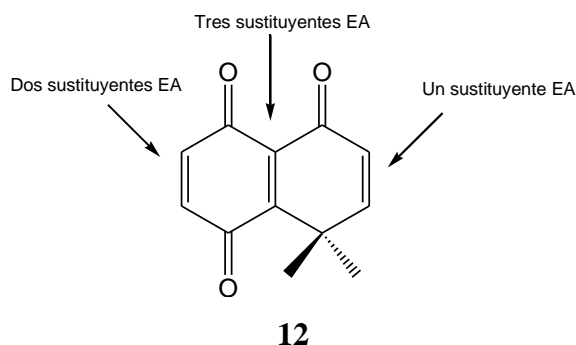


Figura 13

De lo anterior se puede inferir que la reacción debiese ocurrir sobre el doble enlace central, ya que se encuentra cinéticamente favorecida por el efecto de los sustituyentes. Sin embargo la reacción ocurre en un 100% sobre el otro doble enlace quinónico. Lo anterior se puede explicar en términos del impedimento estérico que presenta el doble enlace central frente a la aproximación del dieno y la torción angular que tendría el producto.

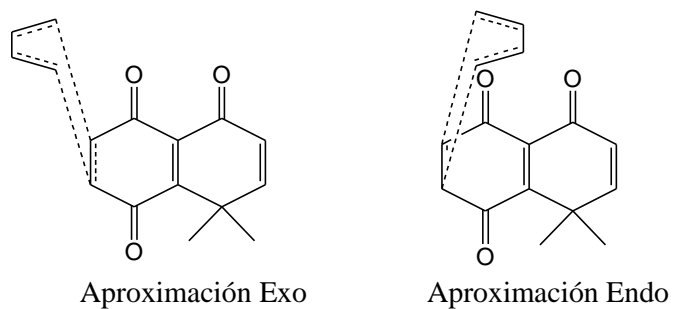


Figura 14

Debido a la simetría del dieno, no hay regioisómeros. Mientras que la aproximación suprafacial de las moléculas presenta dos posibles enantiómeros, uno de la aproximación endo y otro de la exo (**Fig. 15**).

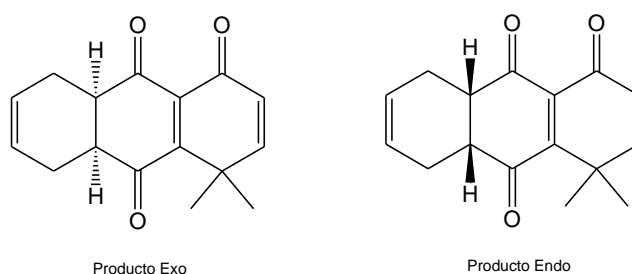


Figura 15

El medio ácido o básico permite que se establezca un equilibrio ceto-enólico, el cual se ve favorecido enormemente hacia el enol debido a la estabilidad energética que conlleva la formación del anillo aromático y la formación del enlace de hidrógeno intramolecular

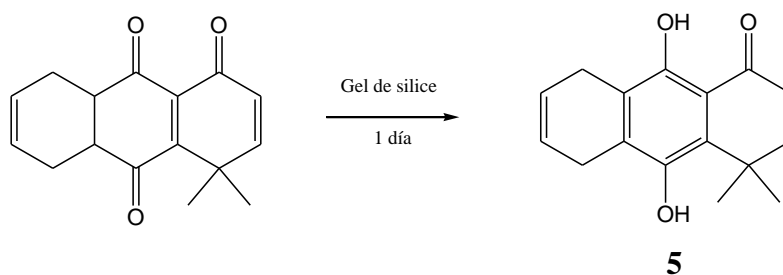
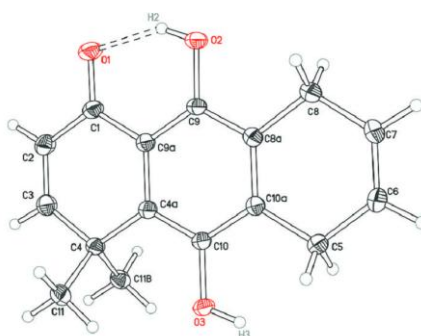


Figura 16

De esta forma se obtuvo la hidroquinona correspondiente, usando gel de sílice como catalizador. Debido a que este compuesto es cabeza de serie de estudios antitumorales²⁷ se estudió estructuralmente utilizando difracción de rayos x³⁵.

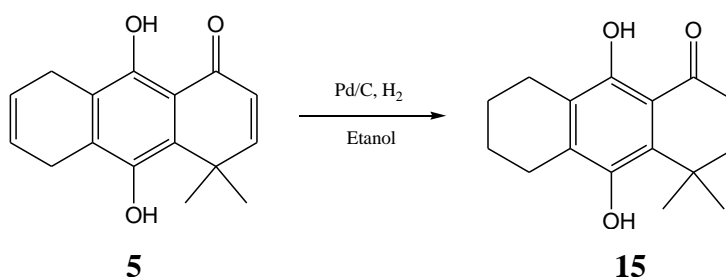


5

Figura 17

El resultado muestra que los anillos de la molécula son coplanares, gracias al anillo aromático central y a la posición de los dobles enlaces en los C2-C3 y C6-C7. Además se observa la presencia del enlace de hidrógeno intramolecular, que se mantiene aún en solución como lo muestra el gran desplazamiento a campo bajo de la señal del protón hidroxílico H2 en el espectro de RMN. Tanto el enlace de hidrógeno intramolecular como la planaridad de la molécula se han asociado a su actividad antitumoral.

La hidrogenación de esta hidroquinona permite la obtención de un compuesto análogo a la hidroquinona tricíclica **5**. La eliminación de los dobles enlaces en los anillos laterales genera la pérdida de la coplanaridad, característica que se había señalado como relevante en la actividad antitumoral de este tipo de hidroquinonas.



5

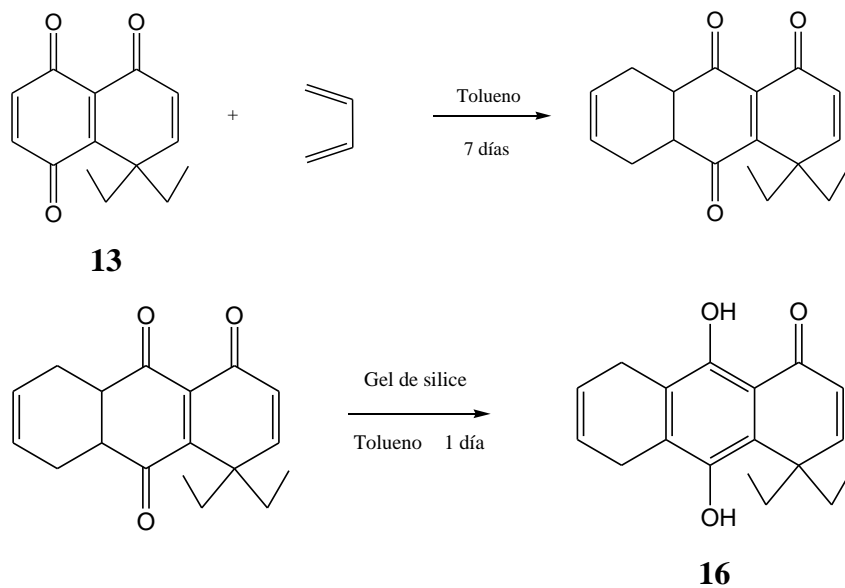
15

Figura 18

³⁵ Ramírez-Rodríguez, O, Martínez-Cifuentes, M., Ibáñez, A., Vega, A., Araya-Maturana, R. Acta Cryst. 2008. E64, o1316.

2.2.2 Diels-Alder de la quinona 5 con butadieno

De manera análoga al caso anterior, la reacción ocurre completamente sobre el doble enlace quinónico menos impedido, generando por enolización del aducto la hidroquinona **16**.

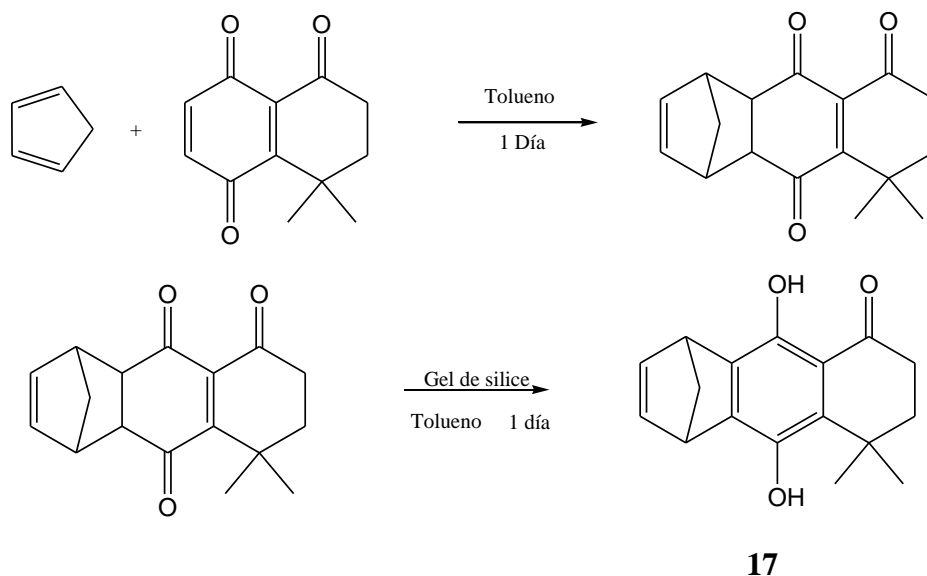


Esquema 6

Se obtuvo este compuesto, análogo a la hidroquinona más activa, para estudiar el efecto que tiene la modificación del anillo C, el cual se había conservado sin cambios en las moléculas de los trabajos previos, sobre la actividad antitumoral.

2.2.3 Diels-Alder de la quinona 6 con ciclopentadieno

El hecho de que el ciclopentadieno presente solamente la conformación cisoide impacta claramente en la cinética de la reacción. Cuando se compara la velocidad que toma la reacción Diels-Alder en los casos anteriores, vemos que la reacción con ciclopentadieno ocurre en solo un día, mientras que las reacciones con butadieno necesitan alrededor de una semana para completarse.

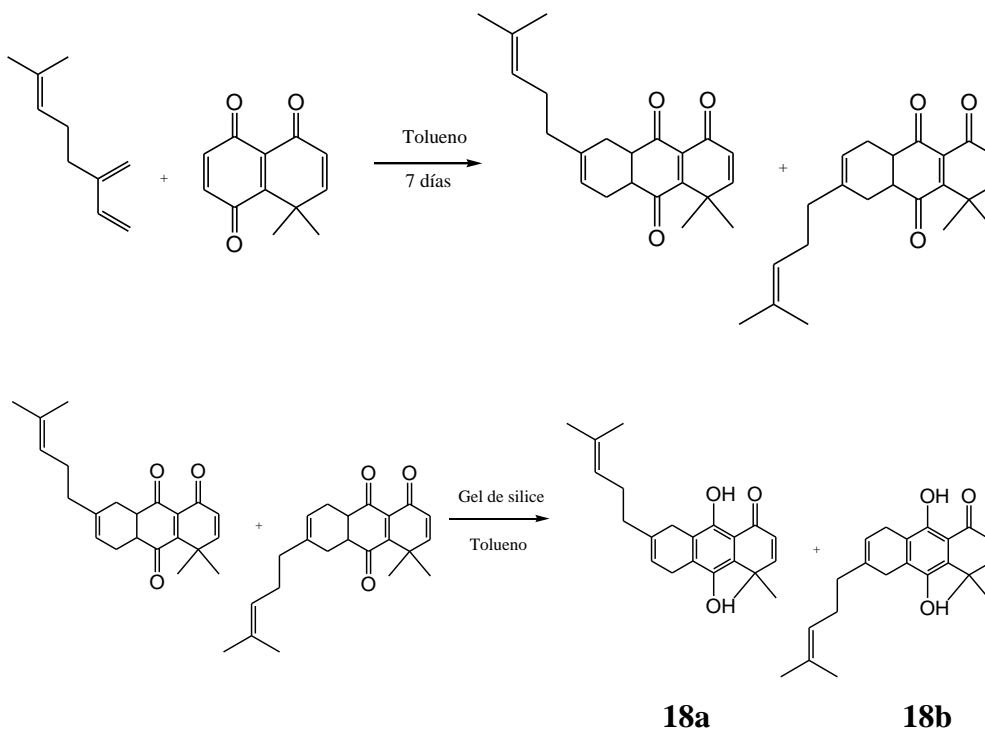


Esquema 7

La hidroquinona **17** presenta un puente en el anillo A. En general trabajos anteriores mostraron una disminución de la actividad con sustituyentes metílicos en el anillo A. El estudio de esta molécula permitió ver si se mantiene esta tendencia que indica que la sustitución de este anillo disminuye la actividad antitumoral.

2.2.4 Diels-Alder de la quinona 4 con mirceno

Se estudió la reacción entre la quinona 4 y mirceno, un dieno de tipo monoterpenico. En este caso tanto el dieno como el dienófilo son asimétricos, por lo que las dos posibles aproximaciones de las moléculas generan regioisómeros.



Esquema 8

Luego de llevar a cabo la reacción y posteriormente aromatizar, se obtuvo el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción. Se determinó la regioselectividad de la reacción, mediante la comparación de las integraciones de las señales de los protones quelados en ambos regioisómeros, que aparecen como singuletes a campo bajo.

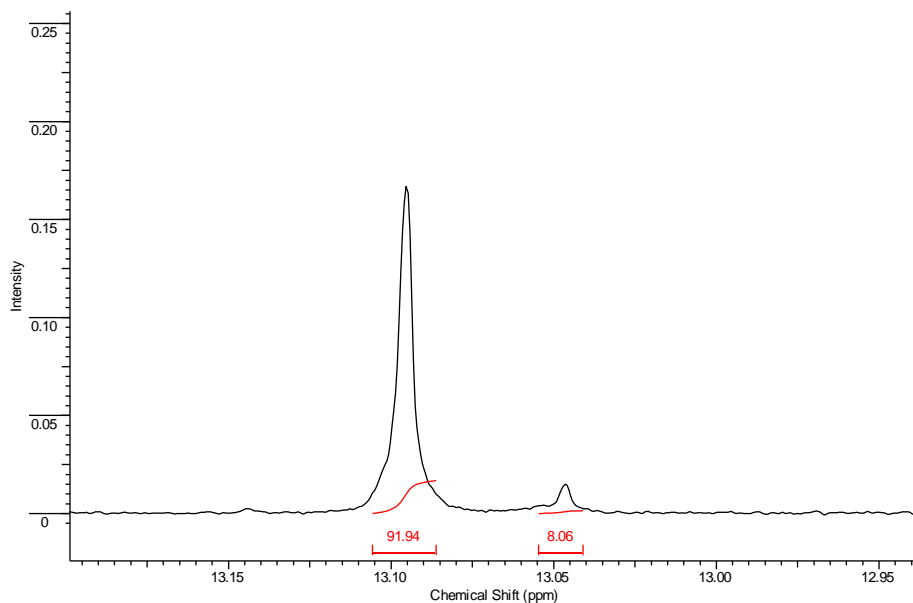


Figura 19

El regioisómero mayoritario se logró purificar solamente mediante recristalización, los intentos de separación de ambos regioisómeros por cromatografía en columna y en capa fina fueron infructuosos. La regioquímica del producto purificado se logró asignar a través de experimentos de resonancia magnética bidimensional heteronuclear. (HMBC y HSQC).

El punto de entrada en el análisis de los espectros lo constituyó precisamente la señal del hidroxilo quelado a bajo campo. A partir de esta señal y a la del protón hidroxílico no quelado se pudieron asignar las señales de los 6 carbonos aromáticos (figura 20).

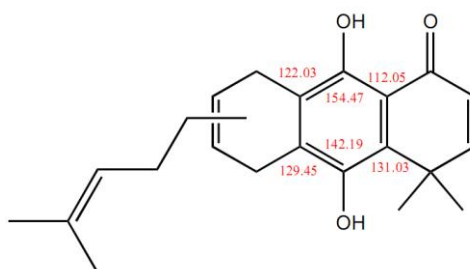


Figura 20

El espectro HMBC muestra que es el carbono en 129.45 ppm el que acopla con la señal del protón olefínico del anillo. Así se pudo establecer que la estructura del regioisómero mayoritario es la que se muestra en la figura 21.

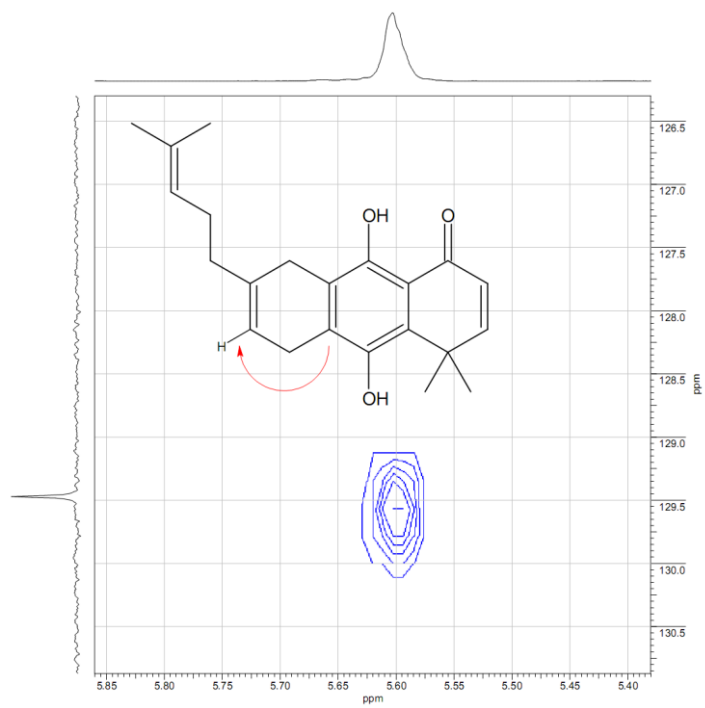


Figura 21

2.3 Oxidación de Hidroquinonas Tricíclicas

Para obtener quinonas tricíclicas aromáticas se oxidaron algunas de las hidroquinonas tricíclicas obtenidas.

Para lograr la oxidación de las hidroquinonas tricíclicas 1 y 5 se utilizó MnO_2 . Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina hasta observar la desaparición total del producto de partida.

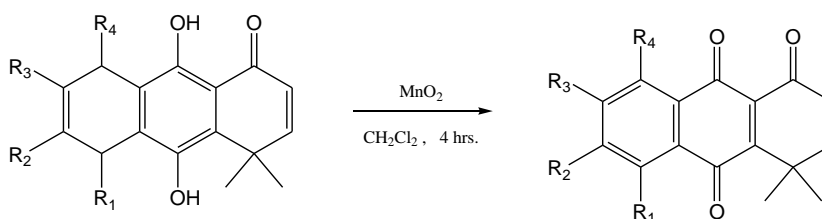


Figura 22

Compuesto	19	20
R1	H	H
R2	H	H
R3	H	$C_6H_{11}^a$
R4	H	H

^a: C_6H_{11} = 4-metilpent-3-en-1-il

También se oxidó la hidroquinona tricíclica con oxido de plata (II), durante un tiempo corto para obtener la quinona no aromatizada.

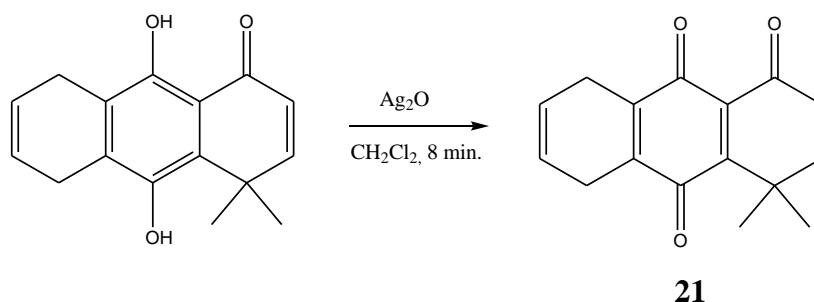
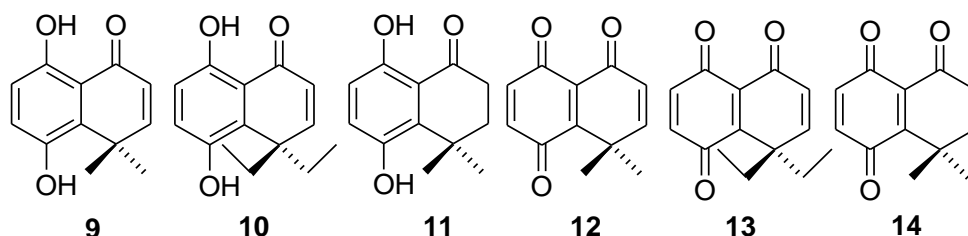


Figura 23

2.4 Actividad Biológica de los compuestos sintetizados³⁶

Los compuestos sintetizados en esta memoria, se probaron como inhibidores del consumo de oxígeno en las líneas celulares de carcinoma mamario de ratón **TA3** y su variante multi-resistente a drogas **TA3-MTX-R**, así como también algunas de ellas se probaron como inhibidores del crecimiento celular de la línea **TA3**.

En el esquema **9** se presentan los resultados de la actividad inhibitoria de las hidroquinonas **9** y **11** (reportadas en trabajos anteriores³¹), la hidroquinona **10** y sus respectivas quinonas **12** a **14**. Se observa que las quinonas son más activas que sus correspondientes hidroquinonas para ambas líneas celulares.

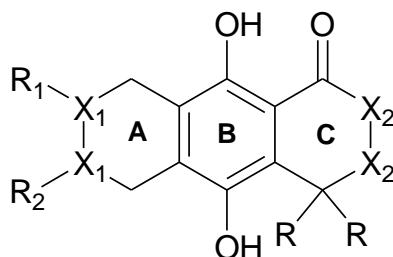


Compuesto	IC ₅₀ TA3(mM)	IC ₅₀ TA3-MTX-R(mM)
9	1.29 ± 0.014	1.27 ± 0.07
10	0.43 ± 0.04	0.20 ± 0.02
11	1.50 ± 0.07	1.12 ± 0.02
12	0.059 ± 0.002	0.064 ± 0.002
13	0.12 ± 0.031	0.51 ± 0.042
14	0.089 ± 0.025	0.091 ± 0.020

Esquema 9

En el esquema **10** se presentan los resultados de la actividad inhibitoria de la ya reportadas anteriormente²⁷, hidroquinona **5** junto con las nuevas hidroquinonas **15**, **16**, **17** y **18a**. En general se observa que tanto la sustitución en el anillo A como en el C provocan la disminución de la actividad con respecto a la hidroquinona no sustituida **5**. Lo mismo ocurre con la saturación de los dobles enlaces, que provocan una disminución de la actividad con respecto a la molécula insaturada.

³⁶ Estos estudios fueron realizados por el profesor Jorge Ferreira de la facultad de medicina de la Universidad de Chile.



hidroquinona	R	R ₁	R ₂	X ₁	X ₂	IC ₅₀ TA3(mM)	IC ₅₀ TA3-MTRX(mM)
5	Me	H	H	CH=	CH=	0.08±0.01	0.07±0.01
15	Me	H	H	CH-	CH-	0.31±0.06	0.50±0.17
16	Et	H	H	C=	CH=	0.15±0.071	0.11±0.06
17	Me	-CH ₂ -		C=	CH ₂ -	0.66±0.023	1.00±0.14
18a	Me	C ₆ H ₁₁ ^a	H	C=	CH=	0.33±0.02	0.58±0.04

^a C₆H₁₁ = 4-metilpent-3-en-1-il

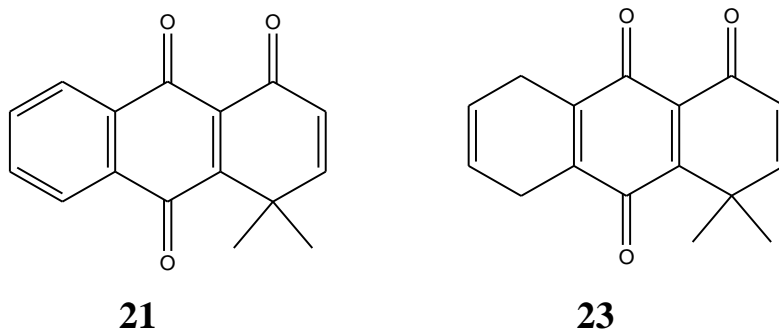
Esquema 10

En el esquema **11** se muestra el efecto de los compuestos **9**, **10**, **12** y **13** sobre el crecimiento celular de la línea **TA3**, las mediciones se realizaron por 24 a 72 hrs, encontrándose su mayor actividad a las 48 hrs. Se encontró que la quinonas **12** y **13** fueron más activas que sus correspondientes hidroquinonas **9** y **10**. Los valores de IC₅₀ en cultivo celular, para las hidroquinonas, son alrededor de un orden de magnitud menor que los valores de IC₅₀ correspondientes a consumo de oxígeno. En el caso de las quinonas, la diferencia es menos pronunciada. Esto es coherente con resultados encontrados en trabajos previos³¹.

Compuesto	IC ₅₀ TA3(μM) 48 hrs.
9	92.2±1.0
10	24,3±1.0
12	13.0±1.2
13	16.2±1.4

Esquema 11

En el esquema **11** se muestran las actividades como inhibidores del consumo de oxígeno de la quinonas **21** y **23**. La quinona no aromatzada muestra, en ambos casos, una mayor actividad que la aromatzada.



Quinona	IC ₅₀ TA3(mM)	IC ₅₀ TA3-MTRX(mM)
19	0.30±0.03	0.28±0.03
21	0.21±0.02	0.16±0.02

Esquema 12

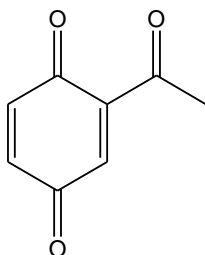
3. Conclusiones

- Se sintetizaron y describieron una serie de hidroquinonas y quinonas tricíclicas.
- Se estudió la regioselectividad de la reacción Diels-Alder entre el mirceno y la quinona bicíclica 12. Se encontró que la reacción es altamente regioselectiva (proporción de regioisómero 91,9: 8,1).
- Mediante técnicas de RMN bidimensionales, se pudo determinar cuál era la estructura del regioisómero mayoritario y minoritario.
- Los resultados preliminares de actividad biológica de las hidroquinonas y quinonas tricíclicas, muestran que ambos tipos de moléculas son activas como antitumorales.

4. Parte Experimental

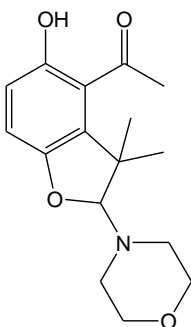
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H fueron realizados a 300 MHz en un espectrómetro Bruker AVANCE DRX 300, usando CDCl_3 o DMSO-d_6 como solvente. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS) usado como estándar interno, para ^1H -RMN. Los puntos de fusión no corregidos fueron determinados en una placa Kofler. Los espectros infrarrojos fueron tomados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker IFS 55 a partir de un disco de KBr y están reportados en cm^{-1} . Los espectros de masa de alta resolución fueron realizados en un espectrómetro Termo-Finnigan MAT900XP de alta resolución de doble enfoque. Todos los solventes usados fueron tratados de acuerdo con los procedimientos estándares.

▪ **2-acetil-1,4-benzoquinona**³² (6)



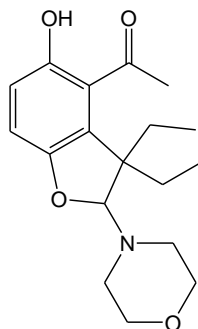
En un matraz de 100 mL se disolvieron 580 mg (3,81 mmol) de 2,5-dihidroxiacetofenona en 50 ml de diclorometano y se agregaron 6,0g (69 mmol) de dióxido de manganeso (IV). La mezcla se mantiene con agitación magnética, a temperatura ambiente, durante una hora y media .La solución resultante se filtró sobre celita y luego se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose 560 mg (3,73 mmol, 98%) de 2-Acetil-1,4-benzoquinona.

▪ **4-acetil-3,3-dimetil-5-hidroxi-2-(4'-morfolinil)-2,3-dihidrobenzofurano**³² (7)



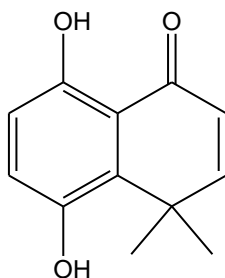
En un matraz de 100 mL se disolvieron 300 miligramos (2,0 mmol) de 2-acetil-1,4-benzoquinona en 40mL de diclorometano. La solución se agregó gota a gota y con agitación sobre una solución de 280 miligramos (1,91mmol) de *N*-(2-metil-1-propenil)morfolina en 40mL de diclorometano, en un baño de agua-hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Posteriormente se evapora el solvente a presión reducida obteniéndose 505 miligramos (1,73mmol, 90%) de producto, que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

▪ **4-acetil-3,3-dietil-5-hidroxi-2-(4'-morfolinil)-2,3-dihidrobenzofurano³⁰ (8)**



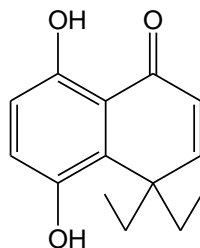
Siguiendo el mismo procedimiento anterior, 1,42 g (9,47 mmoles) de la quinona 1 y 1,6 g (9,47 mmoles) de N-(2-etil-1-butenil)morfolina se pusieron a reaccionar. Se obtuvieron 2,67 g (8,34 mmoles, 88%) del producto 3.

▪ **5,8-dihidroxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona³² (9)**



En un matraz de 100 mL se disolvieron 505 mg (1,73 mmol) de 4-acetil-3,3-dimetil-5-hidroxi-2-(4'-morfolinil)-2,3-dihidrobenzofurano en 10 mL de etanol, se agregaron 3,5 mL de HCl concentrado, y se calentó a ebullición durante 2 hrs. Luego la solución se vertió sobre un vaso de precipitado de 1L con 200 g de hielo en 200 mL de agua. El precipitado amarillo obtenido se filtra al vacío, se lava con agua y seca en la estufa durante un día, obteniéndose 330 mg (1,62 mmol; 94%) del producto.

▪ **5,8-dihidroxi-4,4-dietil-1(4H)-naftalenona (10)**



Esta hidroquinona se obtuvo de manera análoga a la hidroquinona 3. A partir de 500 mg de compuesto **3** (1,56 mmoles) se obtuvieron 306 mg de la hidroquinona **5** (1,32 mmoles, 85%).

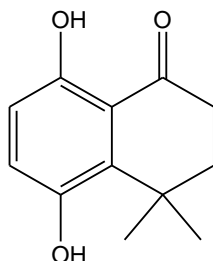
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H, 2 CH_3); 1,58 (dq, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 2H); 2,79 (dq, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 6,49 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 12,80 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 9.38, 30.49, 48.76, 115.98, 117.90, 123.81, 131.34, 145.06, 157.08, 159.86, 191.88.

EMAR: M^+ experimental 232.10995; $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ M^+ teórico 232.10631.

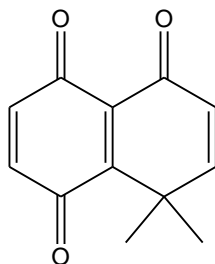
Punto de Fusión: 187,2 - 189 °C

▪ **2,3-Dihidro-4,4-dimetil-5,8-dihidroxi-1(4H)-naftalenona³¹ (11)**



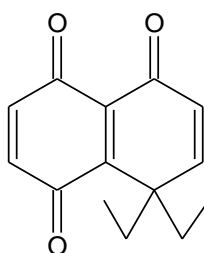
Se puso en un autoclave una suspensión de 742 mg (3,63 mmol) de 5,8-dihidroxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona en 60 mL de etanol y 163 mg de Pd soportado sobre carbón. La mezcla se agitó durante 2 horas con una presión de H_2 de 20 Bar. Luego se filtró al vacío sobre celite y se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose 740 mg (3,59 mmol, 99%) de producto.

▪ **8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona³¹ (12)**



En un matraz de 100 mL se pusieron 100 mg (0,49mmol) de 5,8-dihidroxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona y 3,84 g (44,16 mmol) de MnO₂ en 50 mL de diclorometano. La suspensión se agitó por dos horas y luego se filtró sobre celite. Para finalizar se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose 90 mg (0,45 mmol; 92%) de producto.

▪ **8,8-diethilnaftalen-1,4,5(8H)-trione (13)**



Este compuesto se obtuvo de manera análoga a la quinona **6**, pero agitando por 12 horas. A partir de 100 mg de la hidroquinona **4** (0,43 mmoles) se obtuvieron 87 mg (0,38 mmoles, 90%) de la quinona **8**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.62 (6H, t, *J* = 7.5 Hz, 2X CH₃); 1.70 (2H, dq, *J*₁ = 7.5Hz, *J*₂ = 13.8 Hz, 2X CHH); 2.52 (2H, dq, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 13.8 Hz, 2X CHH); 6.53 (1H, d, *J* = 10.2 Hz).

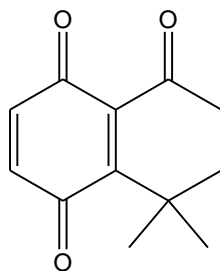
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 8.42, 31.41, 48.13, 130.77, 132.79, 135.57, 152.59, 154.51, 182.46, 183.13, 186.76.

IR(KBr): 1208.51, 1688.70, 2971.12

EMAR: M⁺ experimental 230.09430; C₁₇H₁₈O₃ M⁺ teórico 230.09370.

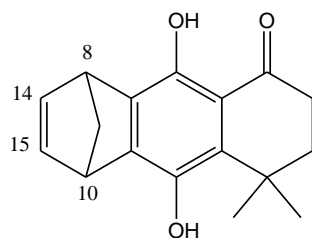
Punto de Fusión: 95-96 °C

▪ **8,8-Dimetil-7,8-Dihidronaftalen-1,4,5(6H)-triona³¹ (14)**



En un matraz de 100 mL se disolvieron 100 mg de 2,3-Dihidro-4,4-dimetil-5,8-dihidroxi-1(4H)-naftalenona (0,48 mmol) en 50 mL de diclorometano. Se agregaron 3,84 g de MnO₂ (44,2 mmol) y se agitó fuertemente la mezcla durante dos horas. Luego se filtró a través de celite, obteniéndose 95,2 mg (0,46 mmol; 96%) de producto.

▪ **9,10-dihidroxi-8,8-dimetil-4,6,7,8-tetrahidro-1,4-metanoantracen-5(1H)-ona (17)**



En un matraz de 100 mL se disolvieron 95 mg (0,46mmol) de 8,8-Dimetil-7,8-Dihidronaftalen-1,4,5(6H)-triona en 50 mL de etanol y se agregaron 30,8 mg (0,47 mmol) de ciclopentadieno. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina, y luego de un día se obtiene el aducto de la reacción Diels-Alder. Luego se agregó sílice y se dejó agitando por un día. Finalmente se filtró la solución, se evaporó el solvente a presión reducida y el producto es purificado en una columna cromatográfica flash (Hexano-Acetato de etilo 60:10) obteniéndose 85 mg (0,31mmol; 67%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.86-1.93 (m, 2H, COCH₂CH₂), 2.16-2.30 (m, 2H, CHCH₂CH), 2.59-2.66 (m, 2H, COCH₂CH₂), 4.00 (m, 1H, CH-CH₂-CH), 4.25 (m, 1H, CH-CH₂-CH), 4.40 (s, 1H, OH), 6.71-6.75 (dd, 1H, J₁ = 3.18 Hz, J₂ = 5.25 Hz, CH=CH), 6.88-6.92 (dd, 1H, J₁ = 3.18 Hz, J₂ = 5.25 Hz, CH=CH), 12.43 (s, 1H, OH...O=C)

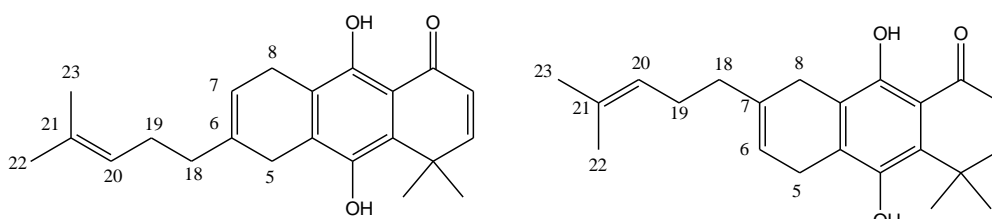
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 27.08, 27.18, 34.54, 35.14, 38.73, 46.43, 47.24, 69.53, 77.21, 114.99, 135.96, 140.60, 140.97, 143.98, 148.87, 151.08, 205.36.

IR (KBr): 1637, 2994, 3378 cm^{-1} .

EMAR: M^+ experimental 270.12499; $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ M^+ teórico 270.12559.

Punto de Fusión: 144.5-155 $^\circ\text{C}$

- **9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-6-(4-metilpent-3-en-1-il)-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona (18a) y 9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-7-(4-metilpent-3-en-1-il)-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona (18b)**



En un matraz de 100 mL se disolvieron 77 mg (0,51 mmol) de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona en 60 mL de tolueno. A la solución se le agregaron 70 mg (0,51 mmol) de mirceno y se siguió la reacción por CCF. Luego de una semana de reacción, se agregó sílice a la solución y se dejó por un día para aromatizar el aducto formado. De esta manera se obtuvo el producto impuro, el cual es purificado por columna (Hexano-Acetato de etilo 7:1) obteniéndose 140 mg de producto (0,41 mmoles, 81%) que es una mezcla de los dos regioisómeros posibles. El espectro de ^1H RMN de la mezcla mostró que la relación de regioisómeros es 92:8. Luego de infructuosos intentos para separar los regioisómeros por CCF, se logro aislar el regioisómero mayoritario mediante recristalización fraccionada en etanol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (**12**) δ 1.59 (s, 2x3H, 15H y 16H), 1.61 (s, 3H, 22H), 1.68 (s, 3H, 23H), 2.12-2.24 (m, 2x2H, 18H y 19H), 3.26 (s, 2x2H, 5H y 8H), 4.41 (s, 1H, OH), 5.12 (m, 1H, 20H), 5.55-5.58(d, 1H, $J = 2$ Hz, 7H), 6.21-6.25 (d, 1H, $J = 10$ Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), 6.78-6.82 (d, 1H, $J = 10$ Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), 13.15 (s, 1H, $\text{OH}\cdots\text{OC}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (**11**) δ 1.61 (s, 3H, 22H), 1.64 (s, 2x3H, 15H y 16H), 1.68 (s, 3H, 23H), 2.12-2.24 (m, 2x2H, 18H y 19H), 3.26 (s, 2x2H, 5H y 8H), 4.55 (s, 1H, OH), 5.12 (m, 1H, 20H), 5.67-5.73(d, 1H, $J = 2$ Hz, 6H), 6.21-6.25 (d, 1H, $J = 10$ Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), 6.78-6.82 (d, 1H, $J = 10$ Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), 13.13 (s, 1H, $\text{OH}\cdots\text{OC}$).

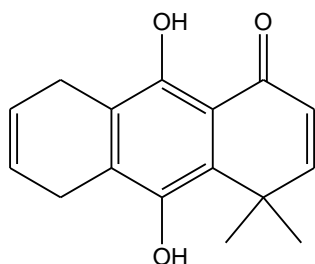
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): (**12**) δ 17.76, 25.18(2 C), 25.53, 26.11, 26.74, 37.16, 37.96, 112.48, 114.78, 122.03, 123.88, 124.07, 129.45, 131.03, 131.85, 135.72, 142.79, 154.47, 160.82, 191.16.

IR (KBr): (**12**) 1657, 2922, 3392 cm^{-1} .

EMAR: M^+ experimental 338.18689; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ M^+ teórico 338.18820.

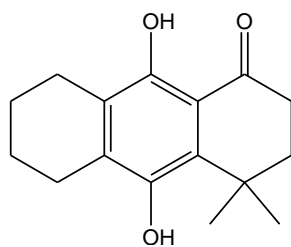
Punto de fusión (**12**): 159 - 161 $^\circ\text{C}$

▪ **9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona²⁷ (5)**



En un matraz se disolvieron 370 mg (2,78 mmoles) del compuesto **9** en 50 ml de tolueno, luego se burbujeó butadieno y la reacción se dejó por una semana. Para aromatizar el aducto se agregó sílice y se dejó por un día. El crudo de reacción se purificó por columna (Hexano:Acetato de etilo 3:1), obteniéndose 319 mg (1,25 mmoles; 45% rendimiento).

▪ **9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidroantracen-1(2H)-ona (14)**



En un autoclave se puso una suspensión de 100 mg (0,39 mmoles) del compuesto **13** y 23 mg de Pd/carbono en 30 ml de etanol. La mezcla se agitó por 4 horas a una presión de H_2 de 20 bar. El crudo de reacción se purificó por columna (Hexano-Acetato de etilo 8:1), obteniéndose 40 mg (0,15 mmoles; 38% rendimiento) de producto puro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (s, 6H, 2 CH_3), 1.70 – 1.78 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.79 – 1.87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.89 – 1.94 (t, 2H, $J_1 = 6.57$ Hz, $J_2 = 13.59$

Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 2.55 – 2.59 (t, 2H, $J_1 = 6.29$ Hz, $J_2 = 12.42$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 2.63 – 2.67 (t, 4H, $J_1 = 6.72$ Hz, $J_2 = 13.45$ Hz, 2 $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.38 (s, 1H, OH), 12.94 (s, 1H, OH \cdots OC).

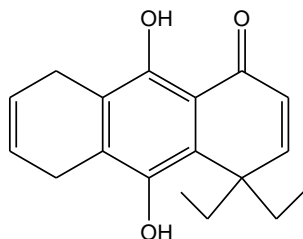
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 21.56, 22.05, 22.50, 24.04, 27.14, 33.88, 35.88, 35.00, 38.68, 113.10, 124.90, 131.49, 134.60, 143.39, 155.48, 205.21.

IR (KBr): 1610, 2927, 3308 cm^{-1} .

EMAR: M^+ experimental 260.14045; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ M^+ teórico 260.14124.

Punto de Fusión: 192-194 $^\circ\text{C}$

▪ **4,4-dietil-9,10-dihidroxi-5,8-dihidroantracen-1(4H)-ona (16)**



En un matraz se disolvieron 157 mg (0.68 mmoles) del compuesto **8** en 50 ml de tolueno, luego se burbujeó butadieno y la reacción se dejó por una semana. Para aromatizar el aducto se agregó sílice y se dejó por un día. El crudo de reacción se purificó por columna (Hex:Acet 5:1), obteniéndose 131 mg (0.46 mmoles, 68%) del producto puro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (**10**) δ 0.5 - 0.55 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz); 1.5 – 1.62 (st, 2H, $J_1 = 7.32$ Hz, $J_2 = 14.81$ Hz); 2.69 - 2.81 (st, 2H, $J_1 = 7.50$ Hz, $J_2 = 15.18$ Hz) 3.22 – 3.28 (m, 2H); 3.29 – 3.35 (m, 2H); 4.41 (s, 1H); 5.81 – 5.89 (m, 1H); 5.96 – 6.04 (m, 1H); 6.43 – 6.47 (d, 1H, $J = 10.25$ Hz); 6.59 – 6.62 (d, 1H, $J = 10.24$ Hz); 13.18 (s, 1H)

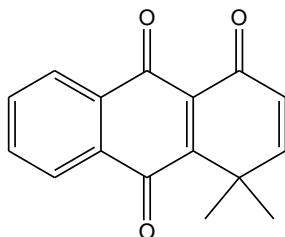
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): (**9**) δ 9.45, 14.09, 22.62, 23.67, 24.57, 30.74, 31.56, 48.52, 115.02, 120.87, 124.74, 127.74, 128.47, 128.97, 142.59, 154.69, 159.45, 191.88.

IR (KBr): 1585, 2969, 3375 cm^{-1} .

EMAR: M^+ experimental 284.1418; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ M^+ teórico 284.1412.

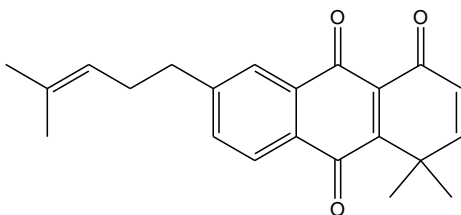
Punto de Fusión: 173-175 $^\circ\text{C}$

- **4,4-dimetil-4H-antracen-1,9,10-triona²⁸ (21)**



En un matraz se disolvieron 313 mg (1,23 mmoles) de la hidroquinona **13** en 50 ml diclorometano, se agregaron 1,07 g de MnO₂ (12,3 mmoles) y la mezcla se dejó agitando toda una noche. Luego se filtro a través de celita, y se purifico el crudo de reacción por CC (Hex:Acet 2:1), obteniéndose 278 mg (1,1 mmoles, 89%) del compuesto puro.

- **4,4-dimetil-7-(4-metil-3-pentenil)-4H-antracen-1,9,10-triona (22)**



En un matraz de 50 ml se pusieron 120 mg (0.37 mmoles) de la hidroquinona **12** y 87 mg (5,15 mmoles) de MnO₂ en diclorometano. La mezcla se agitó durante toda una noche. Luego se filtró a través de celita. El crudo de reacción se purifico por CC (diclorometano:hexano 1:1), obteniéndose 44 mg (0.14 mmoles, 38%) del producto puro, aceite color rojo.

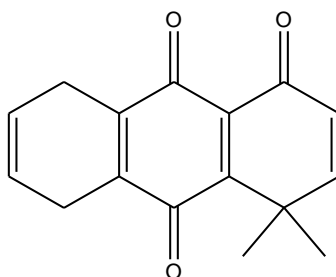
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (**17**) δ 1.52 (s, 3H, =C(CH₃)₂), 1.61 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1,65 (s, 3H, , =C(CH₃)₂), 2.28-2.36 (q, 2H, *J*₁ = 7.45 Hz, *J*₂ = 7.45 Hz, CH₂-CH=C(CH₃)₂), 2,73-2,78 (t, 2H, *J*₁ = 7.46 Hz, CH₂-CH₂=CH), 5.07-5.12 (t, 1H, *J*₁ = 7.16 Hz, CH=C(CH₃)₂), 6.34-6.38 (d, 1H, *J* = 10.09 Hz, CH=CH-C=O), 6.77-6.80 (d, 1H, *J* = 10.09 Hz, CH=CH-C=O), 7.51-7.54 (dd, 1H, *J*₁ = 1,61 Hz, *J*₂ = 7.89 Hz, Ar-H), 7.858-7.862 (d, 1H, *J*₁ = 1.17 Hz, Ar-H), 7.94-7.97 (d, 1H, *J*₁ = 8.04 Hz, Ar-H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 17.68; 25.63; 26.36; 29.21; 36.23; 38.89; 122.44; 126.09; 126.53; 127.41; 130.32; 132.01; 133.20; 133.29; 134.05; 150.21; 156.89; 157.74; 183.10; 183.60; 185.22.

EMAR: M^+ experimental 334.1569; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3$ teórico 334.1569.

IR: 732, 1293, 1691 cm^{-1}

▪ **4,4-Dimetil-5,8-dihidro-4H-antracen-1,9,10-triona (23)**



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.52 (s, 6H); 3.07 (q, 4H, $J_1 = 3.1$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz); 5.79 (s, 2H); 6.29 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 23.52; 23.77; 26.25; 38.34; 122.35; 126.32; 139.56; 139.74; 154.71; 157.69; 183.12; 184.12; 184.27; 186.95.

IR (KBr): 646, 840, 1689 cm^{-1} .

EMAR: M^+ experimental 254.0949; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ teórico 254.0943

Punto de Fusión: 85-87°C