



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FISCOQUÍMICA

**“SÍNTESIS DE SALES DE FOSFONIO, DE
ACILHIDROQUINONAS, INHIBIDORAS DE LA
PROLIFERACIÓN CELULAR”**

JACQUELINE CAMILA FUENTES VILLALOBOS

Memoria para optar al título de químico

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

Santiago de Chile, Septiembre 2014

Agradecimientos

A mi mamá, es muy difícil expresarte todo lo que siento por ti en estas pocas palabras, tú sabes que eres todo para mí, sin ti no sería la persona que soy, muchas gracias por enseñarme todo lo que sé, por estar ahí siempre cuando te necesito, por apoyarme sin dudar, sobre todo en lo que yo quería estudiar. Uno de tus sueños era tener una hija profesional y aquí estoy, terminando esta etapa, tus elecciones siempre fueron las correctas y sé que ambas estaremos felices por todos los logros que he tenido a lo largo de los años. Sólo puedo darte las infinitas gracias por ser como eres, uno no elige a los padres pero yo jamás te cambiaría por que pudiste ser padre y madre a la vez. Sé que hemos pasado por cosas difíciles este año, pero siempre estaremos juntas en buenas y malas, saldremos adelante pese a cualquier cosa, te amo mamita linda!.

A mi familia, que a pesar de ser pequeña siempre han estado para mí, en especial mi prima Elizabeth que ha sido mi hermana mayor desde que yo era niña, fuiste y eres mi modelo a seguir, gracias por tu apoyo y tus consejos en estos años dentro de la universidad, ahora tienes una prima titulada jaja. Te amo, a ti y a mi Javi linda que es como mi hermana chica, obvio que también a mi primo Pablo que ahora más que nunca nos hemos unido y estoy feliz de que este conmigo. Gracias también a Pancho por el apoyo y cariño que ha tenido con mi familia en momentos difíciles en estos últimos años. Doy gracias por la familia que tengo porque Uds son todo para mí.

A mi director de tesis Ramiro, gracias por tooodo tu apoyo incondicional, siempre estuviste para resolver cada duda que tenía, me viste crecer y pasamos muchas cosas juntos a pesar de que se te olvidé siempre que edad tengo jaja, adquirí todos los conocimientos que pude de ti y espero pueda utilizarlos muy bien fuera de la U. Perdón si a veces era mandona y quisquillosa pero sé que me extrañarás como yo te extrañare a ti.

A los integrantes de mi comisión de tesis:

Fernando Castañeda, gracias por su apoyo y dedicación al revisar mi escrito y ayudarme para poder corregir y obtener una tesis óptima, aprendí mucho de Ud cuando tome su electivo, gracias por entregarme sus conocimientos.

Hernán Pessoa, muchas gracias por enseñarme en mis años de U cuando iba a preguntarle cosas aunque no fuesen de su ramo jaja, siempre tuvo buena disposición para ayudarme y se lo agradezco, gracias también por hacerme reír cada vez que lo veía por los pasillos.

Gracias a otros profesores, por los cuales tengo un especial afecto por diferentes motivos que pasaron durante mi carrera, como Claudio S, Jacqueline P, Oney R, Julio D, Eduardo S, Carolina J

A Edgar, mi pareja, amigo, confidente, gracias por todo!, por la paciencia que me tuviste durante este tiempo de estrés, por estar siempre junto a mí, por cuidarme cuando estuve enferma, por la ayuda a veces hasta tarde con mis columnas, por tu cariño y apoyo incondicional. Puedo decirte mil palabras pero te he dicho casi todo y lo que no mencione sabes que te lo diré en persona. Has sido una persona muy importante para mí este año, lejos fuiste la luz que encontré en un túnel que se veía muy oscuro, créeme que estoy muy agradecida por tenerte en mi camino, sé que será difícil que yo este fuera y tú no, pero lo lograremos y seguiremos junto muchos años más, te amo y te cuidaré hasta el final mi garo.

A mis amigos a lo largo de estos 6 años:

Paula y Romi, agradezco que las colocaran en mi camino, son muy especiales para mí y espero sea de esas amistades que siguen a lo largo de los años, aunque yo sé que será así porque nos juntaremos como sea jaja. Las quiero muchísimo, gracias por esas horas de estudios y leseo mientras sufríamos sobre todo con algunos ramos jaja. Ya estaremos las 3 tituladas, se pasó muy rápido este último tiempo, aún recuerdo cuando salíamos felices de haber pasado fisicoquímica 3. Siempre estarán en mi corazón y jamás las olvidare mis chicas superpoderosas.

A mis compañeros y amigos de la carrera con los que compartí muchos momentos, algunos se fueron y otros con el paso del tiempo nos distanciamos pero aun así nunca olvidaré mi paso por la universidad gracias a ellos, gracias a mi Joss que a pesar de que por algunos ramos no nos veíamos tanto aun así seguimos siendo amigas y te quiero mucho. Funkzalo por las risas y buenos momentos que pasamos juntos, Monita, Lichi, Cindy, Nico, Benito, Hans, Navarrin, Alfredo, Carlos, Pauli T, Pauli-pichachu, entre otros.

A mis amigos de la vida, sobretodo del colegio como Lia, Paulen, Masca, Robinson, Ponso, fue difícil poder vernos debido a estar en distintas universidades y todo pero a pesar de eso nuestra amistad sigue hasta hoy y los quiero mucho a todos. Espero que con mis niñas sigamos igual hasta que seamos abuelitas como siempre decimos ajaja.

Al abuelo Max, porque a pesar de pelear y sufrir contigo me enseñaste al comienzo todo lo que tenía que saber para poder ser buena en el lab, gracias por las tardes de columnas entre otras cosas que pasamos

A mis ayudantes que pasaron por mis síntesis:

Maripi, gracias por tu paciencia con las columnas y por alegrar mis tardes cuando escuchábamos música y hablábamos de cosas de la vida, eres muy seca y sé que serás una bioquímica bkn, mucho éxito en lo que te queda.

Mary Ramírez, siempre fuiste muy tímida quizás porque yo era muy grave en mi ayudantía jaja, pero gracias por ayudarme con mis columnas, fue un periodo corto pero espero hayas podido aprender algo de mí, éxito en tus años que siguen.

Paulo, gracias por intentar purificar mis compuestos conmigo, sufrimos el verano pero al final lo logré y ya puedo salir de la U jaja.

Conini y Peter, mis ayudantes estrella, gracias por toda su ayuda, pude purificar muchas de mis síntesis, por su ayuda en la limpieza y entre otras cosas, me caen demasiado bien y espero no perder contacto con Uds para saber cómo continuaron su carrera, sé que serán muy buenos farmacéuticos, cualquier cosa no duden en preguntarme que yo estaré ahí☺.

Matías, gracias por los momentos que pasamos en el lab, aunque peleáramos y todo era entretenido y creo que siempre será así nuestra amistad jaja, éxito en lo que te queda, saca los ramos y después ve lo del lab no seas tan porfiado y llevado a tus ideas, sé que serás un buen químico.

JP, gracias por las tardes eternas a veces de columnas que teníamos cada uno, donde conversábamos y nos reíamos mucho jaja, fuiste un gran padrino los primeros años gracias por tu material siempre ordenado y todo, seguí el mismo ideal y entregaba mis cosas como tú, te queda muy poquito y sé que todo saldrá bien así que ánimo que tendrás muchos productos.

Agradecimientos a proyecto FONDECYT N° 1110176 y 1140753. Proyecto ANILLO ACT-1107.

Contenido

Resumen.....	
Summary.....	
Introducción.....	1
Mecanismo de Fries.....	5
Hipótesis y Objetivos.....	7
Hipótesis.....	7
Objetivos generales.....	7
Objetivos específicos.....	7
Discusión y resultados.....	8
Conclusión.....	16
Parte experimental.....	17
Método general de acilación de hidroquinonas.....	17
Método general de síntesis de derivados nitrogenados de anguciclinonas.....	18
Método general de síntesis de benzofuranos.....	19
Método general de síntesis de sales de fosfonio.....	20
Reordenamiento de la sal de fosfonio del benzofurano.....	21
Procedimiento de síntesis de compuestos.....	22

Resumen

En este trabajo se informa la síntesis y caracterización de una serie de acilhidroquinonas lipofílicas, portadoras de un átomo de bromo o del catión trifenilfosfonio en el fragmento acílico, características que permiten una mayor incorporación a las mitocondrias.

Para la síntesis de acilhidroquinonas se utilizó el reordenamiento de Fries, donde se usa un ácido de Lewis fuerte como el $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y como reaccionantes, diversos ácidos carboxílicos sustituidos con un átomo de bromo terminal e hidroquinona. En una segunda etapa se lleva a cabo la formación de las sales de fosfonio a partir de las nuevas acilhidroquinonas, mediante la sustitución del átomo de bromo con trifenilfosfina.

Estos compuestos fueron caracterizados espectroscópicamente mediante resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C). Interesantemente, una de las sales de fosfonio mostró una alta actividad de inhibición de la proliferación celular, frente a células de tumores mamarios humanos metastásicas (MDA MB231) y no metastásicas (MCF7).

Summary

“Synthesis of phosphonium salts, of acylhydroquinones, inhibitors of cell proliferation”

The aim of this thesis is the synthesis of a series of lipophilic acylhydroquinones which exhibits in their structures a bromine atom or the cation triphenylphosphonium at the acyclic fragment, to target them to mitochondria.

Fries rearrangement, wherein a strong Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ was used, starting from hydroquinone and carboxylic acids bearing a bromine atom in their structures was performed. In a second stage, the phosphonium salts derivatives were obtained by reaction of bromoacyl hydroquinones with triphenylphosphine. These compounds were characterized spectroscopically by NMR (^1H and ^{13}C), one of the phosphonium salts showed an interesting antitumor activity against metastatic cells from human breast tumors (MDA MB231) and non-metastatic (MCF7)

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; en 2012 causó 8,2 millones de defunciones en todo el mundo¹. Esto explica el gran interés por obtener fármacos más eficaces contra ésta enfermedad.

Entre las nuevas aproximaciones terapéuticas, se encuentran aquellas dirigidas a la mitocondria²⁻⁶.

En los últimos años las mitocondrias han tenido un gran interés como blancos biológicos. En la actualidad se sabe que estos orgánulos semiautónomos cumplen roles vitales en el metabolismo celular, y que su disfunción contribuye a varias enfermedades. Entre ellas, las alteraciones mitocondriales genómicas, funcionales y estructurales se han asociado con el cáncer⁷⁻⁹. Las mitocondrias son parte de varias vías de señalización pro-supervivencia y pro-muerte, tales como la regulación de diversas secuencias bioquímicas que activan la muerte celular, incluyendo vías intrínsecas de apoptosis, autofagia y necrosis¹⁰⁻¹².

Las mitocondrias de células tumorales juegan un rol importante en múltiples características que presenta un cáncer¹³, que en contraste con las células normales, pueden ser sensibles a la inducción de mecanismos de muerte celular selectiva, por medio de alteraciones bioenergéticas mitocondriales¹⁴.

Hay compuestos que pueden actuar en diferentes niveles en la homeostasis mitocondrial ya sea, como agentes de la familia de proteínas Bcl-2, inhibidores metabólicos, agentes que actúan sobre la translocasa de nucleótidos de adenina (ANT), especies reactivas de oxígeno (ROS), y como reguladores y moduladores de la respiración mitocondrial¹⁵.

Esto último podría afectar la fosforilación oxidativa (OXPHOS) por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa o mediante la inhibición del flujo de electrones.

Por otra parte los polifenoles son una clase de metabolitos secundarios. Ellos se caracterizan por tener en su estructura uno o más anillos aromáticos de 6 carbonos y 2 o más grupos hidroxilos en el anillo. Los polifenoles tienen muchas funciones en las plantas, tales como el color de las hojas, flores y frutos, función anti-microbiana, anti-fúngica, quelación de metales pesados tóxicos y protección anti-oxidante de los radicales libres generados durante el proceso de fotosíntesis¹⁶. Además, se ha demostrado que algunos de estos compuestos pueden modular tanto las vías de señalización celular, inhibiendo de esta manera el desarrollo del cáncer e inducir la apoptosis en las células tumorales. Los polifenoles también pueden inhibir la angiogenesis y por lo tanto el crecimiento del tumor, a través de la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)¹⁷. Algunos de ellos pueden inhibir la liberación de VEGF de cáncer de mama humano MDA en células in vitro, a una concentración tan baja como 0,1 μM ¹⁸. También pueden inhibir los procesos de formación de nitrosaminas carcinogénicas en el ambiente ácido del estómago¹⁹.

Por otro lado el motivo estructural quinona/hidroquinona ha sido frecuentemente asociado con efectos anti-tumorales²⁰⁻²¹. Las quinonas inducen a la apoptosis en las células cancerosas mediante la generación de ROS²²⁻²⁴ y las hidroquinonas, como otros polifenoles, son ampliamente conocidos como antioxidantes, aunque también actúan como pro-oxidantes. La forma predominante de acción depende de condiciones tales como el pH y la presencia de iones cobre y hierro²⁵. Por otra parte, los aumentos en los niveles de ROS han demostrado que inducen a la inhibición del crecimiento de células tumorales mediante la activación de caspasas y kinasas de estrés^{26,27} y por otras vías,

incluyendo la reducción de niveles de glutatión (GSH), la activación de la kinasa JUN (JNK) y la sobre expresión de GADD45a²⁸.

Las *para*-quinonas pueden ser convertidas fácilmente a hidroquinonas por mecanismos de uno o dos electrones, y por lo tanto, ambas formas pueden coexistir en los sistemas biológicos²⁹. Las quinonas pueden reaccionar con moléculas biológicas de diferentes maneras: a) mediante la formación de un intermediario metiluro de quinona, produciendo una reacción de alquilación³⁰ b) adición directa de nucleófilos como O-, N- o S- al anillo de las quinonas en una adición-reducción tipo Michael resultando en una arilación³¹, y c) en presencia de reductores, sufrir una reducción de uno o dos electrones, generando semiquinonas o hidroquinonas, respectivamente. En presencia de oxígeno, el radical semiquinona puede generar ROS^{32,33}. Los sustituyentes en el anillo de las quinonas regulan el potencial de reducción de un electrón a la semiquinona, el cual controla la reacción con oxígeno molecular y determina si es capaz de experimentar ciclaje redox. Las estimaciones basadas en sistemas biológicos sugieren que las quinonas con potencial de reducción entre -270 a -160 mV son susceptibles al ciclaje redox³⁴. En consecuencia, las quinonas pueden actuar ya sea como ariladores, o productores de ciclaje redox o ambos a la vez.

Una nueva clase de fármacos anticáncer que afectan a la función mitocondrial se han definido como mitocanos, un acrónimo de mitocondria y cáncer, existen al menos 8 clases de ellos³⁵. Una importante vía para dirigir compuestos activos a la mitocondria es la unión de estos al catión lipofílico trifenilfosfonio, el cual se acumula en la membrana interna de ella³⁶.

Uno de los compuestos estudiados en nuestro laboratorio es la hidroquinona 9,10-dihidroxi-4,4-dimetil-5,8-dihidroantracen-1(4*H*)-ona la cual ha mostrado una alta

capacidad antioxidante³⁷ y que provoca además, la disfunción en la bioenergética mitocondrial, inhibe la proliferación de las células tumorales, afectando solo levemente a las células epiteliales mamarias. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo del flujo de electrones a través de la NADH deshidrogenasa (complejo I), provocando la inhibición del consumo de oxígeno estimulado por ADP, la disipación del potencial de membrana y la reducción del nivel de ATP celular, sin aumentar la producción de ROS³⁸.

Debido a lo anterior, en esta tesis se propuso desarrollar nuevas metodologías de síntesis de acilhidroquinonas unidas a un grupo trifenilfosfonio con la finalidad de obtener compuestos anticáncer mitocondrialmente activos. Los núcleos quinónicos base, no transformados para ser dirigidos a la mitocondria, es decir que no portan al catión trifenilfosfonio, carbo- y heterocíclicos han sido obtenidos mediante metodologías sintéticas eficientes, a partir de *p*-acetilbenzoquinona como precursor común.

Las acilhidroquinas son compuestos de gran interés como precursores en la síntesis de productos naturales³⁹⁻⁴² y sintéticos que muestran un amplio rango de propiedades biológicas⁴³⁻⁵⁸. Esta clase de productos han sido obtenidos mediante acilación de FriedelCrafts, reordenamiento de Fries⁵⁹⁻⁶⁴, y la reacción foto-FriedelCrafts de quinonas con aldehidos⁶⁵⁻⁷².

El reordenamiento de Fries ha sido utilizado como etapa principal en la síntesis de importantes compuestos biológicamente activos⁷³.

El reordenamiento de Fries se lleva a cabo generalmente con ácidos como el ácido fluorhídrico, tricloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño o trifluoruro de boro, pero muchas veces es muy útil en la producción de la industria

farmacéutica, en pinturas y en agroquímicos donde generalmente se utiliza una mezcla de HF con BF_3 ⁷⁴ (Figura 1).

Mecanismo del reordenamiento de Fries

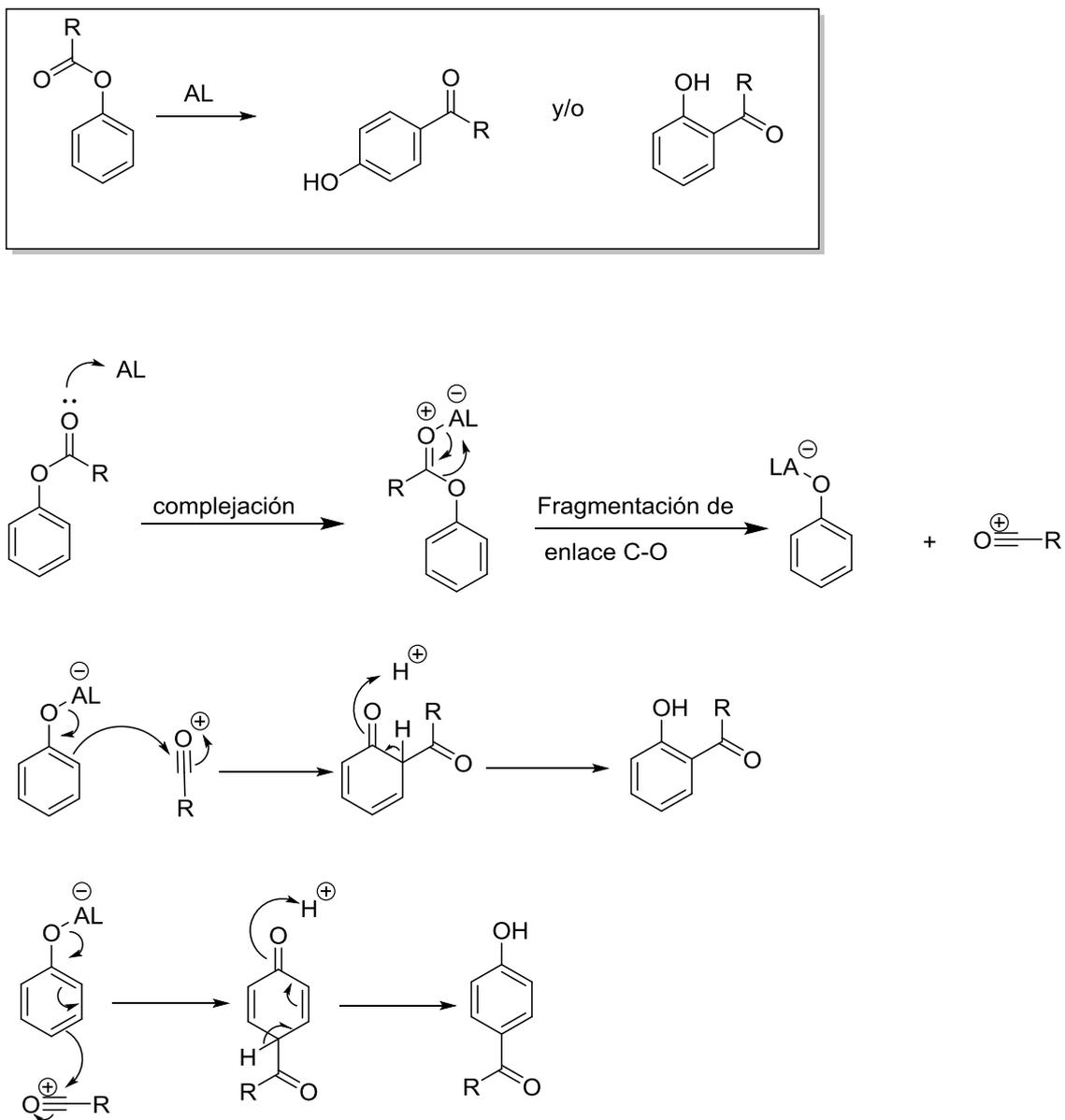
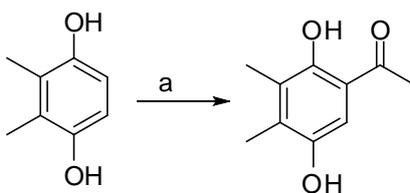


Figura 1. Mecanismo del reordenamiento de Fries (AL = Ácido de Lewis).

La obtención de productos a través del reordenamiento de Fries ha sido descrita en una etapa individual sin aislar los intermediarios, metodología que resulta especialmente útil dentro de una ruta sintética.⁷⁵

Para la síntesis de los compuestos propuestos en esta tesis se eligió esta metodología y la utilización de ácidos carboxílicos de cadena larga, sustituidos con un átomo de bromo, el cual permite una posterior interconversión de grupos funcionales, en la Figura 2 se detalla la reacción, utilizando como ejemplo ácido acético⁷⁶.



a: Acido acético, $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 120 °C, 20 h, 65%.

Figura 2. Obtención de la 3,4-dimetil-2,5-dihidroxiacetofenona.

Hipótesis

Las estrategias sintéticas basadas en acilhidroquinonas, como precursores comunes, permiten obtener series de quinonas e hidroquinonas lipofílicas portadoras de diferentes grupos funcionales tales como bromo o el catión trifenilfosfonio, con actividades antitumorales.

Objetivos generales

- Obtención y caracterización espectroscópica de una serie de acilhidroquinonas de diferente largo de cadena, portadoras de un átomo de bromo en el carbono terminal del fragmento acílico.
- Síntesis de quinonas e hidroquinonas de estructura análoga a compuestos con actividad antiproliferativa de células tumorales, portadoras de cadenas bromadas o sustituidas con el catión trifenilfosfonio.

Objetivos específicos

- Sintetizar una nueva serie de acilhidroquinonas mediante reordenamiento de Fries.
- Sintetizar una nueva serie de benzofuranos, anguciclinonas y sales de fosfonio a partir de las nuevas acilhidroquinonas.
- Caracterizar los compuestos preparados mediante técnicas de resonancia magnética nuclear de protones (^1H) y carbono (^{13}C).

Discusión y resultados

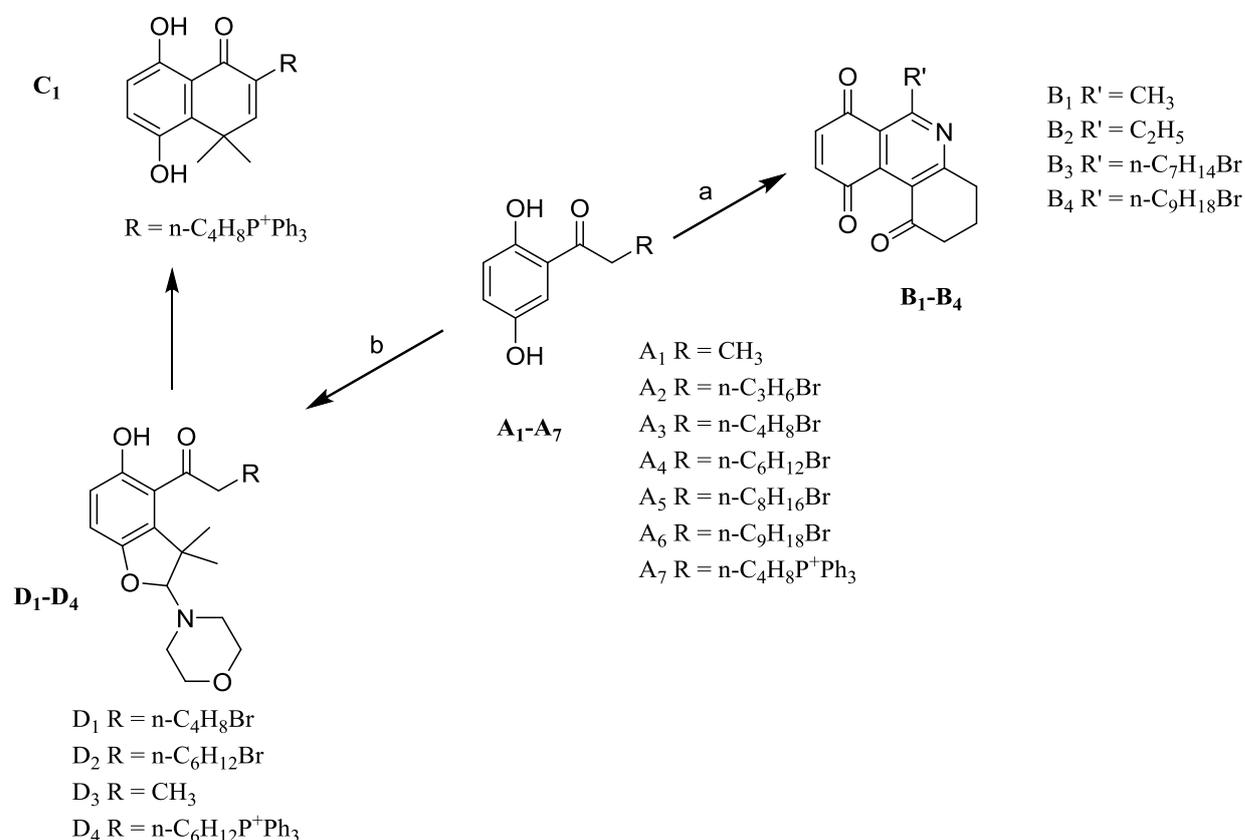


Figura 3. Esquema general de obtención de las acilhidroquinonas sintetizadas en esta tesis.

La obtención de las acilhidroquinonas **A₁-A₆** posibilitó la exploración de dos rutas sintéticas (a y b) para la obtención de quinonas e hidroquinonas con interés biológico (Figura 3). El tipo de estructuras a las cuales se puede acceder han sido reportadas en varios artículos⁴³⁻⁵⁸, a partir de acetilhidroquinona (R = H). El uso de los compuestos **A₁-A₆** permite la obtención de análogos con una mayor lipofilia o, por intercambio del

átomo de bromo, obtener derivados con otros grupos funcionales, lo cual puede variar notablemente sus actividades biológicas.

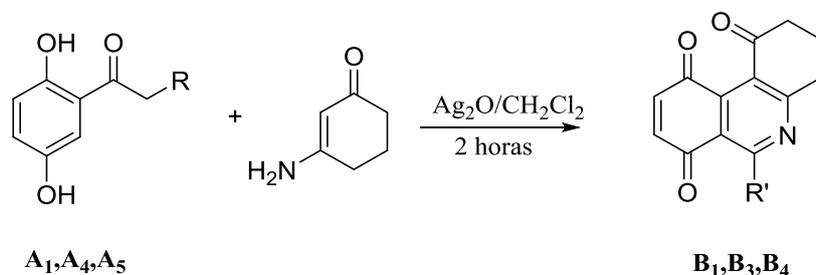


Figura 4. Obtención de anguciclinonas heterocíclicas.

La exploración de la ruta **a**, llevó a la obtención de las quinonas angulares **B₁-B₄**. Los derivados bromados se obtuvieron con bajos rendimientos, debido probablemente a la competencia del nucleófilo por ambos sitios electrofílicos en la quinona obtenida por oxidación de la correspondiente hidroquinona. Por otra parte, como las propiedades antitumorales de **B₁** han sido recientemente descritas. La obtención de **B₂** permitirá evaluar el efecto del largo de cadena sobre la actividad antitumoral de ese tipo de compuestos (Figura 4).

Mejores resultados se obtuvieron en la obtención de los benzofuranos **D₁-D₄** por reacción de las acilbenzoquinonas con N-isobutenilmorfolina (Figura 5).

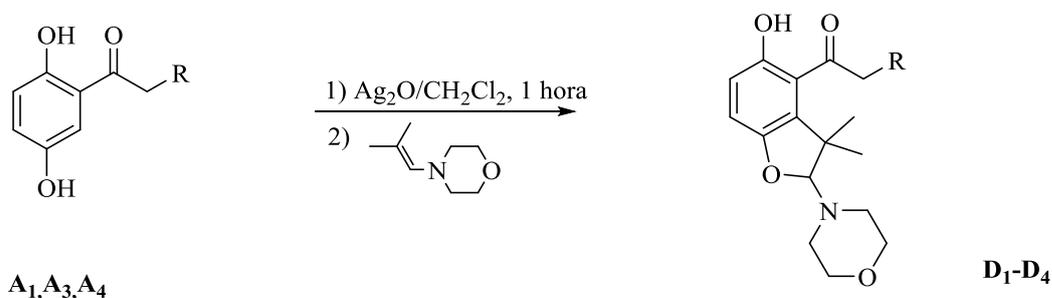


Figura 5. Obtención de acilbenzofuranos.

Adicionalmente se comprobó que es posible la sustitución nucleofílica del átomo de bromo por trifenilfosfina en las bromoacilhidroquinonas dando como resultado A₇. Estos productos pueden ser utilizados como sustratos en las reacciones posteriores de obtención de ambos tipos de compuestos, o ser evaluados ellos mismos como antitumorales.

Sin embargo, se privilegió la exploración de la ruta **b** debido a su mayor versatilidad sintética. El átomo de bromo en los productos siguientes permite su intercambio por otros grupos funcionales. El espectro de resonancia magnética nuclear de protones de estos compuestos mostró una característica inesperada, los protones metilénicos α al grupo carbonilo son diastereotópicos apareciendo como un doble de doblete de doblete con una constante geminal de 15 Hz y vecinales de 6 y 8 Hz, lo cual solo puede ser explicado por una restricción a la libertad conformacional de la cadena acíclica (Figura 6 y Figura 7).

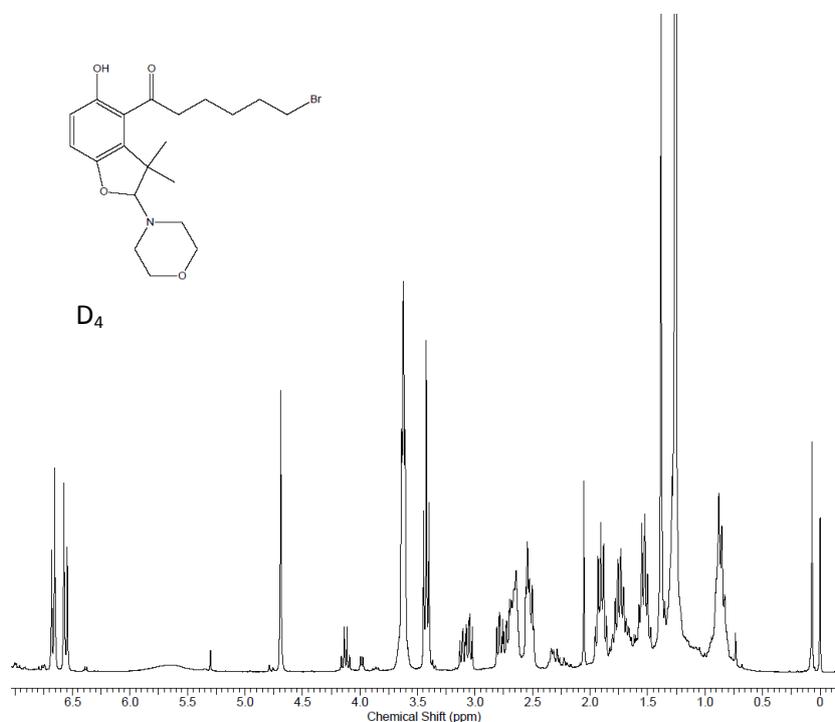


Figura 6. Espectro del acilbenzofurano D₄.

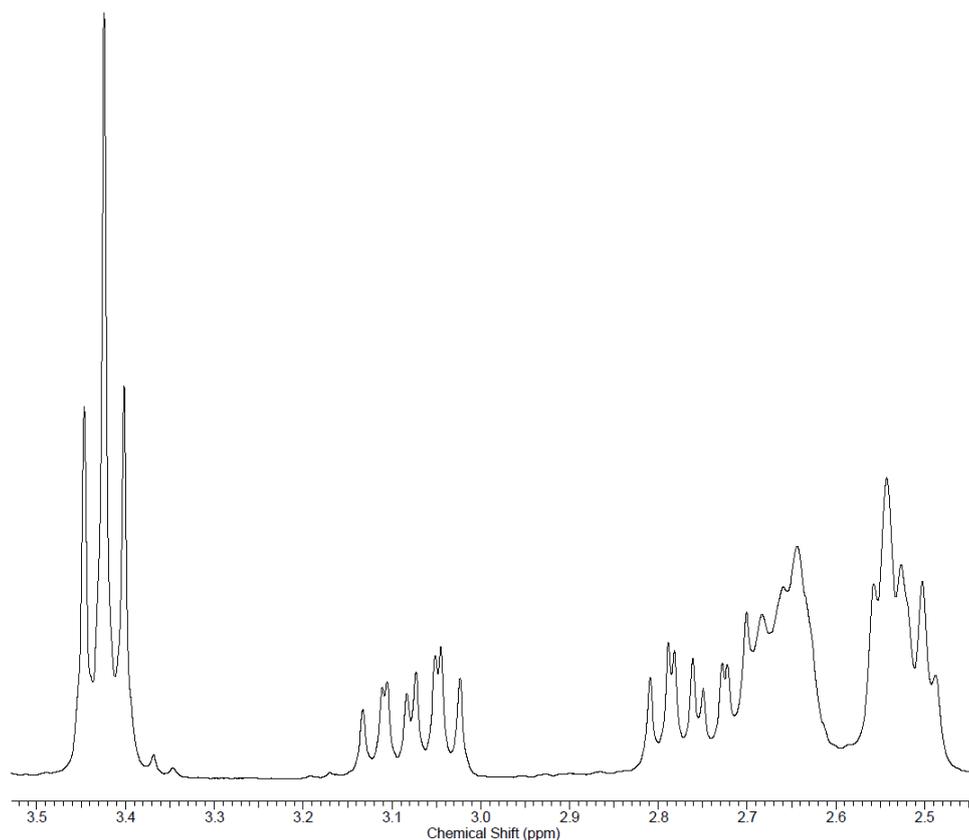


Figura 7. Ampliación de la zona de los protones metilénicos en el espectro de D_4 .

Debido a la complejidad de la región de alto campo, y para tener una asignación inequívoca de estos protones, se sintetizó el derivado más pequeño que pudiera presentar este comportamiento (D_3). El espectro de este furano mostró las mismas características de los anteriores, ambos protones α al carbonilo son diastereotópicos apareciendo en este caso como dos pares de dobletes de cuartetos con constantes de acoplamiento de 14 Hz y 7 Hz (Figura 8 y Figura 9).

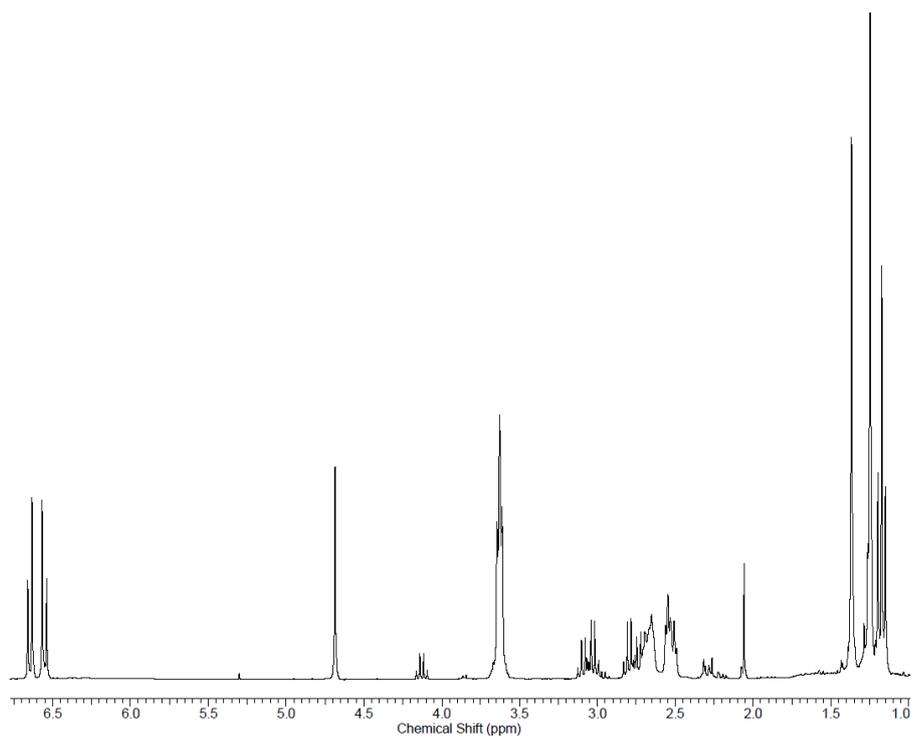
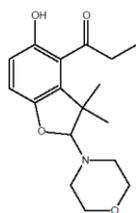


Figura 8. Espectro del acilbenzofurano D₃.



D₃

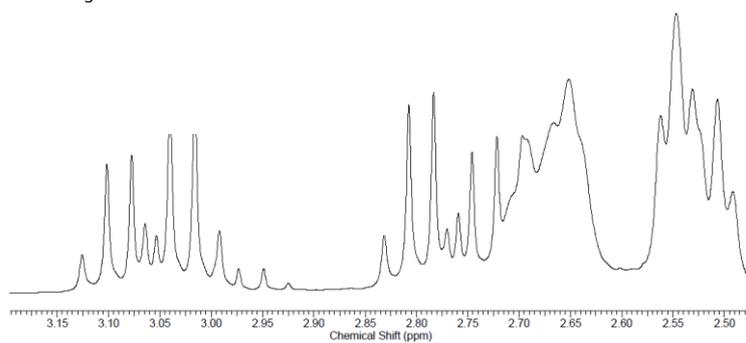


Figura 9. Ampliación de la zona de los protones metilénicos del espectro de D₃.

Cálculos teóricos (NBO) proponen que dos enlaces de hidrógeno no convencionales C-H...O, uno de ellos establecido entre uno de los protones metilénicos y el oxígeno hidroxílico en concomitancia con otro formado entre el oxígeno carbonílico y un protón metílico son los causantes de esta restricción conformacional (Figura 10).

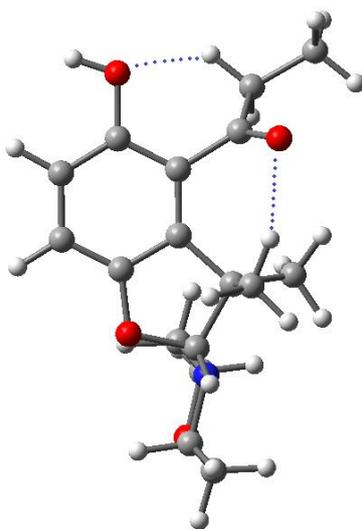


Figura 10. Estructura optimizada a nivel DFT B3LYP/631G (d,p).

Por otra parte estos acilbenzofuranos se transforman a sales de fosfonio y luego sufren un reordenamiento en medio ácido, a temperaturas adecuadas, generando las hidroquinonas bicíclicas cuyo representante C_1 ha mostrado una interesante actividad antitumoral (Figura 11), frente a células de tumores mamarios humanos metastásicas (MDA MB231) y no metastásicas (MCF7), estos ensayos han mostrado una pequeña selectividad ya que presentan un menor efecto antiproliferativo frente a células normales mamarias (MCF10A) (Figura 12).

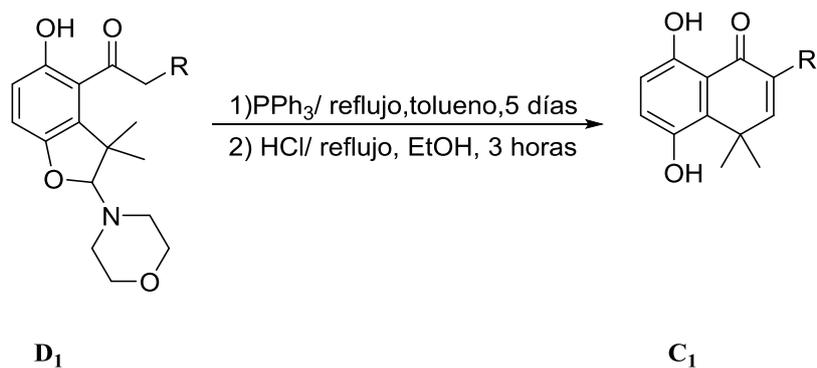


Figura 11. Obtención de la sal de fosfonio de la hidroquinona bicíclica.



Figura 12. Actividades antiproliferativas de la sal de fosfonio C_1 .

Interesantemente la hidroquinona bicíclica análoga a C_1 , sin cadena sustituyente, es inactiva (Figura 13). Estos resultados abren la posibilidad de conseguir compuestos antitumorales selectivos cambiando el largo de la cadena espaciadora entre el núcleo hidroquinónico y el catión trifenilfosfonio, así como de las correspondientes quinonas.

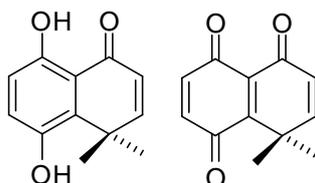


Figura 13. Núcleo base de hidroquinona bicíclica (sin catión trifenilfosfonio).

Por otra parte, como la correspondiente quinona bicíclica sin cadena sustituyente ha sido descrita como un potente inhibidor de la cadena respiratoria en células tumorales, la incorporación de un catión trifenilfosfonio representa un interesante objetivo posterior, debido a que sus actividades biológicas pueden ser reforzadas o cambiadas por la incorporación del catión trifenilfosfonio.

Por otro lado, cabe mencionar que se realizó el mismo método de acilación, sólo que se cambió el ácido como se mencionó en la parte experimental, pero los resultados no fueron los esperados, ya que se obtuvieron acilhidroquinonas bi y tri sustituidas, lo cual puede ser interesante en otras investigaciones, pero para este trabajo era necesario crear la acilhidroquinona monosustituida y así poder finalmente llegar a las sales de fosfonio propuestas como objetivo.

Producto de esto, se llegó a la conclusión de que se debía realizar una hidrólisis básica al crudo de la reacción de acilación para asegurarse de no obtener una mezcla de productos acilados que perjudicaran aún más el rendimiento de la reacción⁷⁷ (Figura 14).

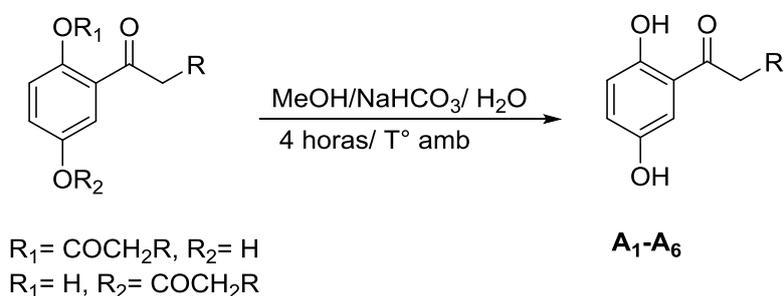


Figura 14. Hidrólisis básica de los crudos de reacción para la obtención de las acilhidroquinonas.

Conclusión

- Se optimizó una metodología sintética de acilhidroquinonas precursores de compuestos de interés biológico.
- Se sintetizó una serie de acilhidroquinonas, benzofuranos y tres sales de fosfonio a partir de las acilhidroquinonas antes mencionadas con diferente largo de cadena.
- Se detectó una restricción conformacional del grupo acilo en los acilbenzofuranos intermedios en una de estas rutas sintéticas. Para corroborar esta conclusión, se sintetizó el análogo más pequeño capaz de exhibir este comportamiento, verificando su presencia y explicándolo mediante cálculos teóricos.

PARTE EXPERIMENTAL

Método general de acilación de hidroquinonas

En un tubo sellado se colocan 1 equivalente de hidroquinona y 1 equivalente del ácido a reaccionar en $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4 mL) a 120°C , durante aproximadamente 48 horas (Figura 15). Luego de lo cual, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (4 veces con porciones de 30 mL cada una). La fracción orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se filtra, la evaporación del solvente en evaporador rotatorio permite obtener un primer crudo de reacción. Este crudo de reacción se somete a una hidrólisis básica, con metanol (entre 10-15 mL), una solución saturada de bicarbonato de sodio (entre 5-10 mL) y agua destilada (entre 5-10 mL) por 4 horas, seguida por neutralización con solución de HCl al 10% hasta pH 5-6. Posterior extracción con acetato de etilo y evaporación permite obtener un segundo crudo de reacción. La purificación de esta mezcla, por columna cromatográfica flash utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de Acetato de etilo: Hexano como eluyente, permite obtener la correspondiente acilhidroquinona.

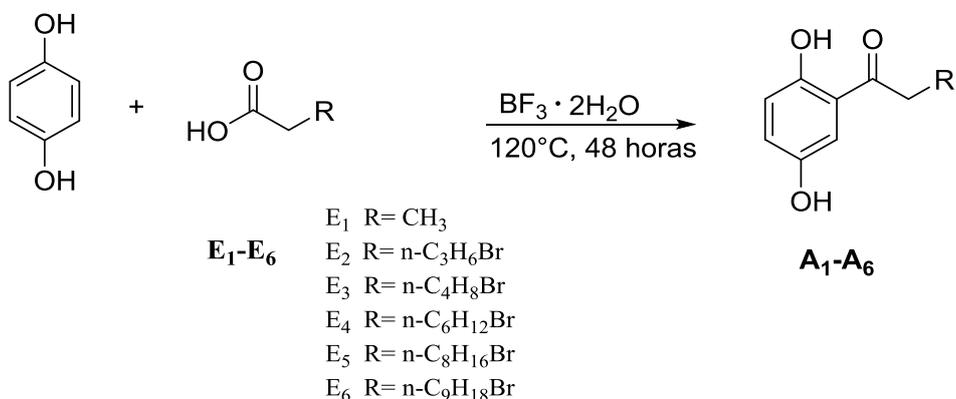


Figura 15. Obtención de acilhidroquinonas.

Se realiza este mismo método de acilación pero en lugar de ocupar $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se utiliza $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, pero solo con ácidos $\text{E}_4\text{-E}_6$.

Método general de síntesis de derivados nitrogenados de anguciclinonas.

En un matraz de 100 mL se colocan 1 equivalente de acilhidroquinona, 2 eq de Ag_2O y 1,05 equivalentes (con exceso de un 5%) de 3-amino-2-ciclohexen-1-ona en CH_2Cl_2 (10 mL) se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas (Figura 16). Posteriormente se filtra a través de papel filtro con plegado múltiple. Se evapora el solvente en evaporador rotatorio y finalmente se purifica por columna cromatográfica flash utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de Acetato de etilo: Hexano como eluyente, obteniendo la quinona angular en forma mayoritaria, acompañada de una pequeña fracción de la correspondiente hidroquinona.

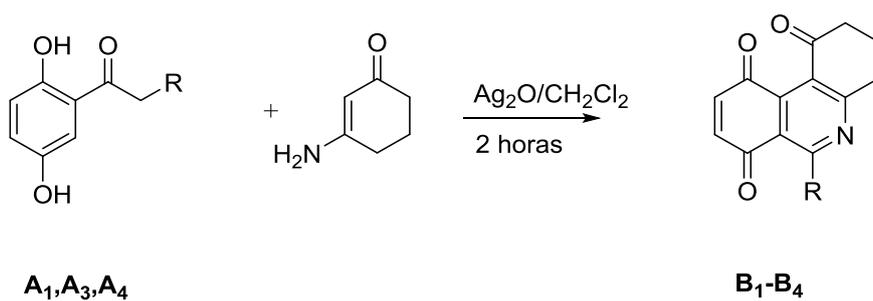


Figura 16. Obtención de anguciclinonas.

Método general de síntesis de benzofuranos

En un matraz de 100 mL se colocan 1 eq de bromoacilhidroquinona y 2,5 eq de Ag_2O en CH_2Cl_2 (10mL) a temperatura ambiente y agitación magnética, durante 1 hora. Luego se filtra a través de un filtro de plegado múltiple, sobre un embudo de decantación el cual permite un goteo lento y constante sobre una solución de 1 eq de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)morfolina disuelta en CH_2Cl_2 (5 mL) y que se mantiene en un baño de hielo – agua (Figura 17). Se mantiene la agitación hasta la evaporación del solvente (aproximadamente toda la noche), finalmente se purifica por columna cromatográfica flash utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de Acetato de etilo: Hexano como eluyente, obteniendo el benzofurano correspondiente.

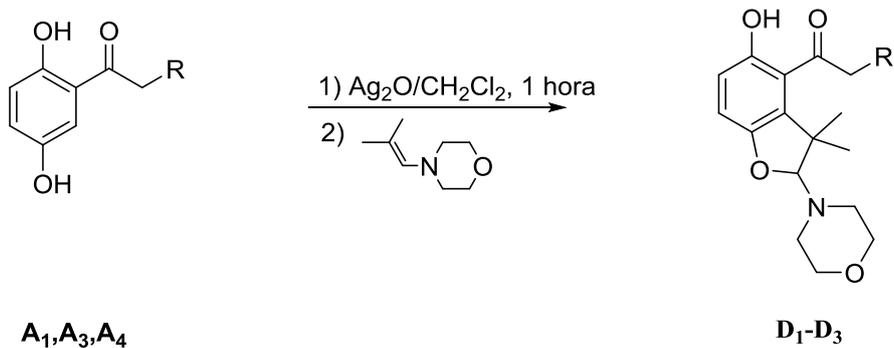


Figura 17. Obtención de acilbenzofuranos.

Método general de síntesis de sales de fosfonio

En un balón de 50 mL se coloca 1 eq de benzofurano o 1 eq de bromoacilhidroquinona y 1 eq de trifenilfosfina en tolueno (10 mL) a reflujo, durante 5 días (Figura 17). Luego de este periodo se forma un precipitado, el cual se separa del sobrenadante y se lava 3 veces con tolueno (5 mL). Posteriormente se elimina el solvente en evaporador rotatorio. Finalmente se purifica por columna cromatográfica flash utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de Acetato de etilo: Hexano como eluyente, obteniendo la sal de fosfonio deseada.

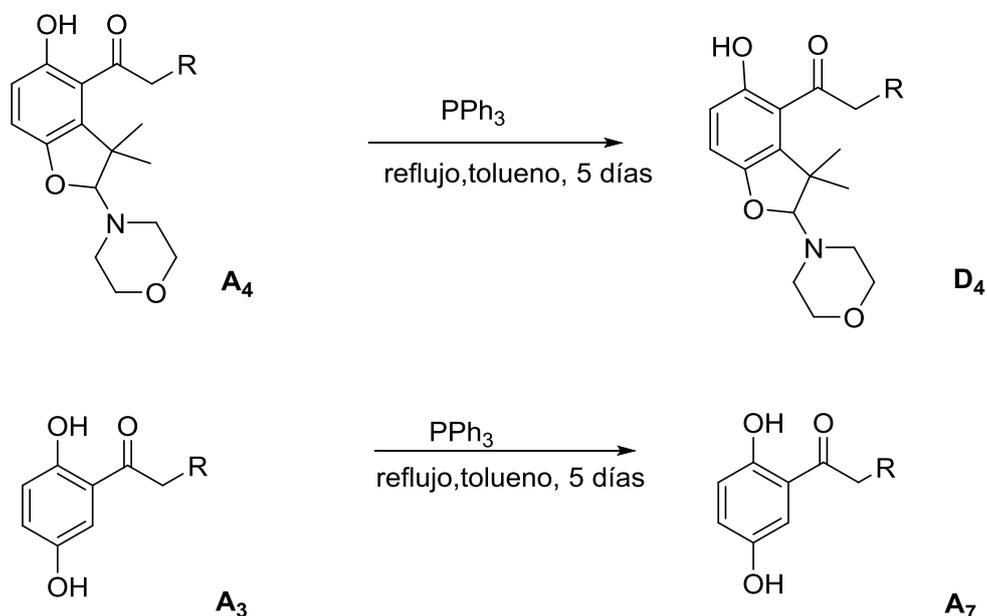


Figura 18. Obtención de sales de fosfonio de acilbenzofuranos y acilhidroquinonas.

Reordenamiento de la sal de fosfonio del benzofurano

Se coloca la sal de fosfonio obtenida anteriormente en un balón de 50 mL con 0,16 mL de HCl conc en etanol (15 mL) a reflujo, durante 3 horas. Luego se vierte el balón en un vaso pp de 250 mL que contiene agua y hielo (Figura 19). Se deja tapado toda la noche. Al día siguiente se extrae con CH_2Cl_2 (5 veces con porciones de 20 mL). Se lleva a sequedad en evaporador rotatorio y luego se purifica por columna cromatográfica flash utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de Acetato de etilo: Hexano como eluyente, obteniendo la sal de fosfonio deseada.

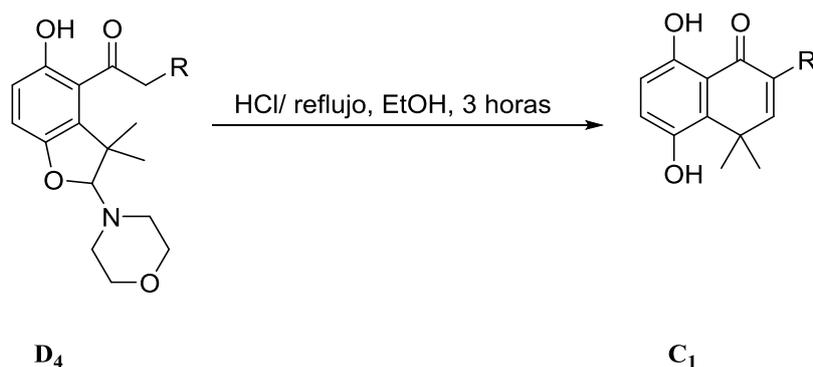
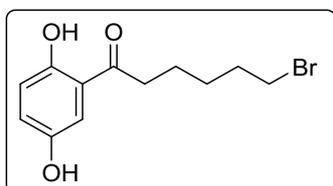


Figura 19. Reordenamiento del acilbenzofurano a hidroquinona bicíclica.

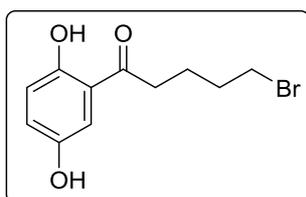
Procedimiento de síntesis de compuestos

6-bromo-1-(2,5-dihidroxifenil)hexan-1-ona, (A₃)



La reacción de hidroquinona (1g, 9.1 mmoles) y ácido 6bromo-hexanoico (1.77 g, 9.1 mmoles) permitió obtener 1.34 gr (51%) de producto, purificado por columna cromatográfica flash, utilizando Hexano: Acetato de etilo (5:1) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.46-1.59 (m, 2H), 1.80 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.91 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J*₁ = 3 Hz; *J*₂ = 8.9 Hz, 1H), 11.9 (s, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 23.32, 27.77, 32.49, 33.58, 38.11, 114.75, 118.94, 119.40, 124.87, 147.48, 156.57, 205.86. Sólido de bajo punto de fusión.

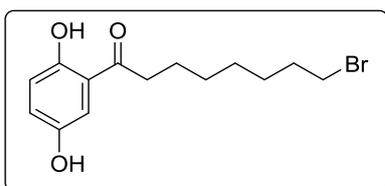
5-bromo-1-(2,5-dihidroxifenil)pentan-1-ona, (A₂)



La reacción de hidroquinona (1 g, 9.1 mmoles) y ácido 5-bromovalerico (1,65 g, 9.1 mmoles) llevó a la obtención de 1,04 gr (42%) de producto, purificado por columna cromatográfica flash, utilizando Hexano:Acetato de etilo (5:1) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.78-2 (m, 4H), 2.94 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 5.8 (s, 1H) 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz; *J*₂ = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.9

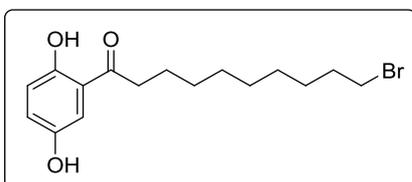
Hz,1H), 11.95 (s, 1H) .¹³CRMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 22.70, 31.96, 33.32, 37.25, 114.83, 118.91, 119.30, 125.15, 147.88, 156.11, 205.84. Sólido de bajo punto de fusión.

8-bromo-1-(2,5-dihidroxifenil)octan-1-ona, (A₄)



La reacción de hidroquinona (1g, 9.1 mmoles) y de ácido 8-bromooctanoico (2,01 g, 9.1 mmoles) llevó a la obtención de 1,08 g (38%) de producto, purificado por columna cromatográfica flash, utilizando Hexano: Acetato de etilo (5:1) como eluyente.¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.31-1.55 (m, 6H), 1.70 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.84 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.68 (s (a), 1H), 6.86(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H) .¹³CRMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.36, 27.04, 27.63, 28.11, 31.75, 33.20, 37.42, 114.09, 118.06, 118.29, 124.10, 146.99, 155.17, 205.94. Sólido de bajo punto de fusión.

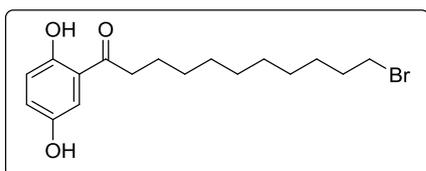
10-bromo-1-(2,5-dihidroxifenil)decan-1-ona, (A₅)



La reacción de hidroquinona (1g, 9.1 mmoles) y de ácido 10-bromo-decanoico (2,28 g, 9.1 mmoles) dieron 1,04 g (33%) de producto, purificado por columna cromatográfica flash utilizando Hexano: Acetato de etilo (5:1) como eluyente.¹H RMN (300 MHz,

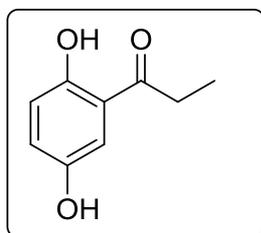
CDCl_3) δ : 1.20-1.47 (m, 10H), 1.70 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.83 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 12.01 (s, 1H). $^{13}\text{CRMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.55, 27.25, 27.82, 28.34, 28.37, 28.42, 31.90, 33.29, 37.55, 114.09, 118.13, 118.39, 123.98, 146.81, 155.48, 205.88. Sólido de bajo punto de fusión.

11-bromo-1-(2,5-dihidroxifenil)undecan-1-ona, (A_6)



La reacción de hidroquinona (1 g, 9.1 mmoles) y de ácido 11-bromo-undecanoico (1 g, 9.1 mmoles) dieron 0,92 g (28%) de producto, purificado por columna cromatográfica flash utilizando Hexano: Acetato de etilo (5:1) como eluyente. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.47 (m, 12H), 1.72 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.84 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 11.94 (s, 1H). $^{13}\text{CRMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 24.40, 28.15, 28.72, 29.25, 29.34, 29.36, 30.99, 32.80, 34.12, 38.42, 114.86, 119.29, 124.68, 147.51, 156.61, 206.43. Sólido de bajo punto de fusión.

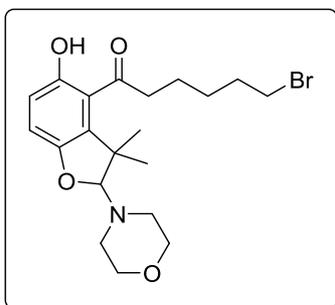
1-(2,5-dihydroxifenil)propan-1-ona, (A_1)



La reacción de hidroquinona (1 g, 9.1mmoles) y de ácido propanoico (0,71 mL, $d = 0.99$ k/L) (9,1 mmoles) dieron 0,61 g (40%) de producto, purificado por columna

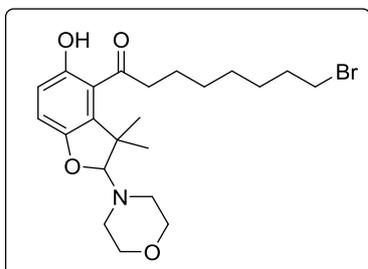
cromatográfica flash utilizando Hexano: Acetato de etilo (5:1) como eluyente. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz 3H), 2.99 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.87 (s ancho, 1H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 11.95 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 8.16, 31.67, 114.78, 118.90, 119.28, 124.77, 147.59, 156.28, 206.90.

6-bromo-1-(5-hidroxi-3,3-dimetil-2-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)hexan-1-ona, (D₁)



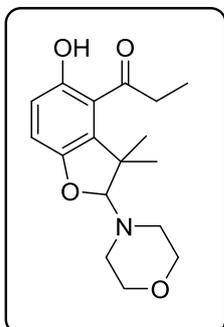
La reacción de 6-bromo-1-(2,5-dihidroxifenil)hexan-1-ona (0,5 g, 1.74 mmoles, Ag_2O (1g, 4.35 mmoles) y de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)morfolina (0,245 g, 1.74 mmoles) llevó a la obtención de 0,34 g (46%) de producto, purificado por columna cromatográfica flash utilizando Hexano: Acetato de etilo (4:1) como eluyente. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H), 1.89 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.73 (ddd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, $J_3 = 14.4$ Hz, 1H), 3.06 (ddd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, $J_3 = 14.8$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 4.67 (s, 1H), 5.64 (s ancho, 1H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 18.53, 21.82, 26.79, 28.83, 31.74, 32.91, 43.72, 48.45, 65.88, 108.19, 109.41, 114.51, 124.54, 131.97, 145.85, 151.42, 206.13. Sólido de bajo punto de fusión.

8-bromo-1-(5-hidroxi-3,3-dimetil-2-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)octan-1-ona, (D₂)



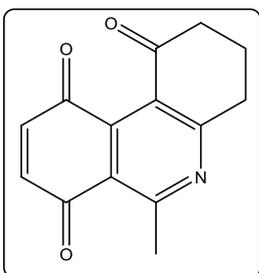
La reacción de 8-bromo-1-(2,5-dihroxifenil)octan-1-ona (0,35 g, 1,11 mmoles, Ag₂O (0,64 g, 2.77 mmoles) y de 4-(2-metilprop-1-en-1-il) morfolina(0,16 g, 1.11 mmoles) generó 0,22 g (44%) de producto, purificado por columna cromatográfica flash utilizando Hexano-EtOAc (4:1) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.29-1.49 (m, 4H), 1.60-1.78 (m, 2H), 1.84 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.73 (ddd, *J*₁ = 6.3 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, *J*₃ = 14,7 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J*₁ = 6.7 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, *J*₃ = 14,7 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). ¹³CRMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 19.43, 23.48, 27.96, 28.59, 28.92, 31.56, 32.70, 34.02, 44.63, 44.88, 49.33, 66.78, 109.19, 110.38, 115.50, 125.38, 132.97, 146.33, 152.67, 206.96. Sólido de bajo punto de fusión.

1-(5-hidroxi-3,3-dimetil-2-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)propan-1-ona, (D₃)



La reacción de 1-(2,5-dihydroxifenil)propan-1-ona (0,34 g, 2.07 mmoles), Ag₂O (1,2 g, 5.11 mmoles) y 4-(2-metilprop-1-en-1-il) morfolina (0,29, 2.07 mmoles) generó 0,1 g (16 %), purificado por columna cromatográfica flash utilizando Hexano: Acetato de etilo (3:1), como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.48-2.58(m, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.77 (cd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 14.0 Hz, 1H), 3.06 (cd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 14.0 Hz 1H), 3.63 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 4.69 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). Sólido de bajo punto de fusión.

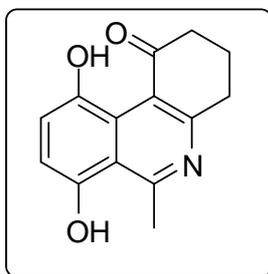
6-metil-3,4-dihydrofenantridina-1,7,10(2H)-triona, (B₁)



La reacción de 2,5 dihidroxiacetofenona (1g, 6.57mmoles), Ag₂O (3,04 g, 13 mmoles) y 3 amino-2 ciclohexen-1-ona (0,76 g, 6.89 mmoles) en 30 mL de CH₂Cl₂ dieron 2

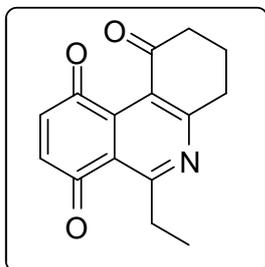
productos, 0,32g (21%) del producto deseado (B₁), purificado en columna cromatográfica flash utilizando CH₂Cl₂: Acetato de etilo (1:1) como eluyente, y un producto secundario (B₅). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz 2H), 6.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H). Sólido de bajo punto de fusión.

10-dihidroxi-6-metil-3,4,7,10-tetrahidrofenantridina-1(2H)-ona, (B₅)



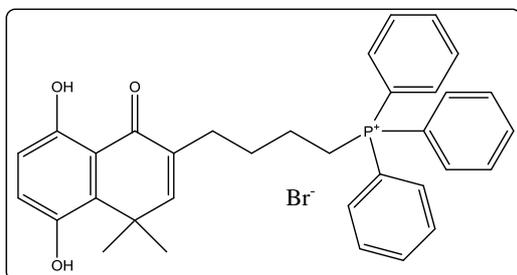
Este producto secundario también se obtuvo de la columna cromatográfica flash anteriormente mencionada. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.18 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H). Sólido de bajo punto de fusión.

6-etil-3,4-dihidrofenantridina-1,7,10(2H)-triona, (B₂)



La reacción de 1-(2,5-dihydroxifenil)propan-1-ona (0,20 g, 1.22 mmoles), Ag₂O (0,56 g, 2.43 mmoles) y de 3-amino-2-ciclohexen-1-ona (0,14 g, 1.22 mmoles) en 30 mL de CH₂Cl₂ dieron 0,057 g (18 %) del producto deseado, purificado por columna cromatográfica flash utilizando CH₂Cl₂: Acetato de etilo (2:1) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.3 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.25 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 10 Hz, 1H). Sólido de bajo punto de fusión.

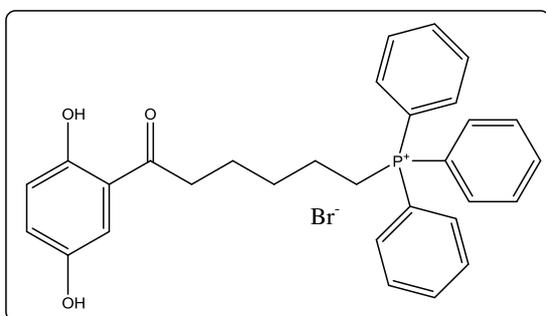
[4-(5,8-dihidroxi-4,4-dimetil-1-oxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butil](trifenil)fosfonio, (C₁)



La reacción de 6-bromo-1-(5-hidroxi-3,3-dimetil-2-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)hexan-1-ona (0,54 g, 1.18 mmoles) y trifetilfosfina (0,31 g, 1.18

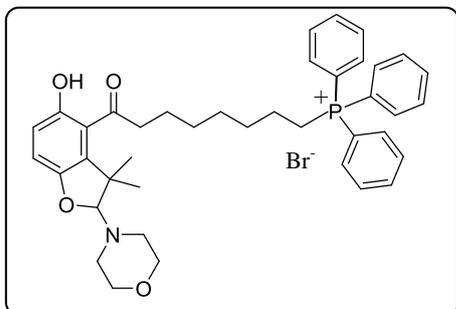
mmoles) dieron 0,061 g (10 %) , purificado por columna cromatográfica flash, eluido inicialmente en Acetato de etilo y luego se aumentó su polaridad agregando metanol como eluyente. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (s, 6H), 1.47-1.88 (m, 4H), 1.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 6.86$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.46-7.80 (m, 16H), 9.27 (s, 1H), 12.63 (s, 1H). Sólido de bajo punto de fusión.

[6-(2,5-dihidroxifenil)-6-oxohexil](trifenil)fosfonio, (A₇)



La reacción de 6-bromo-1-(2,5-dihidroxifenil)hexan-1-ona (0,58 g, 2.02 mmoles) y de trifetilfosfina (0,53 g, 2.02 mmoles) dieron 0,067 g del producto deseado (7%), purificado por columna cromatográfica flash, eluido inicialmente en Acetato de etilo, y luego se aumentó su polaridad agregando metanol como eluyente. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.70 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.54-3.69 (m, 2H), 5.3 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 1H), 7.63-7.85 (m, 15H), 7.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 11.68 (s, 1H). Sólido de bajo punto de fusión.

[8-(5-hidroxi-3,3-dimetil-2-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)-8-oxooctil](trifenil)fosfonio, (D₄)



La reacción de 8-bromo-1-(5-hidroxi-3,3-dimetil-2-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)octan-1-ona (0,17 g, 3.78 mmoles) y trifenilfosfina (0,099 g, 3.78 mmoles), dieron 0,1 g (42 %) de producto, purificado por columna cromatográfica flash, eluido inicialmente en Acetato de etilo, y luego se aumentó su polaridad agregando metanol como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 2.43-2.74 (m, 6H), 3.02-3.18 (dt, *J*₁ = 7.4 Hz, *J*₂ = 15.1, 1H), 3.44-3.67 (m, 5H), 4.62 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56-7.84 (m, 15 H). Sólido de bajo punto de fusión.

Referencias

¹Globalcan , IARC, Cáncer.[en línea] <<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>>
[consulta: 18 agosto 2014]

² L. Biasutto, L.-F. Dong, M. Zoratti, J. Neuzil, Mitochondrially targeted anti-cancer agents,

Mitochondrion,10: 670-681, 2010.

³ S. Fulda, L. Galluzzi, G. Kroemer, Targeting mitochondria for cancer therapy, Nat Rev Drug Discov, 9: 447-464, 2010.

⁴ D. Pathania, M. Millard, N. Neamati, Opportunities in discovery and delivery of anticancer drugs targeting mitochondria and cancer cell metabolism, Adv Drug Deliv Rev, 61: 1250-1275, 2009.

⁵ F. Urra, M. Cordova-Delgado, H. Pessoa-Mahana, O. Ramírez-Rodríguez, B. Weiss-Lopez, J.Ferreira, R. Araya-Maturana, Mitochondria: a promising target for anticancer alkaloids, Curr Top Med Chem, 13: 2171-2183, 2013.

⁶ F. Wang, M. Ogasawara, P. Huang, Small mitochondria-targeting molecules as anti-cancer agents, Mol Aspects Med, 31: 75-92, 2010.

⁷ I.A. Barbosa, N.G. Machado, A.J. Skildum, P.M. Scott, P.J. Oliveira, Mitochondrial

remodeling in cancer metabolism and survival: Potential for new therapies, BiochimBiophysActa. 1826: 238-254, 2012.

⁸ S. Ralph, S. Rodríguez-Enríquez, J. Neuzil, E. Saavedra, R. Moreno-Sánchez, The causes of cancer revisited: "mitochondrial malignancy" and ROS-induced oncogenic transformation – why mitochondria are targets for cancer therapy, Mol Aspects Med, 31: 145-170, 2010.

⁹ A. Schapira, Mitochondrial diseases, Lancet. 379 :1825-1834, 2012.

¹⁰ G. Bellot, D. Liu, S. Pervaiz, ROS, autophagy, mitochondria and cancer: Ras, the hidden master, Mitochondrion 13: 155-162, 2013.

¹¹ W. Chaabane, S. User, M. El-Gazzah, R. Jaksik, E. Sajjadi, J. Rzeszowska-Wolny, M. Los, Autophagy, apoptosis, mitoptosis and necrosis: interdependence between those pathways and effects on cancer, Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 61:43-58, 2013

¹² L. Galluzzi, E. Morselli, O. Kepp, I. Vitale, A. Rigoni, E. Vacchelli, M. Michaud, H. Zischka, M. Castedo, G. Kroemer, Mitochondrial gateways to cancer, Mol Aspects Med, 31: 1-20, 2010.

¹³ D. Hanahan, R. Weinberg, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, Cell 144: 646-674, 2011.

¹⁴ V. Gogvadze, B. Zhivotovsky, Alteration of mitochondrial function and cell sensitization to death, J BioenergBiomembr, 39: 23-30, 2007.

¹⁵ V.E. Kagan, P. Wipf, D. Stoyanovsky, J.S. Greenberger, G. Borisenko, N.A. Belikova, N.Yanamala, A.K. Samhan Arias, M.A. Tungekar, J. Jiang, Y.Y. Tyurina, J. Ji, J. Klein-Seetharaman, B.R. Pitt, A.A. Shvedova, H. Bayır, Mitochondrial targeting of electron scavenging antioxidants: Regulation of selective oxidation vs random chain reactions, Adv Drug Deliv Rev, 61: 1375-1385, 2009.

¹⁶ Gould, K. S. and Lister, C. Flavonoid functions in plants. In: Flavonoids, chemistry, Biochemistry and Applications (Andersen, O. M. and Markham, K. R., Eds), CRC Press, Boca Raton, 397 – 442, 2006.

¹⁷ Fresco, P. Borges, F. Diniz, C. and Marques, M. P.M. New insights on the anticancer properties of dietary polyphenols, Med. Res. Rev, 26: 747 – 766, 2006.

¹⁸ Schindler, R. and Mentlein, R. Flavonoids and vitamin E reduce the release of the angiogenic peptide 2914 D. E. Stevenson and R. D. Hurst Biological effects of polyphenols on vascular endothelial growth factor from human tumor cells, J. Nutr, 136: 1477 – 1482, 2006.

¹⁹ D. Ischia, M. Panzella, L. Manini, P. and Napolitano, A, The chemical basis of the antinitrosating action of polyphenolic cancer chemopreventive agents, Curr. Med. Chem, 13: 3133 – 3144, 2006.

-
- ²⁰ C. Asche, Antitumourquinones, Mini Rev Med Chem, 5: 449-467, 2005.
- ²¹ L. Garuti, M. Roberti, D. Pizzirani, Nitrogen-containing heterocyclic quinones: a class of potential selective antitumor agents, Mini Rev Med Chem, 7: 481-489, 2007.
- ²² J.S. Bair, R. Palchaudhuri, P.J. Hergenrother, Chemistry and Biology of Deoxyxyboquinone, a Potent Inducer of Cancer Cell Death, J Am Chem Soc, 132: 5469-5478, 2010.
- ²³ P. Kovacic, R. Somanathan, Recent developments in the mechanism of anticancer agents based on electron transfer, reactive oxygen species and oxidative stress, Anticancer Agents, Med Chem, 11: 658-668, 2011.
- ²⁴ S. Sagar, I.R. Green, Pro-apoptotic activities of novel synthetic quinones in human cancer cell lines, Cancer Lett, 285: 23-27, 2009.
- ²⁵ N. Perron, J. Brumaghim, A Review of the Antioxidant Mechanisms of Polyphenol Compounds Related to Iron Binding, Cell Biochem Biophys. 53: 75-100, 2009.
- ²⁶ J.F. Curtin, M. Donovan, T.G. Cotter, Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis, J Immunol Methods. 265: 49-72, 2002.
- ²⁷ T. Finkel, N.J. Holbrook, Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing, Nature, 408: 239-247, 2000.

²⁸ P.S. Koka, D. Mondal, M. Schultz, A.B. Abdel-Mageed, K.C. Agrawal, Studies on molecular mechanisms of growth inhibitory effects of thymoquinone against prostate cancer cells: role of reactive oxygen species, ExpBiol Med (Maywood), 235: 751-760, 2010.

²⁹ V. Roginsky, T. Barsukova, D. Loshadkin, E. Pliss, Substituted p-hydroquinones as inhibitors of lipid peroxidation, ChemPhys Lipids, 125: 49-58, 2003.

³⁰ P. Wang, Y. Song, L. Zhang, H. He, X. Zhou, Quinonemethide derivatives: important intermediates to DNA alkylating and DNA cross-linking actions, Curr Med Chem, 12: 2893-2913, 2005.

³¹ X. Wang, B. Thomas, R. Sachdeva, L. Arterburn, L. Frye, P.G. Hatcher, D.G. Cornwell, J. Ma, Mechanism of arylatingquinone toxicity involving Michael adduct formation and induction of endoplasmic reticulum stress, ProcNatlAcadSci, USA. 103:3604-3609, 2006.

³² J.L. Bolton, M.A. Trush, T.M. Penning, G. Dryhurst, T.J. Monks, Role of Quinones in Toxicology, Chem Res Toxicol, 13: 135-160, 2000.

³³ C.E. Rodriguez, M. Shinyashiki, J. Froines, R.C. Yu, J.M. Fukuto, A.K. Cho, An examination of quinone toxicity using the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model system, Toxicology, 201: 185-196, 2004.

³⁴ B. Krajewska, W. Zaborska, Double mode of inhibition-inducing interactions of 1,4-naphthoquinone with urease: Arylation versus oxidation of enzyme thiols, Bioorg Med Chem, 15: 4144-4151, 2007.

³⁵ J. Neuzil, L. Dong, J. Rohlena, J. Truksa, and S. Ralph, Classification of mitocans, anti-cancer drugs acting on mitochondria, Mitochondrion, 13: 199-208, 2013.

³⁶ G. Chen, F. Wang, D. Trachootham, and P. Huang, Preferential killing of cancer cells with mitochondrial dysfunction by natural compounds, Mitochondrion 10: 614-25, 2010.

³⁷ J. Rodríguez, C. Olea-Azar, C. Cavieres, E. Norambuena, T. Delgado-Castro, J. Soto-Delgado, R. Araya-Maturana, BioorgMedChem. 15(22): 7058-7065, 2007.

³⁸ F.A. Urrea, M. Martínez-Cifuentes, M. Pavani, M. Lapier, F. Jaña-Prado, E. Parra, J.D. Maya, H. Pessoa-Mahana, J. Ferreira, R. Araya-Maturana, An ortho-carbonyl substituted hydroquinone derivative is an anticancer agent that acts by inhibiting mitochondrial bioenergetics and by inducing G2/M-phase arrest in mammary adenocarcinoma TA3, ToxicolApplPharmacol, 267: 218-227, 2013.

³⁹ Thompson, R.H, Naturally Occurring Quinones III, Recent Advances, Chapman and Hall, London, UK, 1987.

⁴⁰ Maruyama, K.Naruta, Y, Syntheses of alpha- and beta-lapachones and their homologues by way of photochemical side chain introduction to quinone. Chem. Lett, 8: 847-850, 1977.

⁴¹ Uno, H, Allylation of 2-alkanoyl 1,4-quinones with allylsilanes and allylstannanes. Efficient synthesis of pyranonaphthoquinone antibiotics, J. Org. Chem. *51*: 350–358, 1986.

⁴² Brimble, M.A.; Lynds, S.M. A short synthesis of deoxyfrenolicin, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. *493–496*, 1994.

⁴³ Kraus, G.A. Maeda, H. A direct preparation of 1,4-benzodiazepines. The synthesis of medazepam and related compounds via a common intermediate, Tetrahedron Lett. *35*: 9189–9190, 1994.

⁴⁴ Waske, P.A. Mattay, J. Oelgemöller, M. Photoacylations of 2-substituted 1,4-naphthoquinones: A concise access to biologically active quinonoid compounds. Tetrahedron Lett. *47*: 1329–1332, 2006.

⁴⁵ Valderrama, J.A. Pessoa-Mahana, D. Tapia, R.A. Rojas de Arias, A. Nakayama, H.; Torres, S. Miret, J. Ferreira, M.E. Studies on quinones. Part 34: The reaction of styrene with activated 1,4-benzoquinones: Access to potential antiprotozoal pyranobenzoquinones. Tetrahedron *57*: 8653–8658, 2001.

⁴⁶ Valderrama, J.A. Benites, J. Cortés, M. Pessoa-Mahana, D. Prina, E. Fournet, A. Studies on quinones. Part 35: Access to antiprotozoal active euryfurylquinones and hydroquinones. Tetrahedron, *58*: 881–886, 2002.

-
- ⁴⁷ Valderrama, J.A. Zamorano, C. González, M.F. Prina, E.Fournet, A. Studies on quinones. Part 39: Synthesis and leishmanicidal activity of acylchloroquinones and hydroquinones, Bioorg Med. Chem. 13: 4153–4159, 2005.
- ⁴⁸ Valderrama, J.A. González, M.F. Pessoa-Mahana, D. Tapia, R.A. Fillion, H. Pautet, F. Rodríguez, J.A. Theoduloz, C. Schmeda-Hishmann, G. Studies on quinones. Part 41: Synthesis and cytotoxicity of isoquinoline-containing polycyclic quinones. Bioorg. Med. Chem. 14: 5003–5011, 2006.
- ⁴⁹ Valderrama, J.A. González, M.F. Colonelli, P. Vásquez, D. Design and synthesis of angucyclinone 5-aza analogues, Synlett 17:2777–2780, 2006.
- ⁵⁰ Valderrama, J.A. Vásquez, D. Design and synthesis of angucyclinone AB-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine analogues, Tetrahedron Lett. 49:703–706, 2008.
- ⁵¹ Vásquez, D. Rodríguez, J.A. Theoduloz, C. Bucalderon, P. Valderrama, J.A. Studies on quinones. Part 46, Synthesis and in vitro antitumor evaluation of amino pyrimidoisoquinoline quinones, Eur. J. Med. Chem. 45:5234–5242, 2010.
- ⁵² Valderrama, J.A. Ibacache, A. Rodriguez, J.A. Theoduloz, C. Benites, J. Studies on Quinones. Part 47. Synthesis of novel phenylaminophenanthridine quinones as potential antitumor agents, Eur. J. Med. Chem. 46:3398-3409, 2011.
- ⁵³ Vásquez, R. Verrax, J. Valderrama, J.A. Bucalderon, P. Aminopyrimidoisoquinoline quinone (APIQ) redox cycling is potentiated by ascorbate

and induces oxidative stress leading to necroticlike cancer cell death,Invest. New Drug. 30:1003–1011, 2012.

⁵⁴ Monsalve, F.A. Valderrama, J.A. Vásquez, D. Ibacache, A.Rodríguez, J.A. González, D.R. González. E. Inhibition of human topoisomerase I and activation of caspase-3 byaza-angucyclinones and arylaminopyrimido[4,5-*c*]isoquinoline-7,10-quinones,Int. J. Mol. Med.,30:151–156, 2012.

⁵⁵ Kwiecinski, M.R. Pedrosa, R.C. Felipe, K.B. Farias, M.S. Glorieux, C. Valenzuela, M. Sid, B. Benites, J. Valderrama, J.A. Verrax, J.*et al.* Inhibition of cell proliferation and migration byoxidative stress from ascorbate-driven juglone redox cycling in human bladder-derived T24 cells, Biochem.Biophys. Res. Commun, 421:268–273, 2012.

⁵⁶ Delgado, V.; Ibacache, A.; Theoduloz, C.; Valderrama J.A. Synthesis and *in vitro* cytotoxic evaluation of aminoquinones structurally related to marine isoquinolinequinones. Molecules, 17:7042–7056, 2012.

⁵⁷ Ríos, D. Benites, J. Valderrama, J.A. Farias, M. Pedrosa R.C. Buc Calderon, P. Verrax, J.Biological evaluation of 3-acyl-2-arylamino-1,4-naphthoquinones as inhibitors of Hsp90 chaperoning function, Curr.Top. Med. Chem,12:2094–2102, 2012.

⁵⁸ Iribarra, J. Vásquez, D. Theoduloz, C. Benites, J. Ríos, D.Valderrama, J.A. Synthesis and antitumor evaluation of 6-arylsubstituted benzo[*j*]phenanthridine- and benzo[*g*]pyrimido[4,5-*c*]isoquinolinequinones,Molecules, 17:11616–11629, 2012.

⁵⁹ Naeimi, H.Moradi, L. Microwave assisted direct ortho-acylation of phenol and naphtholderivatives by $\text{BF}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, Bull Chem. Soc. Jpn.,78: 284–287, 2005.

⁶⁰ Trost, B.M.Saulnier, M.G. Regioselectivity in lithiation of t-butyldimethylsiloxy-3,5-dimethoxybenzene. A synthesis of the trimethyl ether of sophoraflavanone A. Tetrahedron Lett, 26: 123–126, 1985.

⁶¹ Crombie, L. Jones, R.C.F. Palmer, C.J. Synthesis of the insecticidal 1'-acetoxy-mammeins andsurangin B,Tetrahedron Lett, 26: 2933–2936, 1985.

⁶² Duplais, C. Bures, F. Sapountzis, I. Korn, T.J. Cahiez, G.Knochel, P.An efficient synthesis ofdiaryl ketones by iron-catalyzed arylation of aroylcyanides.Angew, Chem. Int. Ed. Engl, 43: 2968–2970, 2004.

⁶³ Satori, G. Casnati, G.Bigi, F. Predieri, G. Ortho-coordinated acylation of phenol systems, J. Org. Chem,55: 4371–4377, 1990.

⁶⁴ Boyer, J.L. Krum, J.E. Myers, M.C. Fazal, A.N.Wigal, C.T. Synthetic utility and mechanisticimplications of the Fries rearrangement of hydroquinone diesters in boron trifluoride complexes, J. Org. Chem, 65: 4712–4714, 2000.

⁶⁵ Klinger, H.Kolvenbach, W. Die bildung von acetohydrochinonausacetaldehyd und benzochinonimsonnenlicht, Ber.Dtsch. Chem. Ges, 31: 1214–1216, 1898.

⁶⁶ Patai, S. *The Chemistry of the Quinoid Compounds, Part 1*. John Wiley and Sons New York, USA, 1: 503, 1974.

⁶⁷ Kraus, G.A. Liu, P. Benzophenone-mediated conjugate additions of aromatic aldehydes to quinones, Tetrahedron Lett, 35: 7723–7726, 1994.

⁶⁸ Oelgemöller, M. Schiel, C. Fröhlich, R. Mattay, J. The photo-Friedel-Crafts acylation of 1,4-naphthoquinones, Eur. J. Org. Chem, 15: 2465–2474, 2002.

⁶⁹ Oelgemöller, M. Jung, C. Ortner, J. Mattay, J. Schiel, C. Zimmermann, E. “Green photochemistry” with moderately concentrated sunlight, Spectrum, 18: 28–33, 2005.

⁷⁰ Murphy, B. Goodrich, P. Hardacre, C. Oelgemöller, M. Green photochemistry: Photo-Friedel–Crafts acylations of 1,4-naphthoquinone in room temperature ionic liquids, Green Chem, 11: 1867–1870, 2009.

⁷¹ Benites, J. Ríos, D. Díaz, P. Valderrama, J.A. The solar-chemical photo-Friedel–Crafts heteroacylation of 1,4-quinones, Tetrahedron Lett, 52: 609–611, 2011.

⁷² De Leon, F. Kalagara, S. Navarro, A.A. Mito, S. Synthesis of 6-acyl-5,8-quinolinediols by Photo-Friedel–Crafts acylation using sunlight, Tetrahedron Lett, 54: 3147–3149, 2011.

⁷³ Steve Tisserand, Rachid Baati, Marc Nicolas, and Charles Mioskowski, Expedient Total Syntheses of Rhein and Diacerhein via Fries Rearrangement, J. Org. Chem., 69: 8982-8983, 2004.

⁷⁴ Jessica L. Boyer, Jodie E. Krum, Michael C. Myers, Aleem N. Fazal, and Carl T. Wigal, Synthetic Utility and Mechanistic Implications of the Fries Rearrangement of Hydroquinone Diesters in Boron Trifluoride Complexes, J. Org. Chem., Department of Chemistry, Lebanon Valley College, Annville, Pennsylvania, 65: 4712-4714, 2000.

⁷⁵ J.J. Li, Name Reactions, 4th ed, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009.

⁷⁶ Caterina Viglianisi, Maria Grazia Bartolozzi, Gian Franco Pedulli, Riccardo Amorati, and Stefano Menichetti, Optimization of the Antioxidant Activity of Hydroxy-Substituted 4-Thiaflavanes: A Proof-of-Concept Study, Chem. Eur. J., 17: 12396 – 12404, 2011.

⁷⁷ G. Büchi and Steven M. Weinreb, Total Syntheses of Aflatoxins M₁ and G₁ and an Improved Synthesis of Aflatoxin B₁, J. Org. Chem., Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, 93:3, 1971.