



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

**“SÍNTESIS DE CARBAZOL-TIO- Y AMINOQUINONAS
ANTITUMORALES”**

GRACIELA ANDREA CLAVIJO ALLANCAN

**Tesis para optar al grado de Magíster en Química área de
Especialización en Química Medicinal y Memoria para optar al
Título de Químico.**

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

Santiago de Chile, Septiembre de 2013

AGRADECIMIENTOS

A mi madre porque a pesar de todas las diferencias que nos suelen separar y de las similitudes que nos unen. Nos une un fuerte lazo que no se puede romper un intenso amor que me ha sabido entregar desde el primer día. Gracias madre por tus noches de desvelo cuando me enfermaba, por tus comidas con harto cariño para reponerme y por enseñarme a ser una mujer fuerte y luchadora. Gracias!! Porque con tu inmenso amor has contribuido a la mujer que soy.

A mi director de tesis RAM, por todo el apoyo brindado en mi estadía en el laboratorio, por entenderme, escucharme y aconsejarme. Gracias por todos los momentos lindos vividos en mi vida como estudiante, más que un director de tesis fuiste un amigo que en lo dulce y agraz has estado presente. Esto me indica que ya sé a quién recurrir cuando necesite conversar de la vida. ☺

A los integrantes de mi comisión de tesis

Hernán Pessoa, muchas gracias por su enseñanza y sacarme sonrisas cada vez que me saludaba, me quedaré con ese recuerdo del profe buena onda, simpático y chistoso que me motivo de alguna manera a conocer más allá de Química Orgánica.

Claudio Saitz, muchas gracias por su disposición, buena onda y amabilidad tan característica. Y por compartir el cariño inmenso por los erizos de tierra y cuidar tan bien a la pequeña Isa. Me llevo un lindo recuerdo del profesor adorable.

Cristián Salas, por su disposición a mis dudas y opiniones que siempre me ayudaron a mejorar mi trabajo.

A mis pequeños ayudantes que tuve en este trabajo, ya que sin ellos no hubiesen resultado muchas síntesis.

Pamela Zuñiga, mi pamelaucha!! Tienes mucho talento y aprendes muy rápido lejos mi partner de los azufrados, gracias por hacerme reír tanto con tus tallas y conversaciones. Ten siempre en cuenta que cualquier duda en el lugar donde yo este te contestaré, te deseo lo mejor en lo que te queda! Y nunca olvides de sonreír esa cualidad te hace ser única.

Matias Monroy, mi Mati!! Siempre apoye la idea de que hicieras unidad en mi lab, ya que sabía que detrás de ese niño inquieto estaría escondido un gran talento, un diamante en bruto que espero haber logrado pulir, tienes talento de sobra, paciencia y ganas de trabajar cualidades que te llevarán muy lejos en tu vida si sigues así. Gracias por alegrar esas tardes en el lab y por sobre todo tener paciencia con mis columnas!!

Ariel Toledo, el punketa!! Jajaja viva la revolución!! gracias por querer trabajar conmigo y tener paciencia con las columnas. Te deseo lo mejor en tu vida ¡!

Camino de rosas, camino de flores ... jajaja

Macarena González, la maca un poco tímida pero siempre dispuesta a aprender, muchas gracias por tu ayuda y espero que tengas mucho éxito en lo que venga

Al Abuelo Max!! Jajaja, por contribuir en mis primeros pasos en el lab! Espero haber aprendido bien. Gracias por la disposición de enseñarme y por hacerme reír con cosas tan simples de la vida.

A la familia Silva-Ortuzar, a la mama, el papi, Fernando, Maquita, Verito, Rodrigo, por ayudarme en mi etapa de crecimiento. Gracias por el cariño entregado día a día y por ser parte de su familia. Ustedes ya son parte de mi vida.

A mis amigas de la vida Grace y Pamel!, las conocí en una etapa decisiva de mi vida escolar y creo que no erre en elegir, gracias por ser parte de esta decisión y de alguna manera contribuir en ella.

A mi tia querida Zenaida que a pesar de su enfermedad siempre ha estado conmigo, muchas gracias por todo.

A Sebastián Yañez, mi pareja, amigo, compañero y confidente. Gracias por estar conmigo en las buenas y en las malas por ayudarme y entenderme cuando más lo necesitaba por ser parte de mi vida y compartirla conmigo. Aquí nos conocimos y apoyamos en todo ámbito desde que éramos pequeños estudiantes hasta nuestra etapa final. Decir que te quiero es poco ya que nos une un fuerte amor. Parte de este trabajo va dedicado a ti.

A Elisa y Emilio mis pequeños !!! que estuvieron gran parte de mis noches de estudio acompañándome .Siempre estarán en mi corazón y serán parte importante en mi vida.

Todo pasa y todo queda,
pero lo nuestro es pasar,
pasar haciendo caminos,
caminos sobre la mar.

Nunca perseguí la gloria,
ni dejar en la memoria
de los hombres mi canción;
yo amo los mundos sutiles,
ingrávidos y gentiles,
como pompas de jabón.

Me gusta verlos pintarse
de sol y grana, volar
bajo el cielo azul, temblar
súbitamente y quebrarse.

Nunca perseguí la gloria...

Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.

Al andar se hace camino
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.

Caminante no hay camino
sino estelas en la mar...

(Extracto de "Cantares", A. machado)

Agradecimientos: **Proyecto Fondecyt N° 1110176**

Contenido

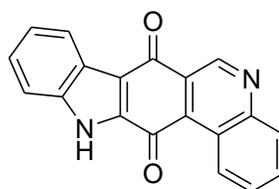
Resumen.....	viii
Summary.....	x
Introducción	1
El núcleo quinónico: Química y Citotoxicidad.....	2
Antecedentes previos en investigación de quinonas	4
Citotoxicidad de Quinonas.....	5
Toxicología.....	7
Propiedades electrónicas de las quinonas.....	8
Quinonas tetracíclicas.....	9
Química Verde.....	11
Investigaciones Previas	12
Hipótesis y objetivos	13
Hipótesis.....	14
Objetivo General.....	14
Objetivos específicos:	15
Resultados y discusión	16
Tabla 1. Anilinas utilizadas para la síntesis de aminoquinonas.	20
Reactividad de Tioles y Anilinas	20
Carbazolquinonas	21
Reacciones de Ciclación.....	24
Actividad biológica de los compuestos sintetizados.....	26
Espectroscopia de RMN	28
Asignación de regiosómeros por HMBC y HSQC para tioquinonas	30
Asignación de regiosómeros por HMBC y HSQC para carbazolquinonas y tiofenquinona.....	36
Espectroscopía UV-visible.....	44
Conclusión	48

Parte Experimental.....	50
Adición de anilinas a quinona:.....	51
Adición de tioles a quinona:.....	52
Ciclación de quinonas catalizada por Pd(II).....	52
Procedimiento de síntesis para derivados aminoquinónicos.....	54
Procedimiento de síntesis para carbazol quinonas.....	60
Procedimiento de síntesis para tiol quinonas	62

Resumen

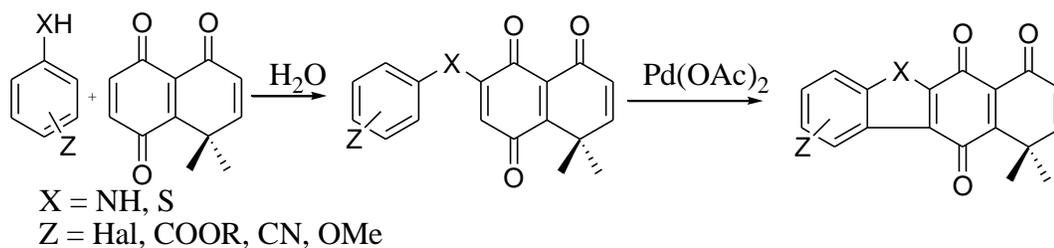
Los derivados quinónicos poseen interesantes aplicaciones en áreas de la química de materiales y medicinal. Estos compuestos pueden ser encontrados tanto en la naturaleza como obtenerse sintéticamente, su síntesis ha despertado interés, debido a la posibilidad de funcionalizarlas, con el objetivo de mejorar sus propiedades, y también obtener nuevas estructuras.

En este trabajo se informa la síntesis y caracterización de una serie de amino-, tio- y carbazolquinonas estructuralmente relacionadas con calotrixinas.



Calotrixina B

Para la síntesis de amino y tioquinonas se utilizó un protocolo de química verde, utilizando agua como solvente. En una segunda etapa, se realizó la ciclación de quinonas que presentan sustituyentes dadores o aceptores en posiciones no impedidas, mediante el uso de acetato de paladio (II)¹.



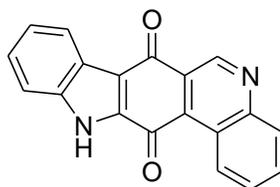
Estos compuestos fueron caracterizados espectroscópicamente mediante resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C y experimentos bidimensionales), sus actividades biológicas preliminares fueron estudiadas en líneas celulares de carcinoma mamario de ratón TA3.

¹ Yogo, M.; Ito, C.; Furukawa, H. *Chem. Phar. Bull.* **1991**, 39 (2), pp. 328 – 334

Summary

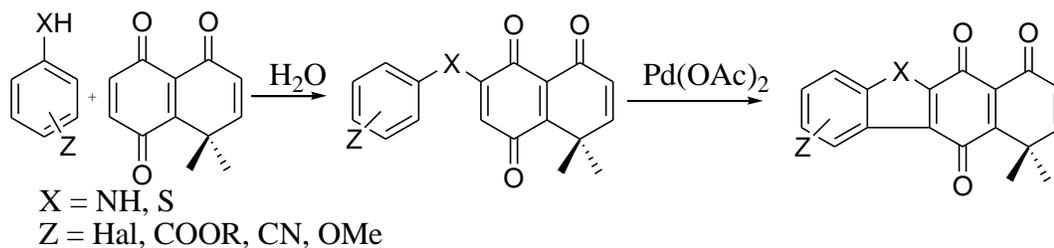
Quinone derivatives have shown interesting applications in diverse chemical areas such as materials and medicinal chemistry. These compounds can be found in nature or being synthesized, and their synthesis has awakened some interest because they can be functionalized, and new structures can be obtained.

In this work the synthesis and characterization of a series of amino-, tio- and carbazolquinones structurally related to Calothrixins are reported.



Calothrixin B

For amino and tioquinone-derivative synthesis, a green chemistry protocol has been followed, using water as solvent. In a second stage, quinones containing donor or acceptor moieties not sterically hindered, were cyclized using Palladium (II) acetate¹.



The quinone derivatives were characterized utilizing nuclear magnetic resonance techniques (¹H, ¹³C and bidimensional), and their preliminary biological activities were studied using TA3 mammary carcinoma cells from mice.

Introducción

El núcleo quinónico: Química y Citotoxicidad

Las quinonas representan una familia de compuestos dentro de la Química Orgánica, constituyendo una variada gama de compuestos naturales encontrados en plantas, hongos y bacterias² (Fig 1). También se ha descrito su obtención mediante síntesis³. Debido a sus múltiples aplicaciones el uso de quinonas ha despertado interés en áreas como Química Medicinal y Química de los Materiales. Su síntesis también ha sido investigada últimamente en el área de la Química Verde⁴, abriendo así un nuevo campo de desarrollo más amigable y sustentable con el medio ambiente.

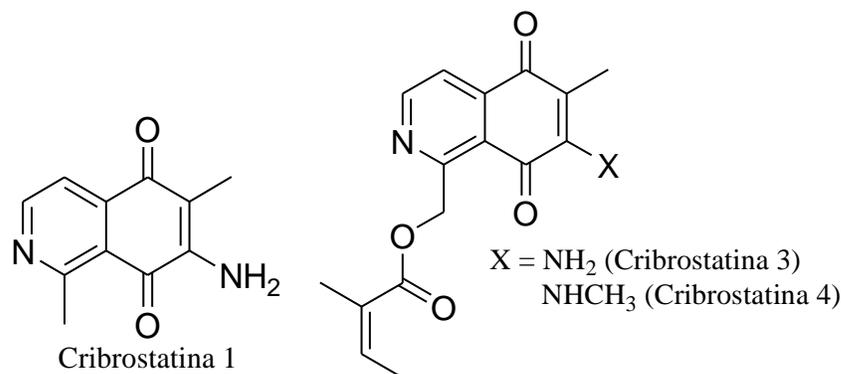


Figura.1 Aminoquinonas naturales del tipo Cribrostatina, aisladas de la esponja marina *Cribrochalina*, con actividad antibacteriana, antifúngica y antitumoral⁵

Se ha reportado que ciertas quinonas sulfo-oxo conjugadas podrían tener propiedades semiconductoras lo que demuestra un creciente interés como material tecnológico⁶. También se ha reportado⁷ el uso de derivados de naftoquinona con fracciones dador - aceptores (D-σ-A), que presentan propiedades semiconductoras.

² Meazza, G.; Dayan, F.E.; Wedge, E.; *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, 51, 3824

³ Lisboa, C.S.; Santos, V.G.; Vaz, B.G.; de Lucas, N.C.; Eberlin, M.N.; Garden, S.J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.

⁴ Anastas, P.T.; Kirchoff, M.M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686

⁵ Pettit, G. R.; Knight, J. C.; Collins, J. C.; Herald, D. L.; Pettit, R. K.; Boyd, M. R.; Young, V. G. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, pp. 793.

⁶ Illescas, B.; Martín, N.; Segura, J.L.; Seoane, C.; Ortí, E.; Viruela, P.M.; Viruela, R. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, pp. 5643

⁷ Bando, P.; Martín, N.; Segura, J.L.; Seoane, C.; Ortí, E.; Viruela, P.M.; Viruela, R.; Albert, A.; Cano, F.H.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, pp. 4618 – 4629

Las quinonas empezaron a ser producidas comercialmente en 1919, y desde ese entonces han sido manufacturadas en Europa, Japón y los Estados Unidos; siendo usadas principalmente en la producción de hidroquinonas, las que actúan como inhibidores de polimerización y como intermediarios en la producción de variadas sustancias (agentes oxidantes, reactivos químicos de fotografía, colorantes y reactivos químicos en general)⁸.

Es en el campo de los colorantes en donde las quinonas encontraron sus primeros usos. Los colorantes son caracterizados por su capacidad de absorber o emitir luz en el rango visible (400-700nm)⁹; las antraquinonas emiten luz de color violeta, y pueden ser usadas como colorantes de lana, seda y fibras sintéticas de poliamida, originando tonos brillantes¹⁰.

Los derivados quinónicos han sido usados también como sondas para detección de aniones en medio acuoso, como el anión fluoruro¹¹, cuya cuantificación se dificulta en este medio debido a su habilidad para formar HF_2^- . La cuantificación del anión fluoruro mediante sondas quinónicas se realiza usando espectroscopia UV-visible, debido a su cambio de coloración al interactuar con el anión.

Otra potencial aplicación de las quinonas es como antifúngico. El uso masivo y continuo de fungicidas comerciales (como benzimidazoles, dicarboximidas y últimamente anilipirimidinas), ha llevado a la aparición de cepas resistentes de hongos como *Botrytis cinerea*, el cual ataca a más de 200 especies de plantas¹². Sin embargo, existen pocos trabajos referente al uso de derivados quinónicos frente a este tipo de hongo; nuestro grupo de investigación¹³ estudió la actividad antifúngica de quinonas e hidroquinonas tricíclicas frente a *B. cinerea*, encontrándose actividades similares a productos comerciales como la iprodiona (fungicida). El estudio reveló que las quinonas actúan sobre la cadena de transporte de electrones del hongo.

⁸ International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*. Vol. 15. World Health Organization, Lyon. **1977**, pp- 1245 - 1250

⁹ Gutiérrez, M.I.; García, N. *Dyes and Pigments*, **1998**, 4, pp. 195-209.

¹⁰ Zhang, Y.; Hou, W.; Tan, Y. *Dyes and Pigments*, **1997**, 1, pp. 25-35.

¹¹ Kumar, S.; Saini, R.; Kaur, D. *Sensors and Actuators B*, **2011**, 160, pp. 705-712

¹² Latorre, B.; Flores, V.; Sara, A. M.; Roco, A. *Plant Dis.* **1994**, 7, 990.

¹³ Mendoza, L., Araya-Maturana, R., Cardona, W., Delgado-Castro, T., García, C., Lagos C.; Cotoras, M. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 10080.

Antecedentes previos en investigación de quinonas

La investigación en el área de las quinonas se puede rastrear hasta 1880^{14,15}, en donde principalmente se utilizaban como tintes. A principios del siglo XX se investigó su uso como indicadores en cultivos bacteriológicos¹⁶, así como en reacciones de óxido reducción¹⁷, donde un cambio de color es necesario para indicar cambios electroquímicos y en general desde la misma concepción de la idea de indicadores¹⁸.

También ha despertado interés el efecto que tienen los derivados quinónicos sobre suelos de cultivo y plantas¹⁹. La existencia de los radicales libres fue investigada utilizando compuestos orgánicos, entre ellos derivados quinónicos²⁰. Las quinonas también fueron estudiadas en el área de la Química de Polímeros²¹, donde se buscaba mejorar las propiedades de los nacientes productos poliméricos.

Los efectos de grupos quinónicos fueron estudiados en la preparación de compuestos analgésicos²², reconociendo por primera vez una potencial actividad biológica aplicable en seres humanos. En los años '40 comenzó la investigación de derivados quinónicos en el metabolismo de células tumorales²³, partiendo así el desarrollo de quinonas aplicables en el tratamiento del cáncer, quizás unas de sus aplicaciones más importantes.

¹⁴ Leeds, A.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1880**, 2 (6), pp 277–287

¹⁵ Justus Liebig's Annalen der Chemie. *J. Am. Chem. Soc.*, 1880, 2 (1), pp 45–66

¹⁶ Lubs, H.A.; Acree, S.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38 (12), pp 2772–2784

¹⁷ Boswell, M.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1907**, 29 (2), pp 230–236

¹⁸ Stieglitz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1903**, 25 (11), pp 1112–1127

¹⁹ Upson, F.W.; Powell, A.R. *Ind. Eng. Chem.*, **1915**, 7 (5), pp 420–422

²⁰ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1914**, 36 (6), pp 1144–1170

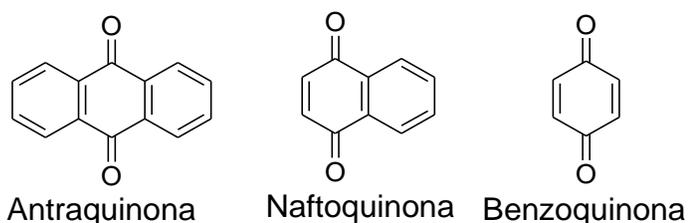
²¹ Mack, E. Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, 56 (12), pp 2757–2770

²² Roberts, R.C.; Johnson, T.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1925**, 47 (5), pp 1396–1402

²³ Cason, J.; Fieser, L.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63 (5), pp 1256–1258

Citotoxicidad de Quinonas

Varios compuestos antitumorales, actualmente en uso clínico, presentan subestructuras antraquinona, naftoquinona o benzoquinona²⁴. La actividad biológica de estos compuestos puede explicarse debido a la habilidad de generar un intermediario alquilante²⁵ o, en presencia de reductores, sufrir una reducción mono o bielectrónica, convirtiéndose en semi- o hidroquinonas²⁶; las semiquinonas, a su vez, pueden generar en presencia de oxígeno un ciclaje redox, produciendo especies reactivas de oxígeno (o ROS por sus siglas en inglés), tales como superóxidos (O^{-1}) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), las cuales inactivan ciertas moléculas biológicas mediante oxidación.



Las quinonas pueden ser tóxicas para las células mediante varios mecanismos: ciclaje redox, arilación, intercalación, inducción de ruptura de hebras de ADN, generación de radicales libres y también interferir en la respiración mitocondrial²⁷. Las quinonas pueden actuar en el organismo como oxidantes²² en reacciones dependientes del pH. Las quinonas no son muy básicas (pKa cercano a 1 para las benzoquinonas), pero las quinonas protonadas son mucho mejores oxidantes que una quinona desprotonada. Las semiquinonas son más básicas que sus precursores quinónicos, pero no lo suficiente como para ser protonadas a pH 7,4; por ende, las semiquinonas existen como radicales aniónicos a pH fisiológico (pKa ~4), aunque en su forma neutra son mejores oxidantes. La oxidación de las hidroquinonas ocurre de manera más expedita si éstas se encuentran desprotonadas.

²⁴ Dandawate, P. R.; Vyas, A. C.; Padhye, S. B.; Singh, M. W.; Baruah, J. B. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 436.

²⁵ Wang, P.; Song, Y.; Zhang, L.X.; He, H.P.; Zhou, X. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2893

²⁶ Bolton, J.L.; Trush, M.A.; Penning, T.M.; Dryhurst, G.; Monks, T.J. *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, 13, pp. 135.

²⁷ Monks, T.J.; Hanzlik, R.P.; Cohen, G.M.; Ross, D.; Graham, D.G. *Toxicol. and Ap. Phar.* **1992**, 112, pp 2-16.

De esta manera, la química de quinonas, semiquinonas e hidroquinonas pareciera estar íntimamente ligada a su química ácido-base; sin embargo, las transferencias de carga (protones y electrones) están aún más involucradas de lo que se podría pensar (fig.2), llegando a reacciones diagonales y desproporcionaciones.

Los potenciales redox del núcleo quinónico son así, influenciados por sustituyentes; un grupo electronegativo convierte a la quinona a un oxidante más fuerte, mientras que su forma hidroquinona es menos oxidable y viceversa.

Las quinonas parcial o totalmente reducidas tienen un importante rol como agentes reductores. Dadas las condiciones puede generarse un ciclaje redox, por el par quinona/semiquinona. El flujo de ion superóxido y los radicales oxígeno (fig. 3) llevan a la destrucción de lípidos insaturados, ADN, proteínas y otras moléculas celulares esenciales, con los siguientes efectos toxicológicos. Sin embargo, es interesante estudiar esta toxicidad y elucidar la contribución relativa de la actividad redox versus la reactividad electrofílica arilante.

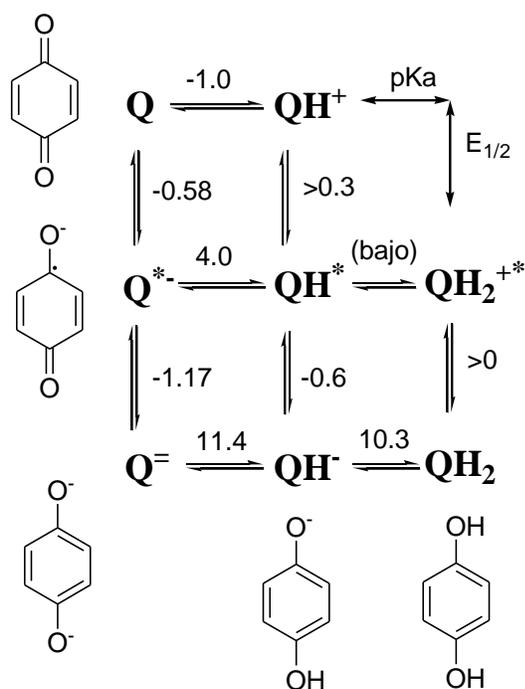


Figura 2. Ciclo termodinámico relacionando el comportamiento redox y ácido base de la hidroquinona y 1,4-benzoquinona (vertical: potenciales redox; horizontal: pK_a).

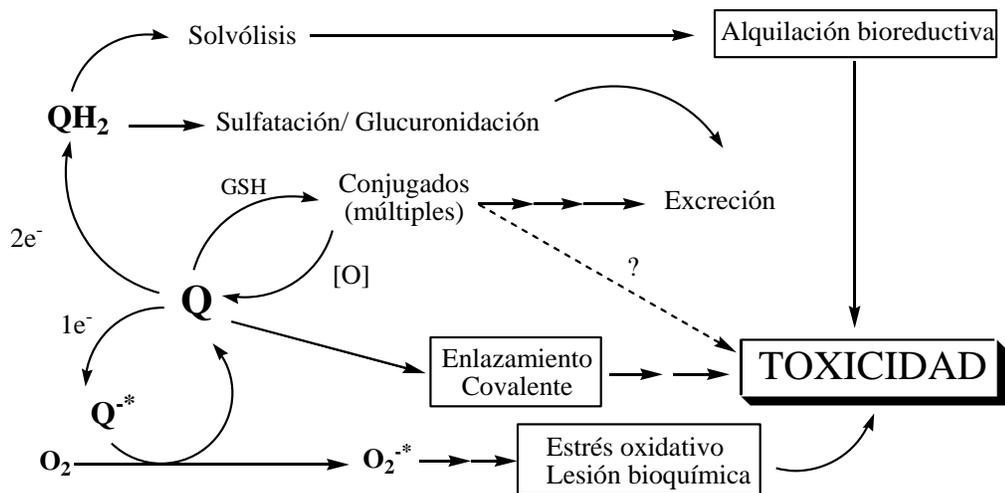


Figura 3. Distintos destinos biológicos de las quinonas.

La reducción completa de quinona a hidroquinona puede gatillar reacciones químicas posteriores, sobre todo si la estructura quinónica se encuentra enlazada a grupos susceptibles a procesos solvólíticos; las quinonas adriamicina y daumomicina, ambas con actividad antitumoral, son ejemplos de aquello. En sus formas quinónicas sus núcleos aromáticos son pobres electrónicamente, por lo que el enlace C-O, perteneciente a su apéndice azúcar, no es susceptible a solvolisis; sin embargo en su forma hidroquinona si lo es, lo cual favorece la alquilación de ADN y otros nucleófilos.

Toxicología

Además de la citotoxicidad asociada a las quinonas, la exposición aguda en humanos provoca irritación en los ojos (resultando en decoloración de la córnea y tejido conjuntivo), dermatitis y eritema. Estudios en animales muestran daños renales graves. La exposición aguda en humanos puede provocar úlceras en la piel, mientras que su inhalación puede provocar perturbaciones visuales²⁸.

²⁸ U.S. Environmental Protection Agency. *Technology Transfer Network - Air Toxics Website* <http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/quinone.html>

Propiedades electrónicas de las quinonas

De acuerdo a lo anteriormente descrito, la toxicidad (y principalmente, la citotoxicidad) de las quinonas está mayormente relacionada con su habilidad para aceptar uno o dos electrones para formar el correspondiente radical aniónico semiquinona y también con sus propiedades ácido-base; esta habilidad depende directamente de la estructura quinónica²⁹. La capacidad aceptora de electrones de las quinonas puede ser modificada añadiendo directamente grupos sustituyentes, los cuales dependiendo de sus efectos atractores o dadores pueden facilitar o inhibir la transferencia de carga hacia la quinona. La presencia de heteroátomos permite modular el efecto del sustituyente en las propiedades electrónicas del sistema quinónico.

Se ha descrito³⁰ la acción inhibitoria que ejercen las tioquinonas obtenidas mediante la reacción de tioles con benzoquinonas. La reacción de tioles con quinonas puede corresponder a la oxidación de tioles a disulfuros, con reducción de la quinona a hidroquinona, o adición del tiol a la quinona (fig. 4).

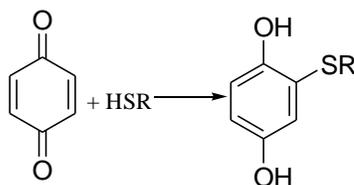


Figura 4. Adición de tiol a benzoquinona

De acuerdo a lo reportado por Snell y Weissberger³³, se sugiere que estas reacciones proceden de acuerdo a lo mostrado en la figura 4, la hidroquinona sustituida está en equilibrio con la quinona (fig.5), y que la repetición de ambas reacciones da como resultado las quinonas disustituidas.

²⁹ Aguilar-Martínez, M.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macías-Ruvalcaba, N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, pp 3684 – 3694

³⁰ Snell, J.M.; Weissberger, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 450,61.

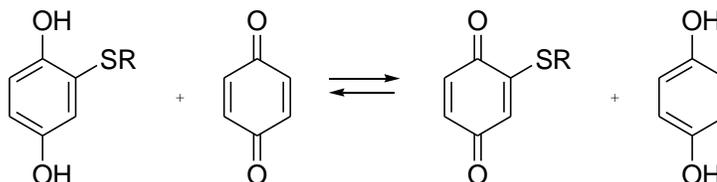


Figura 5. Equilibrio entre quinona e hidroquinona.

El solvente es otro factor a considerar en esta reacción, encontrándose que el agua favorece la formación de quinonas azufradas³¹. Esto se puede explicar debido a que el agua promueve la reacción de adición de Michael mediante la formación de enlaces de hidrógeno con el átomo de oxígeno presente en el carbonilo de las quinonas, aumentando sus electrofilias. Un ejemplo de esto se puede encontrar en la reacción de benzoquinona con etanotiol (fig. 6).

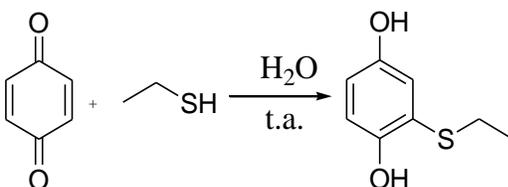


Figura 6. Reacción de etanotiol con benzoquinona en medio acuoso.

Quinonas tetracíclicas

Los derivados carbazolquinónicos, conocidos como murrayaquinonas, muestran diversas actividades biológicas tales como antifúngicas, antibacterianas y antitumorales, entre otras aplicaciones farmacológicas y tecnológicas³².

Se han utilizado compuestos de paladio, como Pd(OAc)₂ en fase homogénea en la ciclación de derivados quinónicos (fig.7). En este caso, se ha utilizado una cantidad estequiométrica con respecto a la quinona a ciclar³³.

³¹ Yadav, J.S.; Swamy, T.; Subba Reddy, B.V.; Krishna Rao, D. *J. Mol. Catal. A* **2007**, 274, 116.

³² Sridharan, V.; Martín, M.A.; Menéndez, J.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, pp. 4614 – 4621

³³ Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, pp. 4516 – 4518

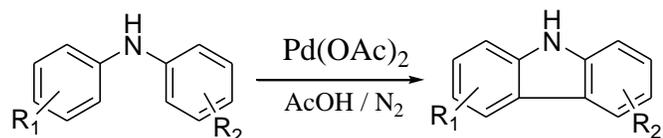


Figura 7. Ejemplo de ciclación catalizada por Pd(II), generando un heterociclo de cinco miembros (indol).

También se ha reportado³⁴ una serie de moléculas pentacíclicas derivadas de quinona, las calotrixinas. Estas moléculas han sido reportadas como eficientes agentes antimalaria, inhibidoras de la enzima RNA-polimeraza y además presentan actividad antiproliferativa en contra de células cancerígenas HeLa (cáncer cervico uterino)³⁵. Estas pueden ser fácilmente obtenidas mediante acoplamiento oxidativo carbono-carbono utilizando catalizadores de paladio (II) (fig.8)

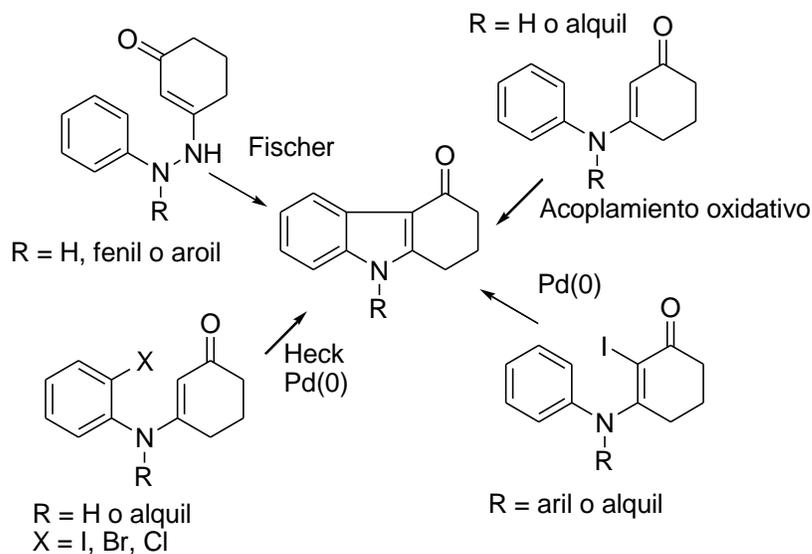


Figura 8. Métodos para la formación de esqueletos carbazolona vía formación de enlace C-C

³⁴ Khan, Q.A.; Lu, J.; Hecht, S.M. *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72 (3), pp 438–442

³⁵ Yun, X-L.; Bi, W-Y.; Huang, J-H.; Liu, Y.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y-F.; Zhao, K. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, pp. 5076-5080

Química Verde

La Química Verde se plantea actualmente como un equilibrio entre lo económico y lo ambiental, para lograr metodologías sustentables con el planeta (fig.9). De esta manera, se pueden implementar estas metodologías tanto en la industria química como en el ámbito académico para reducir la generación de subproductos tóxicos, lo que a su vez influye en problemáticas medioambientales como la producción de energía o la limpieza de suministros de agua.

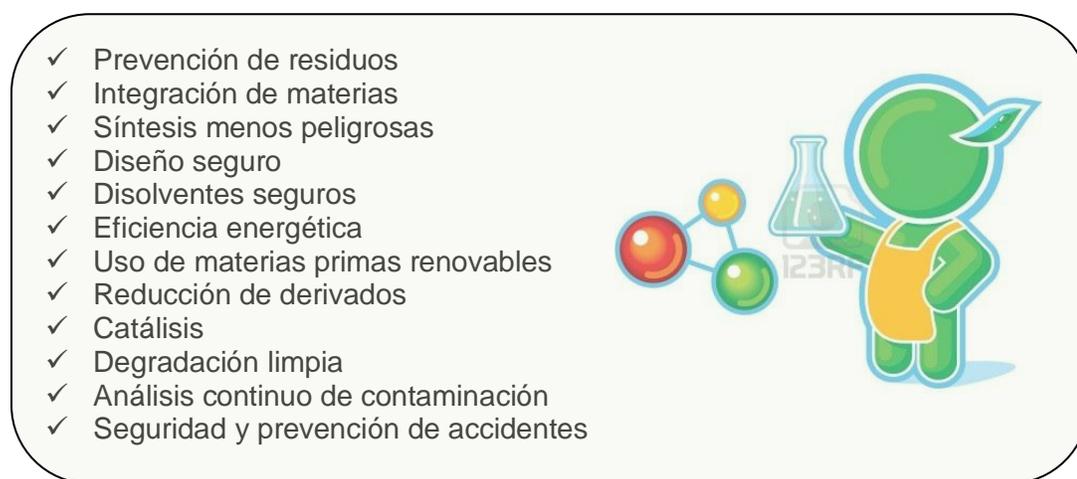


Figura 9. 12 principios de la Química verde, para alcanzar la síntesis ideal

Dentro del concepto de Química Verde, el agua juega un rol fundamental debido a su versatilidad y disponibilidad, además de ser obviamente amigable con el medio ambiente, convirtiéndolo en un solvente “verde”. Los solventes verdes han ido ganando espacio en síntesis orgánica, desplazando poco a poco el uso de solventes más convencionales. Otra ventaja de estos solventes verdes es que se pueden trabajar micro escala, pues no requieren atmósfera inerte y permiten rendimientos finales comparables a los solventes tradicionales³⁶.

Una síntesis amigable con el medio ambiente puede ser también aplicada a áreas como la Química Médica; Tandon y colaboradores³⁷ han descrito nuevas metodologías

³⁶ “Química Verde: comparación de ambas metodologías”. J. Dobado, Universidad de Granada, Facultad de Ciencias, Dpto. de Qca. Orgánica. <http://www.ugr.es/~quiorred/qverde/comparacion.htm>

³⁷ Tandon, V.K.; Maurya, H.K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5896.

para sintetizar quinonas heterocíclicas con actividad biológica (fig.10).

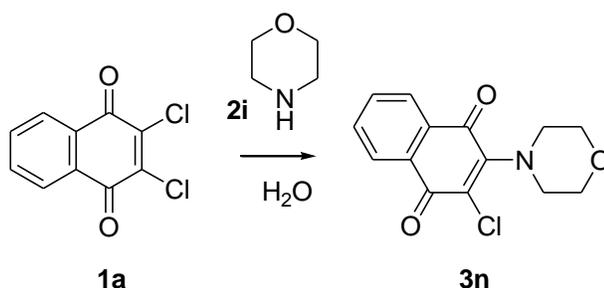


Figura 10. Reacción de 2,3 –dicloro-1,4-naftoquinona (**1a**) con morfolina (**2i**)

Investigaciones Previas

El interés biológico que despiertan los núcleos quinónicos ha motivado a nuestro grupo de investigación a colaborar con otros grupos del área biológica, lo que ha permitido determinar la actividad antitumoral y antifúngica de los productos preparados en nuestro laboratorio; por ejemplo, la 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (Vq) ha mostrado ser una de las quinonas más activas dentro de los productos estudiados. Debido a estos resultados, nos interesa seguir profundizando en el estudio y preparación de derivados quinónicos mediante la adición oxidativa de aminas, como también aumentar la complejidad estructural de los sustituyentes añadidos mediante esta metodología.

También es interesante estudiar el efecto que tendría aumentar la nucleofilia del grupo sustituyente; para esto se decidió reemplazar el átomo de nitrógeno del grupo amino por uno de azufre, creando una nueva familia de derivados quinónicos y ampliando la gama de moléculas con actividades biológicas (en especial como antitumorales). Con esto surge también la necesidad de continuar trabajando con solventes verdes en la síntesis de estos compuestos, principalmente agua debido a que en trabajos previos³⁸ se han logrado buenos rendimientos y una gran selectividad.

³⁸ Martínez, M. Tesis de Químico 2011, Fac. de Cs. Químicas y Farm., Universidad de Chile

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

En base a los antecedentes previamente descritos, se puede plantear la siguiente hipótesis:

Es posible la obtención de quinonas tetracíclicas nitrogenadas y azufradas a través del acoplamiento oxidativo de la 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona con anilinas o tioles aromáticos respectivamente, seguido por una reacción de ciclación con acetato de paladio (II). Estos productos presentarán transferencia de carga desde el sistema aromático al anillo quinónico y presentarán actividades biológicas relacionadas con aquellas de la quinona de partida.

Objetivo General

- Obtención y caracterización espectroscópica de una serie de aminoquinonas y tioquinonas cuyo núcleo en común es la 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona, y estructuras tetracíclicas derivadas de éstas, a través de un proceso de dos etapas.

Se propone variar los sustituyentes del nucleófilo, con el objetivo de estudiar su influencia en la transferencia electrónica y la actividad antitumoral de estas nuevas estructuras.

La quinona (Vq) mostrada en la fig.11 y sus derivados fueron estudiadas en profundidad respecto a la capacidad antitumoral en trabajos previos de nuestro grupo de investigación.³⁸

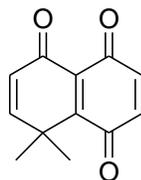


Figura 11. Quinona (Vq)

Objetivos específicos:

- Sintetizar una nueva serie de amino y tioquinonas por acoplamiento oxidativo de quinonas con aminas o tioles.
- Ciclar amino y tioquinonas que presenten grupos sustituyentes en posiciones no impedidas estéricamente, mediante el uso de acetato de paladio (II).
- Caracterizar los compuestos preparados mediante técnicas de resonancia magnética nuclear de protones (^1H) y carbono (^{13}C), y asignación de la regioquímica mediante técnicas bidimensionales de RMN en aquellos que lo ameriten.
- Analizar la transferencia de carga intramolecular mediante espectroscopia UV-visible, para los compuestos de mayor interés.

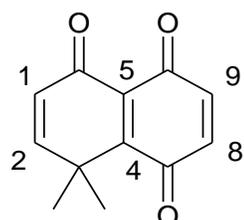
Resultados y discusión

Uno de los objetivos propuestos en este trabajo es estudiar cómo se adicionan oxidativamente los grupos amino y tiol a la quinona 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (Vq). Esta quinona posee dos carbonos en los cuales es posible realizar tal adición (fig. 12). Para estudiar tanto la reactividad como la regioselectividad de esta reacción, se utilizaron una serie de aminas y tioles aromáticos sustituidos, los cuales varían en cuanto a su nucleofilia. Antecedentes previos³⁹ indican las diferencias en las electrofilias de los carbonos pertenecientes al núcleo quinónico.

La tabla de la figura 12 indica que los carbonos más susceptibles para ser atacados nucleofilicamente son el C4, C5 y C9. Sin embargo, esta adición no ocurre en C4, ya que el impedimento estérico que presenta la molécula en esa zona es mayor.

Por otra parte, cálculos de potenciales electrostáticos muestran que la región entre ambos carbonilos es altamente negativa, lo que dificulta la reacción con C5 y explica la regioselectividad observada.

Se decidió trabajar exclusivamente con anilinas y tioles aromáticos, principalmente porque presentan mayor actividad antitumoral.



Carbono	ω_k
1	0,01
2	0,02
4	0,44
5	0,49
8	0,30
9	0,45

Figura 12. Quinona Vq y sus electrofilias locales

³⁹ Martínez-Cifuentes, M.; Clavijo-Allancan, G.; Di Vaggio-Conejeros, C.; Weiss-Lopez, B.; Araya-Maturana, R. *Aust. J. Chem.* **2013**. Enviado. Manuscrito CH13355

Otro aspecto a destacar de este trabajo es el medio utilizado para las reacciones, el cual se limitó exclusivamente a agua para la adición de aminas, mientras que para los tioles se procedió a realizar la síntesis en tres medios distintos, uno convencional para la síntesis orgánica (diclorometano), uno más polar (etanol), y por último un solvente “verde” como es el agua. Estos tres medios fueron escogidos para determinar si es que el medio influye en la regioselectividad de la reacción. Los tiempos de reacción fueron de 24 horas en las condiciones anteriormente descritas.

Posteriormente se procedió a realizar un análisis de las reacciones mediante cromatografía de capa fina (CCF), con el fin de comprobar la desaparición del producto de partida, así como la fase adecuada para realizar la purificación mediante cromatografía flash. En cuanto a las reacciones con tioles, se observa que tanto en diclorometano como etanol se obtiene una mezcla de 5 productos, mientras que utilizando agua como medio se obtienen sólo cuatro. El análisis de ^1H RMN posterior reveló una mezcla de quinonas e hidroquinonas en todas las reacciones de adición llevadas a cabo en este trabajo, con un muy bajo rendimiento. En el caso de los tioles, el análisis muestra que, al utilizar agua como medio de reacción, se obtienen cuatro productos: tiohidroquinona, dos tioquinonas distintas y además hidroquinona de partida, todos con rendimientos bajos.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna de sílicagel flash.

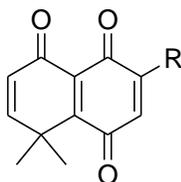
Otro factor interesante de estudiar es la proporción de reactivos presentes en el medio. Comenzando con una reacción equimolar, para luego ir variando a un exceso de quinona (en relación 2:1 con respecto al tiol, debido a que la literatura sugiere que debería dar como producto solamente quinona⁴⁰) y por último añadiendo en el medio óxido de plata en cantidades equimolares tanto para el tiol como la quinona. De las tres vías estudiadas, todas ellas dan como resultado rendimientos similares, por lo cual se deduce que la vía óptima es realizar la reacción de manera equimolar.

⁴⁰ Greenberg, H.; Gogoll, A.; Baeckvall, J.E. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, pp 5808–5811

Por último, se procede a tomar el crudo de la reacción optimizada, se extrae con 30mL de acetato de etilo (el cual es evaporado posteriormente), y el sólido resultante se oxida con óxido de plata durante dos horas, en relación molar 2,5:1 con respecto a la quinona. El análisis de CCF revela la obtención de tres productos. Finalmente los productos se separan y purifican mediante columna flash, utilizando diclorometano como fase móvil. El análisis de RMN revela que los tres productos obtenidos corresponden a dos regioisómeros (el grupo tiol adicionado tanto en posición 8 como 9), y adicionalmente se observa una bisadición del sustituyente tiol en las dos posiciones previamente descritas.

Estudios previos⁴¹ indican que al usar un medio acuoso en la síntesis de anilinoquinonas, la posición más favorecida para la adición del grupo amino es la del carbono 9 (ver fig. 12), debido a su mayor electrofilia. Para este trabajo se escogieron aminas heterocíclicas, anilinas con sustituyentes halógenos (principalmente flúor) o anillos que presenten puentes en su estructura, los cuales podrían favorecer la transferencia electrónica. Debido a esto, en forma adicional a la serie de compuestos preparados anteriormente³⁴, se sintetizó una nueva serie que incluye lo anterior, y se analizó mediante análisis de RMN bidimensional siguiendo la misma metodología descrita³⁴.

⁴¹ Martínez, M. Avance tesis Doctor en Química 2012, Fac. de Cs. Químicas y Farm., Universidad de Chile



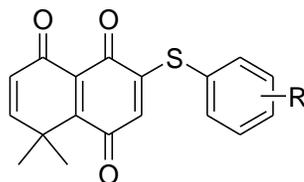
I_{a-p}

I_a	R: 5-aminoisoquinolina
I_b	R: 2-fluoroanilina
I_c	R: 2-amino-7- bromofluoreno
I_d	R: 6-aminoflavona
I_e	R: 4-(4-amino fenil)benzocitrilo
I_f	R: 4-amino benzocitrilo
I_g	R: 3,5-dicloroanilina
I_h	R: 4-aminobenzofenona
I_i	R: 2-aminobenzofenona
I_j	R: 2-aminonaftaleno
I_k	R: 3-amino-2-metoxidibenzofurano
I_l	R: 7-amino-2-metilcromona
I_m	R: 4-fluoroanilina
I_n	R: 8-aminoquinolina
I_o	R: 6-aminoisoindol
I_p	R: 5-aminoisoindol

Tabla 1. Anilinas utilizadas para la síntesis de aminoquinonas.

Reactividad de Tioles y Anilinas

Comparando la nucleofilia del tiol con la de la anilina, el primero posee una nucleofilia mayor debido a su mayor densidad electrónica, por lo cual debería formar dos regioisómeros; el análisis del producto crudo mediante RMN de protones confirma que se forman los dos regioisómeros en proporciones de 45:55, independiente de si el nucleófilo es un bromo o fluoro tiol sustituido en posiciones *orto*, *meta* o *para*. Sin embargo, posterior a la separación mediante columna cromatográfica flash, se obtiene mayoritariamente el regioisómero correspondiente a la adición en posición 9 de la quinona (Vq).



II_{a-g}	
II_a	R: H
II_b	R: p-Br
II_c	R: m-Br
II_d	R: o-Br
II_e	R: p-F
II_f	R: m-F
II_g	R: o-F

Tabla 2. Tioles utilizados para la síntesis de tioquinonas

El medio prótico (acuoso) usado en la formación de tiohidroquinona favorecería la reactividad de la reacción, aumentando la reactividad al activar simultáneamente la posición electrofílica de la quinona y el sustituyente tiol³⁴. Por otro lado la oxidación de la tiohidroquinona resultante con óxido de plata se realiza en un medio aprótico (DCM), lo que produce rendimientos bajos.

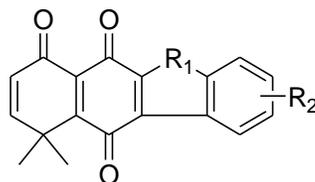
Carbazolquinonas

Se ha reportado en otros trabajos el interés por estudiar el núcleo carbazólico, debido a que presenta actividad biológica tanto como antibacteriano, antifúngico, antiviral, antiinflamatorio y también como antitumoral⁴². Los carbazoles han sido aplicados también en el desarrollo de aplicaciones optoelectrónicas como diodos emisores de luz poliméricos (PLED) u orgánicos (OLED), utilizados ampliamente en monitores y celulares⁴³. Debido a que presentan una intensa fluorescencia, los carbazoles se han utilizado en el desarrollo de sensores, así como en el diseño de marcadores fluorescentes en células cancerígenas⁴⁴.

⁴² Sridharan, V.; Martín, M.A.; Menéndez, J.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 27, pp. 4614-4621

⁴³ Thomas, K.R.J.; Lin, J.T.; Tao, Y.T.; Ko, C.W. *Adv. Mater.* **2000**, 24, pp. 1949 – 1951.

⁴⁴ Chan, C.C.; Kuo, I.C.; Lin, J.J.; Lu, Y.C.; Chen, C.T.; Back, H.T.; Lou, P.J.; Chang, T.C. *Chem Biodivers.* **2004**, 1, pp. 1377-1384



III_{a-f}

III_a	R ₁ : NH, R ₂ : p-COOEt
III_b	R ₁ : NH, R ₂ : H
III_c	R ₁ : NH, R ₂ : p-OMe
III_d	R ₁ : NH, R ₂ : o-Me
III_e	R ₁ : NH, R ₂ : p-Br
III_f	R ₁ : S, R ₂ : H

Tabla 3. Sustituyentes escogidos para la síntesis de carbazolquinonas y tiofenquinona.

El uso de paladio para activar enlaces C-H en carbonos aromáticos (muy poco reactivos) ha recibido una considerable atención debido a las múltiples aplicaciones de este tipo de productos. Una reacción de acoplamiento oxidativa que active dos enlaces C-H aromáticos es muy atractiva, debido a que permite formar directamente enlaces carbono-carbono usando grupos arilos no funcionalizados con una alta economía atómica. La formación de heterociclos mediante este tipo de acoplamiento fue reportado por Yoshimoto⁴⁵ y Akemark⁴⁶ por separado, usando una cantidad estequiométrica de acetato de paladio (II). Contribuciones recientes en la versión catalítica de esta reacción, en presencia de un co-oxidante apropiado como es el acetato cúprico, *ter*-butil hidroperóxido, u oxígeno, mejoran significativamente la potencial utilidad sintética de este tipo de transformación, aunque algunas reacciones catalíticas aún sufren de bajos rendimientos.

Debido al amplio rango de aplicaciones importantes que poseen estos núcleos carbazólicos, nos hemos propuesto a sintetizar estos compuestos y a la vez optimizar el proceso. Uno de los métodos reportados en la literatura implica utilizar acetato de paladio (II) en atmósfera inerte (N₂) durante 50 minutos, con lo cual se han reportado rendimientos aceptables³⁰. Se han reportado también estas ciclaciones, utilizando

⁴⁵ Yoshimoto, H.; Itatani, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, 46, pp. 2490.

⁴⁶ Akemark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, pp. 1365.

microondas como asistente de la reacción, Pd(OAc)₂ como “catalizador”, Cu(OAc)₂ como co-catalizador (oxidando el acetato de paladio para mantener el ciclo catalítico) y DMF como solvente³⁷.

De estos métodos, el más fácil de utilizar es el reportado por Yogo y colaboradores¹, es por esto que se realizó la síntesis en un balón de dos bocas bajo atmósfera inerte. Sin embargo, transcurridos los 50 minutos de reacción da resultados infructuosos, sin obtener algún tipo de producto de acuerdo a CCF.

Posteriormente se procedió a modificar este método, mezclando en un balón pequeñas cantidades equivalentes de sustrato aminoquinónico, acetato de paladio (II) y ácido acético, dejando reaccionar durante la noche. Paralelamente se realizó el mismo procedimiento pero reemplazando el ácido por agua, dejando reaccionar durante el mismo tiempo que la reacción anterior. Ambas reacciones fueron infructuosas, siendo comprobadas nuevamente mediante cromatografía en capa fina.

Finalmente, se procedió a realizar esta reacción utilizando la técnica Schlenk⁴⁷, la cual involucra el uso de una línea de vacío/nitrógeno, con el fin de mantener el medio de reacción libre de aire y humedad. Además, el sistema fue provisto de un refrigerante para permitir el reflujo de la reacción, la cual fue dejada durante la noche. Este método probó ser el más efectivo, resultando así las ciclaciones propuestas.

El método de microondas propuesto por Menéndez y colaboradores⁴² fue descartado debido a que no se contaba con un equipo adecuado y seguro.

⁴⁷ Aranda, B. *Hidrogenación de Iminas catalizada por compuestos de Ru(II) con ligandos fósforo nitrógeno*. Tesis para optar al título de Químico, Universidad de Chile (2011), **10**.

Reacciones de Ciclación

La reacción de ciclación realizada en este trabajo no cuenta con un mecanismo reportado, por lo cual es posible proponer mecanismos probables de acuerdo a la bibliografía relacionada. Para esta reacción se utilizó paladio (en forma de Pd(OAc)₂), debido a sus propiedades catalíticas en reacciones de acoplamiento carbono-carbono⁴⁸. El paladio es ampliamente usado en reacciones como la reportada por Heck (entre un halogenuro de arilo y una olefina), Suzuki, y otras 90 reacciones catalíticas⁴⁹. A pesar de que en esta ocasión se utilizaron cantidades equimolares de acetato de paladio (II) con respecto al sustrato (lo cual es lo usual dentro de la bibliografía consultada), se puede considerar como una “catálisis” puesto que la formación de enlace entre carbonos aromáticos, a pesar de estar permitida termodinámicamente, no ocurre en condiciones usuales de laboratorio debido a que posee una energía de activación muy alta.

De acuerdo a la bibliografía consultada, esta ciclación se asemejaría bastante a la reacción de acoplamiento de Heck⁵⁰ y a la reportada por Murai⁵¹, aunque con sus particularidades. La reacción se inicia con la adición oxidativa del sustrato quinónico al centro de paladio (0), el cual coordina de manera bidentada a través del par electrónico no enlazante del nitrógeno o azufre puente y el carbono orto del anillo aromático sustituyente. Posteriormente, se realizaría una “inserción” del par electrónico π del enlace quinónico cercano, para posteriormente producir un reordenamiento y terminar con la eliminación reductiva del sustrato quinónico ciclado, muy similar a la reacción de Heck (fig.13). Otra alternativa es que el paladio, realizada ya la adición oxidativa, proceda a coordinar el carbono libre del doble enlace quinónico (análogo a la reacción de Murai), para posteriormente realizar un reordenamiento y posterior eliminación reductiva y eliminación de hidrógeno. Sin embargo, el medio de reacción hace pensar que el primer mecanismo propuesto es más probable, donde un estudio mecanístico podría dilucidar cuál camino es el más correcto.

⁴⁸ Trzeciak, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, pp.2308.

⁴⁹ Van Leewen, P.W.M.N. *Homogeneous Catalysis, understanding the art* (2004), Kluwer Ac.Pub., London, **109**.

⁵⁰ Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, pp. 2320-2322

⁵¹ Kakiuchi, F. ; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, pp. 826-834

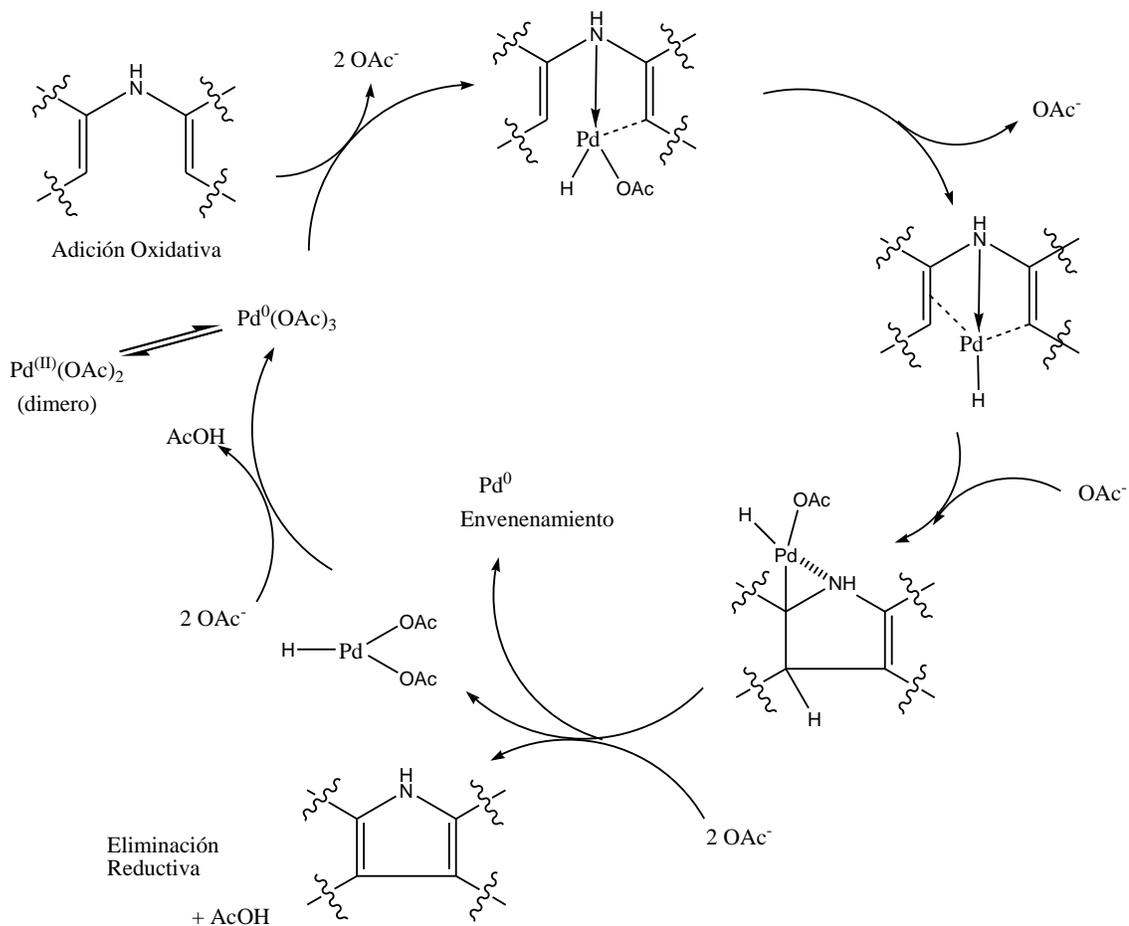


Figura 13. Mecanismo propuesto para la reacción de ciclación de derivados quinónicos.

El primer paso, toma lugar probablemente por adición oxidativa del sustrato quinónico al centro de paladio, y el último, la eliminación reductiva del producto y la recuperación de la especie de paladio (0), pueden estar determinados por la dureza de Pearson de los átomos de nitrógeno o azufre. El nitrógeno es una base más dura que el azufre, lo cual favorecería una eliminación más rápida o una adición más lenta debido a la menor afinidad que tendría frente al paladio (II), que es un ácido blando, afectando la velocidad de reacción y el rendimiento. Esto podría determinarse mediante un estudio cinético de la reacción entre sustratos similares, monitoreada mediante cromatografía líquida (HPLC).

Debido a la ausencia de un co-oxidante, el paso de eliminación reductiva genera paladio (0) metálico. Esto se puede evidenciar en el depósito metálico observado en el tubo Schlenk.

Actividad biológica de los compuestos sintetizados

La actividad biológica de los compuestos pertenecientes a la familia de anilinoquinonas fue estudiada en las líneas celulares de carcinoma mamario de ratón TA-3 y en células normales de epitelio mamario de ratón MM3MG. Ambas derivan del mismo tejido, siendo una sana y la otra tumoral, para determinar si los compuestos son selectivos. Los resultados fueron comparados con otros obtenidos previamente por nuestro grupo de trabajo³⁹. Este estudio fue realizado en conjunto con el grupo de investigación del profesor Jorge Ferreira de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Código	Estructura	Código	Estructura
FF-1		FF-10	
FF-2		FF-11	
FF-3		CH13	

CH14		FF-21	
CH8		FF-22	
FF-6		FF-24	
FF-7		FF-25	
FF-8		FF-26	
CH16		CH11	

Tabla 4. Compuestos a los cuales se estudió su actividad biológica.

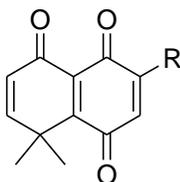
En la tabla 5 se presentan los resultados de la actividad inhibitoria de las amino quinonas (reportadas en trabajos anteriores³¹). Observándose que los compuestos CH8, FF21 Y FF25 presentan mayor índice de selectividad frente a células antitumorales.

Muestra	MM3MG [μM]	TA3 [μM]	Índice de selectividad	Muestra	MM3MG [μM]	TA3 [μM]	Índice de selectividad
FF1	>100	>100	N.D	FF24	97,55	34,73	2,81
FF3	42,04	25,03	1,68	FF25	80,92	19,28	4,20
CH14	35,15	11,91	2,95	FF26	30,99	18,9	1,64
CH8	102,3	20,08	5,09	CH11	56,9	36,28	1,57
FF7	51,72	19,27	2,68	FF-2	22,92	36,19	0,63
CH15	41,62	23,65	1,76	FF-6	15,86	25,35	0,63
CH13	>100	>100	N.D	FF-8	11,37	11,92	0,95
FF21	101,5	17,89	5,67	FF-10	12,71	15,57	0,82
FF22	37,16	26,46	1,40	FF-11	2,52	1,29	1,95

Tabla 5. IC₅₀ e índice de selectividad para los compuestos estudiados.

Espectroscopia de RMN

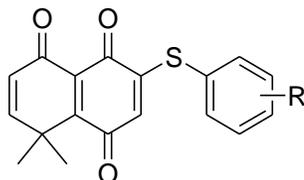
Los resultados del análisis de ¹HRMN muestran que el grupo quinónico presenta una gran similitud en el espectro a lo largo de las familias sintetizadas. Las señales aromáticas, provenientes del grupo anilino o tiol, varían predeciblemente de acuerdo a la naturaleza del anillo. Sin embargo, el protón vecino al enlace quinona-sustituyente varía notablemente su desplazamiento químico entre las distintas moléculas preparadas, variación que podría estar relacionada con la naturaleza del sustituyente aromático. El desplazamiento de aquel protón se observa en la tabla 7 (sustituyentes amino) y tabla 8 (sustituyentes tiol). En el caso de los tioles, se describe el desplazamiento del protón quinónico de acuerdo a los regioisómeros presentes.



R	δ	R	δ
Anilina⁴¹	6,19		
5-aminoisoquinolina	5,80	4-(trifluorometil)anilina	6,32
2-fluoranilina	6,04	2-aminonaftaleno	7,24
2-amino-7-bromofluoreno	6,27	3-amino-2-metoxidibenzofurano	6,47
6-aminoflavona	6,86	7-amino-2-metilcromona	6,46
4-(4-aminofenil)benzocitrilo	6,37	4-fluoroanilina	6,03
2,4-difluoroanilina	6,13	8-aminoquinolina	6,62
4-aminobenzofenona	6,42	6-aminoisindol	6,83
2-aminobenzofenona	6,43	4-aminoisindol	6,16

Tabla 7. Desplazamiento químico del protón quinónico con sustituyentes amino.

Se puede observar de estos resultados que los sustituyentes electrodonadores desplazan a campo alto (apantallamiento), mientras que los sustituyentes electro aceptores desplazan a campos más bajos.



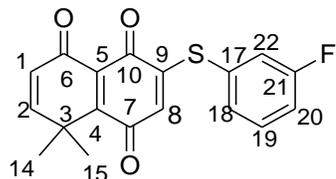
R	Regioisómero	δ	R	Regioisómero	δ
H		5,88			
<i>p</i> -Br	1	5,81	<i>p</i> -F	1	5,85
	2	5,83		2	6,05
<i>o</i> -Br	1	5,76	<i>o</i> -F	1	5,87
	2	5,77		2	5,77
<i>m</i> -Br	1	5,90	<i>m</i> -F	1	5,90
	2	5,91		2	5,88

Tabla 8. Desplazamiento químico del protón quinónico con sustituyentes tiol.

Un ejemplo de la formación de regioisómeros es el observado en el derivado *meta*-fluorado. En éste, se puede apreciar la adición tanto en posición 8 como 9 del anillo quinónico. El análisis del producto crudo muestra una proporción de 1:1. En las tablas

10 a 21 es posible observar las diferencias en los desplazamientos químicos entre regioisómeros.

Asignación de regioisómeros por HMBC y HSQC para tioquinonas



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,31 (d, $J = 10,14$)	129,95	C3; C5
2	6,74 (d, $J = 10,14$)	158,47	C4; C10; C14;C15
3	-	39,75	
4	-	157,37	
5	-	132,39	
6	-	183,20	
7	-	184,97	
8	5,9 (s)	127,69	C10; C4; C9
9	-	155,24	
10	-	182,15	
14, 15	1,51 (s)	27,13	C3; C4; C9
17	-	132,45	
18	7,2 (d, $J = 1,9$)	128,27	
19	7,24 (t)	132,07	C17
20	7,48 (c, $J = 7,86$)	119,03	C22
21	-	164,15	
22	7,3 (d, $J = 7,79$)	123,51	C20

Tabla 9. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 3-(3-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (δ en ppm, J en Hz).

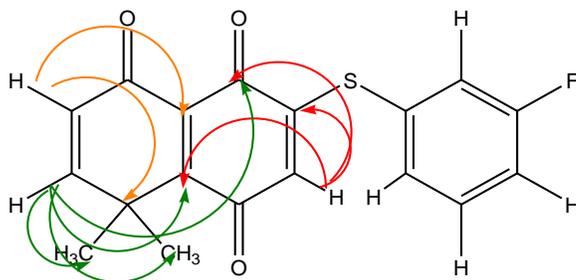
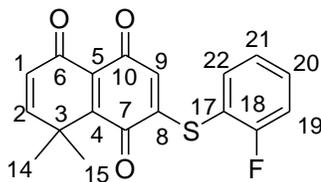


Figura 14. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 9.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,30 (d, $J = 10,14$)	128,75	C3
2	6,77 (d, $J = 10,14$)	162,50	C8; C10; C14; C15
3	-	39,69	
4	-	155,80	
5	-	138,38	
6	-	183,50	
7	-	185,97	
8	-	127,35	
9	5,87 (s)	152,31	C7
10	-	182,77	
14, 15	1,58 (s)	27,24	C3; C4; C9
17	-	118,20	
18	-	165,00	
19	7,21 (m)	114,99	C18; C22; C20; C21
20	7,26 (m)	131,03	C18; C22; C21; C19
21	7,26 (m)	126,93	C22; C18; C20; C19
22	7,54 (m)	134,59	C18; C20

Tabla 10. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 2-(2-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (δ en ppm, J en Hz).

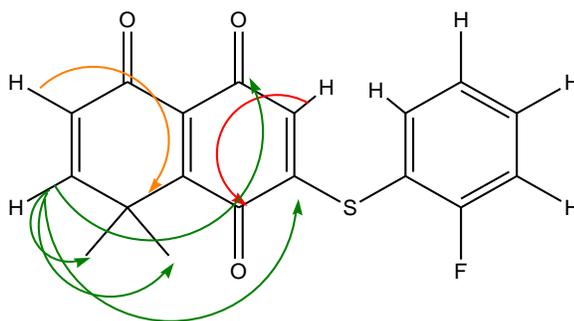
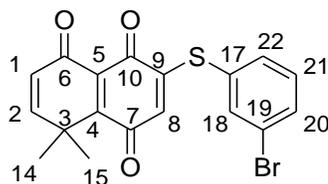


Figura 15. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 10.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,32 (d, $J = 10,1$)	128,29	C3;C5
2	6,75 (d, $J = 10,1$)	158,46	C4;C10
3	-	30,71	
4	-	157,39	
5	-	135,27	
6	-	183,21	
7	-	184,96	
8	5,9 (s)	194,91	C4; C10
9	-	155,26	
10	-	182,13	
14, 15	1,52 (s)	27,39	C2; C3
17	-	139,16	
18	7,64 (s)	134,89	C17; C19
19	-	127,76	
20	7,45 (d, $J = 7,9$)	131,93	C18; C22
21	7,37 (t, $J = 7,8$)	130,16	C20; C18
22	7,67 (t, $J = 1,6$)	132,54	C17; C18; C20

Tabla 11. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 3-(3-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (δ en ppm, J en Hz).

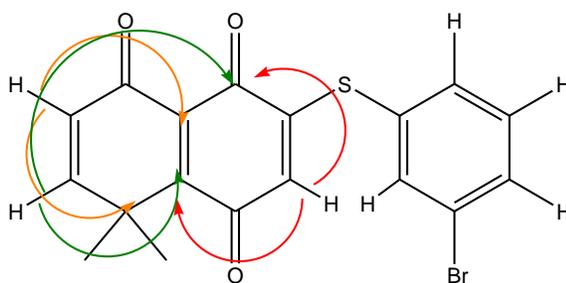
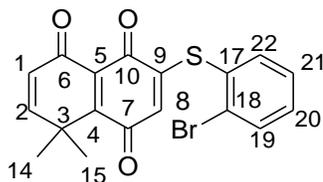


Figura 16. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 11.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,33 (d, $J = 10,1$)	130,9	C3
2	6,75 (d, $J = 10,1$)	158,44	C3;C4;C10;C14;C15
3	-	39,76	
4	-	157,39	
5	-	138,87	
6	-	183,21	
7	-	184,92	
8	5,76 (s)	129,53	C4; C10
9	-	153,37	
10	-	182,18	
14, 15	1,53 (s)	27,40	C3; C2
17	-	135,55	
18	-	127,54	
19	7,78 (d, $J = 6,24$)	132,18	C20
20	7,38 (t, $J = 7,7$)	131,77	C19
21	7,43 (t, $J = 7,5$)	133,38	C20; C17
22	7,62 (d, $J = 7,5$)	128,29	C17

Tabla 12. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 3-(2-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (δ en ppm, J en Hz).

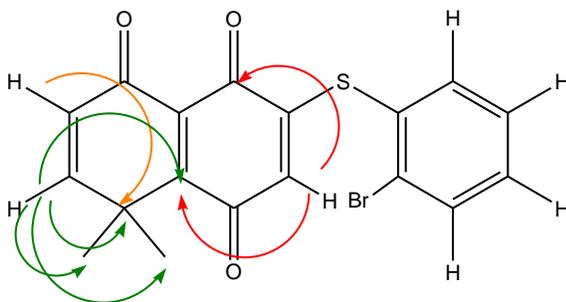
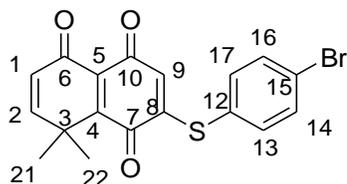


Figura 17. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 12.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,26 (d, $J = 10,1$)	127,35	C3
2	6,74 (d, $J = 10,1$)	158,22	C3; C4;C10;C21; C22;
3	-	39,66	
4	-	154,30	
5	-	134,80	
6	-	183,74	
7	-	185,94	
8	-	126,12	
9	5,81 (s)	154,30	C7; C4
10	-	182,73	
12	-	131,00	
13	7,58 (d, $J = 8,4$)	127,78	C12; C14; C16
14	7,32 (d, $J = 8,4$)	128,78	C17; C13, C12
15	-	122,15	
16	7,32 (d, $J = 8,4$)	128,78	C17; C13; C12
17	7,58 (d, $J = 8,4$)	127,78	C12; C14; C16
21, 22	1,53 (s)	27,23	C3; C2; C4

Tabla 13. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 2-(4-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (δ en ppm, J en Hz).

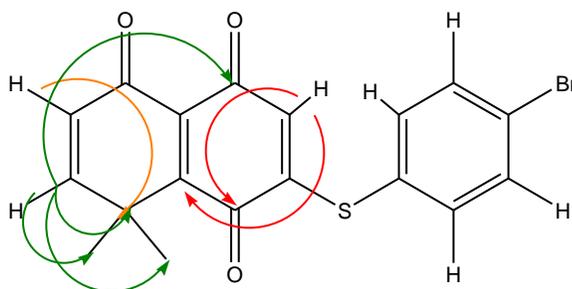
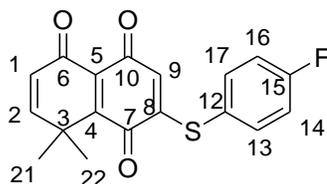


Figura 18. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 13.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,42 (d, $J = 10,1$)	138,89	C3
2	6,87 (d, $J = 10,1$)	164,00	C3;C4;C10;C21; C22
3	-	39,66	
4	-	158,23	
5	-	128,63	
6	-	183,84	
7	-	186,03	
8	-	155,74	
9	6,05 (s)	123,00	C3;C4;C7
10	-	184,96	
12	-	131,02	
13	7,50 (d, $J = 5,2$)	154,83	C15; C12
14	7,20 (d, $J = 7,4$)	127,28	C15; C13; C17
15	-	166,46	
16	7,18 (d, $J = 8,6$)	127,28	C15; C13; C17
17	7,48 (d, $J = 5,2$)	154,83	C15; C12
21, 22	1,68 (s)	26,68	C3; C8; C4

Tabla 14. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 2-(4-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (δ en ppm, J en Hz).

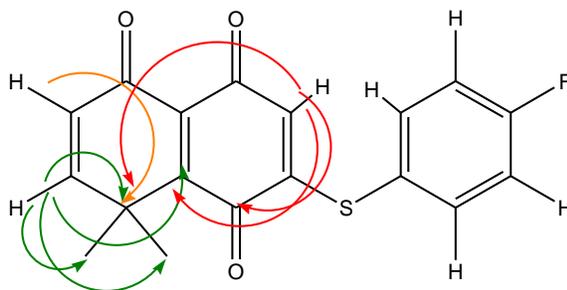
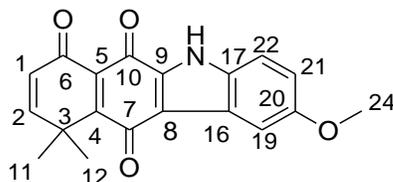


Figura 19. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 14.

Asignación de regiosómeros por HMBC y HSQC para carbazolquinonas y tiofenquinona



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2\text{J}(\text{CH})$	$^3\text{J}(\text{CH})$	$^4\text{J}(\text{CH})$	$^5\text{J}(\text{CH})$
1	6,25 (d, $J = 10,00$, 1H)	135,51	C1; C3; C11; C12			
2	6,99 (d, $J = 10,00$, 1H)	177,72	C3; C2; C4; C11; C12			
3	-	29,47				
4	-	158,08				
5	-	158,55				
6	-	193,92				
7	-	182,94				
8	-	115,51				
9	-	133,27				
10	-	183,67				
11,12	1,62 (s, 6H)	26,66	C3; C4			
13	-	130,40				
16	-	127,03				
17	-	157,60				
19	7,52 (s, 1H)	118,41	C16; C20; C8			
20	-	159,08				
21	7,05 (d, $J = 9,7$, 1H)	116,39	C22; C20; C8			
22	7,45 (d, $J = 9,0$, 1H)	124,90	C17; C21			
24	3,84 (s, 3H)	55,44				

Tabla 15. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 2-metoxi-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona (δ en ppm, J en Hz).

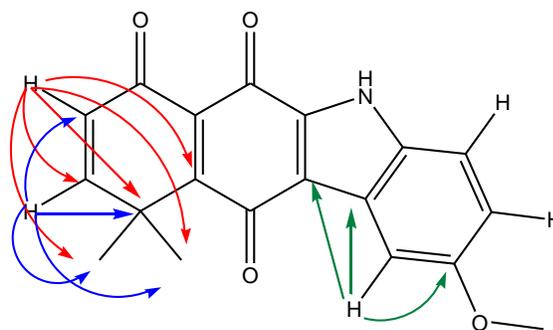
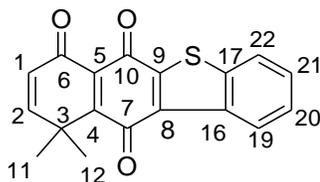


Figura 20. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 15.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$	$^3J(\text{CH})$	$^4J(\text{CH})$	$^5J(\text{CH})$
1	6,38 (d, $J = 10,1$, 1H)	136,69	C1; C4			
2	6,81 (d, $J = 10,1$, 1H)	191,07	C3; C2; C4			
3	-	31,93				
4	-	183,25				
5	-	172,16				
6	-	199,22				
7	-	194,47				
8	-	158,69				
9	-	142,67				
11,12	1,69 (s, 6H)	27,93	C3			
16	-	132,52				
17	-	146,93				
19	7,94 (d, $J = 7,4$, 1H)	129,35	C16; C8; C7			
20	7,62 – 7,54 (m, 2H)	128,35	C19; C21			
21	7,62 – 7,54 (m, 2H)	124,15	C20; C19			
22	8,75 (d, $J = 8,8$, 1H)	127,64	C9; C16			

Tabla 16. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 10,10-dimetil-5H-benzo[b]tiofen-6,7,11(10H)-triona (δ en ppm, J en Hz).

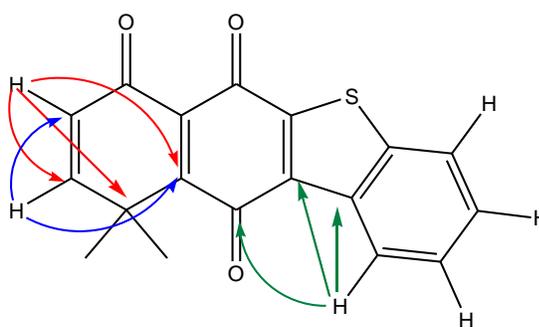
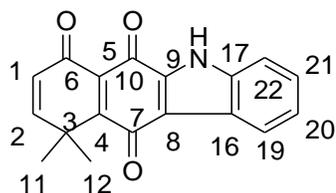


Figura 21. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 16.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6.36 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H)	135,57	C3
2	6.81 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H)	160,50	C2;C3;C6;C11;C12
3	-	40,69	
4	-	159,17	
5	-	138,42	
6	-	184,87	
7	-	179,00	
8	-	123,98	
9	-	128,58	
10	-	183,64	
11,12	1.71 (s, 6H)	30,67	C3;C4
16	-	118,57	
17	-	158,84	
19	8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	125,65	C8;C21
20	7.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H)	124,25	C8;C17
21	7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	125,12	C22;C19
22	7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	114,19	C20

Tabla 17. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona (δ en ppm, J en Hz).

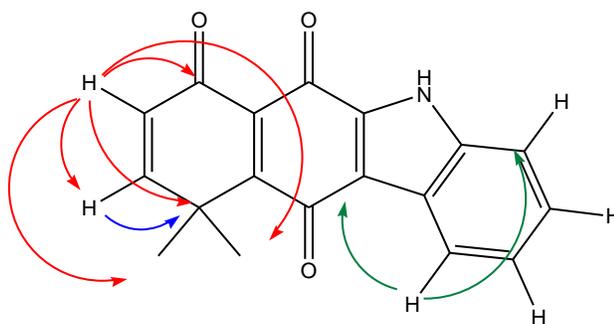
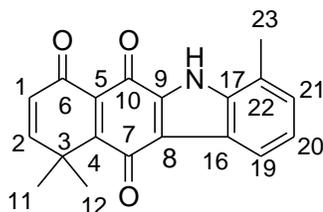


Figura 22. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 17.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,34 (d, $J = 10,00$, 1H)	130,96	C1; C3
2	6,79 (d, $J = 10,00$, 1H)	160,60	C3; C4; C6; C11; C12
3	-	40,68	
4	-	158,97	
5	-	134,99	
6	-	184,82	
7	-	178,99	
8	-	121,63	
9	-	128,98	
10	-	183,73	
11,12	1,70 (s, 6H)	27,62	C3; C4
16	-	118,88	
17	-	138,12	
19	7,31 (d, $J = 7,3$, 1H)	123,60	C20; C8
20	7,27 (s, 1H)	125,99	C16; C19
21	7,26 – 7,22 (m, 1H)	128,27	C22; C16; C8
22	-	124,79	
23	2,57 (s, 3H)	36,62	

Tabla 18. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 4,10,10-trimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona (δ en ppm, J en Hz).

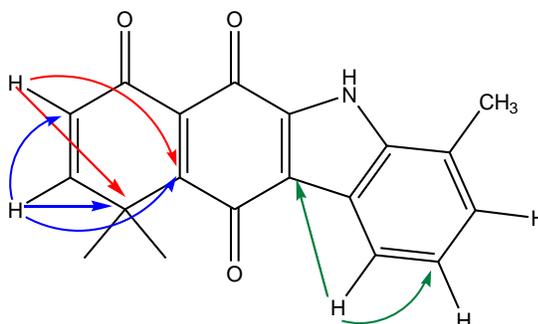
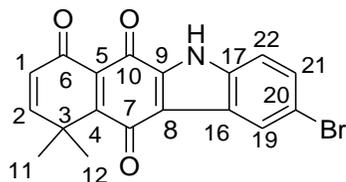


Figura 23. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 18.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6,31 (d, $J = 10,00$, 1H)	144,27	C1
2	7,06 (d, $J = 10,00$, 1H)	178,41	C3; C11; C12
3	-	43,31	
4	-	177,03	
5	-	145,04	
6	-	187,55	
7	-	181,44	
8	-	118,03	
9	-	130,74	
10	-	181,64	
11,12	1,66 (s, 6H)	24,63	C3; C2; C4
16	-	128,01	
17	-	159,62	
19	7,61 (s, 1H)	130,25	C16; C8
20	-	126,40	
21	7,54 (d, $J = 10,6$, 1H)	137,91	C19; C8; C16
22	7,45 (d, $J = 8,8$, 1H)	112,43	C17; C8; C16

Tabla 19. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto 2-bromo-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona (δ en ppm, J en Hz).

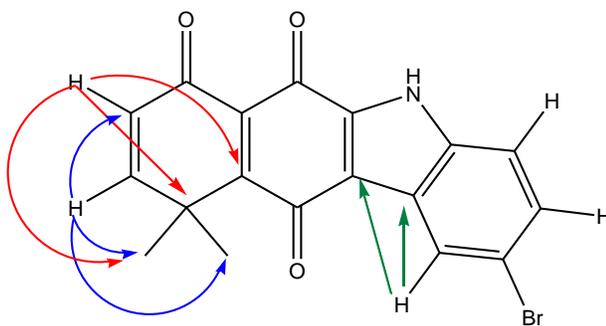
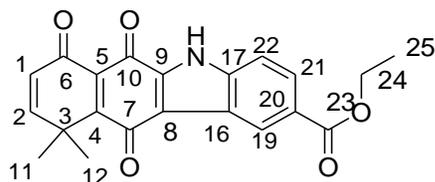


Figura 24. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 19.



	$\delta(^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$^2J(\text{CH})$ $^3J(\text{CH})$ $^4J(\text{CH})$ $^5J(\text{CH})$
1	6.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)	131,20	C1
2	6.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)	167,23	C6; C10; C11; C12
3	-	30,52	
4	-	159,83	
5	-	137,86	
6	-	184,31	
7	-	178,88	
8	-	118,38	
9	-	128,07	
10	-	183,33	
11,12	1.62 (s, 6H)	27,77	C2
16	-	124,46	
17	-	159,21	
19	8.74 (s, 1H)	125,80	C7;C20; C21
20	-	127,00	
21	7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)	141,58	C16; C20
22	7.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)	115,20	C19; C21; C23
23	-	174,23	
24	4.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)	61,75	C25
25	1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H)	15,46	C24

Tabla 20. Datos de ^1H y ^{13}C RMN para el compuesto etil-10,10-dimetil-6,7,11-trioxo-6,7,10,11-tetrahidro-5H-benzo[b]carbazol-2-carboxilato (δ en ppm, J en Hz).

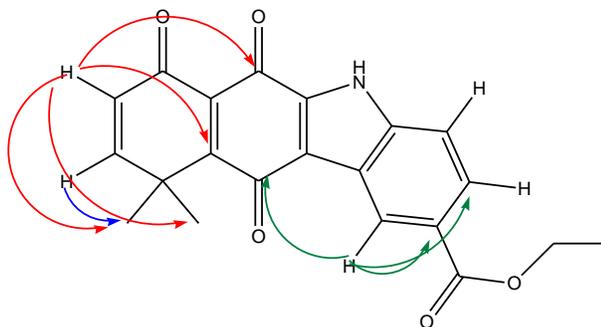


Figura 25. Interpretación gráfica de las interacciones C-H de la tabla 20.

Por otro lado, la espectroscopía de ^{13}C -RMN es sensible a cualquier efecto electrónico de los sustituyentes. Una forma de determinar el efecto electrónico de los sustituyentes

es a través de la ecuación de Hammett⁵². A pesar de que la correlación entre ¹H-RMN y los parámetros de Hammett es pobre, en el caso de la espectroscopía de ¹³C da resultados aceptables. Es posible, utilizando estos parámetros, realizar una asignación de los carbonos carbonílicos antes de estudiar los espectros bidimensionales.

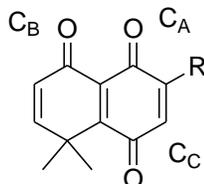


Figura 26. Carbonos carbonílicos del grupo quinónico.

Los carbonos carbonílicos aparecen, en general, desapantallados (con desplazamientos sobre 160 ppm); en el caso de los compuestos preparados en este trabajo, contamos con tres grupos carbonilos (dos de ellos quinónicos, fig. 26) que aparecen en el rango de 180 a 190 ppm. La correlación entre los desplazamientos químicos y el parámetro σ de Hammett de los sustituyentes (tabla 21), se realizó para las especies monosustituídas en posiciones meta y para.

R	σ	C _A	C _B	C _C
-H	0,00	181,17	182,63	184,95
<i>p</i> -Cl	0,23	180,95	182,52	184,97
<i>p</i> -CH ₃	-0,17	181,11	182,53	184,67
<i>p</i> -OCH ₃	-0,27	181,26	182,72	184,60
<i>p</i> -COCH ₃	0,5	180,76	182,36	185,23
<i>p</i> -CO ₂ Et	0,45	180,82	182,40	185,22
<i>m</i> -Cl	0,37	180,84	182,47	185,09
<i>p</i> -Br	0,23	180,93	182,52	184,98
<i>p</i> -CF ₃	0,54	180,69	181,82	185,10
<i>p</i> -CN	0,66	180,59	181,83	185,28
<i>p</i> -F	0,06	180,49	181,88	184,44

Tabla 21. Desplazamientos de ¹³C-RMN para carbonos carbonílicos

⁵² Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, pp. 165.

Para el carbonilo A (C_A) la ecuación de Hammett queda

$$\bar{\delta}_{\text{ppm}} = 180,999 - 0,765 \cdot \sigma \quad (n = 11, R = -0,688)$$

$$\bar{\delta}_{\text{ppm}} = 180,969 - 0,713 \cdot \sigma \quad (n = 10, R = -0,661) \text{ sin considerar } H$$

Para C_B

$$\bar{\delta}_{\text{ppm}} = 182,489 - 0,655 \cdot \sigma \quad (n = 11, R = -0,599)$$

$$\bar{\delta}_{\text{ppm}} = 182,464 - 0,713 \cdot \sigma \quad (n = 10, R = -0,612) \text{ sin considerar } H$$

Y para C_C

$$\bar{\delta}_{\text{ppm}} = 184,772 + 0,784 \cdot \sigma \quad (n = 11, R = 0,857)$$

$$\bar{\delta}_{\text{ppm}} = 184,740 - 0,839 \cdot \sigma \quad (n = 10, R = 0,885) \text{ sin considerar } H$$

De estas ecuaciones se puede deducir que el carbonilo C es el que está directamente conjugado con el sustituyente en el anillo aromático, debido a que posee una mejor correlación lineal (R). Esto puede ser comprobado mediante el análisis de espectros.

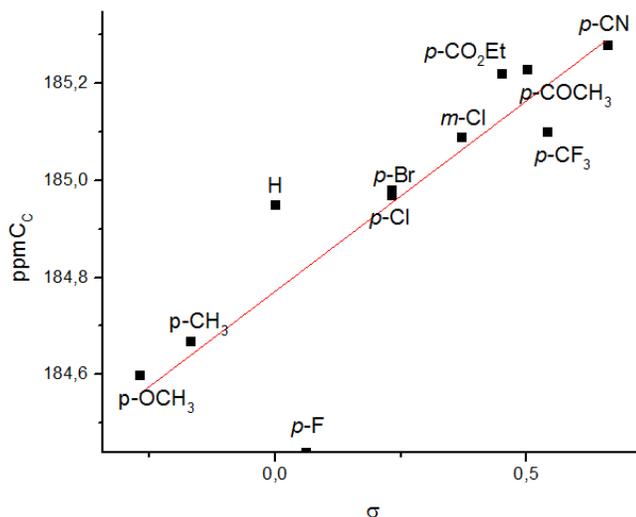


Figura 27. Regresión lineal que relaciona el parámetro σ de Hammett de los sustituyentes y los carbonos carbonílicos de la quinona (V_q).

Espectroscopía UV-visible

El estudio de absorciones y emisiones de radiación UV-visible tiene relación con las transiciones electrónicas entre distintos niveles de energía. Estos niveles se pueden representar como una superficie de energía potencial asociada a configuraciones electrónicas formada por combinaciones de orbitales moleculares. En moléculas orgánicas es posible encontrar orbitales del tipo σ , en donde los electrones poseen una densidad de carga rotacionalmente simétrica alrededor del eje de enlace, y orbitales π , en donde la densidad de carga de los electrones presenta un plano nodal a lo largo del eje de enlace y una densidad máxima por sobre y bajo este plano. Estos orbitales también poseen su contraparte antienlazante, denominados σ^* y π^* , los cuales poseen una simetría distinta a sus homólogos enlazantes. Además, existen un gran número de moléculas orgánicas que, debido a la presencia de heteroátomos o sustituyentes, poseen electrones no enlazantes, denominados como "n". Por lo tanto, en moléculas orgánicas es posible encontrar cuatro tipos de transiciones: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$.

De estas transiciones, las de mayor energía corresponden a las del tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$, las cuales son posibles de observar en la región del UV lejano, por lo que no son de importancia práctica para este trabajo; en cambio, las transiciones del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$, las cuales son visibles en el rango UV-visible (200 -700 nm), son más interesantes porque, además de ser experimentalmente más convenientes de estudiar, involucran a los sistemas π conjugados, que es lo que nos interesa estudiar en este trabajo.

Los sistemas π conjugados poseen principalmente dos tipos de transiciones: las denominadas π - π^* y las de transferencia de carga, o TC. En la primera, un electrón π es excitado hasta llegar a un orbital π^* , observándose a su vez un aumento en la longitud de onda de la banda de absorción a medida que aumenta la longitud de la conjugación. En cambio, las TC involucran el salto del electrón de una parte a otra de la molécula, y presentan bandas de absorción intensas y anchas.

Las intensidades de los picos de absorbancia obtenidos en las mediciones UV-visibles son directamente proporcionales a la concentración de muestra, de acuerdo a la ley de Lambert-Beer.

$$A = \epsilon cl$$

Donde A es la absorbancia (adimensional, derivada de $\log I_0/I$, I_0 es la intensidad de luz incidente e I la de luz saliente), ϵ es el coeficiente de extinción molar o absortividad molar ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$, propio de la muestra), c es la concentración molar de la muestra y l es la longitud del paso de luz de la cubeta (en cm).

En este trabajo se realizaron estudios de espectroscopia UV-visible a dos grupos de familias, escogiéndose 5 compuestos de familias heterocíclicas y 4 de la familia de quinonas cicladas (carbazoles). Los espectros UV fueron realizados utilizando acetonitrilo como solvente. Las soluciones mostraron una intensa coloración rojo, azul y violeta. Al analizar los espectros se observa que en todos ellos se presentan bandas similares de absorción en la región de 200 a 310 nm, las cuales son atribuidas a las transiciones $\pi\text{-}\pi^{*53}$.

Asímismo, es posible observar una banda más ancha y de baja intensidad, en el rango de 476 a 542 nm para quinonas y entre 379 a 449 nm para carbazol quinonas (quinonas cicladas), resultados que se pueden observar en la tabla 18. Esta banda corresponde a la transferencia de carga (TC) descrita previamente. Al parecer, la ciclación vendría a aumentar la diferencia entre niveles energéticos, al crear un ciclo extra entre el sustituyente y el grupo quinónico, dificultando el paso de carga entre anillos. Estos compuestos además presentan otras bandas de absorbancia, características de las transiciones internas de los grupos sustituyentes y que no tienen mayor importancia para efectos de este trabajo.

⁵³ Aguilar-Martínez, M.; Bautista-Martínez, J. A.; Macías-Ruvalcaba, N. I.; González, E. Tovar, T. Marín del Alizal, O. Collera, G. Cuevas *J. Org. Chem.* **2001**, 66, pp. 8349-8363

R	λ_{\max} (nm)	R	λ_{\max} (nm)
3-amino-2-metoxidibenzofurano	542	Compuestos ciclados	
4-aminobenzofenona	485	Anilina	398
7-amino-2-metilcromona	476	2-Toluidina	406
6-aminoflavona	485	4-aminobenzoato de etilo	379
2-amino-7-bromofluoreno	527	4-metoxianilina	449

Tabla 22. λ_{\max} para los compuestos estudiados.

Los resultados (tabla 23) muestran también el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer, poseyendo éstos un coeficiente de linealidad R bastante bueno. El cumplimiento de esta ley permite determinar concentraciones desconocidas de muestras problema, siempre y cuando éstas se encuentren dentro del rango de la curva de calibración. Para la regresión se tomó en cuenta el valor de absorbancia para la banda correspondiente a la TC.

R	Pendiente	Intercepto	R
3-amino-2-metoxidibenzofurano	1,65592	4,19E-4	0,99989
4-aminobenzofenona	3420,44	0,02474	0,99821
7-amino-2-metilcromona	2,05169	0,00914	0,96378
6-aminoflavona	1205,201	0,01294	0,99677
2-amino-7-bromofluoreno	0,84511	0,001292	0,96339
Anilina	3,10952	-0,02527	0,99984
4-Toluidina	3,33183	-0,02907	0,99986
4-aminobenzoato de etilo	2,75889	-0,01497	0,9954
4-metoxianilina	1,84357	0,00574	0,99893

Tabla 23. Regresiones lineales de los distintos compuestos analizados.

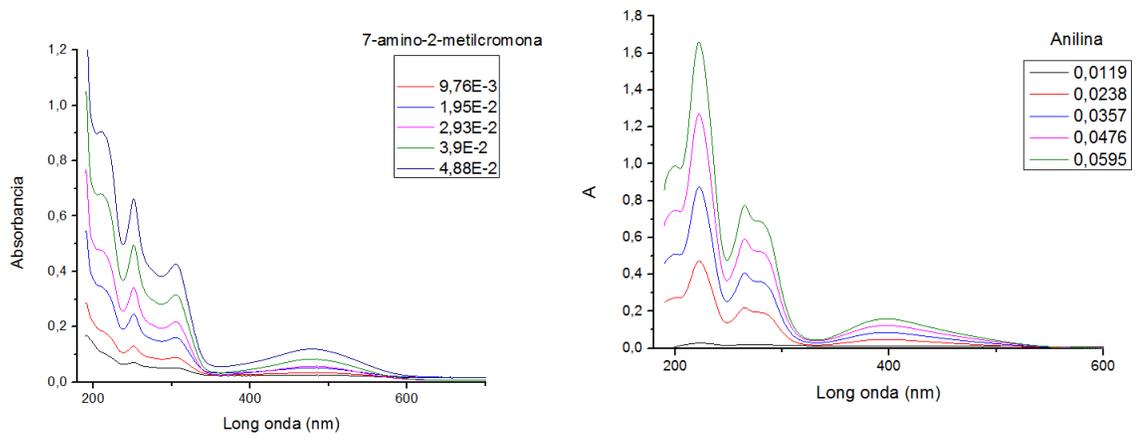


Figura 28. Espectros UV visibles para compuestos con sustituyentes 7-amino-2-metilcromona (CH17) y Anilina (ciclada).

Conclusión

- Se sintetizó una serie de amino, tio y quinonas tetracíclicas heterocíclicas con diferentes grupos sustituyentes en el anillo aromático, describiendo el efecto de los sustituyentes en los espectros de resonancia magnética nuclear y ultravioleta-visible del anillo quinónico.

- Se estudió la regioselectividad de las reacciones de la quinona Vq con tioles, comparando los resultados con los obtenidos en reacciones con anilinas.

- Mediante análisis de RMN bidimensionales se determinó la estructura del regioisómero mayoritario para los compuestos tio quinónicos.

- La obtención de las quinonas tetracíclicas, tanto carbazol- como tiofenquinona, mostraron rendimientos sintéticos más altos que estructuras similares reportadas en literatura.

- Se realizó un estudio UV con objeto de analizar las transiciones internas de los grupos sustituyentes de ciertas estructuras más complejas adicionadas al núcleo quinónico, observándose en ellos un comportamiento similar de absorción en la región de 200 a 310 nm.

- Los resultados preliminares de actividad biológica de las aminoquinonas sintetizadas, comparadas con las anteriormente reportadas, indican que estas moléculas nuevas poseen interés como antitumorales.

Parte Experimental

General: a menos que se indique lo contrario, todos los sustratos fueron adquiridos a proveedores comerciales y utilizados sin previa purificación. Acetato de etilo, hexano y DCM fueron destilados previos a su utilización. Se utilizó agua destilada provista por la facultad. Los productos fueron purificados utilizando cromatografía de columna flash usando sílica gel 60, 0.040-0.063 mm. Los puntos de fusión fueron determinados mediante un microscopio de luz polarizada Leica DM/LP. Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN fueron registrados a 400 y 100 MHz respectivamente, utilizando CDCl_3 o $\text{DMSO-}d_6$ como solventes, en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Facultad de Química y Biología de la USACH; las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz). Los espectros infrarrojos fueron registrados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker IFS 55, a partir de un disco de KBr y reportados en cm^{-1} .

Adición de anilinas a quinona: en un matraz de 50 mL se colocan 1 eq. de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona y 1/2 eq. de anilina a reaccionar en suspensión acuosa (10 mL) durante 48 hrs, para luego ser extraída con 30mL de acetato de etilo a esta fracción orgánica es añadida sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente filtrada y evaporada mediante rotavapor. Finalmente se purifica mediante columna cromatográfica flash, obteniendo la aminoquinona correspondiente.

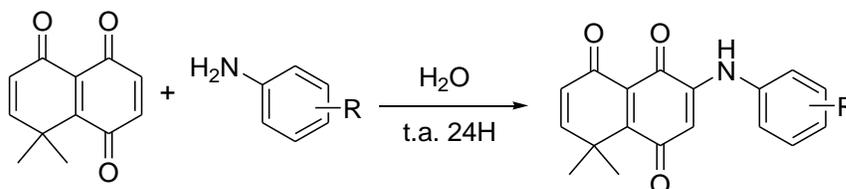


Figura 29. Esquema de reacción de adición de anilina a quinona.

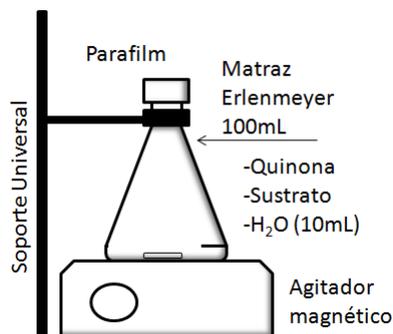


Figura 30. Equipo utilizado para la síntesis de aminoquinonas.

Adición de tioles a quinona: en un matraz de 50mL se colocan 1 eq. de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona y 1 eq. de tiol a reaccionar en suspensión acuosa (10 mL) durante toda la noche, para luego ser extraída con 30mL de acetato de etilo. A esta fracción orgánica es añadida sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente filtrada y evaporada mediante rotavapor. El producto obtenido (A) es pesado y se adicionan 2,5 eq. de óxido de plata por cada equivalente de A, dejando reaccionar durante dos horas en diclorometano. Finalmente se purifica mediante columna cromatográfica flash, obteniéndose las tioquinonas correspondientes.

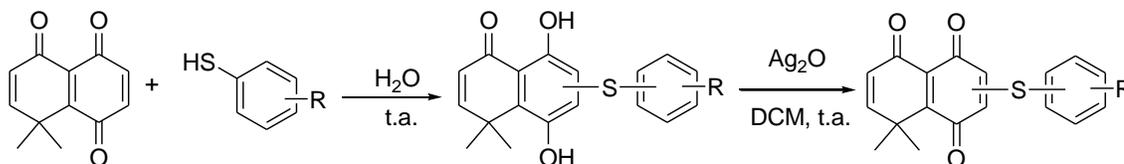


Figura 31. Esquema de reacción de adición de tioles a quinona.

Ciclación de quinonas catalizada por Pd(II): en un tubo Schlenk, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocan 1 equivalente de quinona a ciclar y 1 equivalente de Pd(OAc)₂ disueltos en 4 mL de ácido acético glacial. La mezcla es luego calentada a reflujo por 4 horas, para luego ser filtrada y el ácido restante neutralizado con bicarbonato de sodio en exceso. La solución resultante es luego filtrada y purificada mediante cromatografía flash utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente.

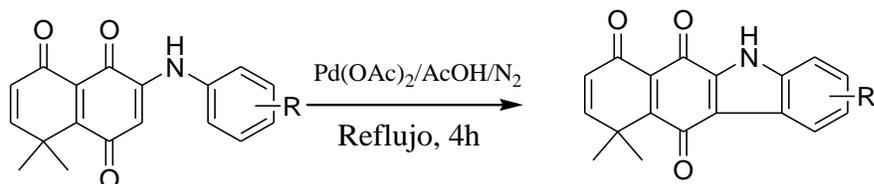


Figura 32. Esquema de ciclación de derivados quinónicos.

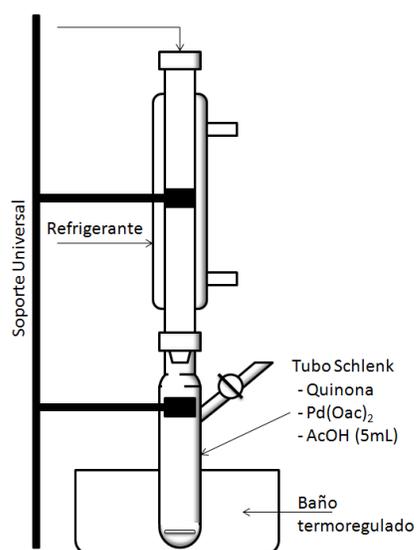
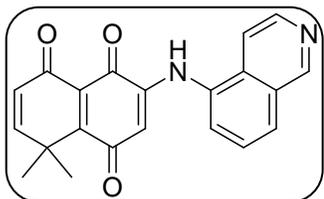


Figura 33. Equipo utilizado para la reacción de ciclación.

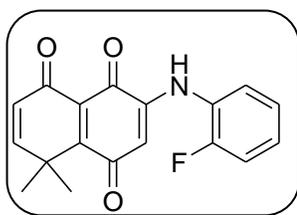
Procedimiento de síntesis para derivados aminoquinónicos.

3-(isoquinolin-5-ilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona.



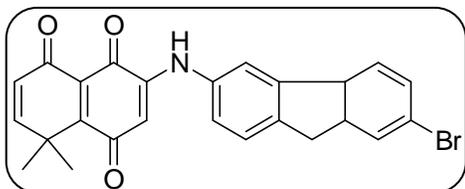
150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 53 mg de 5-amino isoquinolina (0,37 mmoles) dieron 83 mg (65%) de producto, purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 1.59 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.26, 183.11, 181.60, 159.21, 158.72, 153.84, 147.81, 144.34, 134.03, 132.44, 130.36, 130.04, 129.47, 128.58, 128.01, 127.36, 117.03, 102.71, 39.60, 27.01. IR: 3256, 1615, 827 cm^{-1} . Punto de Fusión: 158 -160 $^\circ\text{C}$.

3-(2-fluorofenilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 96 mg de 2-fluoroanilina (0,37 mmoles) dieron 63 mg (55%) de producto, purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 1.60 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.12; 182.56; 180.80 ; 158.98 ;157.98; 157.01; 153.68; 141.92; 129.03; 126.95; 124.78; 123.74; 116.71; 116.45; 39.18; 26.73. IR: 3345, 1690, 866 cm^{-1} . Punto de Fusión: 120 -122 $^\circ\text{C}$.

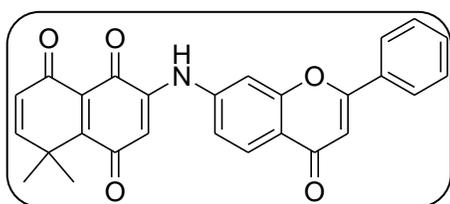
3-(7-bromo-8a,9-dihidro-4bH-fluoren-3-ilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 96 mg de 2-amino-7-bromofluoreno (0,37 mmoles) dieron 97 mg (57%) de producto, purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 7.24 (s,

1H), 6.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.92, 182.20, 180.22, 168.93, 167.33, 158.95, 158.37, 145.62, 139.65, 137.64, 137.33, 131.17, 129.39, 128.63, 128.02, 122.65, 122.16, 121.99, 120.13, 103.88, 59.50, 37.78, 30.71, 27.22. IR: 3110, 1690, 820 cm^{-1} . Punto de Fusión: 246-248 °C.

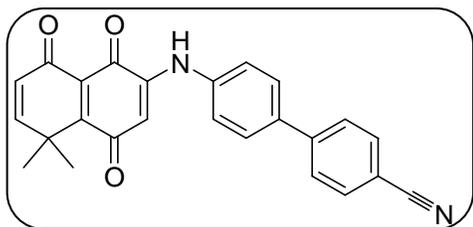
8,8-dimetil-3-(4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-ilamino)naftalen-1,4,5(8H)-triona.



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 88 mg de 6-amino flavona (0,37 mmoles) dieron 83 mg (51%) de producto, purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 2.6$

Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 5H), 7.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 190.78, 187.94, 186.88, 172.92, 172.18, 168.98, 165.91, 163.96, 163.83, 158.94, 154.46, 150.06, 146.07, 141.73, 139.90, 137.32, 130.12, 127.89, 125.87, 123.70, 112.86, 108.13, 32.29, 31.05. IR: 3240, 1620, 760 cm^{-1} . Punto de Fusión: 288 -290 °C.

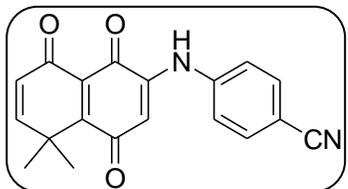
3-(4-cianobifenil-4'-amino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 72 mg de 4-(4-amino fenil)benzocianuro (0,37 mmoles) dieron 89 mg (61%) de producto, purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz,

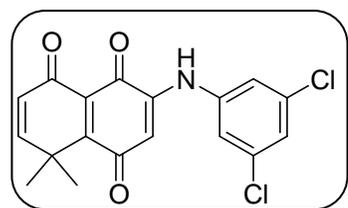
CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.12, 183.55, 182.04, 160.22, 158.96, 145.31, 142.78, 138.76, 137.33, 133.77, 129.55, 128.48, 128.04, 123.67, 119.80, 112.22, 104.47, 40.24, 27.77. IR: 3243, 1598, 813 cm^{-1} . Punto de Fusión: 259-261°C.

4-(5,5-dimetil-1,4,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)benzonitrilo



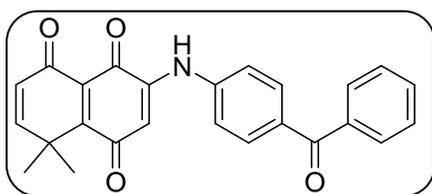
150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (0,74 mmoles) y 44 mg de 4-amino benzonitrilo (0,37 mmoles) dieron 80 mg (68%) de producto, purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.61 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.28; 181.83; 180.59; 165.11; 158.10; 156.86, 142.93; 142.76; 134.19; 133.50; 129.53; 126.25; 122.02; 118.83; 116.36; 105.70; 104.43; 38.40; 25.83. IR: 840, 1600, 1720, 2220, 3180 cm^{-1} . Punto de Fusión: 245 -247 $^{\circ}\text{C}$.

3-(3,5-diclorofenilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (0,74 mmoles) y 60 mg de 3,5-dicloro anilina (0,37 mmoles) dieron como resultado 32 mg de producto (26%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 191.08, 187.86, 186.64, 163.99, 163.40, 149.28, 147.07, 140.84, 132.58, 130.14, 127.13, 112.06, 109.94, 44.67, 32.24. IR: 3305, 1570, 833 cm^{-1} . Punto de Fusión: 148 -150 $^{\circ}\text{C}$.

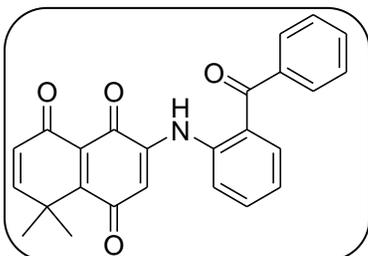
3-(4-benzoilfenilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (0,74 mmoles) y 73 mg de 4-aminobenzofenona (0,37 mmoles) dieron como resultado 87 mg de producto (59%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.30, 182.44, 180.88, 179.18, 158.96, 158.04, 141.06, 137.44, 134.01, 132.55, 132.05, 129.91, 129.07,

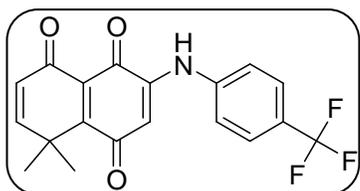
128.42, 127.06, 120.87, 104.46, 39.22, 29.72. IR: 3266, 1706, 1281, 804 cm^{-1} . Punto de Fusión: 243 -245 $^{\circ}\text{C}$.

3-(2-benzoilfenilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



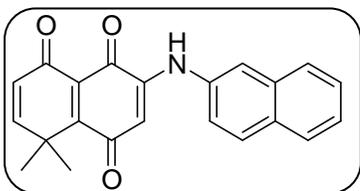
150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 73 mg de 2-aminobenzofenona (0,37 mmoles) dieron como resultado mg de producto (%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.59 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.63, 183.84, 179.72, 178.16, 165.16, 164.03, 158.59, 145.98, 134.98, 134.28, 134.00, 131.22, 129.40, 128.11, 124.58, 123.10, 105.51, 30.71, 27.71. IR: 2219, 1651, 1261, 702 cm^{-1} . Punto de Fusión: 228 -230 $^{\circ}\text{C}$.

8,8-dimetil-3-(4-(trifluorometil)fenilamino)naftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 60 mg de 4-(trifluorometil)anilina (0,37 mmoles) dieron como resultado 90 mg de producto (67%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 1.61 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 203.92; 192.44; 187.83; 185.10; 181.82; 180.69; 180.34; 167.20; 157.94; 156.91; 143.29; 141.98; 29.48; 126.19 ; 123.99; 122.41; 103.37; 50.75. IR: 3279, 1608, 836 cm^{-1} . Punto de Fusión: 204-206 $^{\circ}\text{C}$.

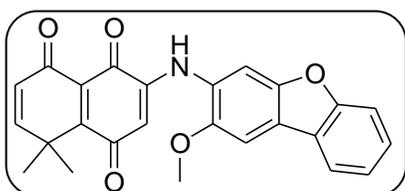
8,8-dimetil-3-(naftalen-2-ilamino)-naftalen-1,4,5(8H)-triona.



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 53 mg de 2-aminonaftaleno (0,37 mmoles) dieron como resultado 89 mg de producto (70%),

purificado por CCF eluida con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.12, 183.64, 182.22, 180.03, 164.51, 158.95, 143.19, 135.60, 134.74, 130.88, 128.85, 128.51, 128.20, 128.03, 127.13, 122.52, 120.51, 106.23, 104.00, 30.72, 27.79. IR: 3331, 1700, 813 cm^{-1} . Punto de Fusión: 198-200°C.

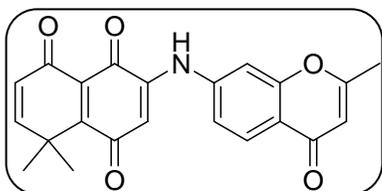
8,8-dimetil-3-(2-metoxidibenzofuran-3-ilamino)-naftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 79 mg de 3-amino-2-metoxidibenzofurano (0,37 mmoles) dieron como resultado 79 mg de producto (55%), purificado por CCF eluida con EtOAc-Hexano (1:4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.63 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.01; 183.69; 182.12; 160.31; 159.11; 158.82; 157.91; 151.35; 148.61; 141.81; 130.17; 128.13; 127.94; 127.70; 125.24; 123.84; 121.21; 121.03; 112.81; 104.80; 104.32; 103.13; 57.21; 40.23; 27.67. IR: 3328, 1690, 1517, 833 cm^{-1} . Punto de Fusión: 284 -286 °C.

8,8-dimetil-3-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ilamino)naftalen-1,4,5(8H)-triona.

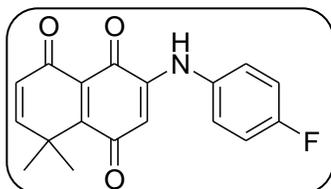


150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 65 mg de 7-amino-2-metilcromona (0,37 mmoles) dieron como resultado 71 mg de producto (51%), purificado por CCF eluida con EtOAc-Hexano (1:4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 186.83, 183.36, 182.14, 177.49, 168.15, 165.98, 159.63, 158.43, 158.12, 145.09, 144.43, 131.04, 127.86,

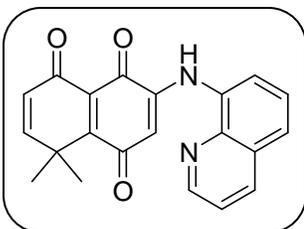
127.58, 127.44, 120.62, 114.38, 111.43, 110.97, 106.20, 27.37, 21.44. IR: 840, 1650, 3240 cm^{-1} . Punto de Fusión: 270 -272 $^{\circ}\text{C}$.

3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



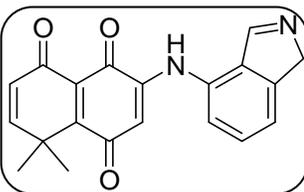
150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 41 mg de 4-fluoroanilina (0,37 mmoles) dieron como resultado 69 mg de producto (60%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.69 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 5.5, 3.4$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 1.59 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.44; 181.88 ; 180.49; 158.09 ; 157.59 ; 144.93 ; 129.18 ; 128.38 ; 128.27 ; 127.56 ; 126.28; 125.17 ; 125.12 ; 124.95; 116.70; 116.39; 102.07; 25.91. IR: 3331, 1687, 771 cm^{-1} . Punto de Fusión: 126 -128 $^{\circ}\text{C}$.

8,8-dimetil-3-(quinolin-8-ilamino)naftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 53 mg de 8-aminoquinolina (0,37 mmoles) dieron como resultado 45 mg de producto (35%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.63 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 189.29; 86.57; 185.26; 162.64; 162.32; 151.63; 149.54; 148.07; 148.07; 146.03; 133.87; 133.05; 131.94; 131.74; 130.89; 130.02; 128.79; 117.20; 107.36; 83.07; 82.20. IR: 3440, 1538, 1305 cm^{-1} . Punto de Fusión: 250 -252 $^{\circ}\text{C}$.

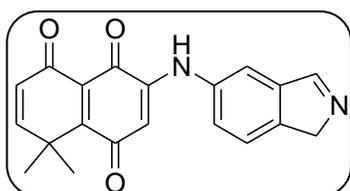
3-(1H-isoindol-5-ilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 49 mg de 6-aminoisoindol (0,37 mmoles) dieron como resultado 39 mg de producto (32%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 10.1$

Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H), 1.72 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.83, 183.88, 182.55, 160.69, 159.06, 143.43, 138.00, 130.22, 130.02, 127.99, 125.87, 123.48, 114.45, 110.53, 104.27, 100.69, 40.31, 30.71, 27.80. IR: 3328, 1687, 719 cm^{-1} . Punto de Fusión: 235-237°C.

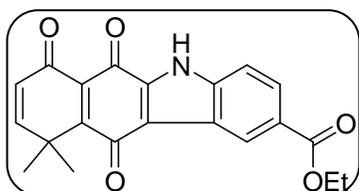
3-(1H-isoindol-5-ilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,74 mmoles) y 49 mg de 5-aminoisoindol (0,37 mmoles) dieron como resultado 59 mg de producto (48%), purificado por CCF eluída con EtOAc-Hexano (1:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.25 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 1.52 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 211.91, 205.06, 185.50, 179.57, 177.72, 155.68, 154.46, 152.79, 149.82, 137.15, 123.93, 121.73, 119.52, 117.21, 108.17, 104.28, 39.12, 31.81, 21.54. IR: 3341, 1602, 823 cm^{-1} . Punto de Fusión: 248-250°C.

Procedimiento de síntesis para carbazol quinonas.

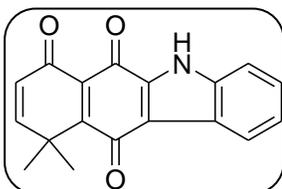
Etil-10,10-dimetil-6,7,11-trioxo-6,7,10,11-tetrahidro-5H-benzo[b]carbazol-2-carboxilato



93 mg de 4-(5,5-dimetil-1,4,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)benzoato de etilo (0,25mmoles) reaccionaron con 57 mg de acetato de paladio (II) (0,25mmoles) para dar 21mg de producto (23%), el cual fue purificado mediante CCF eluída con 1:1 EtOAc/Hexano 1:1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 184.31, 183.88, 178.88, 174.23, 167.23, 159.83, 159.21, 141.58, 137.86, 131.20, 128.07,

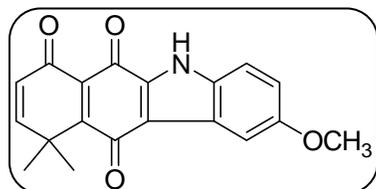
127.00, 125.80, 124.46, 118.38, 115.20, 61.75, 30.52, 27.77, 15.46. IR: 3263, 1687, 1278 cm^{-1} . Punto de Fusión: 265-267°C.

10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona



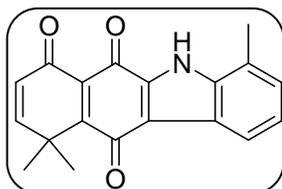
70mg de 8,8-dimetil-3-(fenilamino)naftalen-1,4,5(8H)-triona (0,24 mmoles) reaccionaron con 54 mg de acetato de paladio (II) (0,24 mmoles) para dar 36mg de producto (52%), el cual fue purificado mediante CCF eluída con 1:1 EtOAc/Hexano 1:1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.71 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.87, 183.64, 179.00, 160.50, 159.17, 158.84, 138.42, 135.57, 128.58, 125.65, 125.12, 124.25, 123.98, 118.57, 114.19, 40.69, 30.67. IR: 3237, 1683, 741 cm^{-1} . Punto de Fusión: 297-299°C.

2-metoxi-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona



58mg de 3-(4-metoxifenilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,18 mmoles) reaccionaron con 40 mg de acetato de paladio (II) (0,24 mmoles) para dar 32mg de producto (55%), el cual fue purificado mediante CCF eluída con 1:1 EtOAc/Hexano 1:1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.62 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 193.92; 183.67 ; 182.94; 177.72; 159.08; 158.55; 157.60; 135.51; 133.27; 130.40; 127.03; 124.90; 118.41; 116.39; 115.51; 102.31; 55.44; 29.47; 26.66. IR: 3253, 1687, 836 cm^{-1} . Punto de Fusión: 278-280°C.

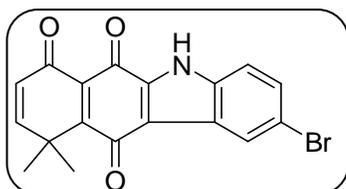
4,10,10-trimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona



68mg de 3-(*o*-toluidino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,22 mmoles) reaccionaron con 49 mg de acetato de paladio (II) (0,22 mmoles) para dar 32mg de producto (77%), el cual fue purificado mediante CCF eluída con 1:1 EtOAc/Hexano 1:1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 –

7.22 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.70 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.82, 183.73, 178.99, 160.60, 158.97, 138.12, 134.99, 130.96, 128.98, 128.27, 125.99, 124.79, 123.60, 121.63, 118.88, 40.68, 36.62, 27.72. IR: 3215, 1686, 811 cm^{-1} . Punto de Fusión: 291-293°C

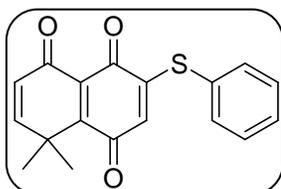
2-bromo-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona



41 mg de 3-(4-bromofenilamino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,11 mmoles) reaccionaron con 25 mg de acetato de paladio (II) (0,11 mmoles) para dar 17mg de producto (39%), el cual fue purificado mediante CCF eluída con 1:1 EtOAc/Hexano 1:1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), δ 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.66 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 187.55, 181.64, 181.44, 178.41, 177.03, 159.62, 145.04, 144.27, 137.91, 130.74, 130.25, 128.01, 126.40, 118.03, 112.43, 31.24, 27.63. IR: 3220, 1690, 817 cm^{-1} . Punto de Fusión: 272-274°C.

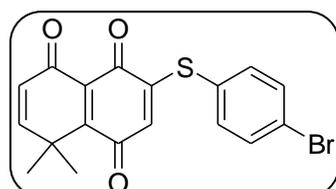
Procedimiento de síntesis para tiol quinonas

3-(feniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



150 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0.792 mmoles) reaccionaron con 104 mg de tiol (0.792 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se adicionaron 455 mg de de óxido de plata (2,48 mmoles) y se dejó reaccionar por 2 horas, dando 108 mg (44%) de producto, purificado por CCF eluída con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 5H), 6.75 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 1.52 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 183.49, 181.88, 180.96, 157.02, 155.87, 135.15, 130.64, 130.16, 129.89, 126.76, 126.44, 126.00, 30.41, 25.86. IR: 2921, 1683, 754 cm^{-1} Punto de Fusión: 232-234°C.

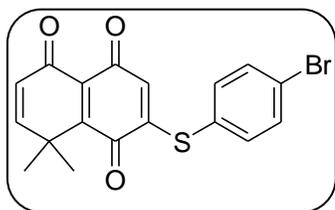
3-(4-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0.99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 4-bromotiol (0,99

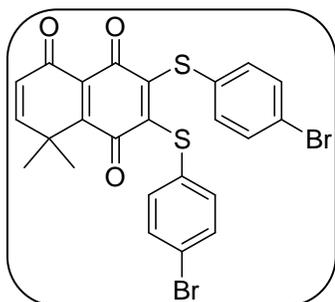
mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) y se dejó reaccionar por 2 horas, dando 124 mg (33%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 1.54 (d, $J = 24.3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.92, 184.92, 183.81, 158.52, 157.39, 154.29, 138.19, 134.70, 132.08, 130.99, 127.65, 126.61, 39.42, 27.07. IR: 2919, 1653, 810 cm^{-1} . Punto de Fusión: 273-275°C.

2-(4-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



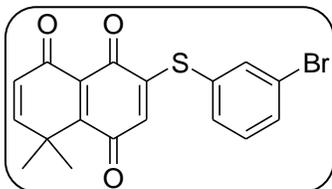
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 4-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) y se dejó reaccionar durante 2 horas, dando 67 mg (17 %) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 1.53 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.94, 183.74, 182.73, 158.22, 154.30, 138.12, 134.80, 131.00, 128.78, 127.35, 126.85, 122.15, 39.66, 27.23. IR: 2923, 1693, 813 cm^{-1} . Punto de Fusión: 226-228°C.

2,3-bis(4-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



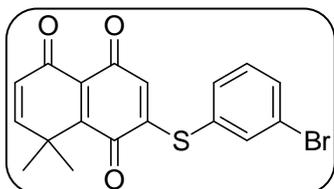
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 4-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 25 mg (5%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.39 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.13, 181.00, 178.27, 162.80, 158.41, 157.28, 149.84, 133.09, 132.74, 131.66, 128.02, 124.28, 123.39, 30.71, 27.03. IR: 2813, 1603, 793 cm^{-1} . Punto de Fusión: 254-256°C.

3-(3-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



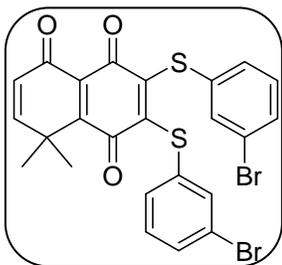
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 3-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 102 mg (26%) de producto, purificado por CCF eluída con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 1.52 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.00, 179.11, 174.03, 157.66, 155.71, 147.41, 141.45, 138.97, 132.61, 130.70, 130.27, 129.89, 128.55, 125.46, 124.55, 36.63, 26.68. IR: 2926, 1690, 755 cm^{-1} . Punto de Fusión: 265-267°C.

2-(3-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 3-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 68 mg (17%) de producto, purificado por CCF eluída con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.55 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.96, 183.21, 182.13, 158.46, 157.39, 155.26, 139.16, 135.27, 134.89, 132.54, 131.93, 130.16, 128.29, 127.76, 124.91, 30.71, 27.39. IR: 2926, 1690, 755 cm^{-1} . Punto de Fusión: 216-218°C.

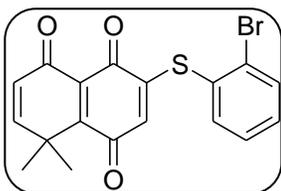
2,3-bis(3-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 3-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 27 mg (5%) de producto, purificado por CCF

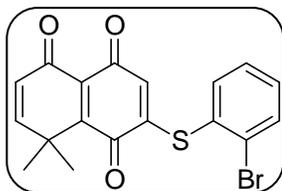
eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 4.1, 2.3$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.41 (s, 6H). IR: 2921, 1660, 825 cm^{-1} . Punto de Fusión: 243-245°C.

3-(2-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



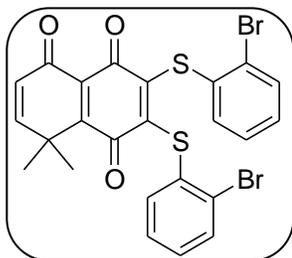
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 2-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 102 mg (26%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 1.53 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.92, 183.21, 182.18, 158.44, 157.39, 153.37, 138.87, 135.55, 133.38, 132.18, 131.77, 130.09, 129.55, 128.29, 127.54, 39.76, 27.40. IR: 2823, 1599, 785 cm^{-1} . Punto de Fusión: 221-223°C.

2-(2-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



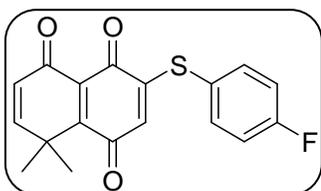
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 2-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 66 mg (17%) de producto, purificado por CCF eluída con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (t, $J = 1.9$, 1H), 7.41 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 1.59 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.97, 183.89, 182.75, 158.25, 155.78, 152.20, 138.86, 135.65, 133.51, 131.73, 130.18, 128.75, 127.32, 39.40, 27.37. IR: 2832, 1656, 727 cm^{-1} . Punto de Fusión: 208-210°C.

2,3-bis(2-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



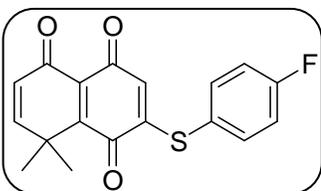
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 189 mg de 2-bromotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 25 mg (4%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.19(t, $J = 1.9$, 1H), 7.15 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 10.15$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 10.15$ Hz, 1H), 1.39 (s, 6H). IR: 2998, 1653, 790 cm^{-1} . Punto de Fusión: 241-243°C.

3-(4-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 127 mg de 4-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 102 mg (26%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 1.58 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.03, 184.96, 183.85, 166.51, 163.95, 158.24, 157.36, 154.84, 138.81, 131.02, 128.77, 127.28, 119.02, 39.66, 30.71. IR: 2926, 1680, 840 cm^{-1} . Punto de Fusión: 268-270°C.

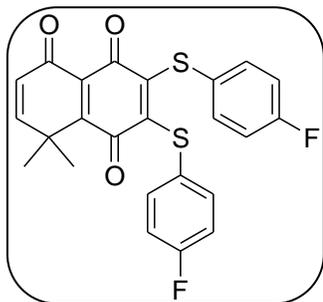
2-(4-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 127 mg de 4-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 102 mg (26%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, J

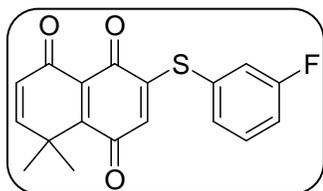
= 5.2 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 1.68 (s, 6H) ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.03, 184.96, 183.84, 166.46, 164.00, 158.23, 155.74, 154.83, 138.89, 131.02, 128.63, 127.28, 123.00, 39.66, 26.68. IR: 2923, 1605, 827 cm^{-1} . Punto de Fusión: 217-219°C.

2,3-bis(4-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



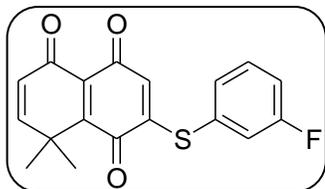
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionaron con 127 mg de 4-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 22 mg (5 %) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 187.69, 185.59, 179.11, 164.35, 157.66, 155.39, 147.14, 137.75, 133.16, 133.03, 128.35, 128.32, 117.09, 36.16, 26.53. IR: 2926, 1609, 820 cm^{-1} . Punto de Fusión: 180-182°C.

3-(3-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



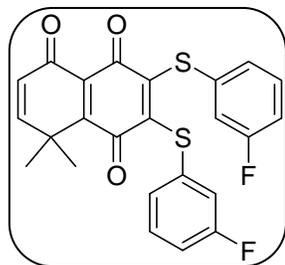
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionan con 127 mg de 3-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 99 mg (31%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, $J = 13.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 1.51 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.97, 183.20, 182.15, 164.15, 158.47, 157.37, 155.24, 132.45, 132.39, 132.07, 129.95, 128.27, 127.69, 123.51, 119.03, 39.75, 27.13. IR: 2923, 1687, 794 cm^{-1} . Punto de Fusión: 196-198°C.

2-(3-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



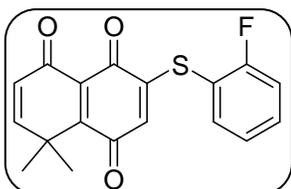
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionan con 127 mg de 3-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 55 mg (17 %) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J = 14.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 1.56 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.85, 183.65, 182.72, 165.40, 162.89, 158.25, 155.86, 154.15, 132.84, 132.47, 130.97, 129.68, 128.71, 127.37, 123.61, 119.21, 39.39, 30.67. IR: 2919, 1696, 876 cm^{-1} . Punto de Fusión: 228-230°C.

2,3-bis-(3-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionan con 127 mg de 3-fluoro tiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 23 mg (5 %) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.04, 181.01, 178.17, 164.90, 162.42, 158.31, 157.40, 150.06, 144.33, 136.06, 135.26, 134.64, 128.64, 127.55, 120.03, 119.01, 39.97, 30.71. IR: 2926, 1680, 797 cm^{-1} . Punto de Fusión: 190-192°C

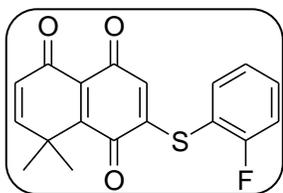
3-(2-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionan con 127 mg de 2-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2

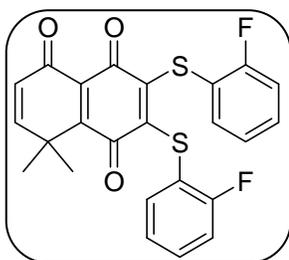
horas, dando 69 mg (21 %) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 1.58 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 184.88, 183.21, 182.24, 164.88, 162.48, 158.42, 157.36, 153.37, 138.38, 134.49, 132.11, 128.30, 126.86, 118.20, 115.34, 39.74, 27.04. IR: 2860, 1690, 786 cm^{-1} . Punto de Fusión: 239-241°C.

2-(2-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



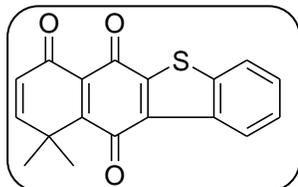
200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionan con 127 mg de 3-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 50 mg (15 %) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (t, $J=5.5$, 1H), 7.52 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.7 (s, 1H), 1.52 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 185.97, 183.50, 182.77, 165.00, 162.50, 155.80, 152.31, 138.38, 134.59, 131.03, 128.75, 127.35, 126.93, 118.20, 114.99, 39.69, 27.24. IR: 2867, 1629, 825 cm^{-1} . Punto de Fusión: 190-192°C.

2,3-bis-(2-fluorofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona



200 mg de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,99 mmoles) reaccionan con 127 mg de 3-fluorotiol (0,99 mmoles) durante 24 horas, a los que posteriormente se le adicionaron 569 mg de óxido de plata (2,48 mmoles) dejando reaccionar durante 2 horas, dando 23 mg (5%) de producto, purificado por CCF eluida con DCM. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (t, $J=2.3$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.52 (s, 6H). IR: 2926, 1684, 849 cm^{-1} . Punto de Fusión: 218-220°C.

10,10-dimetil-10H-benzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-6,7,11-triona



70 mg de 3-(3-bromofeniltio)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (0,17 mmoles) reaccionan con 40 mg de acetato de paladio (II) (0,17 mmoles) durante 5 horas, dando 40 mg (57%) de producto, purificado por CCF eluída con Hexano/EtOAc 3:1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.69 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 207.93, 199.22, 194.47, 191.07, 183.25, 172.16, 158.69, 146.930, 142.67, 136.69, 132.52, 129.35, 128.35, 127.64, 124.15, 31.93, 27.73. IR: 2918, 2852, 1464, Punto de Fusión: 240-242°C.