

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA



“REACCIONES DE 1,4-NAFTOQUINONA CON DIAMINAS:

SINTESIS DE BIS-AMINONAFTOQUINONAS”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

ANAÍ GARCÍA RUBIO

TIJUANA, BAJA CALIFORNIA

MARZO, 2013

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FOLIO No. 101

Tijuana, B. C., a 27 de mayo de 2013

C. Anahí García Rubio
Pasante de: Maestro en Ciencias
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

Es propuesto, por los C. Dres. Raúl Romero Rivera y José Manuel Cornejo Bravo
Quienes serán los responsables de la calidad de trabajo que usted presente,
referido al tema REACCIONES DE 1,4-NAFTOQUINONA CON DIAMINAS:
SINTESIS DE BIS-AMINONAFTOQUINONAS.

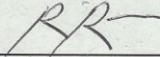
el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

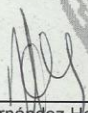
- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- MATERIAL Y METODOS
- IV.- RESULTADOS Y DISCUSION
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- LITERATURA CITADA

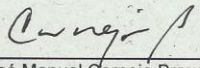
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA

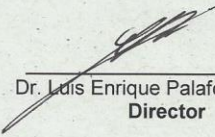


FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA


Dr. Raúl Romero Rivera
Director de Tesis


Q. Noemí Hernández Hernández
Sub-Director Secretario


Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Co-Director de Tesis


Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

Trabajo realizado en los laboratorios de Síntesis Orgánica, Biofarmacia y Microbiología de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingenierías de la Universidad Autónoma de Baja California bajo la dirección del Dr. Raúl Romero Rivera y la codirección del Dr. José Manuel Cornejo Bravo con apoyo del proyecto **SEP-CONACYT (CB2010-1-157173)**.

AGRADECIMIENTOS

PADRE DIOS

Gracias padre por ser mi fortaleza, mi refugio, mi esperanza, mi paz y mi alegría en todo momento de mi vida; por darme tu infinito amor y misericordia. Gracias por amarme tal como soy sin condiciones, por cuidarme siempre, por permitirme realizar esta maestría y por estar conmigo para guiarme a tomar las mejores decisiones.

MADRE MIA DE GUADALUPE

Gracias por ser mi madre y guardarme en tu manto sagrado de todo mal, por interceder ante tu hijo por mí, por comprenderme y acompañarme siempre. Eres mi ejemplo de hija, esposa y madre; que tu bendición me acompañe siempre.

MADRE

Gracias por ser mi madre, por tu amor y apoyo incondicionales, por educarme y enseñarme con paciencia y con mucho amor, por ser la mejor madre, por tu ejemplo de lucha incansable, justicia, honestidad y fe. Gracias por estar conmigo en todo momento y por enseñarme que lo mejor de la vida es ser feliz.

PADRE

Gracias por ser mi padre, por tu apoyo incondicional, por tu ejemplo de justicia, responsabilidad y honestidad. Por ser buen padre, por darnos todo de ti siempre, por tu gran tesón, sacrificio para darnos la mejor educación y gracias porque con tu sencillez me enseñas que la vida es gratis.

HERMANA

Gracias por ser mi amiga, mi confidente y mi ejemplo a seguir. Por tu amor y protección, por todos los momentos que hemos compartido juntas, por escucharme, corregirme y divertirnos juntas. Gracias por enseñarme con tu ejemplo de justicia,

honestidad y responsabilidad, que el mejor regalo que tenemos como personas son los valores.

JESUS

Gracias por estar conmigo en todos los momentos, por ser mi apoyo, mi amigo y mi amor, por ser mi esposo, si dios nos permite, compañero de vida hasta que la muerte nos separe, por aprender, crecer y luchar siempre juntos. Por ser mi equilibrio y el complemento de mi vida. Por amarme siempre.

ADRIANA Y LUPITA

Gracias por ser mis amigas y hermanas, por su cariño, escucha, apoyo y comprensión, por todos los momentos alegres que hemos compartido, por sus sabios consejos, por su ejemplo de fe, honestidad y respeto.

Dr. RAUL ROMERO RIVERA

Gracias por ser mi director de tesis y mi maestro, por compartir sus conocimientos en todo momento, por su paciencia y su alegría que lo caracterizan. Por confiar en mí, por ayudarme a desarrollar mis habilidades y destrezas. Gracias por que con sus dones de amabilidad y servicio me enseña que los conocimientos fueron creados por Dios para compartirse.

Dr. JOSÉ MANUEL CORNEJO

Gracias por ser mi tutor y mi maestro, por su apoyo, su prudencia y su confianza en todo momento. Por su ejemplo de discreción y comprensión; por compartirme algunas de sus vivencias y así mostrarme su confianza.

Dr. GUILLERMO VENTURA

Gracias por ser mi maestro, por su apoyo y confianza, por su sencillez y su ejemplo. Por estar al pendiente en todo momento de mi crecimiento profesional.

MAESTROS

Gracias por compartir sus conocimientos y por sus ejemplos.

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Gracias por ser mí casa durante mis años de estudios.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

Gracias por apoyar mí desarrollo profesional.

CONACYT

Gracias por la oportunidad dada para seguir mi desarrollo profesional y por la beca otorgada.

CONTENIDO

PAGINA

1.	INTRODUCCIÓN -----	17
2.	ANTECEDENTES -----	21
2.1.	Las naftoquinonas-----	21
2.2.	Distribución en la naturaleza de las naftoquinonas-----	21
2.3.	Propiedades biológicas de las naftoquinonas-----	26
2.3.1.	Actividad antiparasitaria-----	26
2.3.2.	Actividad antifúngica-----	27
2.3.3.	Actividad anticancerosa-----	28
2.3.4.	Actividad antibacteriana-----	29
2.4.	Mecanismo de acción de las naftoquinonas-----	31
2.5.	Síntesis de aminoquinonas-----	34
2.5.1.	Aminación-----	34
2.5.2.	Aminación de dicloronaftoquinonas-----	39
3.	MATERIAL Y METODOS -----	42
3.1.	Reactivos-----	42
3.2.	Métodos para síntesis-----	42
3.3.	Métodos para pruebas biológicas-----	46
3.4.	Síntesis de la 1,4-naftoquinona-----	48
3.5.	Procedimiento general para la síntesis de <i>bis</i> -aminonaftoquinonas-----	48
3.5.1.	Síntesis de N, N'- <i>bis</i> -[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano-----	49
3.5.2.	Síntesis de N, N'- <i>bis</i> -[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano-----	50

3.5.3. Síntesis de N.N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano -	
-----	51
3.5.4. Síntesis de N.N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminootano-	52
3.6. Otras reacciones efectuadas-----	53
3.6.1. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-4- <i>p</i> -metilanilina-----	53
3.6.2. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-4- <i>o</i> -metilanilina -----	54
3.6.3. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-6-antranilato de etilo ---	55
3.6.4. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina-- -----	56
3.6.5. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina -----	57
3.6.6. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-etanolamina -----	58
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN-----	60
4.1.1. Caracterización de N.N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-	
diaminoetano -----	61
4.1.2. Caracterización de N.N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2	
diaminobutano-----	69
4.1.3. Caracterización de N.N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-	
diaminohexano -----	79
4.1.4. Caracterización de N.N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-	
diaminooctano -----	92
4.2. Otras reacciones efectuadas-----	105
4.2.1. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>p</i> metilanilina-	
-----	105
4.2.2. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>o</i> -metilanilina	
-----	116

4.2.3. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo -----	126
4.2.4. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina	136
4.2.5. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina	146
4.3. Resultados de pruebas biológicas -----	157
5. CONCLUSIONES -----	159
6. LITERATURA CITADA -----	161

LISTA DE ESQUEMAS

<u>ESQUEMA</u>	<u>PÁGINA</u>
1 Reacción de 1,4-benzoquinona con aminas diaminas-----	20
2 Adición de aminas a quinonas-----	36
3 Equivalencia en la reactividad de la 1,2 y 1,4-naftoquinonas en la reacción con 4-metoxianilina-----	37
4 Adición conjugada de aminas secundarias con <i>p</i> -benzoquinonas-----	40
5 Síntesis de aminonaftoquinonas-----	41
6 Síntesis de 1,4-naftoquinona-----	48
7 Reacción de 1,4-naftoquinona con etilendiamina (N,N'- <i>bis</i> -[2'(1',4'- naftoquinolil)-]1,2-diaminoetano)-----	49
8 Reacción de 1,4-naftoquinona con butilendiamina (N,N'- <i>bis</i> -[2'(1',4'- naftoquinolil)-]1,2-diaminobutano)-----	50
9 Reacción de 1,4-naftoquinona con hexametildiamina (N,N'- <i>bis</i> - [2'(1',4'-naftoquinolil)-]1,2-diaminohexano)-----	51
10 Reacción de 1,4-naftoquinona con octanodiamina (N,N'- <i>bis</i> -[2'(1',4'- naftoquinolil)-]1,2-diaminooctano)-----	52
11 Reacción de 1,4-naftoquinona con <i>p</i> -metilanilina (N-[2(1,4- naftoquinolil)-]1,4- <i>p</i> -metilanilina)-----	53
12 Reacción de 1,4-naftoquinona con <i>o</i> -metilanilina (N-[2(1,4- naftoquinolil)-]1,4- <i>o</i> -metilanilina)-----	54

13	Reacción de 1,4-naftoquinona con antranilato de etilo (N-[2(1,4-naftoquinolil)-]6-antranilato de etilo)-----	55
14	Reacción de 1,4-naftoquinona y de bencilamina-----	56
15	Reacción de 1,4-naftoquinona y propilamina-----	57
16	Reacción de 1,4-naftoquinona y etanolamina-----	58
17	Reacción de 1,4-naftoquinona con diaminas-----	59
18	Patrón de fragmentación (Parte A) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano-----	65
19	Patrón de fragmentación (Parte B) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano-----	67
20	Patrón de fragmentación (Parte A) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminobutano)-----	76
21	Patrón de fragmentación (Parte B) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminobutano)-----	78
22	Patrón de fragmentación (Parte A) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminohexano)-----	89
23	Patrón de fragmentación (Parte B) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminohexano)-----	91
24	Patrón de fragmentación (Parte A) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminooctano)-----	102
25	Patrón de fragmentación (Parte B) del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminooctano)-----	104

LISTA DE FIGURAS

<u>FIGURA</u>		<u>PÁGINA</u>
1	Productos bioactivos conteniendo la funcionalidad amino-1,4-naftoquinona-----	18
2	Estructura general de las <i>bis</i> -[amino-1,4-naftoquinonas]-----	19
3	Estructuras de naftoquinonas -----	21
4	Algunas naftoquinonas naturales -----	22
5	Avícequinonas A, B Y C, los dímeros dilapachona, adenofilona y la malvona-----	24
6	Naftoquinonas polihidroxiladas: cribariona B y lindbladiona-----	24
7	Estructuras de fumaquinona, furaquinocina C, neomariona y fibrostatina D-----	25
8	Furonaftoquinonas evaluadas-----	31
9	Capacidad de aceptar uno o dos electrones para formar su correspondiente radical anión o dianión y a sus propiedades ácido-base-----	32
10	Derivados N-sustituidos de la 1,4-naftoquinona-----	36
11	Quinonas 2-monosustituidas y 2,5-disustituidas-----	38
12	Espectro de FTIR del producto N, N'- <i>bis</i> -[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano-----	61
13	Espectro de masas EM del producto N, N'- <i>bis</i> -[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano-----	63

14	Espectro FTIR del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano-----	70
15	Espectro de RMN de ^1H del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano-----	72
16	Espectro de masas EM del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano-----	74
17	Espectro de FTIR del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano-----	81
18	Espectro de RMN de ^1H del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano-----	83
19	Espectro de RMN de ^{13}C del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano-----	85
20	Espectro de masas EM del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano-----	87
21	Espectro de FTIR del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano-----	94
22	Espectro de RMN de ^1H del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano-----	96
23	Espectro de RMN de ^{13}C del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano-----	98
24	Espectro de masas EM del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano-----	100
25	Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-p-metilnilina-----	107

26	Espectro de RMN de ^1H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>p</i> -metilanilina-----	109
27	Espectro de RMN de ^{13}C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>p</i> -metilanilina-----	111
28	Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>p</i> -metilanilina-----	113
29	Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>o</i> -metilanilina-----	117
30	Espectro de RMN de ^1H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>o</i> -metilanilina-----	119
31	Espectro de RMN de ^{13}C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>o</i> -metilanilina-----	121
32	Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4- <i>o</i> -metilanilina-----	123
33	Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo-----	126
34	Espectro de RMN de ^1H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo-----	128
35	Espectro de RMN de ^{13}C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo-----	130
36	Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo-----	132
37	Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina-----	135

38	Espectro de RMN de ^1H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina-----	138
39	Espectro de RMN de ^{13}C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina-----	140
40	Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina-----	142
41	Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina-----	145
42	Espectro de RMN de ^1H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina-----	147
43	Espectro de RMN de ^{13}C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina-----	149
44	Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina-----	151

LISTA DE TABLAS

<u>TABLA</u>	<u>PÁGINA</u>
I. Reactivos empleados-----	42
II. RMN de ^1H (2a)-----	73
III. RMN de ^1H (3a)-----	84
IV. RMN de ^{13}C (3a)-----	86
V. RMN de ^1H (4a)-----	97
VI. RMN de ^{13}C (4a)-----	99
VII. RMN de ^1H (1b)-----	110
VIII. RMN de ^{13}C (1b)-----	112
IX. RMN de ^1H (2b)-----	120
X. RMN de ^{13}C (2b)-----	122
XI. RMN de ^1H (3b)-----	129
XII. RMN de ^{13}C (3b)-----	131
XIII. RMN de ^1H (4b)-----	139
XIV. RMN de ^{13}C (4b)-----	141
XV. RMN de ^1H (5b)-----	148
XVI. RMN de ^{13}C (5b) -----	150
XVII. Rendimientos de reacción-----	154

LISTA DE ABREVIATURAS

<u>ABREVIATURA</u>	<u>SIGNIFICADO</u>
ADN	Acido desoxirribo nucleico
ATP	Adenosin trifosfato
° C	Grados centígrados
CC	Cantidad crítica
CG-EM	Cromatografía de gases-espectrometría de masas
CI50	Concentración inhibitoria media
CMI	Concentración mínima inhibitoria
EM	Espectrometría de masas
g	Gramos
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
ml	Militros
mmol	Milimoles
NADH	Nicotiamida adenina dinucleotido
NADP	Nicotiamina adenina dinucleotido fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotido fosfato reducido
OMS	Organización mundial de la salud
PM	Peso molecular
P450	Citocromo
RMN	Espectroscopia de Resonancia magnética nuclear
TLC	Cromatografía de capa fina
µg/disco	Microgramo por cada disco
µ M	Micromolar

µg/ ml

Microgramos por mililitro

18

µg/pozo

Microgramo por pozo

µl/pozo

Microlitro por pozo

UV-VIS

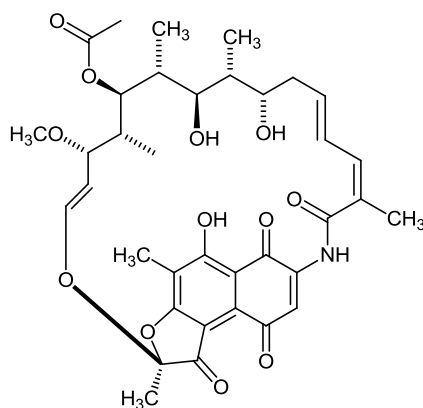
Espectroscopia de Ultravioleta visible

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

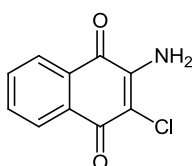
1. INTRODUCCIÓN

Las quinonas son en su mayoría compuestos aromáticos ampliamente distribuidos en la naturaleza¹. Se encuentran presentes en bacterias eucariotas y con frecuencia están involucradas en mecanismos de transferencia de electrones.² Además proporcionan un medio de defensa por su efectividad para inhibir el crecimiento de bacterias, hongos o parásitos.³⁻⁵ Por ello algunas quinonas tienen actividades fisiológicas como compuestos antimicrobianos y contra el cáncer.^{6,7}

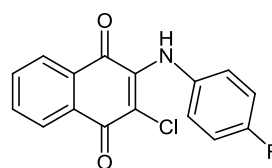
De igual forma las aminoquinonas constituyen un grupo importante de compuestos bioactivos que son utilizados como fármacos⁸⁻¹⁰, herbicidas¹¹ y presentan propiedades redox interesantes.¹² Algunos ejemplos importantes de este tipo de productos bioactivos: **1** (antitumoral)¹³, **2** (antimalaria)¹⁴, **3** (antitrombótico)¹⁵, **4** (antimicótico)¹⁶, y **5** (molusquicida)¹⁷ (ver **Fig.1**)



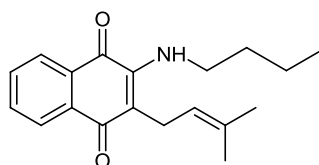
1. Rifamicina S



2. 2-amino-3-cloronaftaleno-1,4-diona

3, R= -CO₂Et

4, R= OH



5. 2-(butilamino)-3-(3-metilbut-2-y-1-il)naftaleno-1,4-diona

Fig. 1 Productos bioactivos conteniendo la funcionalidad amino-1,4-naftoquinona.

Aunque en la actualidad existen varios métodos reportados para la síntesis de aminoquinonas, no existen estudios de síntesis reportados para *bis*-aminonaftoquinonas (ver **Fig.2**). Por ello, es importante desarrollar nuevos métodos de preparación para este tipo de sustancias ya que pueden representar una nueva clase de derivados bioactivos de las 1,4-naftoquinonas.

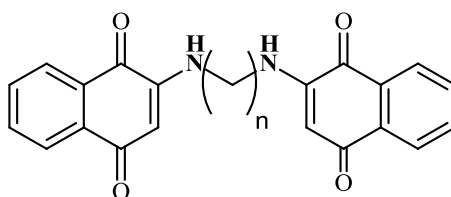
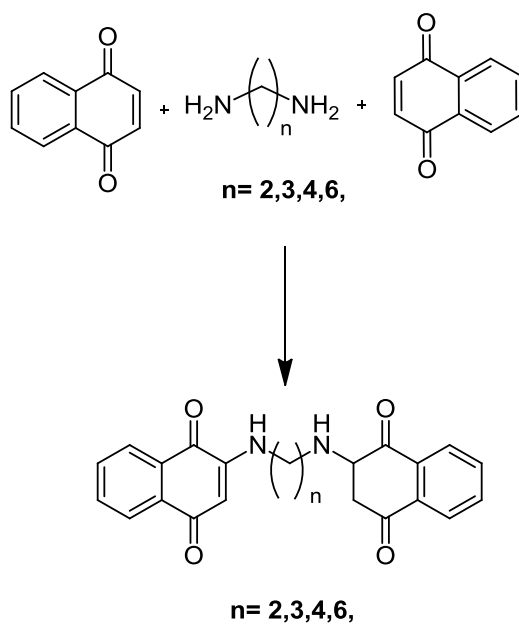


Fig.2 Estructura general de las bis-[amino-1,4-naftoquinonas]

En esta investigación se estudian las reacciones de 1,4-naftoquinona con una serie de diaminas como la etilendiamina ($n= 2$), 1,4-butanodiamina ($n= 4$), la 1,6-hexanodiamina ($n= 6$) y la 1,8-octanodiamina ($n= 8$) para producir las correspondientes bis-aminonaftoquinonas (ver **Esquema 1**).



Esquema 1. Reacción de 1,4-naftoquinona con diaminas.

Las *bis* –aminonaftoquinonas obtenidas se caracterizarán utilizando espectroscopía de infrarrojo (FT-IR), espectroscopía de UV-VIS, Resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

HIPÓTESIS

Las bis-aminonaftoquinonas pueden sintetizarse haciendo reaccionar 1,4-naftoquinona con diaminas.

OBJETIVO (S)

General

Sintetizar bis-aminonaftoquinonas y efectuar la caracterización de las bis-aminonaftoquinonas preparadas.

Específicos

1. Efectuar la síntesis de 1,2-etilen-bis-[2-amino-1,4-naftoquinona].
2. Caracterizar a la 1,2-etilen-bis-[2-amino-1,4-naftoquinona] mediante técnicas de FT-IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, UV-VIS y espectrometría de masas (EM).
3. Sintetizar la 1,4-butilen -bis-[2-amino-1,4-naftoquinona].
4. Realizar la caracterización de 1,4-butilen -bis-[2-amino-1,4-naftoquinona] por FT-IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, UV-VIS y espectrometría de masas (EM).
5. Sintetizar a la 1,6-hexametilen-bis-[2-amino-1,4-naftoquinona].
6. Caracterizar a la 1,6-hexametilen-bis-[2-amino-1,4-naftoquinona] por medio de técnicas de FT-IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, UV-VIS y espectrometría de masas (EM).
7. Sintetizar a la 1,8-octametilen-bis-[2-amino-1,4-naftoquinona].
8. Caracterizar a la 1,8-octametilen-bis-[2-amino-1,4-naftoquinona] por FT-IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, UV-VIS y espectrometría de masas (EM).

CAPITULO II. ANTECEDENTES

2.1. Las naftoquinonas

Las naftoquinonas son pigmentos naturales, que tienen como característica estructural poseer dos grupos carbonilo en las posiciones 1,4 y con menor frecuencia en 1,2 ó 1,3 en el anillo del naftaleno²⁸, de donde deriva su nombre común. En la naturaleza se presentan con grupos hidroxilo y/o metilo como sustituyentes, además de encontrarse en forma libre o condensada con diversos monosacáridos^{29, 30}. La distribución de las naftoquinonas es amplia, ya que se han aislado de plantas, hongos, bacterias, e inclusive de animales. Sin embargo, se encuentran en mayor proporción en plantas superiores de determinadas familias de Angiospermas como: *Ebenaceae*, *Droseraceae*, *Bignoniaceae*, *Verbenaceae*, *Plumbaginaceae*, *Juglandaceae*, *Boraginaceae*, etc.

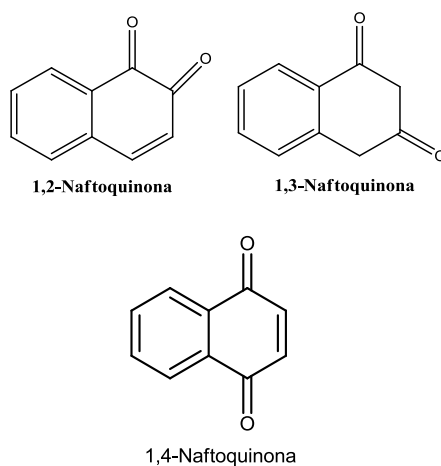


Fig. 3 Estructura de naftoquinonas.

2.2 Distribución en la naturaleza de las naftoquinonas

La medicina tradicional es una fuente que ha ofrecido una gran diversidad de moléculas biológicamente activas y las naftoquinonas no son la excepción. Si bien, el primer uso de éstos compuestos fue en la industria de los pigmentos, en la literatura se

encuentran numerosos reportes de sus actividades biológicas. Las naftoquinonas naturales, lawsona, juglona, plumbagina, lapachol, alkalina y shikona (ver **Fig. 4**) aisladas de fuentes vegetales destacan por su uso en la medicina tradicional²⁹⁻³².

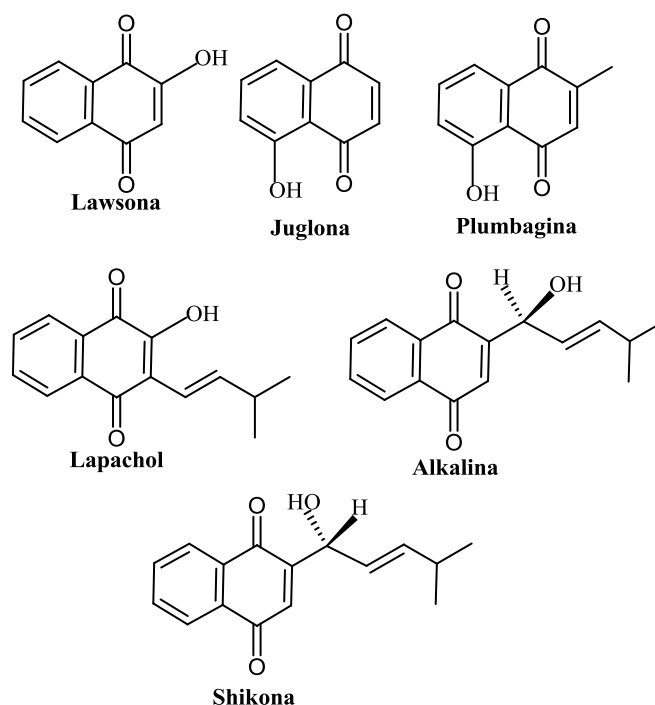


Fig. 4 Algunas naftoquinonas naturales.

La lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) es un pigmento color naranja obtenido de las hojas y tallos de la henna (*Lawsonia inermis* L., Lythraceae), utilizada como colorante del cabello y lana dándoles una coloración rojo-caoba. En la cultura del medio oriente su uso es de manera ancestral, en donde se han encontrado momias con decoraciones en manos y pies utilizando la henna como colorante¹⁻⁴. Otra naftoquinona usada por sus propiedades tintóreas es la juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona), la cual se obtiene de las hojas y cáscara del fruto del nogal (*Juglans regia* L., Juglandaceae). Su uso es común en la tinción de madera, a la cual le proporciona un tono marrón, además de la protección contra organismos saprófitos^{30, 31}.

La plumbagina (2-metil-5-hidroxi-1,4-naftoquinona), se encuentra en las hojas, corteza y raíces de especies de géneros como *Plumbago* (Plumbaginaceae), *Drosera* (Droseraceae) y *Diospyros* (Ebenaceae)²⁹⁻³². Se ha descrito el uso de *Plumbago zeylanica* en el tratamiento del dolor reumático, en donde la plumbagina se muestra como la responsable de tal efecto. Otras actividades descritas para la plumbagina son como antiespasmódica, antibacteriana, antifúngica antiparasitaria y anticancerosa³³.

El lapachol, (2-hidroxi- 3-(3-metil-2-butenil)-1,4 naftoquinona), se encuentra en la corteza y en la madera de plantas de los géneros *Tabebuia spp.* y *Tecoma spp.* (Bignoniáceas), presenta actividades antitumorales, antibacterianas, antimaláricas y antifúngicas²⁹⁻³².

La alkalina se obtiene de la raíz desecada de *Ancusa* (*Alkanna tinctoria*, Boraginaceae), la cual es utilizada por sus propiedades como colorante en la detección histoquímica de aceites y grasas.

La shikona(enantiomero de la alkalina) es aislada de las semillas del mijo (*Lithospermum officinae*) ha sido usada por sus propiedades desinflamatorias en el tratamiento de quemaduras, heridas y úlceras^{29,31}.

Además de sus propiedades como colorantes las naftoquinonas naturales presentan actividades biológicas importantes. Por ejemplo, el lapachol y sus análogos se han utilizado en el tratamiento de la tiña, diarrea, gonorrea, infecciones parasitarias, como antitumorales y antifúngicos^{34,35}. Las avicequinonas A, B y C aisladas de *Avicennia alba* (Avicenniaceae)³⁶ con estructura heterocíclica tipo hidrofurano unido a la 1,4-naftoquinona, los dímeros dilapachona y adenofilona aisladas de *Heterophragma adenophyllum*³⁷ y la malvona A aislada de *Malva sylvestris L.*³⁸, con sustitución 2,3-dimetoxi en el anillo de la 1,4-naftoquinona hidroxilada, se relacionan estructuralmente con el lapachol (ver **Fig. 5**).

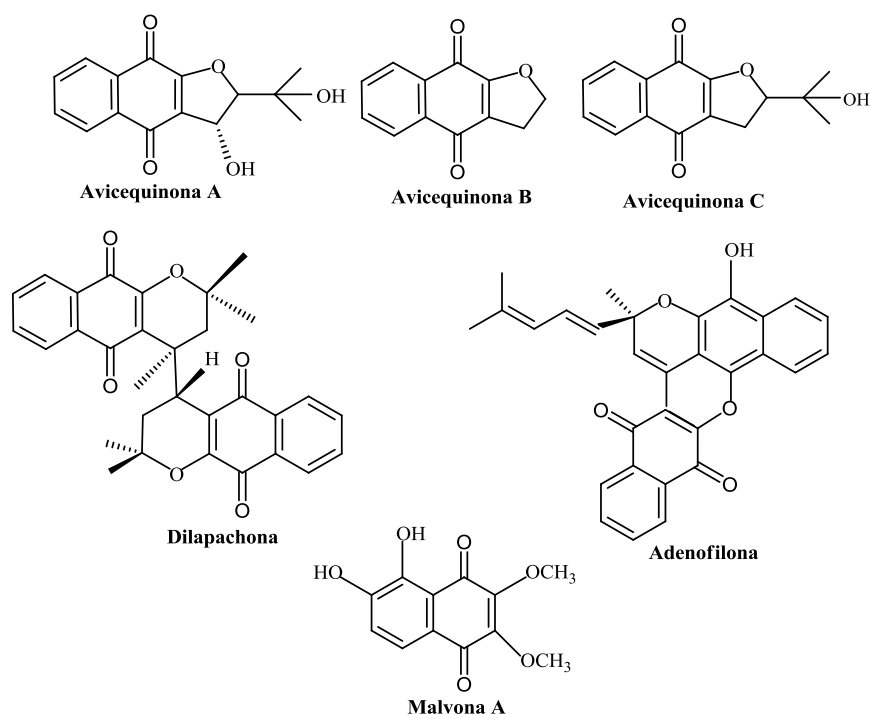


Fig. 5 Avicequinonas A, B y C, los dímeros dilapachona, adenofilona y malvona.

La cribariona B y lindbladiona aisladas de las especies *Cribaria cancellata* y *Lindbladia tubulina* son naftoquinonas polihidroxiladas que muestran una promisoría actividad antifúngica^{39, 41}(ver **Fig. 6**).

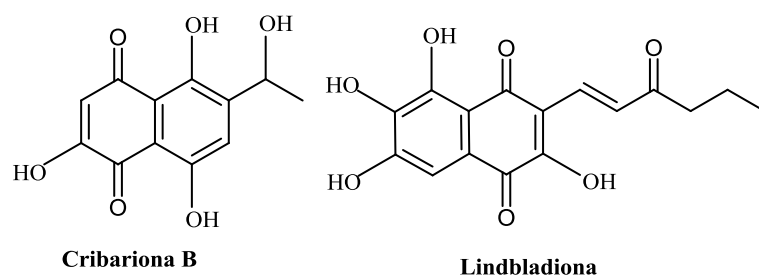


Fig. 6 Naftoquinonas polihidroxiladas: cribariona B y lindbladiona.

Otros derivados polihidroxiados son los llamados equinocromos encontrados en las espinas y caparzones de los erizones de mar^{31,32}.

Recientemente, se ha reportado la síntesis de la fumaquinona⁴¹, un antibiótico aislado de los cultivos de *Streptomyces fumanus* (LLF42248)⁴² presenta una actividad selectiva contra bacterias gram positivas a una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 64 µg/ml. La fumaquinona pertenece a una familia de compuestos cuya característica es la presencia de una cadena isoprenoide o el anillo dihidrofurano unido al esqueleto de la 1,4-naftoquinona. Como miembros de esta familia se encuentran la furaquinocina C y la neomarinona. La neomarinona, aislada de una bacteria marina (cepa CNH099) presenta propiedades antitumorales⁴³ y su síntesis total ya ha sido reportada⁴⁴. El esqueleto de la fumaquinona también ha sido encontrado en otros compuestos como la fibrostatina D (ver **Fig. 7**).

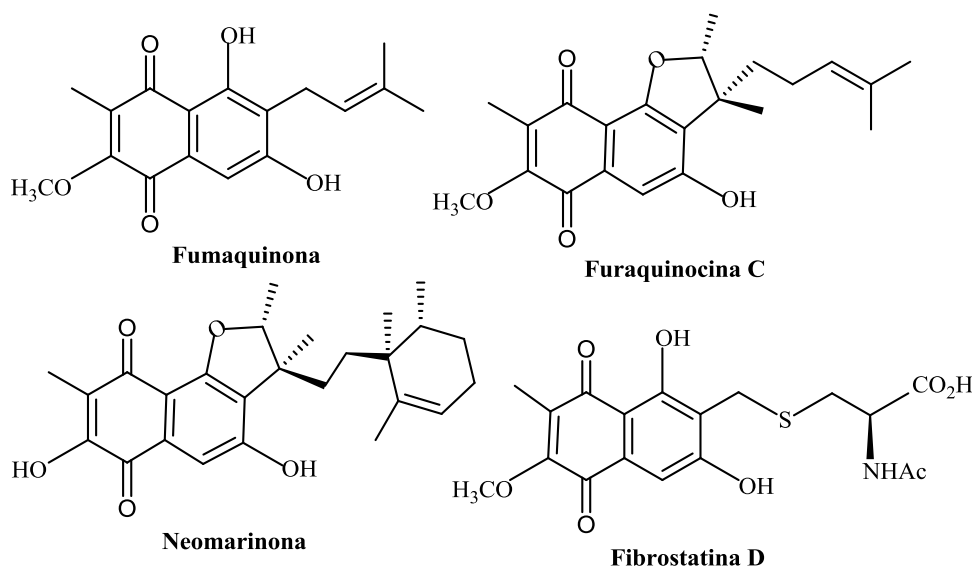


Fig. 7 Estructuras de fumaquinona, furaquinocina C, neomarinona y fibrostatina D.

2.3 Propiedades biológicas de las naftoquinonas

Las quinonas, incluidas las naftoquinonas son el segundo grupo de compuestos que se encuentran en etapa de investigación clínica y preclínica debido a la gran diversidad de propiedades biológicas descritas, destacándose entre otras la actividad antiparasitaria, antibacteriana, anticancerosa y antifúngica. Es urgente la necesidad de nuevas moléculas sintéticas o semisintéticas que sean activas contra los diferentes microorganismos y las naftoquinonas constituyen un grupo de compuestos de importante investigación. A continuación se describen algunas de las actividades biológicas más importantes que se observan en las naftoquinonas⁴⁴.

2.3.1. Actividad antiparasitaria

La malaria o paludismo es una de las enfermedades tropicales más importantes y es causada por la infección de un parásito protozoario del género *Plasmodium*. La población en riesgo ha aumentado debido a la dificultad por erradicar al mosquito vector y a la resistencia de los parásitos a los fármacos antimaláricos. En la búsqueda de nuevos agentes antimaláricos, se encontró que las naftoquinonas tienen capacidad inhibitoria contra *Plasmodium*. Las investigaciones se centran en el mecanismo de acción el cual tiene como blanco la cadena respiratoria mitocondrial de los parásitos sensibles entre el citocromo B y el c1 del complejo III⁴⁵. Compuestos estructuralmente relacionados con el lapachol y la β -lapachona han mostrado buena actividad antimalárica contra *P. falciparum*⁴⁶.

La Schistosomiasis producida por *Schistosoma mansoni* es una parasitosis de proceso complicado que en algunos casos resulta fatal, el parásito vive en el agua y entra al huésped por penetración de la piel. Derivados amino del lapachol han mostrado

actividad contra *Biomphalaria glabrata*, quien es el huésped intermediario en el ciclo de infección del parásito⁴⁷. Además se ha reportado la actividad de 2-hidroxi-3-alkil-1,4-naftoquinona contra *B. glabrata*⁴⁸. Otros parásitos susceptibles a las naftoquinonas son *Leishmania*, *Tripanosoma* y *Toxoplasma*. Las sales de potasio y acetato del lapachol, isolapachol y dihidrolapachol han mostrado actividad contra *L. amazonensis* y *L. braziliensis*, especies que se relacionan con la leishmaniasis tegumentaria⁴⁹.

Derivados de 1,4-naftoquinona sustituidas con diferentes aminas en las posiciones 2 y 3 muestran actividad contra *Tripanosoma cruzi*⁵⁰. La naftoquinona hidroxilada 2-hidroxi-3-(1-propen-3-fenil)-1,4-naftoquinona se reporta con actividad antiparasitaria contra *Toxoplasma gondii*⁵¹.

2.3.2. Actividad antifúngica

La actividad antifúngica de las naftoquinonas se observó en la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, compuesto usado en la agricultura en el control de plagas y en la industria textil⁵². La planta *Impatiens balsamina* es utilizada en la medicina tradicional China por sus propiedades antibacterianas y antifúngicas. De las partes aéreas de la planta se ha aislado el compuesto 2-metoxi-1,4-naftoquinona, el cual presentó actividad antifúngica contra 4 cepas de *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes* en un rango de 0.31 a 1.25 µg/ml. La actividad mostrada por éste compuesto es aún mayor que la actividad del fármaco antifúngico anfotericina B⁵³. *Candida albicans* además es susceptible a la plumbagina a una concentración de 0.78 µg/ml⁵⁴. La incorporación adicional de un grupo arilamino, ariltiol o átomos de halógeno a la estructura de la 1,4-naftoquinona aumenta la eficacia de la actividad biológica. Los derivados con sustitución por átomos de flúor y cloro presentaron mejor actividad en comparación con los derivados sustituidos por el grupo

metilo o sin sustitución sobre el anillo arilitio⁵⁵. Otros hongos susceptibles a derivados aminados y azufrados de la naftoquinona son *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagraphytes*, *Aspergillus fumigatus* y *Sporothrix schenckii* con un rango de actividad de 0.78 a 1.56 µg/ml, siendo estos valores de CMI comparables con los fármacos antifúngicos anfotericina B y miconazol^{56,57}.

El lapachol también ha sido identificado como agente antifúngico contra *Candida elegans*⁵⁸. La actividad del lapachol contra *C. albicans*, *C. tropicalis* y *Cryptococcus neoformans* es similar a la anfotericina B. La actividad antifúngica del lapachol reside probablemente en su interacción con la membrana celular del hongo⁵⁹.

2.3.3. Actividad anticancerosa

Entre las diversas actividades que han mostrado las naftoquinonas y sus análogos está su capacidad anticancerosa. Se ha investigado el efecto de la β-lapachona sobre el crecimiento de la línea celular HepG2, demostrándose que inhibe la viabilidad de las células por la inducción de la apoptosis, ya que se evidencia con la formación de cuerpos apoptóticos y la fragmentación del ADN, estos resultados indican su potencial uso como agente en el tratamiento de cáncer de hígado⁶⁰. También la plumbagina ha mostrado actividad anticancerosa sobre células tumorales de pulmón. Se ha reportado los efectos de esta naftoquinona natural sobre los microtúbulos, mostrando que la polimerización de la tubulina es inhibida por la plumbagina con una CI50 de 38 ± 0.5 µM⁶¹. Otra naftoquinona natural con propiedad anticancerosa es la menadiona.

Derivados de la menadiona mostraron actividad inhibitoria contra la enzima indolamino-2,3-dioxigenasa, la cual representa un blanco terapéutico emergente en el estudio y tratamiento de diversos tipos de cáncer, infecciones virales crónicas y otras enfermedades con algún tipo de inmunosupresión⁶². Considerando que la metástasis y la

angiogénesis son procesos patológicos cruciales en el cáncer, se ha analizado el efecto del lapachol como agente antimetástático. Los resultados mostraron que el lapachol, en la concentración máxima no tóxica de 400 mg/mL para las células HeLa inhibe la invasión celular⁶³.

2.3.4. Actividad antibacteriana

Con la aparición de cepas bacterianas cada vez más resistentes causantes de infecciones complejas en hospitales y para las cuales muy pronto no se contará con medicamentos efectivos para combatirlos, existiendo la posibilidad de que las bacterias multifarmacoresistentes causen infecciones mortales entre las personas.

Dada la naturaleza compleja de la lucha contra la resistencia de los fármacos antimicrobianos, la OMS ha lanzado una estrategia mundial para fomentar la cooperación entre la industria farmacéutica, instituciones gubernamentales y académicas en la investigación de nuevos medicamentos.

Las plantas representan un papel importante como fuente de sustancias con actividad farmacéutica, lo cual ha motivado estudios relacionados con la síntesis de nuevos compuestos, análogos de productos naturales, como las aminoquinonas las cuales presentan actividad antibacteriana⁶⁴.

Se ha realizado la evaluación biológica de compuestos del tipo 1,4-naftoquinonas sintéticas, obtenidas en laboratorios de productos naturales mediante los métodos de Mitscher, Bauer Kirby y B-K modificado frente a 11 cepas bacterianas, específicamente 4 furanonaftoquinonas semisintéticas identificadas como 1,4-naftoquinona (**ED2**), 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[1,2-b]-furan-4,5-diona (**ED3**), 2-acetoxi-2,3-dihidro-nafto-[2,3-b]-furan-4,9-diona (**ED4**), 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**ED5**), determina la CC de los compuestos de mayor potencia, cuya actividad oscila entre los 250 4 µg/ disco⁶⁵.

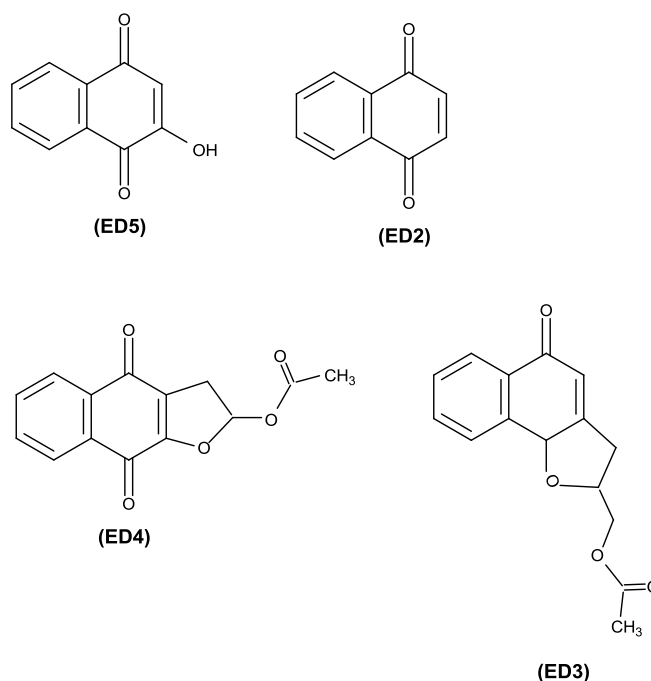


Fig. 8 Furanonaftoquinonas evaluadas.

En la literatura se reporta que este tipo de compuestos son probados frente a cepas de microorganismos como *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, para determinar su espectro de actividad se evalúa con microorganismos Gram positivos y Gram negativos con el método de Mitscher. De cada compuesto se ensayo 500 μg /pozo y como controles positivos y negativos del ensayo se utilizan Gentamicina (60 μg /pozo) y Dimetilsulfoxido (55 μl /pozo).

Las soluciones bacterianas estandarizadas a partir de un cultivo en caldo tripticasa soya a turbidez que equivale a 0.5 del estándar de Mc Farland. Con base en el método de Mitscher, los compuestos cuya inhibición del crecimiento bacteriano fue de igual o mayor que 10 mm, se evaluaron posteriormente mediante los métodos de Bauer Kirby modificado, con el fin de determinar la cantidad crítica (CC) de compuesto capaz de inhibir el crecimiento de las cepas sensibles. Se estima que este valor se aproxima al

Concentración Mínima Inhibitoria⁶⁶. El método Bauer Kirby modificado se empleó para evaluar la CC de compuesto ubicada entre los 500 y 250 µg/pozo.

Con el método Bauer Kirby se determinó la CC de los compuestos de mayor potencia, cuya actividad se ubicó entre los 250 y 4 µg/disco.

La determinación de la CC de cada compuesto frente a las cepas sensibles correspondientes, demostró a la 1,4-naftoquinona (**ED2**) como la de mayor potencia frente a las cepas bacterianas *E. coli* (31.25 µg/disco) y *S. aureus* (31.25 µg/disco).

La CC de los derivados ED3, ED4 y ED5 evaluados frente a las cepas de *S. aureus*, estuvo entre 500 y 62.5 µg/disco. Estos resultados permiten afirmar que las modificaciones incorporados sobre la estructura de la 1,4-naftoquinona, aumentó la selectividad antibiótica y la potencia del compuesto resultante.

De manera general, los compuestos de estructura 1,4-naftoquinona son 8 veces más activos que los derivados que poseen estructura 1,2-naftoquinona⁶⁷ sobre las bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium* y *Bacillus subtilis* con relación a las bacterias Gram negativas^{68, 69}.

2.4. Mecanismo de acción de las naftoquinonas

Muchas de las actividades biológicas que presentan las naftoquinonas se han explicado con base a su capacidad de aceptar uno o dos electrones para formar su correspondiente radical anión ó dianión y a sus propiedades ácido-base (ver **Fig. 9**). Estas propiedades dependen directamente de su estructura química y de la naturaleza electrónica de los grupos que sustituyen el núcleo naftoquinona⁷⁰. En general, se ha descrito que su toxicidad es ocasionada por dos mecanismos principales: generación de

especies reactivas de oxígeno, o mediante la formación de aductos con macromoléculas tales como el ADN y proteínas^{71, 72, 73}.

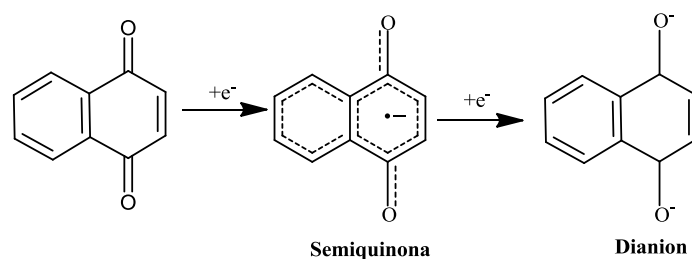


Fig. 9 Capacidad de aceptar uno o dos electrones para formar su correspondiente anión radical ó dianión y a sus propiedades ácido-base.

Bajo condiciones fisiológicas las naftoquinonas pueden experimentar mediante la transferencia electrónica de un radical apropiado una reducción no enzimática por ganancia de un electrón generando la semiquinona, que es una especie de moderada toxicidad⁷¹. La formación de la semiquinona también puede ocurrir enzimáticamente, por una reacción de reducción mediada por flavoenzimas. La reducción de la naftoquinona puede seguir un mecanismo de un electrón, en donde participan la NADPH-citocromo P450 reductasa, NADH deshidrogenasa y la NADP ferredoxina reductasa, y por un mecanismo mixto de reducción por uno y dos electrones, con participación de las enzimas NAD (P) H deshidrogenasa (ó DT-Diaforasa) y la lipoamida deshidrogenasa. Bajo condiciones aeróbicas, los radicales semiquinona pueden auto oxidarse para regenerar la quinona con la subsecuente formación de aniones superóxido

generando peróxido de hidrógeno. Tanto las especies radicales activas de oxígeno como el peróxido de hidrógeno resultan particularmente tóxicos para la célula⁵⁰, alterando en última instancia procesos celulares básicos como la biosíntesis de ácidos nucleicos y los mecanismos responsables de la biosíntesis de energía en forma de ATP. Las

naftoquinonas naturales y sintéticas muestran su actividad antiprotozoaria por la generación de especies reactivas de oxígeno causando la peroxidación de lípidos y la alteración en el transporte electrónico con inhibición de la respiración celular⁵¹.

La atovacuna, un análogo de la ubiquinona, interfiere en el proceso normal de electrones en la cadena de electrones en la mitocondria. Se ha demostrado que en especies de *Plasmodium*, el sitio primario de acción del compuesto se localiza entre el citocromo B y el c1 del complejo III⁷⁴ y que corresponde al acarreador electrónico Fe-S del complejo III⁷⁵. Se tienen reportes de que la interacción de las naftoquinonas con proteínas estructurales y enzimáticas, afectan vías y procesos metabólicos determinantes en la funcionalidad celular. Así, derivados de la 2-metil-1,4-naftoquinona actúan como inhibidores de la carboxilasa dependiente de la vitamina K, afectando la conversión de los residuos glutarilo de proteínas precursoras a residuos γ -carboxiglutarilo⁷⁶. Las isoformas A y B de las fosfatasa CDC25 son inhibidas por derivados de la vitamina K, afectando la actividad de regulación en el ciclo celular eucarionte en células cancerígenas⁷⁷. La b-lapachona se ha descrito como un inhibidor selectivo y potente de la transcriptasa reversa de los retrovirus, disminuyendo su replicación en humanos⁷⁸.

El efecto de la plumbagina sobre los microtúbulos, ha revelado que la polimerización de la tubulina es inhibida de una manera dosis-dependiente, proponiéndose que compite con el sitio de unión con la colchicina⁶¹. Otros mecanismos de acción relacionados con la toxicidad de las naftoquinonas y sus derivados, es con base a los sustituyentes del anillo farmacóforo de la 1,4-naftoquinona, interaccionando con la membrana celular microbiana, en función de la lipofilia de los sustituyentes, ó bien con ácidos nucleicos mediante la intercalación de su parte 1,4-naftoquinona entre los pares de bases de la doble hélice del ADN, con la consecuente inhibición en la replicación y transcripción, ambos procesos involucrados en funciones determinantes en

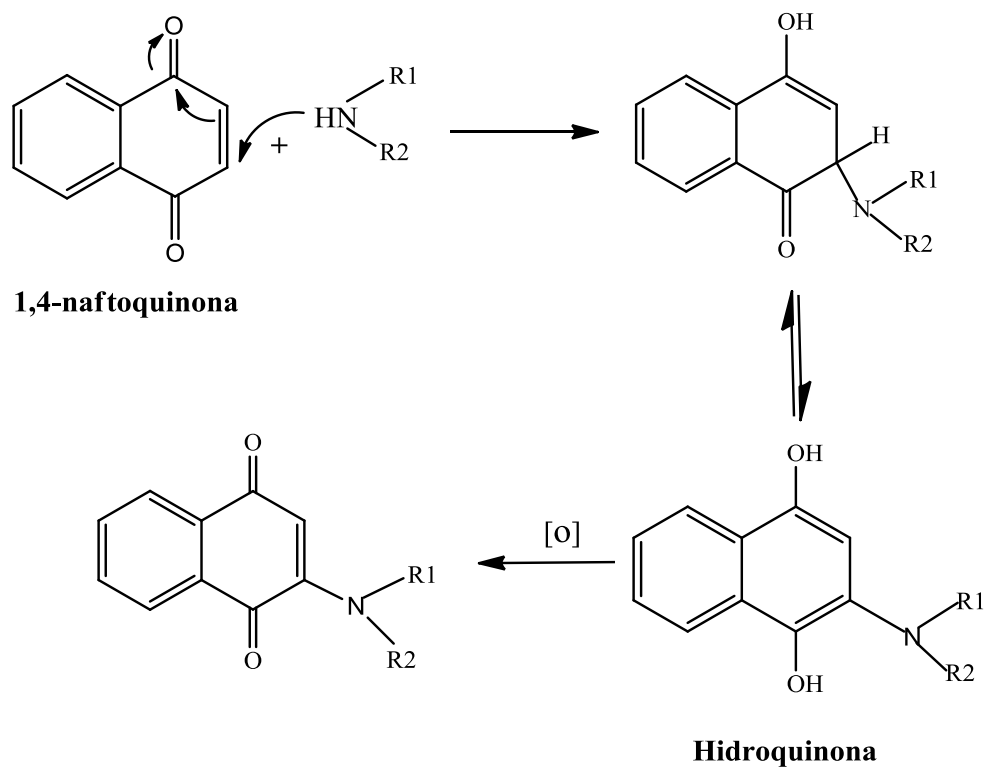
la viabilidad celular tales como la división y expresión de genes. La identificación, caracterización y síntesis química de nuevos componentes representa actualmente una alternativa de enorme potencial en el diseño de nuevas moléculas con potente actividad farmacológica. La comprensión de los mecanismos moleculares de acción de los compuestos obtenidos mediante síntesis química, podrían generar en un futuro moléculas con elevado potencial de acción y altamente selectivas, si como blanco de acción actúan sobre moléculas o componentes celulares ausentes en la célula huésped.

2.5. Síntesis de aminonaftoquinonas.

2.5.1. Aminación

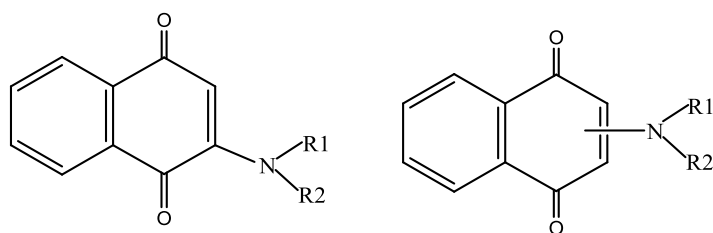
Se sabe que las reacciones de la 1,4-naftoquinona con aminas primarias conducen a la formación de 2-amino-1,4-naftoquinonas¹¹³⁻¹¹⁵.

La adición directa de aminas a quinonas se produce por un ataque nucleófilico de aminas primarias ó secundarias, alifáticas o aromáticas, al sistema α,β -insaturado del anillo quinónico mediante un mecanismo de adición conjugada, para formar el hemiaminal vinilico que se tautomeriza a la hidroquinona y, posteriormente, se oxida a aminoquinona, ya sea por acción directa del aire, de oxidantes químicos, ó por la misma quinona de partida (**Esquema 2**).



Esquema 2. Adición de aminas a quinonas.

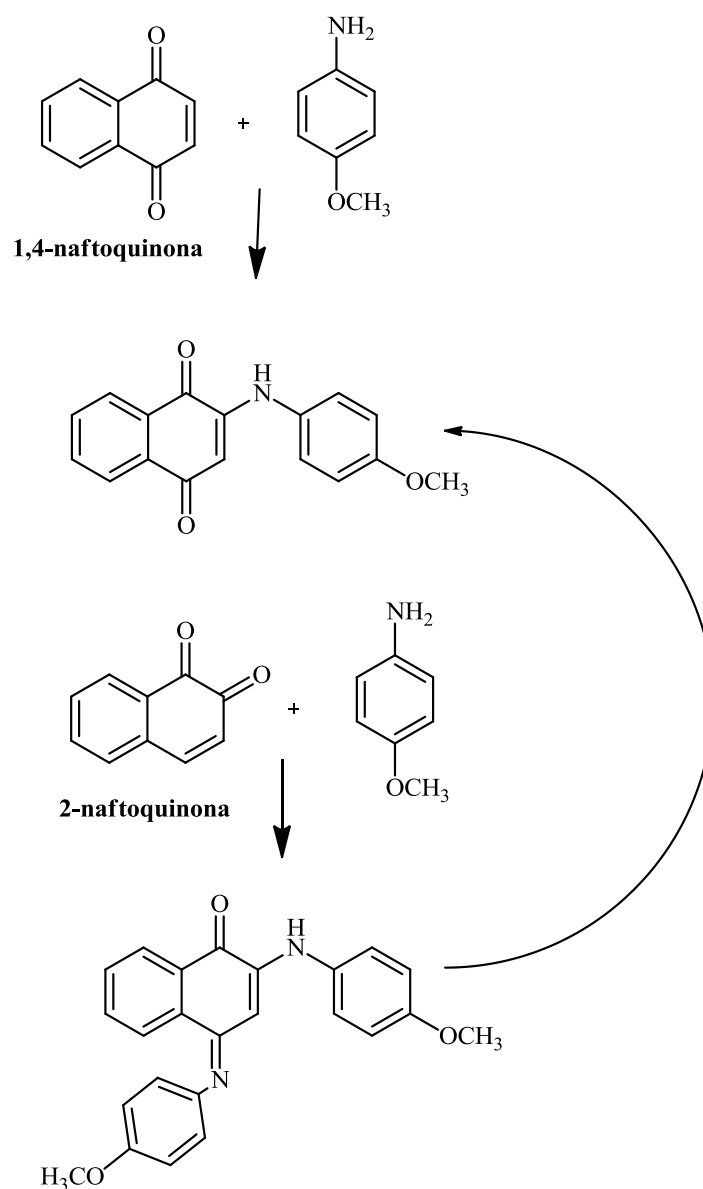
Se ha empleado la adición de aminas a la 1,4-naftoquinona^{113, 114,115}, obteniéndose los derivados N-sustituidos correspondientes (**Fig. 10**).



$R_1, R_2 = \text{H, Alquilo}$

Fig. 10 Derivados N- sustituidos de la 1,4-naftoquinona.

Potts y colaboradores efectuaron diversas reacciones utilizando la 1,2-naftoquinona y 1,4-naftoquinona para hacerlas reaccionar con p-metoxi-anilina obteniendo el mismo producto: la 2-(p-metoxianilino)-1,4-naftoquinona (ver **Esquema 3**).



Esquema 3. Equivalencia en la reactividad de la 1,2 y 1,4-naftoquinonas en la reacción con 4-metoxianilina.

La aminación oxidativa de *p*-benzoquinonas está descrita en la bibliografía por un gran número de autores bajo diferentes condiciones experimentales¹⁰⁵, conduciendo a mezclas de quinonas 2-monosustituidas y 2,5-disustituídas¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ (Fig. 11).

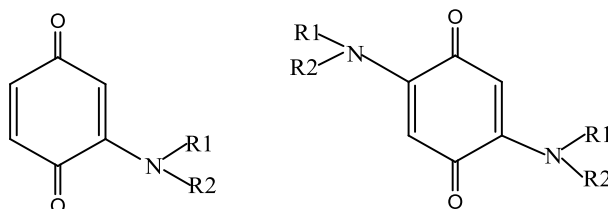


Fig. 11 Quinonas 2-monosustituidas y 2,5-disustituídas.

La facilidad con que la amina se adiciona al sistema quinónico depende en gran medida de la naturaleza de aquella¹¹⁰, siendo más frecuente la formación de productos de monoación en el caso de aminas secundarias, y de doble adición con aminas primarias¹¹¹. Como es lógico, si en el anillo de benzoquinona existen sustituyentes, la reacción de aminación es regioselectiva¹¹² dependiendo la posición del grupo amino de la naturaleza electrónica y de los efectos estéricos de los sustituyentes. En general, la aminación ocurre predominantemente en el lugar más electrófilo del anillo quinónico. Por ejemplo, la aminación adyacente a un sustituyente donador electrónico como metoxilo o amino es desfavorable, mientras que si se trata de un sustituyente aceptor electrónico como bromo está favorecida, tal y como se observa en el esquema 16. En este se observa que la adición está favorecida frente a la sustitución, presumiblemente por razones estéricas¹¹².

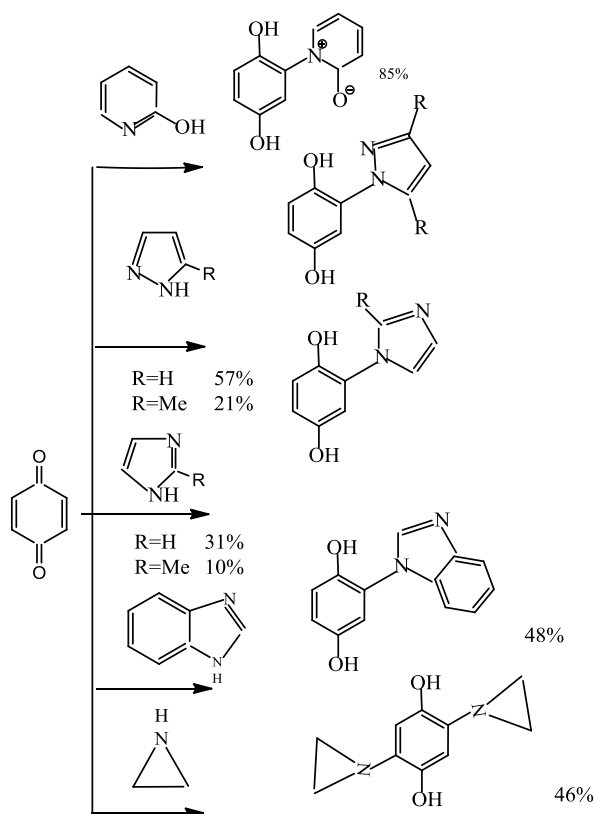
Katritzky y colaboradores estudian la orientación de la *p*-benzoquinona con nucleófilos. Derivados de benzoquinonas e hidroquinonas son estudiados en síntesis orgánica como agentes electro-aceptores de complejos y sales ion radical.

Ocurre naturalmente que las quinonas e hidroquinonas son subunidades de componentes biológicos y poseen variedad de propiedades biológicas incluyendo propiedades antitumorales, inhibición de la transcriptasa VIH e inmunomodulación.

Quinonas sustituidas con azufre e hidroquinonas son efectivas para inhibir la oxidación y se usan para estabilizar productos del petróleo. La 2-tio-5-amino sustituidas benzoquinonas e hidroquinonas se usan como aditivos y lubricantes en la gasolina para evitar su polimerización. 2-sulfonil quinonas se usan como cocatalizadores en catalizadores de paladio reacciones que involucran regioselectividad.

La adición conjugada de nucleófilos de nitrógeno, azufre, oxígeno y carbono con p-benzoquinona dan 2-sustituidos. Dependiendo el carácter del nucleófilo, el potencial de oxidación, y la posibles reversibilidad inician la formación de la monoaminonaftoquinona con la adición de nucleófilos da el 2,3-, 2,5- y/o 2,6-disustituidos y la bis-aminonaftoquinona.

Nucleófilos de nitrógeno: la adición conjugada de nucleófilos nitrógeno heterociclos incluye piridinas, imidazoles y benzimidazol con p-benzoquinonas dan como resultado la 2-monosustituida, 2,3 y 2,5-disustituida y 2, 3,5-hidroquinonas trisustituidas. Esta reportado que cualquier adición conjugada de aminas secundarias con p-benzoquinona siempre produce la 2,5-hidroquinona disustituida.

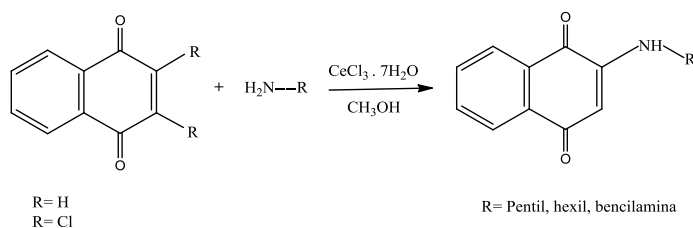


Esquema 4. Adición conjugada de aminas secundarias con p-benzoquinonas.

2.5.2. Aminación de dicloro naftoquinonas

Las reacciones de sustitución nucleofílica, en las que un grupo amino reemplazan a átomos de halógenos.

Marlene Lariza Andrade-Guel y colaboradores reportan la síntesis de aminoquinonas haciendo reaccionar la 1,4-naftoquinona con aminas primarias como la pentilamina, hexilamina y bencilamina en metanol y utilizando como catalizador el $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Para obtener compuestos del tipo 2-(amino)-1,4-naftoquinonas¹¹³.



Esquema 5. Síntesis de aminonaftoquinonas.

CAPITULO III. PARTE EXPERIMENTAL

3. MATERIALES Y METODOS

3.1. Reactivos

Los reactivos empleados en este trabajo (ver **Tabla I**) se producen comercialmente con un alto grado de pureza y fueron utilizados sin purificar.

Tabla I. Reactivos Empleados

Nombre	Peso Fórmula (g/mol)	Marca	Pureza %
Etilendiamina	60.1	Fluka	≥ 99.5
1,4-Diaminobutano	88.15	Aldrich	99
Hexametilendiamina	116.24	Aldrich	98
1,8-Diaminooctano	144.26	Aldrich	98
1,4-Naftoquinona	158.0	Aldrich	98
Metanol	32.0	Aldrich	99
Acido acético	60.05	Aldrich	99.5
p-metilnilina	107.17	Aldrich	98
Naftaleno	128.18	Aldrich	98
0-metilnilina	107.17	Aldrich	98
bencilamina	107.2	Aldrich	98
propilamina	59.11	Aldrich	98
Anatrilato de metilo	151.2	Aldrich	98

3.2. Métodos para síntesis

3.2.1. Recristalización con solventes:

Una vez obtenidos los productos de reacción, se procedió a purificarlos por medio de la recristalización, en la cual se colocó el producto de reacción en un vaso de precipitado, posteriormente se calentó el solvente, en este caso metanol a punto de ebullición, el cual se vierte al producto de reacción utilizando la mínima cantidad de

solvente, e inmediatamente la solución, es filtrada por gravedad. El producto se deja secar a temperatura ambiente.

3.2.2. Cromatografía en capa fina:

Técnica que se utiliza para monitorear una reacción donde se quiere ver si los reactivos ya reaccionaron o si todavía hay alguna de ellos sin reaccionar, de esta manera se puede determinar el tiempo de reacción. También se utiliza para saber cuántos productos diferentes hay en una reacción, utilizando una fase móvil que es una mezcla de solventes con polaridad diferente al de la fase estacionaria, esta mezcla debe ser capaz de arrastrar del origen a algún producto sin llevárselo totalmente; por lo regular se juega con las proporciones hasta encontrar la mezcla adecuada y como fase móvil sílica.

3.2.3. Cromatografía preparativa:

Técnica que se utiliza para separar dos o más productos de una reacción, esta se utiliza cuando se quiere tener un producto puro. La cromatografía preparativa es una placa de vidrio cubierta de de sílica la cual corresponde a la fase estacionaria y en la que se coloca el producto de reacción siguiendo una línea recta tratando de que la línea sea lo más delgada, al igual que la cromatografía de capa fina se utiliza una fase móvil que es la mezcla de solventes capaces de separar los productos de la reacción. Una vez separados los productos, con la ayuda de una espátula se extrae la sílica con cada uno de los productos para posteriormente extraer el producto con un solvente.

3.2.4. Puntos de fusión:

Técnica que se utiliza para medir el punto de fusión de productos sólidos, en donde con la ayuda de un termómetro se determina la temperatura en la que la muestra pasa de estado sólido a estado líquido. A cada producto de reacción se le determino el punto de fusión, colocando una pequeña cantidad de muestra la cual es expuesta directamente a un foco el cual puede alcanzar temperaturas superiores a los 300 °C. El cual nos da un indicativo de como se encuentra la muestra, si esta como sal o no. El equipo que se utiliza recibe el nombre de fusionómetro de marca Fisher-Johns, Melting Point Apparatus.

3.2.5. Espectroscopia de Infrarrojo:

Técnica en la cual se determinan los grupos funcionales de un compuesto, por medio de una pastilla de bromuro de potasio con muestra, la cual se coloca en un dispositivo que a su vez es bombardeado por un haz de luz, capaz de detectar los diferentes grupos funcionales del compuesto, los cuales son arrojados en forma de señales o bandas referentes a los enlaces entre los átomos del compuesto, de esta manera podemos corroborar la presencia de los enlaces de mayor importancia en el compuesto. La manera de preparar la muestra solida es, tomando 90 mg de bromuro de potasio y 10 mg de muestra, estas se colocan en un mortero y son mezcladas con la ayuda del pistilo hasta formar un polvo fino y homogéneo; posteriormente se toma una pequeña cantidad de la mezcla que es colocada en un dado, una vez que se acomodaron los dispositivos se colocan en una prensa, de tal manera que al aplicar presión se forme una pastilla delgada y uniforme; después la pastilla es colocada en el

porta muestras ambos. El infrarojo es de marca Spectrum GX, FT-IR, System Perkinelmer Eleimer.

3.2.6. Espectrometría de masas:

Técnica de espectrometría que se utiliza para identificar los compuestos sintetizados, el cual tiene como fundamento fragmentar el compuesto a través de un haz de electrones los cuales una vez inyectada la muestra al equipo es bombardeada por un haz de electrones, provocando que la muestra se rompa en iones con diferente masa que se logran ver en forma de señales por medio de un detector donde registra iones de menor a mayor masa, una vez que obtenemos el espectro determinamos cual es nuestro pico base que corresponde al ion de mayor abundancia y nuestro ion molecular que es el peso molecular de nuestro compuesto; así, corroboramos que si está presente el compuesto esperado. La muestra ingresa al equipo en forma líquida. El equipo de masas es de la marca Agilent, cromatógrafo 7890 A, detector 5975 C.

Columna capilar HP-5MS de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m, HP-5MS. El programa de temperatura seguida es el siguiente:

45 °C (2 min) $\xrightarrow{35\text{ °C/ min}}$ 150 °C $\xrightarrow{12\text{ °C/ min}}$ 320 °C (70 min)

3.2.7. Cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG/EM):

La mezclas crudas de reacción y los productos puros se analizan por cromatografía de gases-espectrometría de masas, utilizando un cromatógrafo de gases Agilent 6890 equipado con una columna capilar HP-5MS de 30 m X 0.25 mm X 0.25 μ m , el puerto de inyección a una temperatura de 280 °C y como detector un

espectrómetro de masas serie 5975C. Para tal propósito se sigue un programa de temperaturas que inicia a 45 °C, permaneciendo 2 min a esta temperatura y luego incrementándose 35 °C/min hasta 135 °C; finalmente la temperatura se incrementa 12 °C/min hasta 320 °C y se queda 7 min en este punto. Se utiliza un flujo de 1 ml/min y no se usa split.

La identidad de cada componente se establece por comparación de los espectros de masas obtenidos experimentalmente con los del archivo de espectros de masas NIST98. El procedimiento de búsqueda en los archivos utiliza el algoritmo PBM (basado en probabilidad) desarrollado por el Profesor Fred McLafferty y colaboradores en la Universidad de Cornell. Esta búsqueda identifica a aquellos espectros del archivo que tienen mayor semejanza con el espectro desconocido, verificando que los principales picos del espectro de referencia se encuentren en el espectro de masas desconocido. La semejanza espectral se mide por una cantidad llamada calidad de comparación y se representa por la letra Q, cuyos valores oscilan de 0-100. Se considera que valores de Q de 80 a 100 se asocian a una comparación casi perfecta y podemos tener la confianza de que se ha confirmado la identidad del compuesto desconocido por la semejanza del espectro de referencia con el espectro experimental.

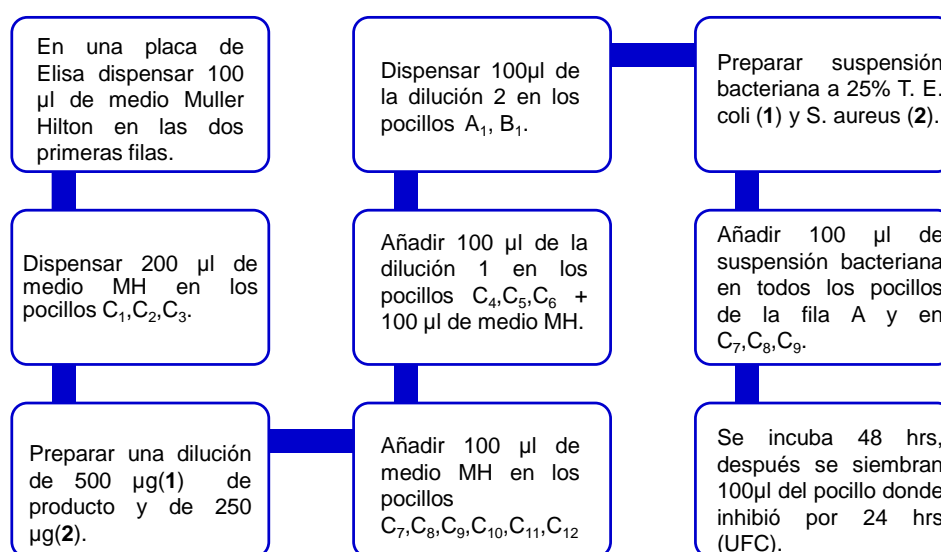
3.2.8. Espectroscopia de Resonancia Magnética nuclear (RMN):

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), se realizaron en el espectrómetro BRUKER 400 MHz. Se utilizó CDCl₃ como disolvente, y TMS como referencia. Las constantes de acoplamiento (*J*), se expresan en Hz. Las siguientes abreviaciones se utilizaron para explicar las multiplicidades: s= singlete; d= doblete; t= triplete; dd= doble de doblete; m= multiplete. En los experimentos de RMN ¹³C, la multiplicidad de las señales se indica por las abreviaturas: q (CH₃), t (CH₂), d (CH), s (C).

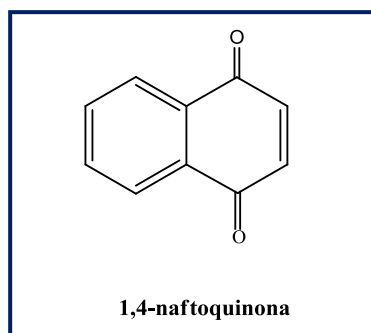
3.3. Métodos para pruebas biológicas

3.3.1. Microdilución en placa:

Consiste en valorar el crecimiento del microorganismo a analizar en una serie de diluciones de caldo que contienen cantidades decrecientes del antimicrobiano a 25 % de transmitancia, en este caso se utilizó *Escherichia coli* y *Stafilococcus aureus*. Habitualmente el medio utilizado es el caldo de Mueller-Hinton. El inóculo (cepa bacteriana) se debe dispensar en los pocillos de una microplaca de Elisa de 96 pocillos, conteniendo las diluciones de antibiótico para tener una concentración final de 5×10^5 UFC/ml en un volumen de entre 50 y 200 μl . Después de una incubación de 20 h a 37°C se determina la capacidad de crecimiento de la bacteria en presencia del antimicrobiano para valoración de la turbidez del medio. La CMI se define como la máxima dilución de antimicrobiano en la que no hay crecimiento bacteriano. Es necesario incluir un microorganismo de control, un control de crecimiento bacteriano y un control de pureza del inóculo.



3.4. Síntesis de 1,4-naftoquinona²⁸:

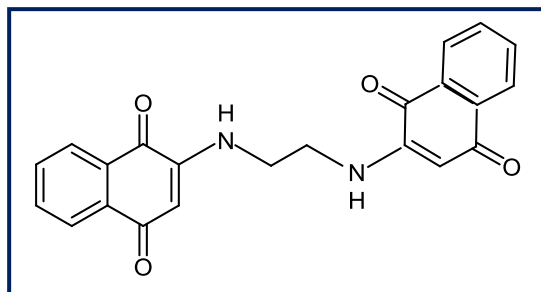


Esquema 6. Síntesis de 1,4-naftoquinona

Se prepara una disolución de trióxido de cromo (12 g, 1.2 mol) en ácido acético (15 mL, 80%). La solución se coloca en baño de hielo a temperatura de 0°C. Se agrega una solución de naftaleno (6.4 g, 0.5 mol) en ácido acético glacial con agitación constante por dos o tres horas. Se continúa la agitación constante por tres días. La solución se precipita vertiendo la mezcla en agua. El precipitado se filtra y se lava con agua y se coloca en un desecador.²⁸

3.5. Procedimiento general para la síntesis de bis-aminonaftoquinonas³⁰.

La 1,4-naftoquinona (g, 2 mmol) y la diamina correspondiente (1mmol) se disuelven en metanol (10ml) manteniéndose la solución a temperatura ambiente y en agitación durante tres días. El sólido formado se filtra al vacío y se recristaliza en metanol³⁰.

3.5.1. Síntesis de N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano.**1a****Esquema 7.** Reacción de 1,4-naftoquinona con etilendiamina.

Se siguió el procedimiento general para la reacción de 1,4-naftoquinona (1.264 g, 2mmol) y etilendiamina (1.07 mL, 1mmol) en 80 mL de metanol.

Gramos obtenidos: 1.53 g

Rendimiento (%): 90 %

Punto de fusión: >300 °C

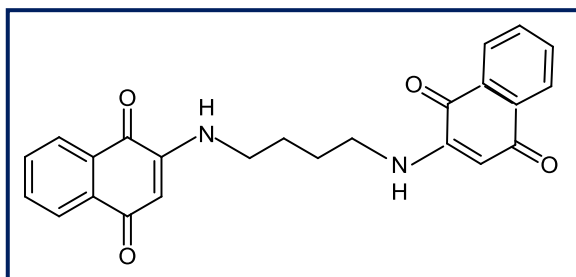
FT IR (cm⁻¹): 3560 cm⁻¹, 2945 cm⁻¹, 1623 cm⁻¹, 1556 cm⁻¹ y 1230 cm⁻¹.

¹H RMN (200 MHZ, CDCl₃) (ppm): 7.94 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.3 (m, 4H) y 1.65 (m, 4H).

EM (m/z): 105 (100%), 146 (50%), 186 (40%) y m/e de 372 (10%, M⁺).

CMI (µg/ml): 250

Apariencia: sólido de color café oscuro.

3.5.2. Síntesis de N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminobutano.**2a****Esquema 8.** Reacción de 1,4-naftoquinona con butanodiamina.

Se siguió el procedimiento general para la reacción de 1,4-naftoquinona (0.632g, 2mmol) y butanodiamina (0.704 g, 1mmol) en 40 mL de metanol.

Gramos obtenidos: 0. 260 g

Rendimiento (%): 40 %

Punto de fusión: 240 °C

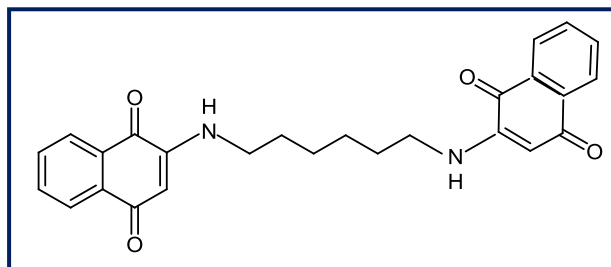
FT IR (cm⁻¹): 3537 cm⁻¹, 3350 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹, 1567 cm⁻¹ y 1302 cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHZ, CDCl₃) (ppm): 7.94 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.3 (m, 4H), 1.65 (m, 4H).

EM (m/z): 105 (20%), 146 (40%), 186 (100%) y m/e de 400 (7%, M⁺).

CMI (µg/ml): 250

Apariencia: sólido color marrón.

3.5.3. Síntesis de N, N'-bis-[2'-(1,4'-naftoquinolil)]-1,6-diaminohexano.**3a****Esquema 9.** Reacción de 1,4-naftoquinona con hexanodiamina.

Se siguió el procedimiento general para la reacción de 1,4-naftoquinona (1.264g, 2mmol) y hexanodiamina (1.856 g, 1mmol) en 80 mL de metanol.

Gramos obtenidos: 1.212 g

Rendimiento (%): 96 %

Punto de fusión: 180 °C

FT IR (cm⁻¹): 3440 cm⁻¹, 3310 cm⁻¹, 1597 cm⁻¹, 1515 cm⁻¹ y 1254 cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHZ, CDCl₃) (ppm): 7.9 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.2 (m, 4H), 1.6 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H).

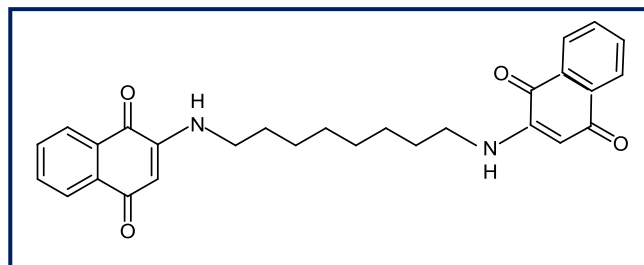
EM (m/z): 105 (40%), 146 (22%), 186 (100%) y m/e de 432 (18%, M⁺).

CMI (µg/ml): 250

Apariencia: sólido de café oscuro.

3.5.4. Síntesis de N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,8-diaminooctano.

52



4a

Esquema 10. Reacción de 1,4-naftoquinona con octanodiamina.

Se siguió el procedimiento general para la reacción de 1,4-naftoquinona (1.264g, 2mmol) y octanodiamina (2.336 g, 1mmol) en 80 mL de metanol.

Gramos obtenidos: 1.190 g

Rendimiento (%): 94 %

Punto de fusión: 150 °C

FT IR (cm⁻¹): 3432 cm⁻¹, 3309 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹, 1563 cm⁻¹ y 1250 cm⁻¹.

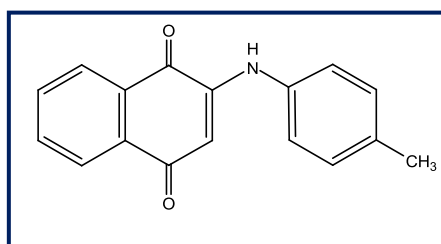
RMN-¹H (200 MHZ, CDCl₃) (ppm): 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5

(d, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.2 (m, 4H), 1.6 (m, 4H), 2.6 (m, 4H), 1.3 (m, 4H).

EM (m/z): 105 (10%), 146 (28%), 186 (100%) y m/e de 45 (2%, M⁺).

CMI (µg/ml): 250

Apariencia: sólido color café oscuro.

Reacciones con anilinas.**3.6.1. Síntesis de N-[2(1,4-naftoquinolil)]-4-*p*-metilanilina.****1b****Esquema 11.** Reacción de 1,4-naftoquinona con *p*-metilanilina.

La 1,4-naftoquinona (0.632 g, 2 mmol) y la *p*-metilanilina (0.856 g, 1mmol) se disuelven en metanol (40mL) manteniéndose la solución a temperatura ambiente y en agitación durante tres días. El sólido formado se filtra al vacío y se recristaliza en metanol ³⁰.

Gramos obtenidos: 0.850 g

Rendimiento (%): 90 %

Punto de fusión: 180 °C

FT IR (cm⁻¹): 3510 cm⁻¹, 1664 cm⁻¹, 1634 cm⁻¹, y 1380 cm⁻¹.

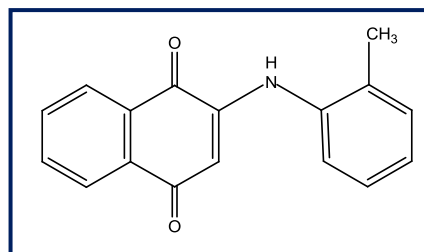
RMN-¹H (200 MHZ, CDCl₃) (ppm): 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 2.4 (s, 3H).

EM (m/z): 105 (25%), 148 (20%), 248 (40%) y m/e de 263(100%, M⁺).

CMI (µg/ml): 500

Apariencia: sólido color mostaza.

3.6.2. Síntesis de N-[2(1,4-naftoquinolil)]-4-*o*-metilanilina.



2b

Esquema 12. Reacción de 1,4-naftoquinona con *o*-metilanilina.

La 1,4-naftoquinona (0.632 g, 2 mmol) y la *o*-metilanilina (0.849 ml, 1mmol) se disuelven en metanol (40ml) manteniéndose la solución a temperatura ambiente y en agitación durante tres días. El sólido formado se filtra al vacío y se recristaliza en metanol ³⁰.

Gramos obtenidos: 0.562 g

Rendimiento (%): 89 %

Punto de fusión: 260 °C

FT IR (cm⁻¹): 3422 cm⁻¹, 1664 cm⁻¹, 1589 cm⁻¹, y 1302 cm⁻¹.

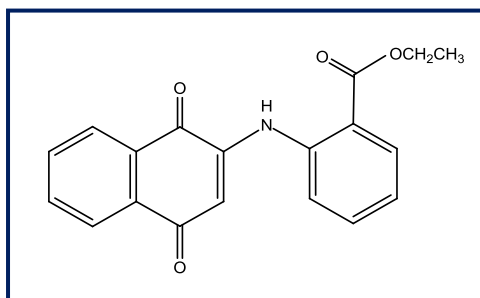
RMN-¹H (200 MHZ, CDCl₃) (ppm): 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 2.25 (s, 3H).

EM (m/z): 105 (40%), 178 (10%), 246 (30%) y m/e de 263(100%, M⁺).

CMI (µg/ml): 500

Apariencia: sólido color naranja.

3.6.3. Síntesis de N-[2(1,4-naftoquinolil)]-6-antranilato de metilo.



3b

Esquema 13. Reacción de 1,4-naftoquinona con antranilato de metilo.

La 1,4-naftoquinona (0.632 g, 2 mmol) y el antranilato de metilo (1.034 ml, 1mmol) se disuelven en metanol (40mL) manteniéndose la solución a temperatura ambiente y en agitación durante tres días. El sólido formado se filtra al vacío y se recristaliza en metanol ³⁰.

Gramos obtenidos: 1.2023 g

Rendimiento (%): 90 %

Punto de fusión: 180 °C

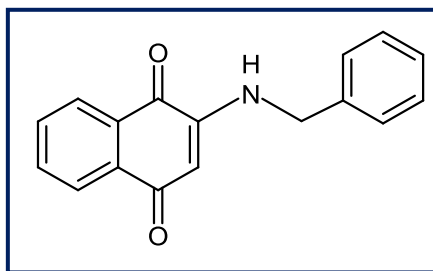
FT IR (cm⁻¹): 3340 cm⁻¹, 1694 cm⁻¹, 1567 cm⁻¹, y 1291 cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHZ, CDCl₃) (ppm): 7.78 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.1 (d, 1H).

EM (m/z): 76 (35%), 190 (40%), 247 (100%) y m/e de 307 (50%, M⁺).

CMI (µg/ml): 500

Apariencia: sólido color rojo quemado.

3.6.4. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina.**4b****Esquema 14.** Reacción de 1,4-naftoquinona con bencilamina.

La 1,4-naftoquinona (1.264 g, 2 mmol) y la bencilamina (1.712 mL, 1mmol) se disuelven en metanol (80mL) manteniéndose la solución a temperatura ambiente y en agitación durante tres días. El sólido formado se filtra al vacío y se recristaliza en metanol ³⁰.

Gramos obtenidos: 1.1403 g

Rendimiento (%): 90 %

Punto de fusión: 170 °C

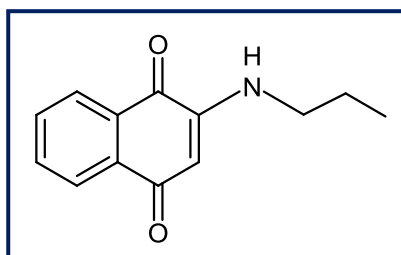
FT IR (cm⁻¹): 3432 cm⁻¹, 1679 cm⁻¹, 1593 cm⁻¹, y 1354 cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.6 (s, 2H).

EM (m/z): 91 (100%), 158 (70%), 246 (80%) y m/e de 263(5%, M⁺).

CMI (µg/ml): 500

Apariencia: sólido color marrón-naranja.

3.6.5. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina.**5b****Esquema 15.** Reacción de 1,4-naftoquinona con de propilamina.

La 1,4-naftoquinona (1.264 g, 2 mmol) y la propilamina (1.357 mL, 1mmol) se disuelven en metanol (80mL) manteniéndose la solución a temperatura ambiente y en agitación durante tres días. El sólido formado se filtra al vacío y se recristaliza en metanol³⁰.

Gramos obtenidos: 0.899 g

Rendimiento (%): 71 %

Punto de fusión: 260 °C

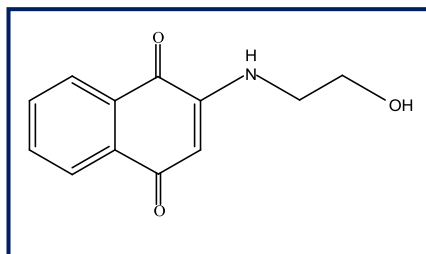
FT IR (cm⁻¹): 3440 cm⁻¹, 2935 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹, y 1507 cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.4 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (d, 1H).

EM (m/z): 146 (10%), 158 (7%), 186 (100%) y m/e de 215(70%, M⁺).

CMI (µg/ml): 500

Apariencia: sólido color café oscuro.

3.6.6. Síntesis de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-etanolamina.**6b****Esquema 16.** Reacción de 1,4-naftoquinona con de etanolamina.

La 1,4-naftoquinona (1.264 g, 2 mmol) y la etanolamina (0.976 mL, 1mmol) se disuelven en metanol (80mL) manteniéndose la solución a temperatura ambiente y en agitación durante tres días. El sólido formado se filtra al vacío y se recristaliza en metanol ³⁰.

Gramos obtenidos: 0.250 g

Rendimiento (%): 25 %

Punto de fusión: 160 °C

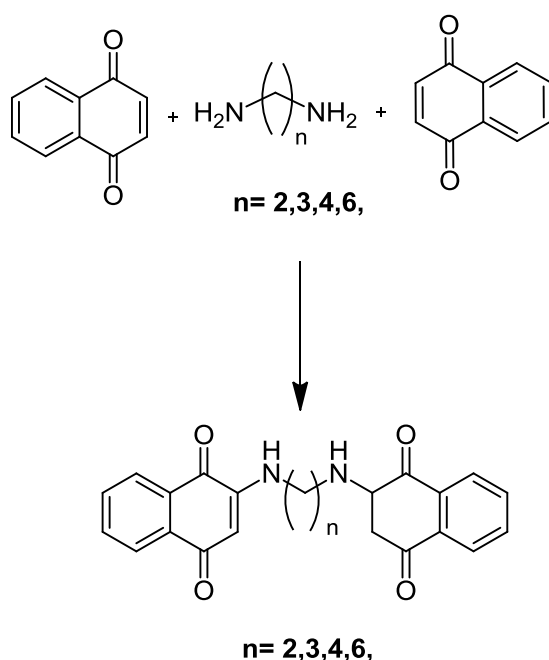
FT IR (cm⁻¹): 3424 cm⁻¹, 1666 cm⁻¹, 1507 cm⁻¹, y 1419 cm⁻¹.

CMI (µg/ml): 500

Apariencia: sólido color café oscuro.

CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION 59

En esta investigación se estudiaron las reacciones de 1,4-naftoquinona con una serie de di-aminas como la etilendiamina (n=2), 1,3-propanodiamina (n=3), 1,4-butanodiamina(n= 4), la 1,6-hexanodiamina (n= 6), y la octanodiamina (n=8) para producir las correspondientes bis-amino-naftoquinonas (ver **Esquema 17**).



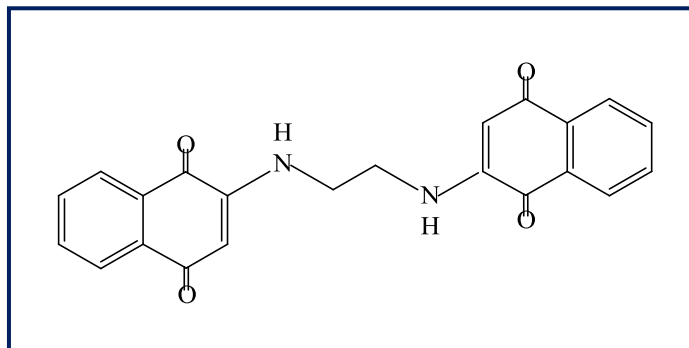
Esquema 17. Reacción de 1,4-naftoquinona con diaminas.

Las *bis* -aminonaftoquinonas obtenidas se caracterizarán utilizando espectroscopia de infrarrojo (FT-IR), espectroscopia de UV-VIS, Resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

A continuación se discuten los resultados obtenidos en la caracterización de cada uno de los compuestos obtenidos en esta investigación.

4.1.1. Caracterización de N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (1a).

60



1a

Para realizar la síntesis del compuesto bis-aminoquinona con etilendiamina , se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 7**).

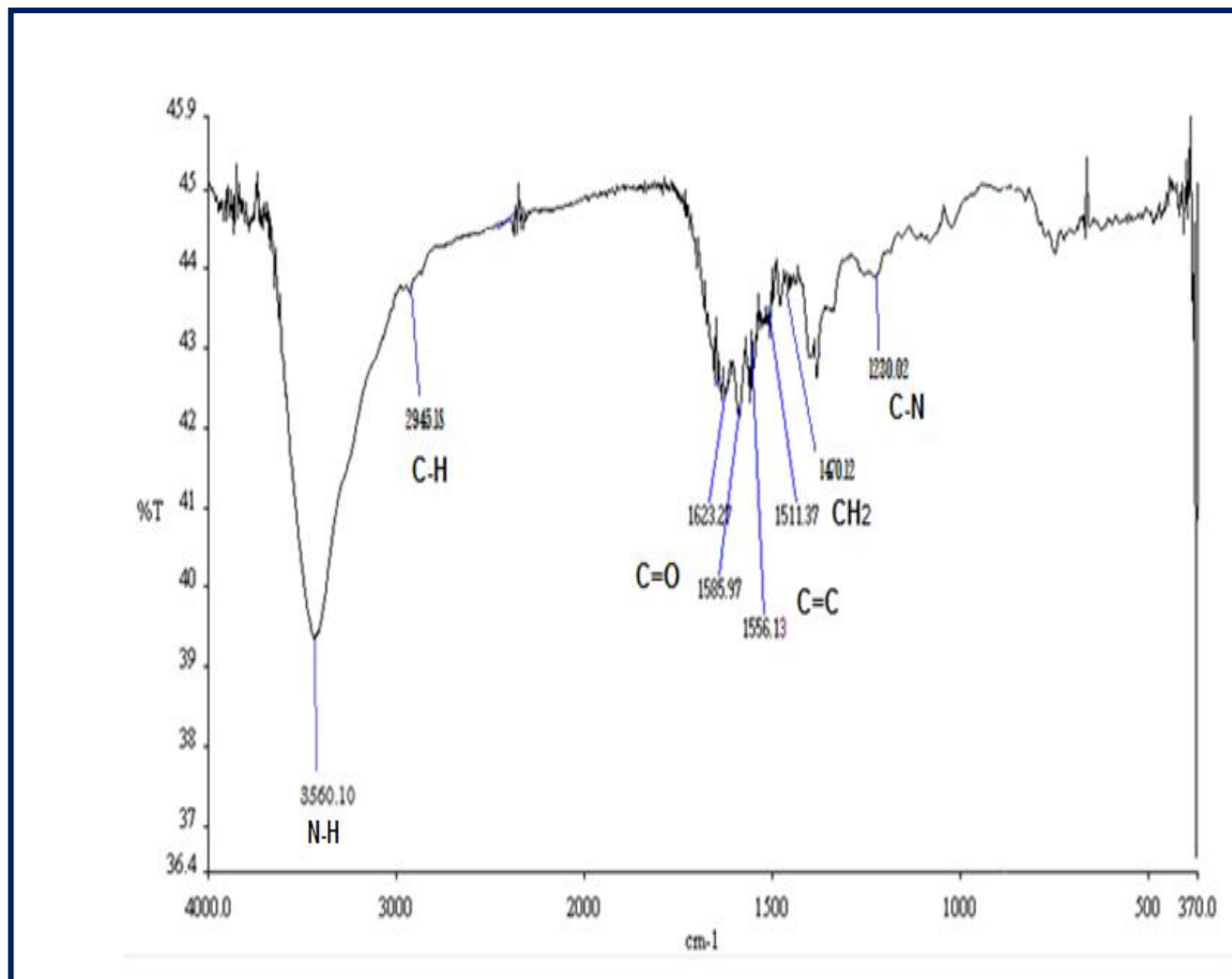


Fig. 12 Espectro de FTIR del producto N,N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (1a).

En el espectro de infrarrojo del producto N,N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (**Fig. 13**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al encontrar la banda de 3560 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 2945 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace $\text{sp}^3\text{ C-H}$ aunque este

presenta baja intensidad que corresponde a los metilenos; además encontramos la banda 1623 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1585 cm^{-1} a 1511 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1410 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_2 y que representa a la parte alifática del compuesto bis-aminonaftoquinona; y por último encontramos la banda de 1230 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N.

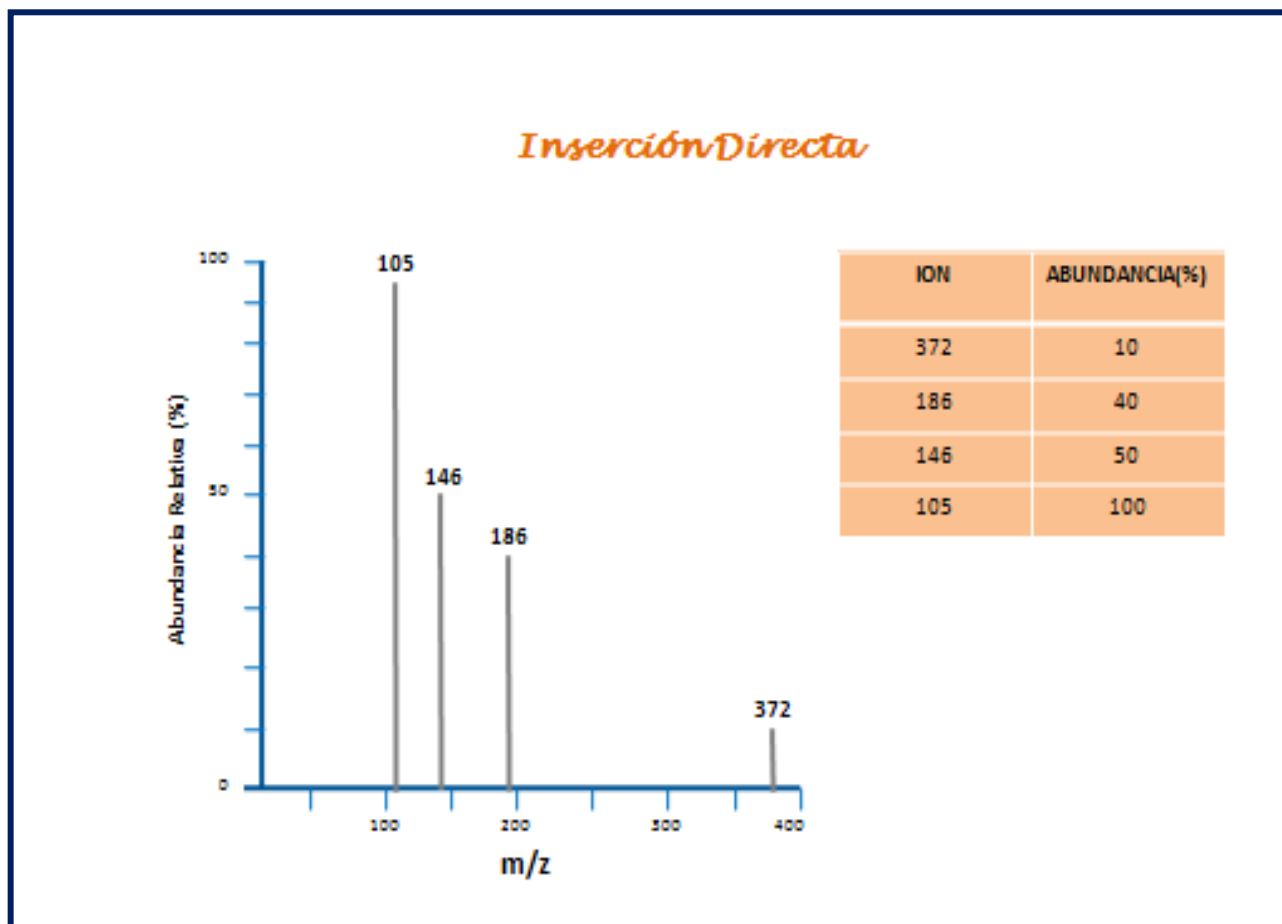
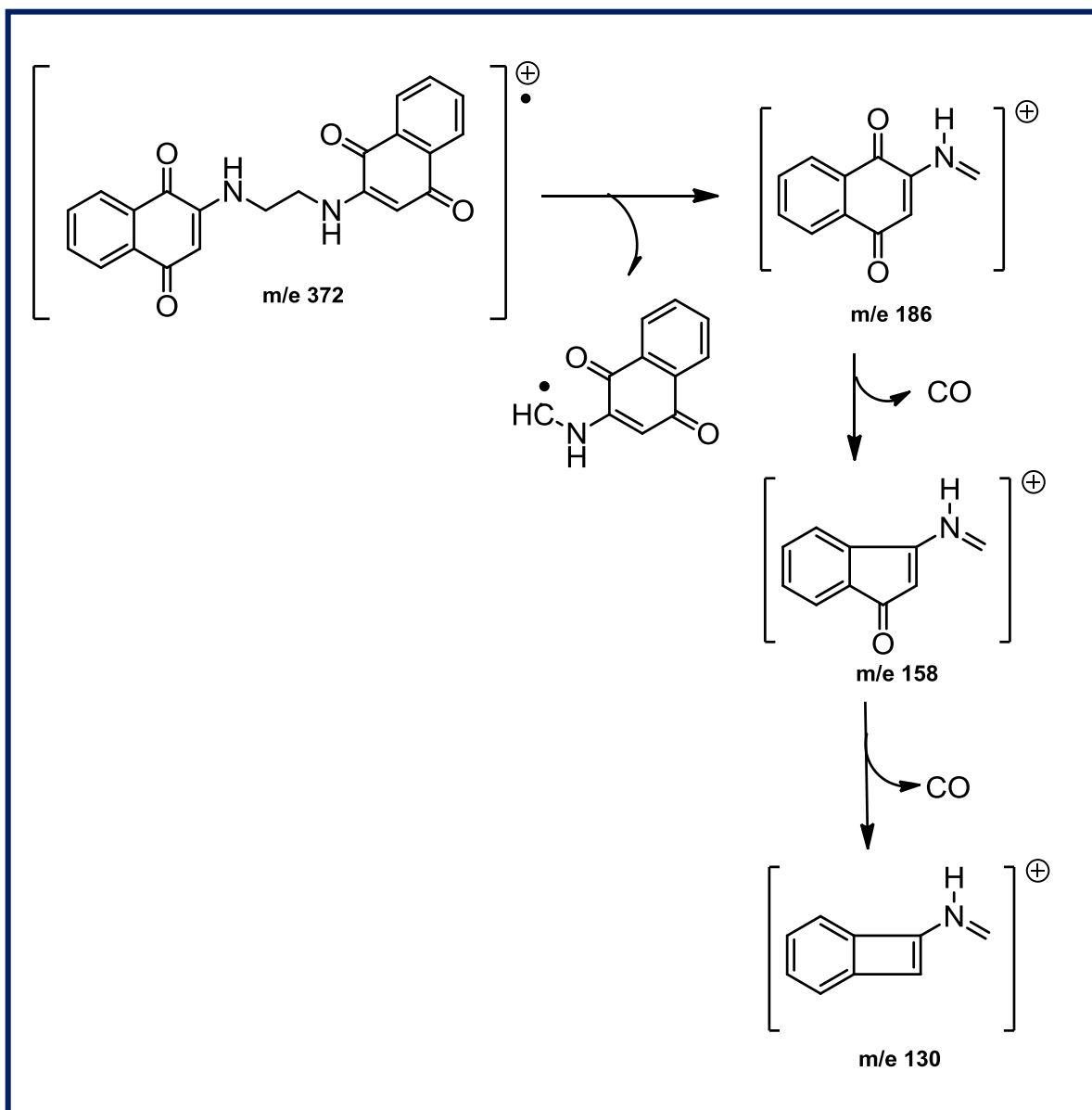


Fig. 13 Espectro de masas EM del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (1a).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{22}N_2H_{16}O_4$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 13**) encontramos un ion molecular de 372 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado para la bisaminonaftoquinona, así como también los iones de 186 (m/z), 146 (m/z) y 105 (m/z).

Siendo el ión de 105 (m/z) nuestro pico base, el ión de 146 (m/z) corresponde al 50 % de abundancia, el ión de 186 (m/z) al 40 % de abundancia y de 372 (M^+) ión molecular el 10 % de abundancia.

PARTE A



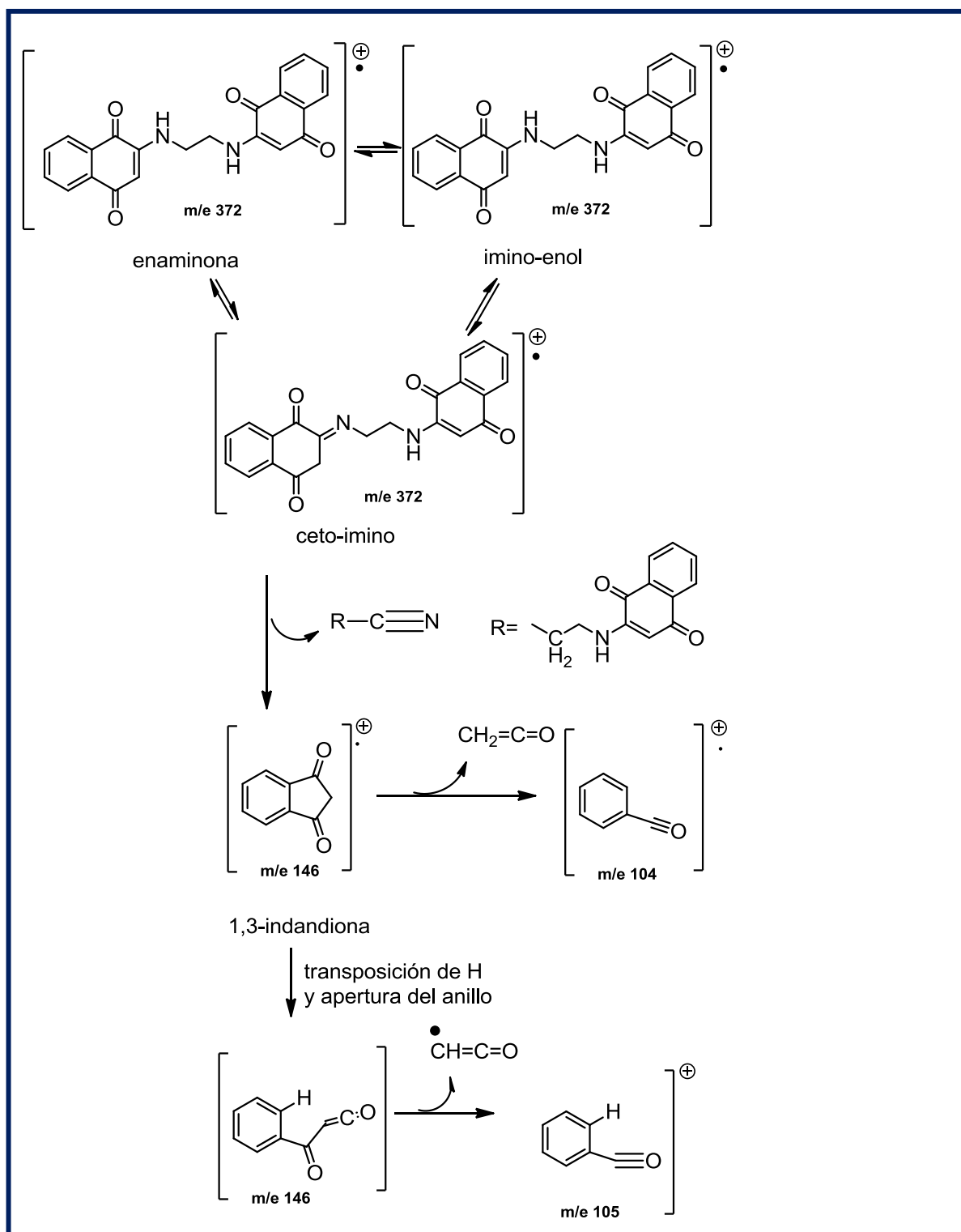
Esquema 18. Patrón de fragmentación (**Parte A**) del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (1a).

Para explicar los principales iones observados en el espectrómetro de masas del compuesto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (**Fig. 13**), se propone el siguiente patrón de fragmentación: la ruptura inicial del enlace C (alfa)- C (beta)

produciéndose un catión de iminio con m/e 186 y que corresponde al pico base (100%). La eliminación por etapas de dos moléculas de monóxido de carbono (CO) seguidas de contracciones anulares produce los iones con m/e 158 y m/e 130, respectivamente.

Otros iones encontrados en el espectro de masas de son explicados considerando el equilibrio enaminona- ceto imino-imino enol (**PARTE B**). Existente en este tipo de compuestos, partiendo de la forma ceto imino se plantea la eliminación de un nitrilo contracción anular para producir el catión radical de la 1,3-indandiona con m/e 146. La indandiona puede presentar una eliminación de una molécula neutral de cetena ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$) o también puede ocurrir un transposición de H del metileno de la 1,3-indandiona al anillo aromático, seguida de eliminación de un radical libre tipo cetena ($\text{CH}=\text{C}=\text{O}$) produciendo los iones con m/e 104 y 105, respectivamente.

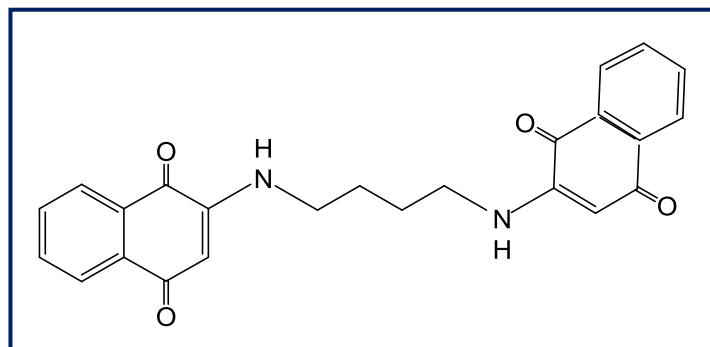
PARTE B



Esquema 19. Patrón de fragmentación (**Parte B**) del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (1a).

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, EM, determinación de punto de fusión del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminoetano (**1a**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.1.2. Caracterización de N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminobutano (2a).



2a

Para realizar la síntesis del compuesto bis-aminoquinona con butilendiamina , se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 8**).

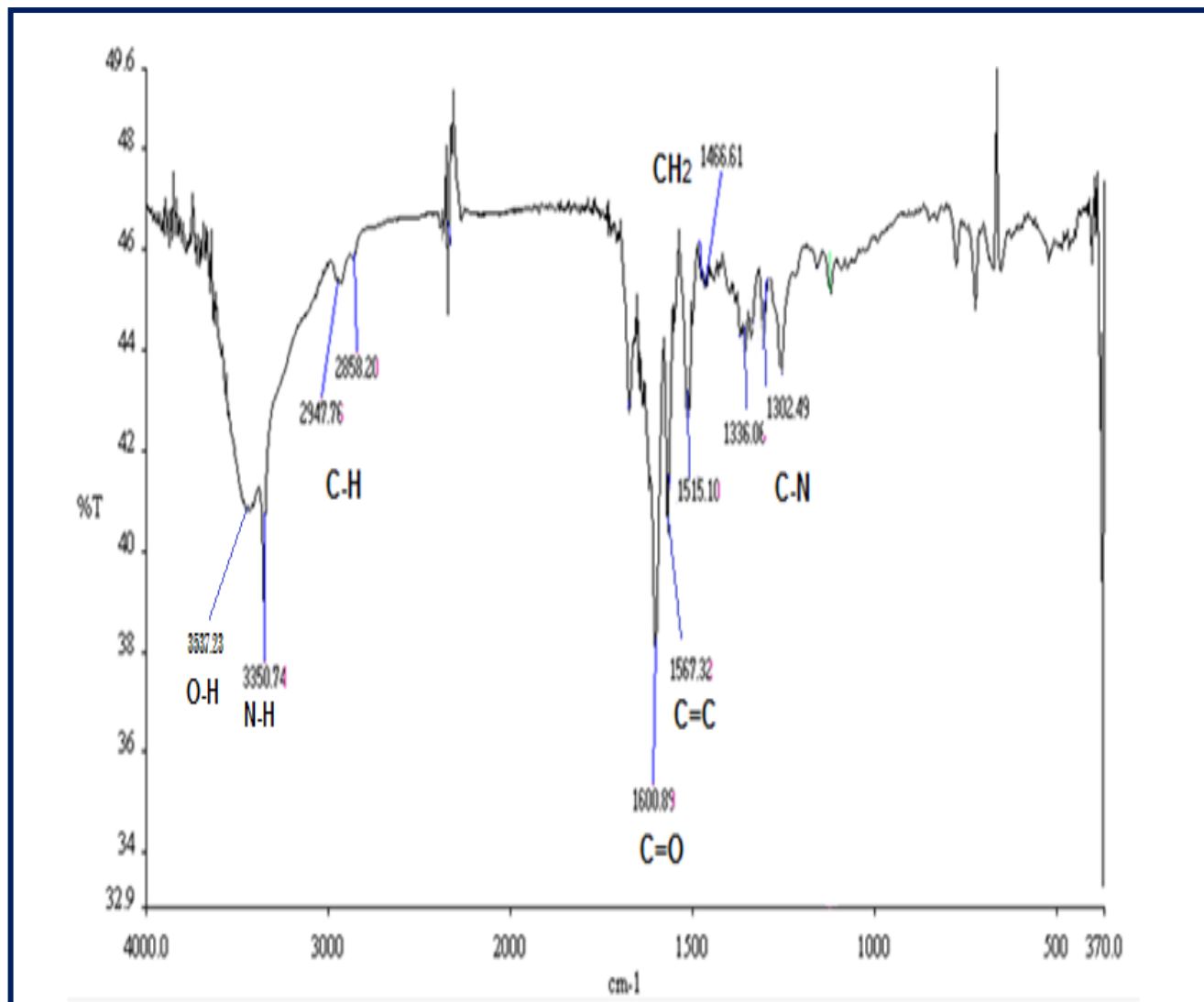


Fig. 14 Espectro de FTIR del producto *N,N'*-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano (2a).

En el espectro de infrarrojo del producto *N,N'*-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano (**Fig. 14**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al encontrar la banda de 3350 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 2947 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace $\text{sp}^3\text{ C-H}$ aunque este

presenta baja intensidad que corresponde a los metilenos; además encontramos la banda 1600 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1567 cm^{-1} a 1515 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1466 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH₂ y que representa a la parte alifática del compuesto bis-aminonaftoquinona; y por ultimo encontramos la banda de 1302 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N.

Resonancia Magnética Nuclear ¹H (RMN)

Para el producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano (**2a**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ¹H RMN muestra en la región de 7.95 ppm a 7.6 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 5.7 ppm aparece un singulete delgado, integrando para un protón que se asignó al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 3.3 ppm a 1.65 ppm dos multipletes, integrando para cuatro protones cada uno, siendo asignados para los protones de la región alifática que está entre las aminas.

El espectro de RMN de ¹H (**Fig. 15**) se encuentra concentrado en la Tabla II. Dichos desplazamientos químicos concuerdan con lo reportado por otros autores¹²⁰.

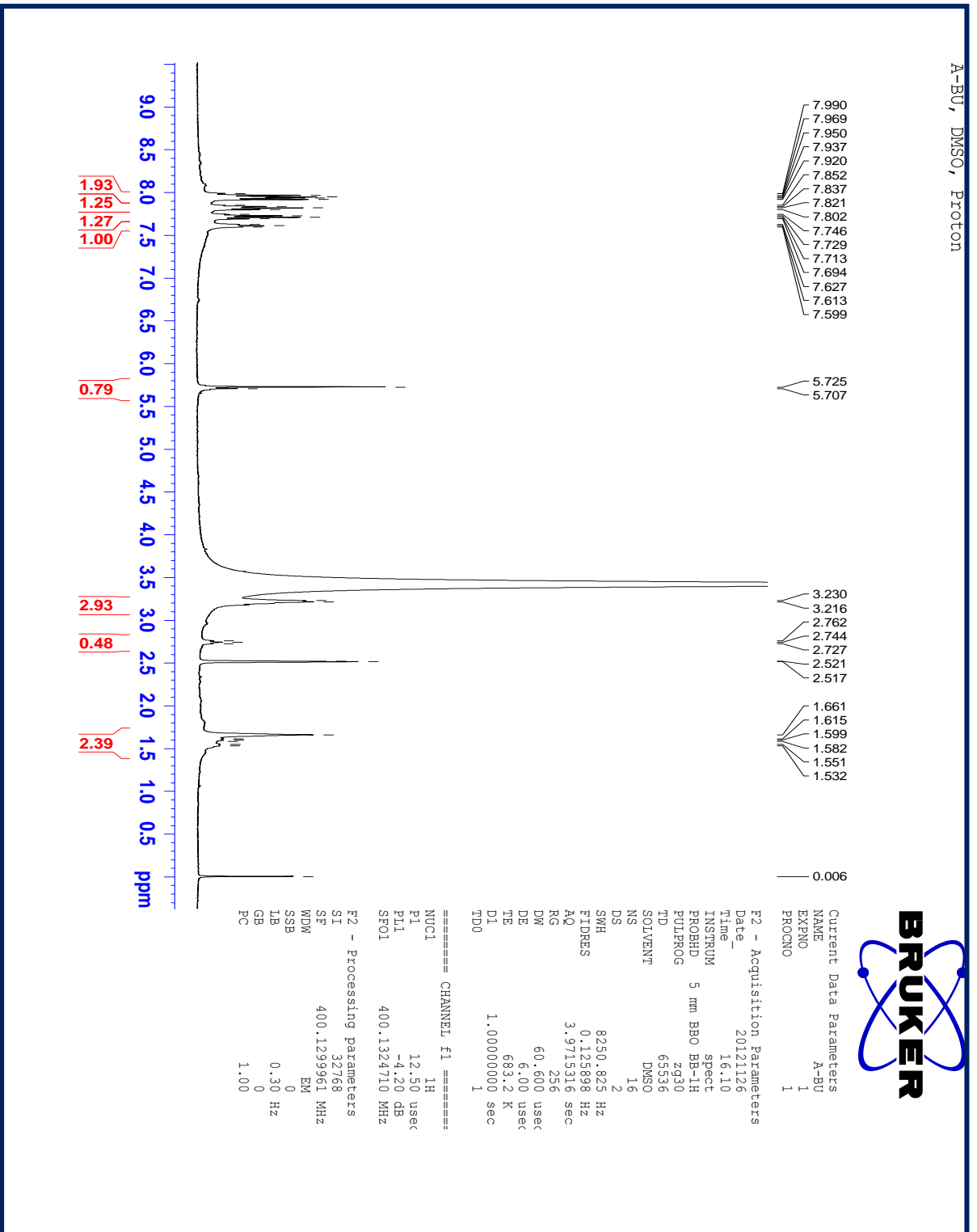
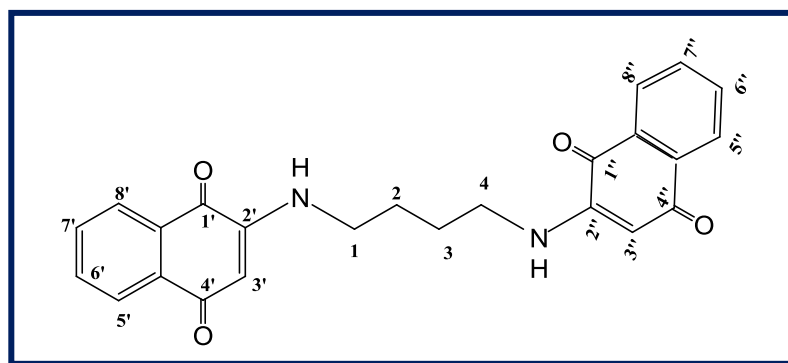


Fig. 15 Espectro de RMN de ¹H del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-nafthoquinolil)]-1,2-diaminobutano (2a).

Tabla II. RMN de ^1H (2a).

	ppm	integración	J
H-6' / H-6''	7.95	1H, d	8.4
H-7' / H-7''	7.8	1H, d	6.0
H-5' / H-5''	7.7	1H, d	6.8
H-8' / H-8''	7.6	1H, d	5.6
H-3' / H-3''	5.7	1H, s	7.2
H-1 / H-4	3.3	4H, m	5.6
H-2 / H-3	1.65	4H, m	6.4



2a

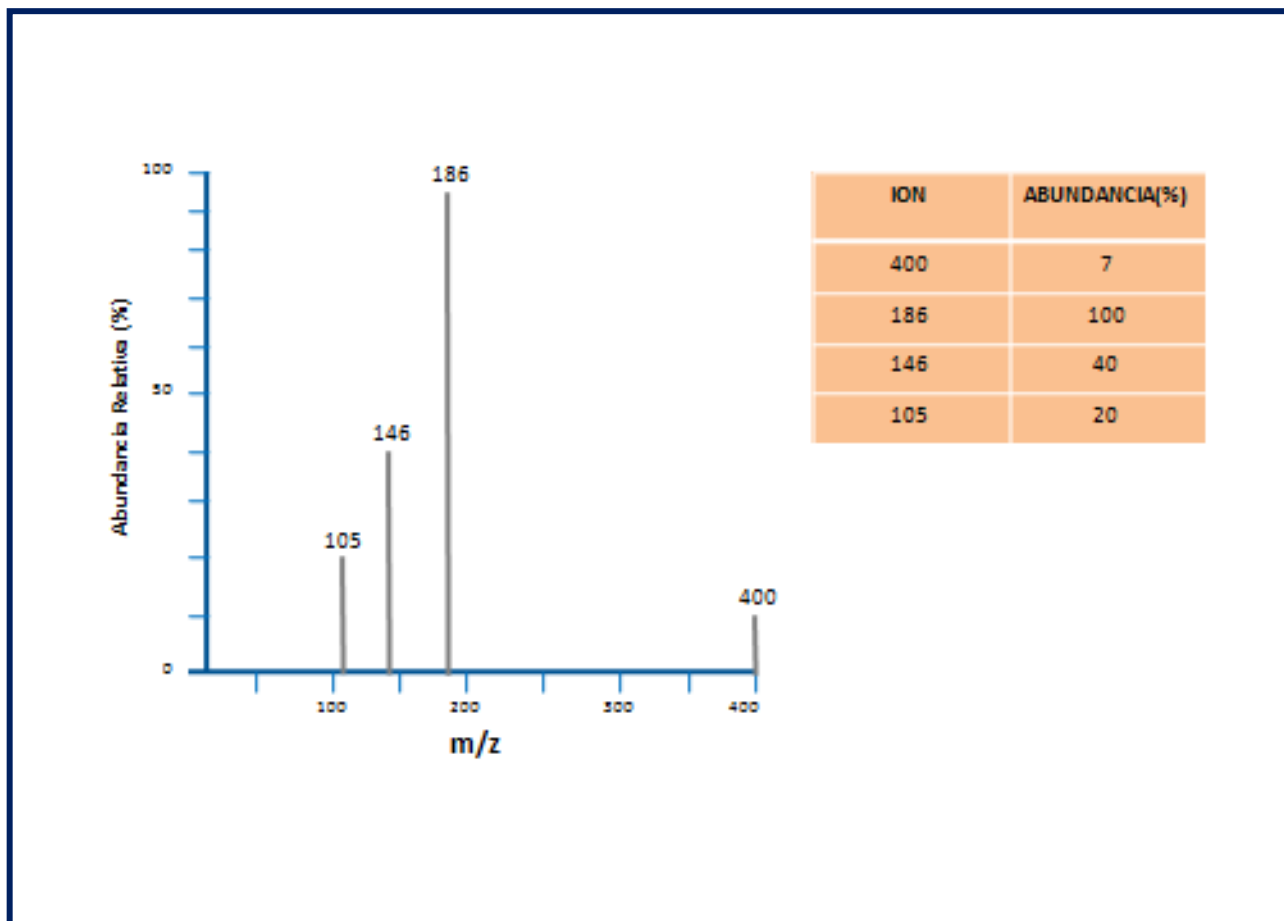
Espectrometría de masas (EM)

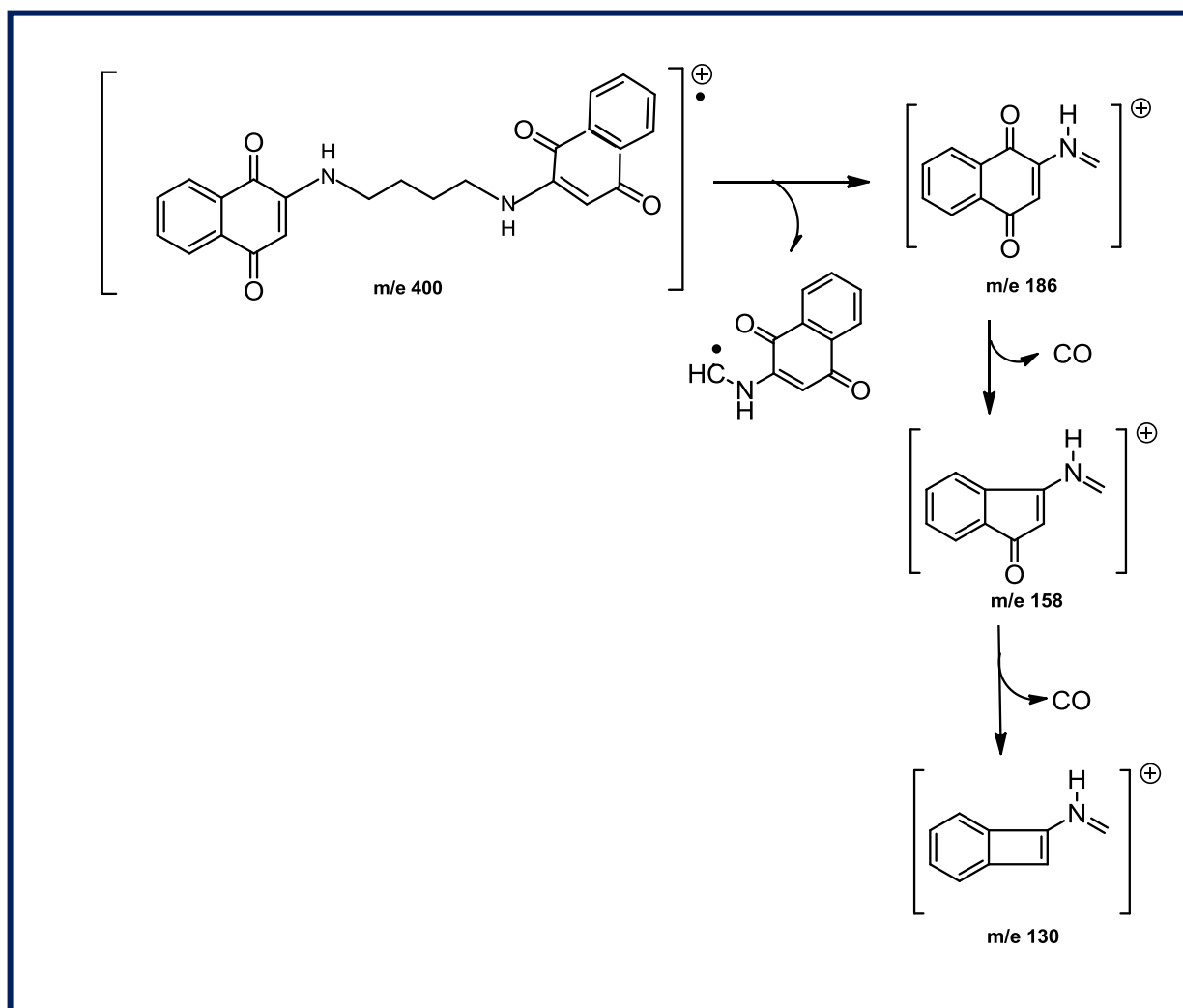
Fig. 16 Espectro de masas EM del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano.

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{24}N_2H_{20}O_4$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 16**) encontramos un ion molecular de 400 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado para la bisaminonaftoquinona, así como también los iones de 186 (m/z), 146 (m/z) y 105 (m/z).

Siendo el ión de 186 (m/z) nuestro pico base, el ión de 146 (m/z) corresponde al 74 % de abundancia, el ión de 105 (m/z) al 20 % de abundancia y de 400 (M⁺) ión molecular el 7 % de abundancia.

Patrón de fragmentación

PARTE A



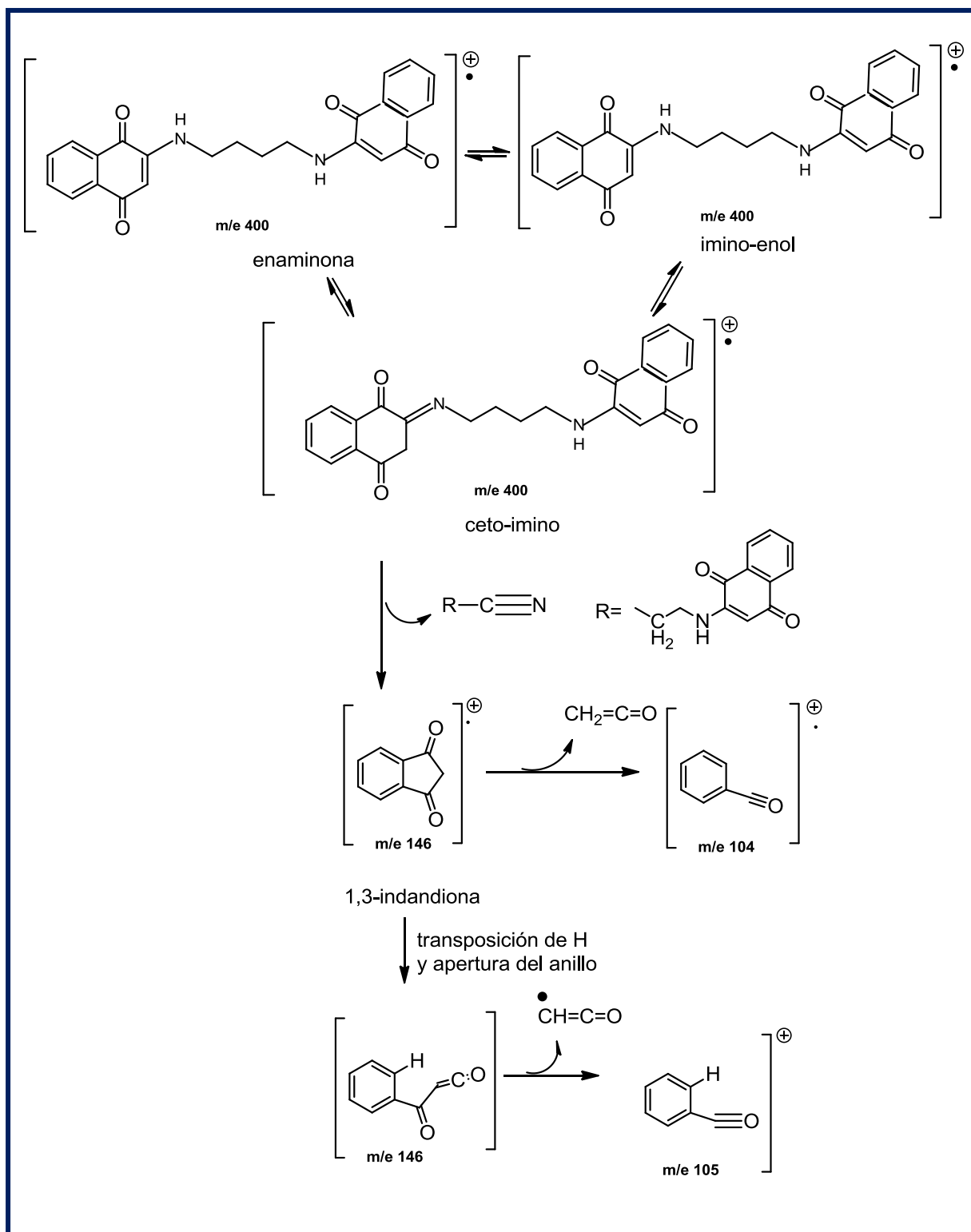
Esquema 20. Patrón de fragmentación (**Parte A**) del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano (2a).

Para explicar los principales iones observados en el espectrómetro de masas del compuesto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano (**Fig. 18**), se propone el siguiente patrón de fragmentación: la ruptura inicial del enlace C (alfa)- C (beta) produciéndose un catión de iminio con m/e 186 y que corresponde al pico base (100%). La eliminación por etapas de dos moléculas de monóxido de carbono (CO) seguidas de contracciones anulares produce los iones con m/e 158 y m/e 130, respectivamente.

Otros iones encontrados en el espectro de masas de son explicados considerando el equilibrio enaminona- ceto imino-imino enol (**PARTE B**). Existente en este tipo de compuestos, partiendo de la forma ceto imino se plantea la eliminación de un nitrilo contracción anular para producir el catión radical de la 1,3-indandiona con m/e 146. La indandiona puede presentar una eliminación de una molécula neutral de cetena ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$) o también puede ocurrir un transposición de H del metileno de la 1,3-indandiona al anillo aromático, seguida de eliminación de un radical libre tipo cetena ($\text{CH}=\text{C}=\text{O}$) produciendo los iones con m/e 104 y 105, respectivamente.

PARTE B

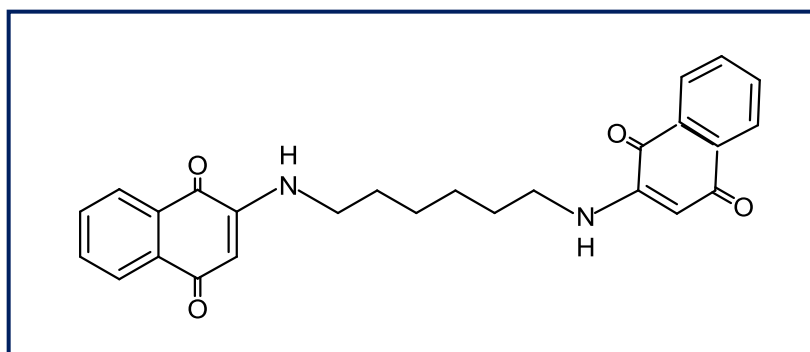
76



Esquema 21. Patrón de fragmentación (**Parte B**) del producto *N,N'*-bis[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano (2a).

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , EM, determinación de punto de fusión del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminobutano (**2a**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.1.3. Caracterización de N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,4-diaminohexano (3a).

**3a**

Para realizar la síntesis del compuesto *bis*-aminoquinona con hexametildiamina, se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 9**).

Espectroscopia Infrarrojo (IR)

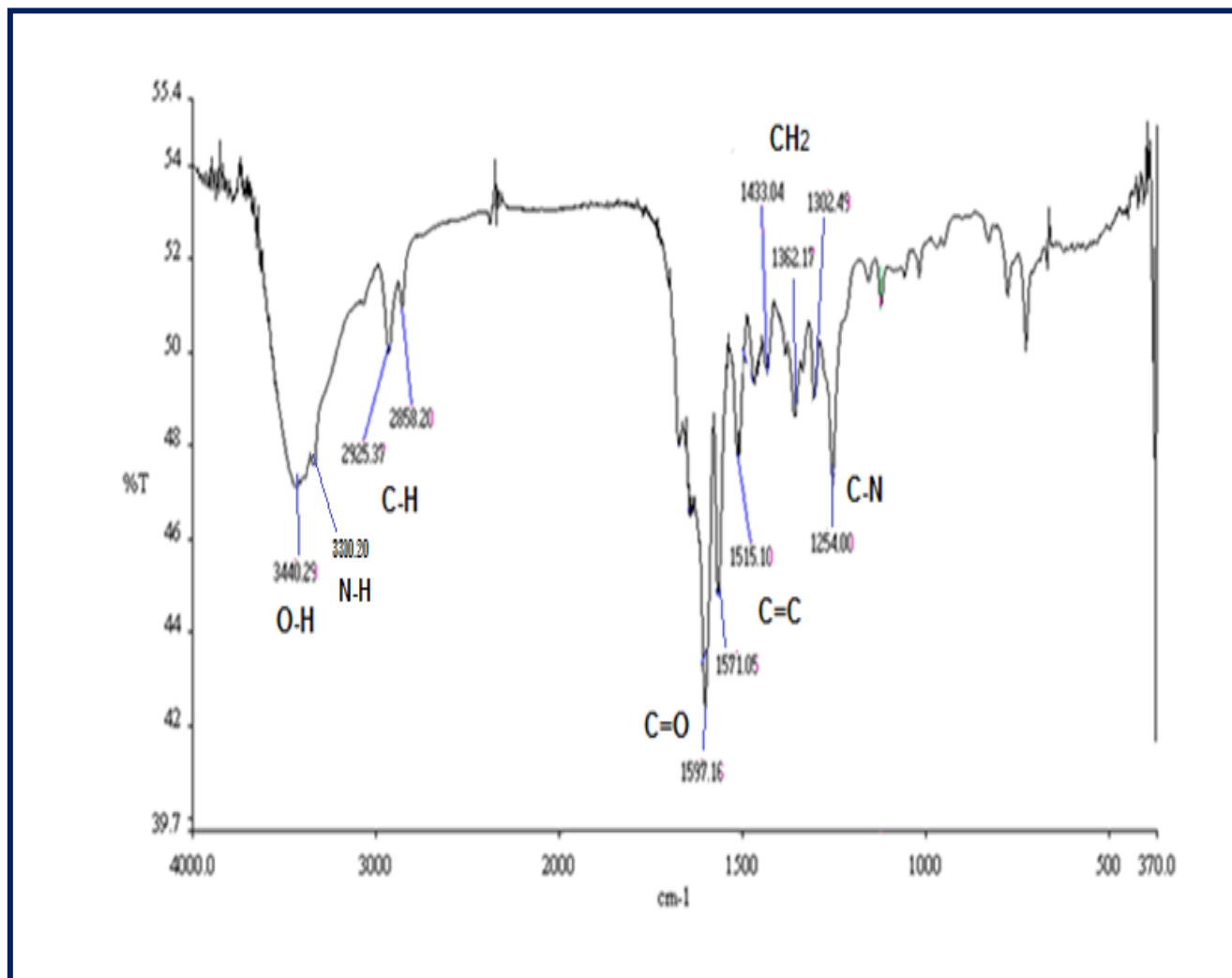


Fig. 17 Espectro de FTIR del producto *N,N'*-bis-[2'-(1,4-naftoquinilil)]-1,2-diaminohexano (3a).

En el espectro de infrarrojo del producto *N,N'*-bis-[2'-(1,4-naftoquinilil)]-1,2-diaminohexano (**Fig. 17**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al encontrar la banda de 3310 cm⁻¹, que corresponde al enlace N-H; se encontró también la

banda de 2925 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace $\text{sp}^3\text{ C-H}$ aunque este presenta baja intensidad que corresponde a los metinos; además encontramos la banda 1597 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1571 cm^{-1} a 1515 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1433 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_2 y que representa a la parte alifática del compuesto bis-aminonaftoquinona; y por ultimo encontramos la banda de 1254 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N .

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN)

Para el producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano (**3a**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^1H RMN muestra en la región de 7.9 ppm a 7.55 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 5.7 ppm aparece un singulete delgado, integrando para un protón que se le asigno al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 3.2 ppm a 1.6 ppm dos multipletes, integrando para cuatro protones cada uno, siendo asignados para los protones de la región alifática que está entre las aminas; en la región de 2.7 ppm a 1.5 ppm aparecen dos multipletes, integrando para dos protones que corresponden al protón 3 y al 2 respectivamente, que son los protones del centro de la cadena alifática

El espectro de RMN de ^1H (**Fig. 18**) se encuentra concentrado en la Tabla III. Dichos desplazamientos químicos concuerdan con lo reportado por otros autores¹²⁰.

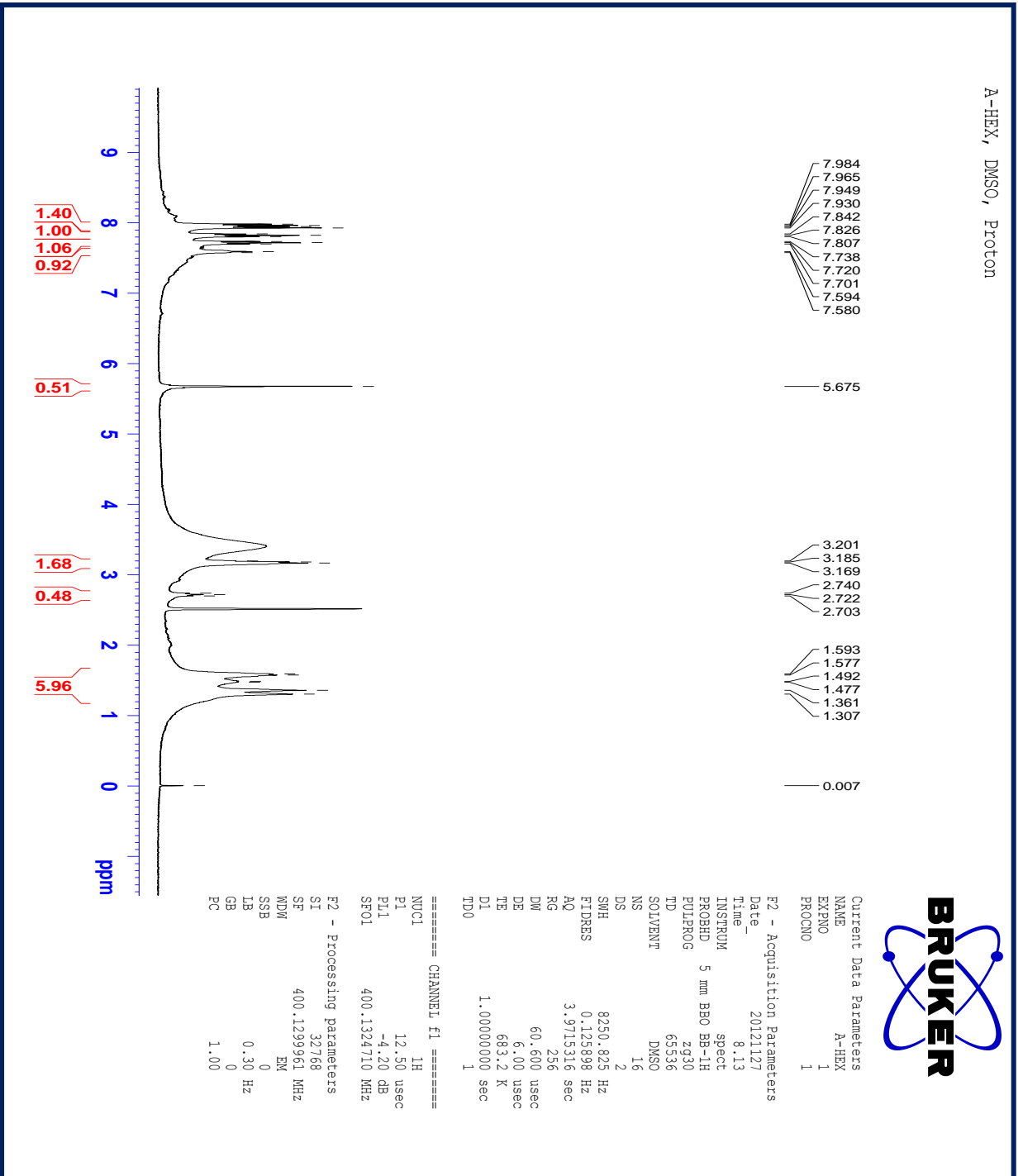
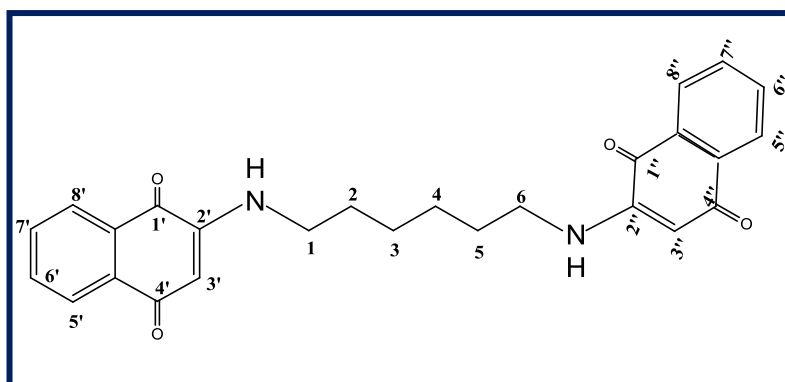


Fig. 18 Espectro de RMN de ¹H del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-nafthoquinolil)]-1,2-diaminohexano (3a).

Tabla III. RMN de ^1H (3a).

	ppm	integración	J
H-6' / H-6''	7.9	1H, d	7.6
H-7' / H-7''	7.75	1H, d	6.4
H-5' / H-5''	7.7	1H, d	7.2
H-8' / H-8''	7.55	1H, d	5.6
H-3' / H-3''	5.7	1H, s	
H-1 / H-6	3.2	4H, m	6.4
H-2 / H-5	1.6	4H, m	6.4
H-3	2.7	2H, m	7.2
H-2	1.5	2H, m	6.0



3a

Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN)

Para el producto N, N'-*bis*-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano (**3a**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^{13}C RMN muestra en la región de 182 ppm a 139 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo aromático y en la región de 130.5 ppm a 125 ppm las señales de los carbonos alifáticos.

El espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 19**) se encuentra concentrado en la Tabla IV. Dichos desplazamientos químicos concuerdan con lo reportado por otros autores¹²⁰.

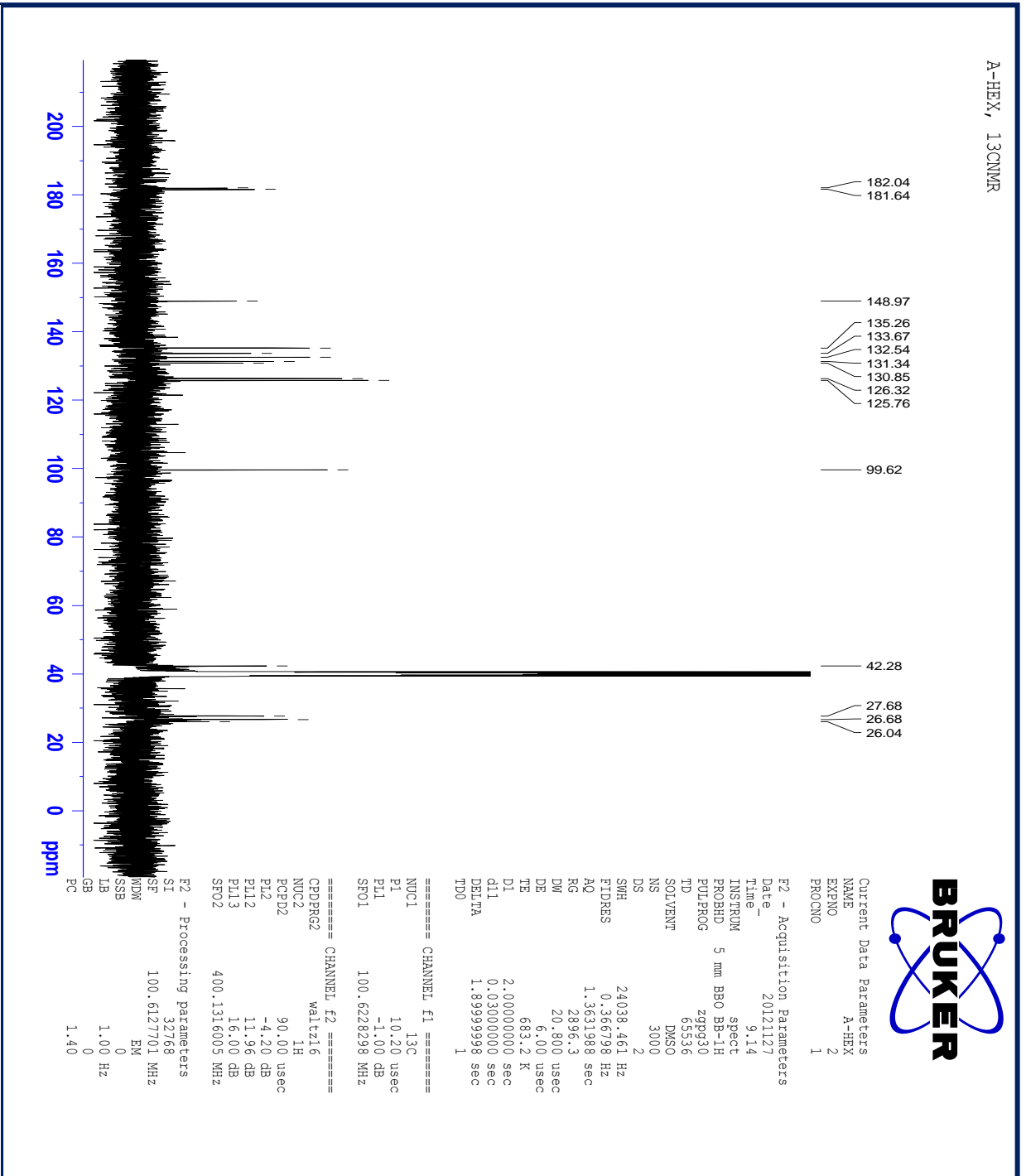
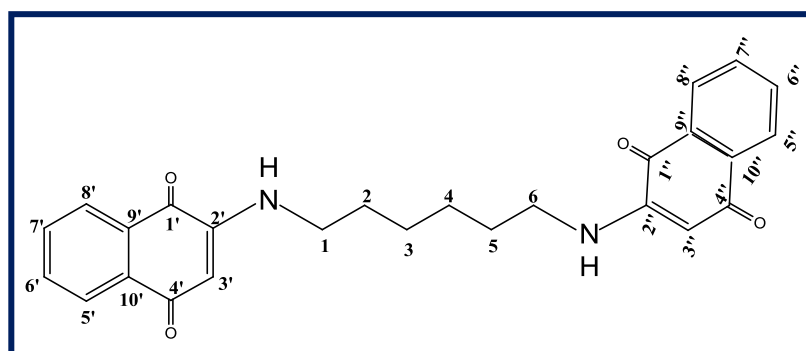


Fig. 19 Espectro de RMN de ^{13}C del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinil)]-1,2-diaminohexano (3a).

Tabla IV. RMN ^{13}C (3a).

C	ppm
C-4' / C-4''	182
C-1' / C-1''	181
C-2' / C-2''	147
C-6' / C-6'' C-7' / C-7''	135
C-10' / C-10''	134
C-9' / C-9''	133
C-5' / C-5'' C-8' / C-8''	132
C-3' / C-3''	131
C-1 / C-6	130.5
C-2 / C-5	126
C-3 / C-4	125

**3a**

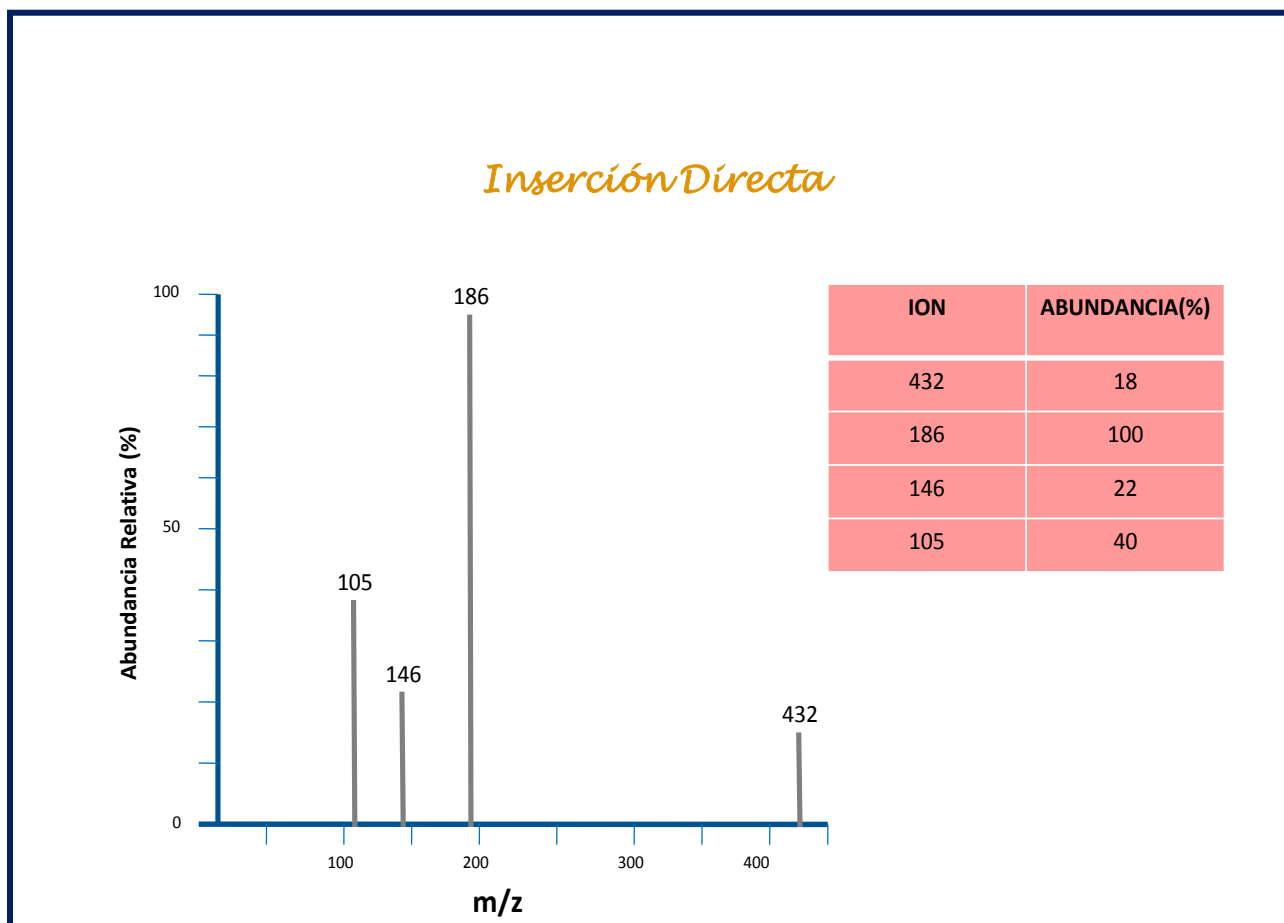
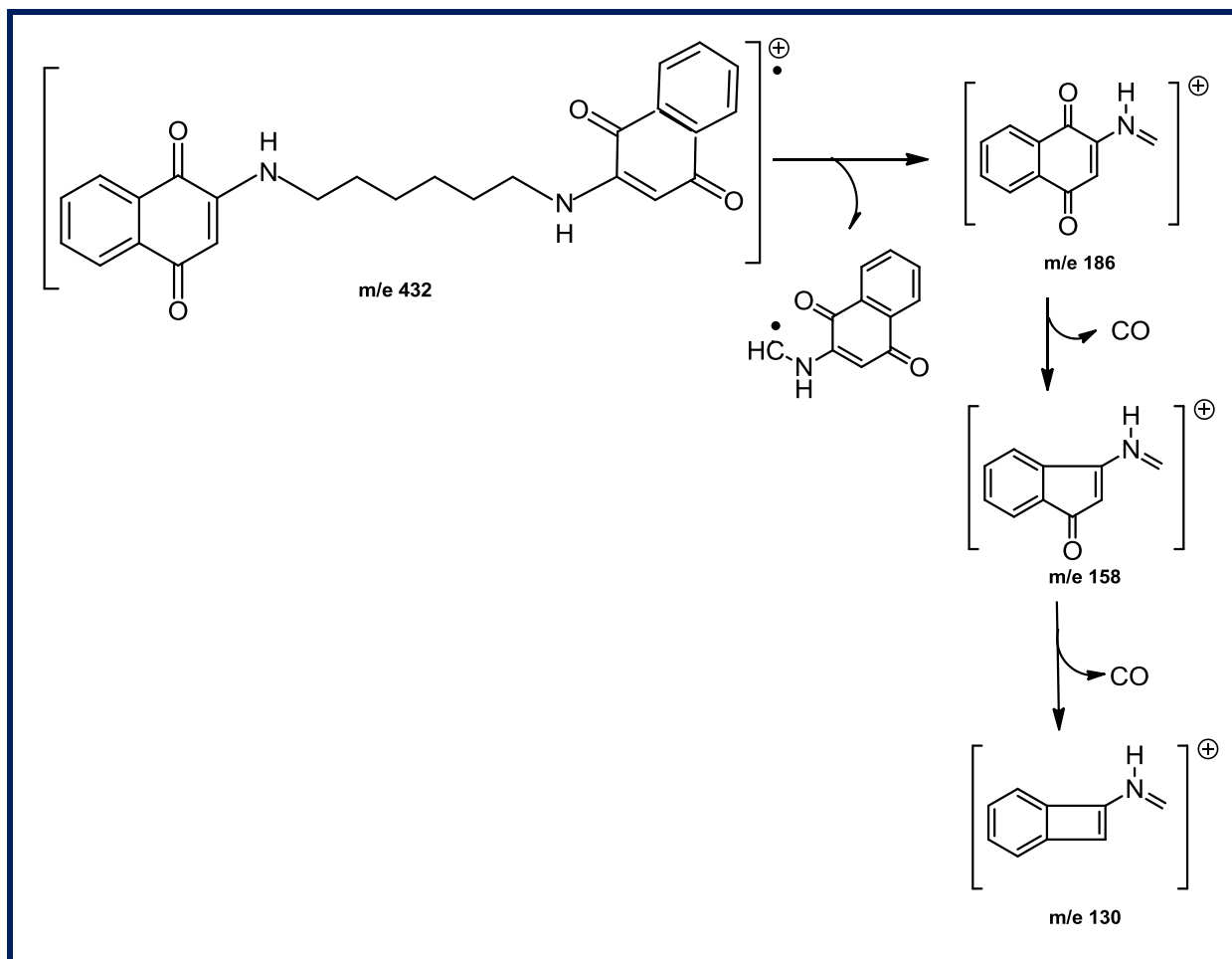


Fig. 20 Espectro de masas EM del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano (3a).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{26}N_2H_{24}O_4$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 20**) encontramos un ion molecular de 432 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado para la bisaminonaftoquinona, así como también los iones de 186 (m/z), 146 (m/z) y 105 (m/z). Siendo el ión de 186 (m/z) nuestro pico base, el ión de 146 (m/z) corresponde al 22 % de abundancia, el ión de 105 (m/z) al 40 % de abundancia y de 432 (M^+) ión molecular el 18 % de abundancia.

Patrón de fragmentación

PARTE A



Esquema 22. Patrón de fragmentación (**Parte A**) del producto *N, N'*-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano (3a).

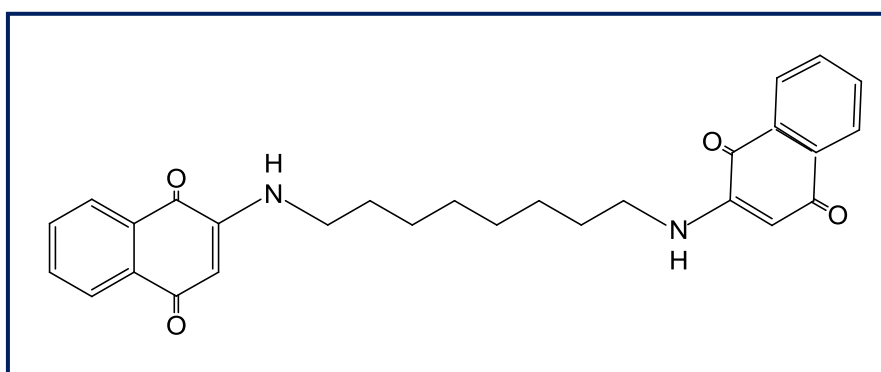
Para explicar los principales iones observados en el espectrómetro de masas del compuesto *N, N'*-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano (**Fig. 20**), se propone el siguiente patrón de fragmentación: la ruptura inicial del enlace C (alfa)- C (beta) produciéndose un catión de iminio con m/e 186 y que corresponde al pico base (100%). La eliminación por etapas de dos moléculas de monóxido de carbono (CO)

seguidas de contracciones anulares produce los iones con m/e 158 y m/e 130, respectivamente.

Otros iones encontrados en el espectro de masas de son explicados considerando el equilibrio enaminona- ceto imino-imino enol (**PARTE B**). Existente en este tipo de compuestos, partiendo de la forma ceto imino se plantea la eliminación de un nitrilo contracción anular para producir el catión radical de la 1,3-indandiona con m/e 146. La indandiona puede presentar una eliminación de una molécula neutral de cetena ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$) o también puede ocurrir un transposición de H del metileno de la 1,3-indandiona al anillo aromático, seguida de eliminación de un radical libre tipo cetena ($\text{CH}=\text{C}=\text{O}$) produciendo los iones con m/e 104 y 105, respectivamente.

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, determinación de punto de fusión del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminohexano (**3a**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.1.4. Caracterización de N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-diaminooctano (4a).



4a

Para realizar la síntesis del compuesto *bis*-aminoquinona con octanodiamina, se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 10**).

Espectroscopia Infrarrojo (IR)

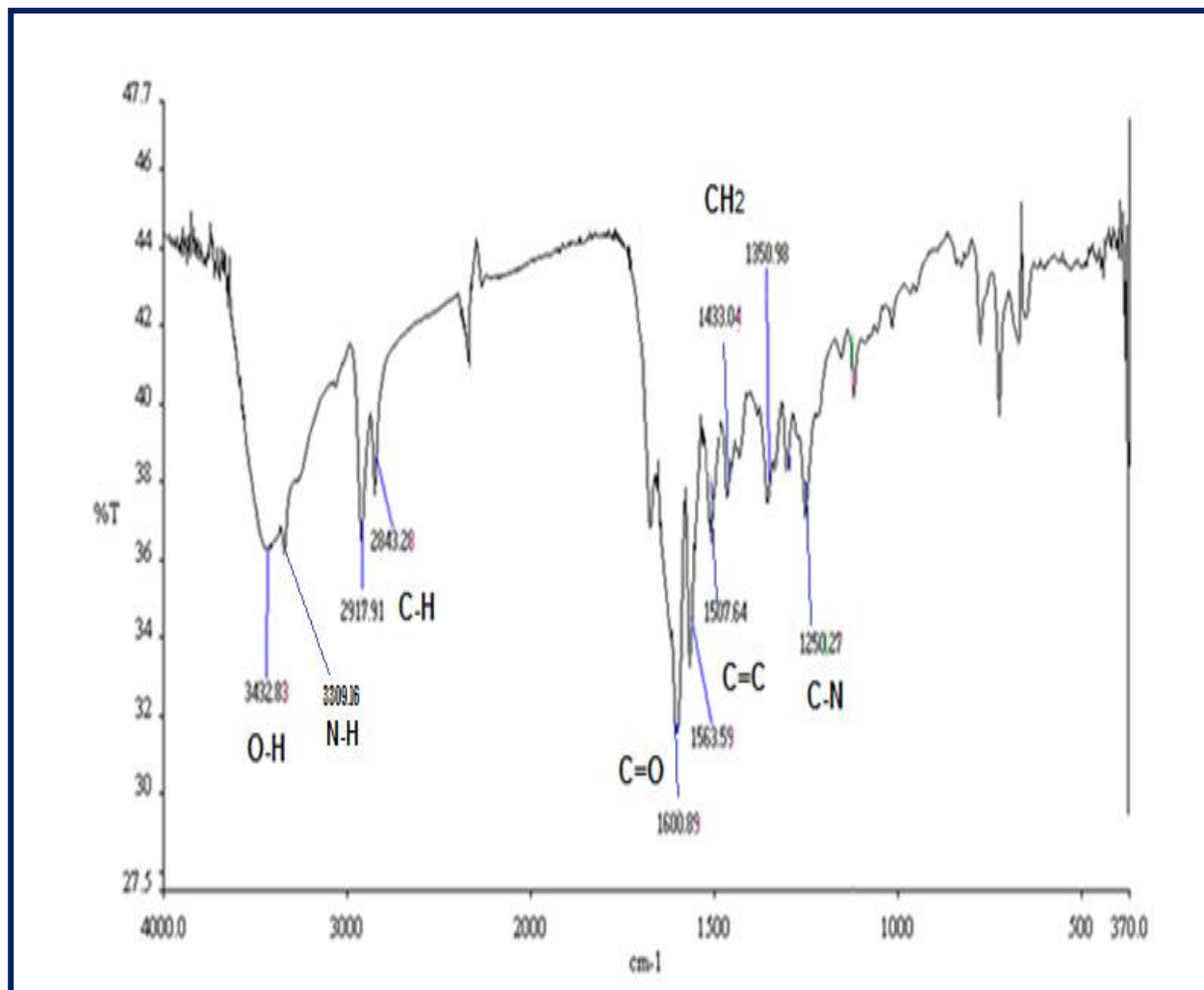


Fig. 21 Espectro de FTIR del producto N,N' -bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (4a).

En el espectro de infrarrojo del producto N,N' -bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (**Fig. 21**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al

encontrar la banda de 3309 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 2917 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace sp^3

C-H aunque este presenta baja intensidad que corresponde a los metinos; además encontramos la banda 1600 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1563 cm^{-1} a 1507 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1433 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_2 y que representa a la parte alifática del compuesto bis-aminonaftoquinona; y por ultimo encontramos la banda de 1250 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN)

Para el producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (**4a**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^1H RMN muestra en la región de 8.1 ppm a 7.55 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 5.6 ppm aparece una señal sencilla aguda, integrando para un protón que se le asigno al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 3.2 ppm a 1.3 ppm dos multipletes, integrando para cuatro protones cada uno, siendo asignados para los protones de la región alifática que está entre las aminas. El espectro de RMN de ^1H (**Fig. 22**) se encuentra concentrado en la Tabla V. Dichos desplazamientos químicos concuerdan con lo reportado por otros autores¹²⁰.

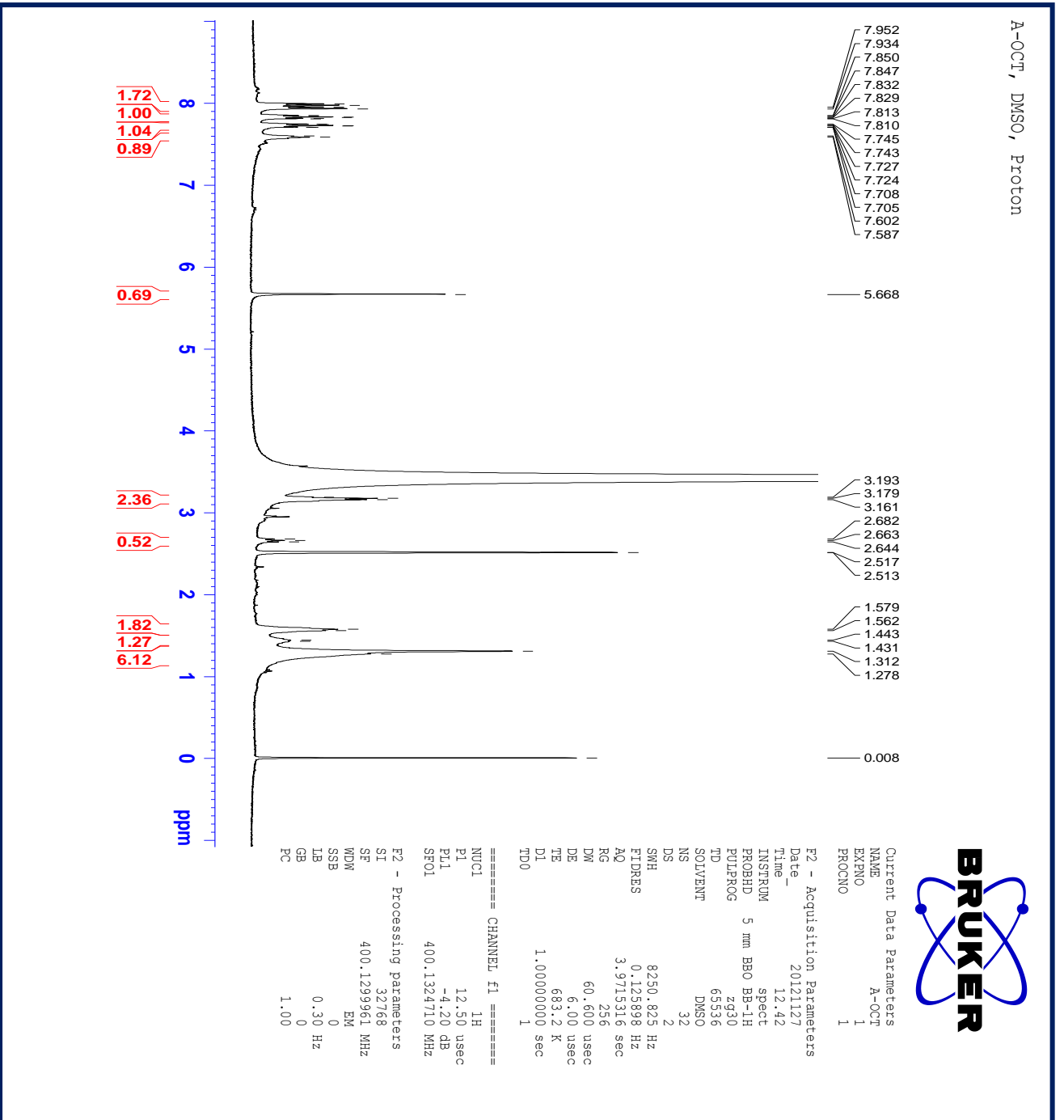
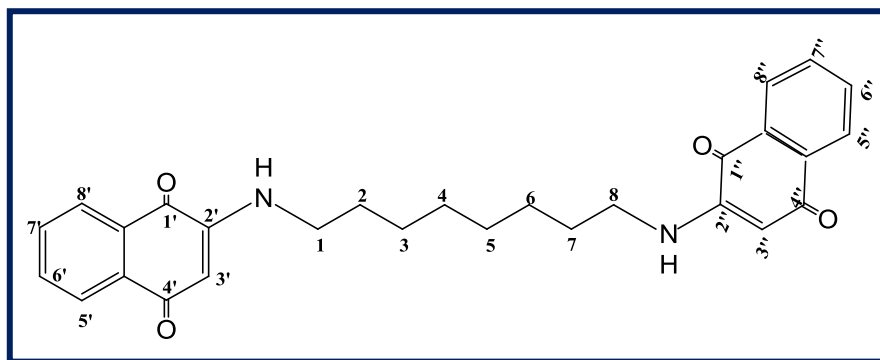


Fig. 22 Espectro de RMN de ^1H del producto $\text{N,N}'\text{-bis-[2'-(1,4-nafthoquinolil)]-1,2-diaminooctano (4a)}$.

Tabla V. RMN de ^1H (4a).

	ppm	integración	J
H-6' / H-6''	8.1	1H, d	7.2
H-7' / H-7''	7.8	1H, d	6.4
H-5' / H-5''	7.7	1H, d	1.2
H-8' / H-8''	7.55	1H, d	6.0
H-3' / H-3''	5.6	1H, s	
H-1 / H-8	3.2	4H, m	5.6
H-2 / H-7	1.6	4H, m	6.8
H-3 / H-6	2.6	4H, m	7.6
H-4 / H-5	1.3	4H, m	4.8



4a

Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN)

Para el producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (**4a**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^{13}C RMN muestra en la región de 182 ppm a 130 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo aromático y en la región de 126 ppm a 100 ppm los carbonos alifáticos.

El espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 23**) se encuentra concentrado en la Tabla VI. Dichos desplazamientos químicos concuerdan con lo reportado por otros autores¹²⁰.

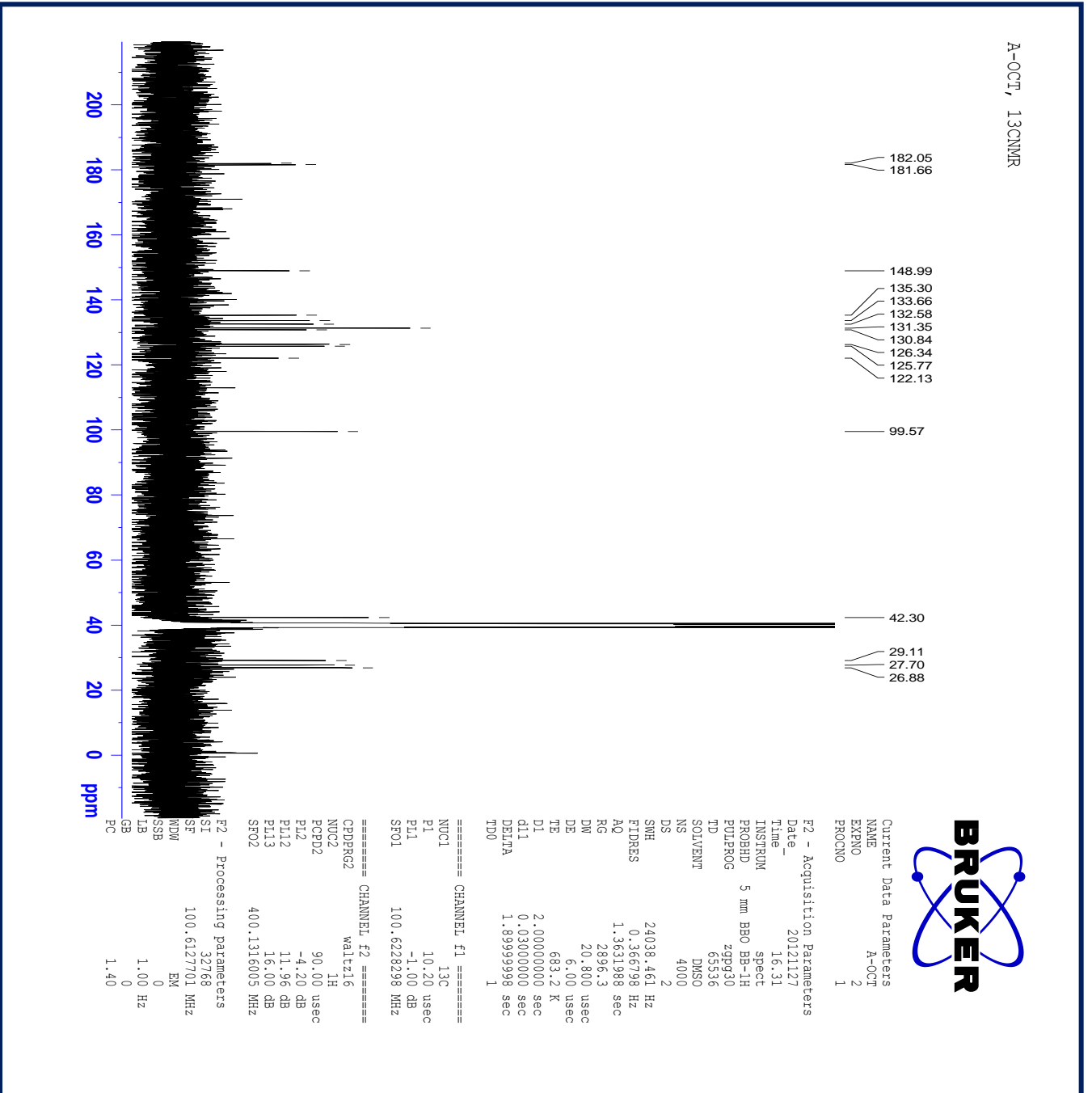
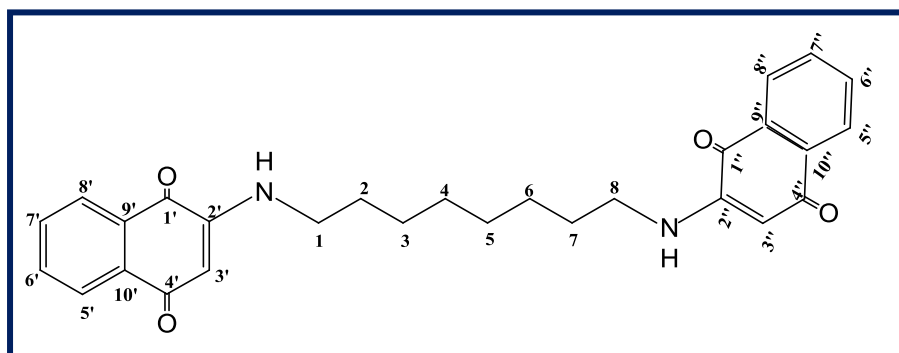


Fig. 23 Espectro de RMN de ¹³C del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-nafthoquinil)]-1,2-diaminooctano (4a).

Tabla VI. RMN de ^{13}C (4a).

C	ppm
C-4' / C-4''	182
C-1' / C-1''	181
C-2' / C-2''	149
C-6' / C-6''	135
C-7' / C-7''	133
C-10' / C-10''	133
C-9' / C-9''	132
C-5' / C-5''	131
C-8' / C-8''	130
C-3' / C-3''	130
C-1 / C-8	126
C-2 / C-7	125
C-3 / C-6	120
C-4 y C-5	100



4a

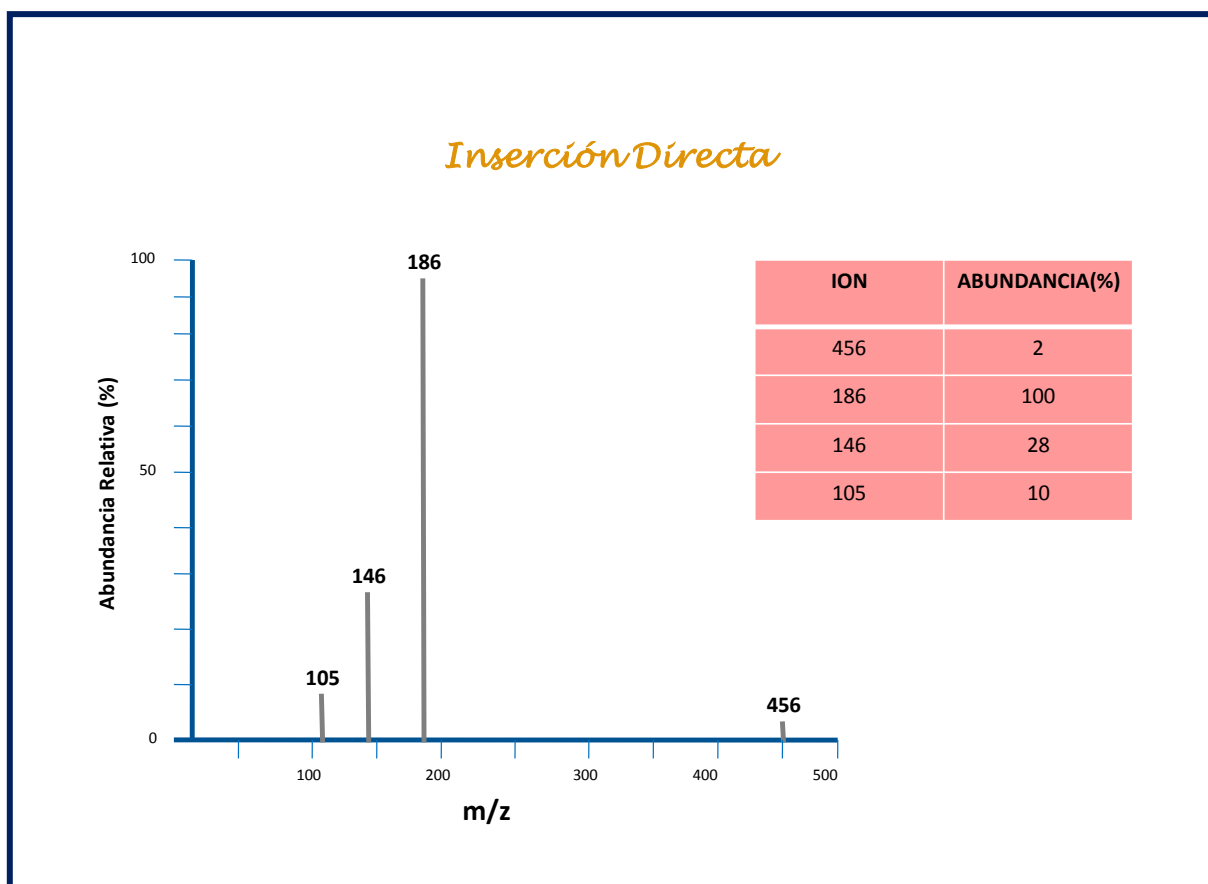
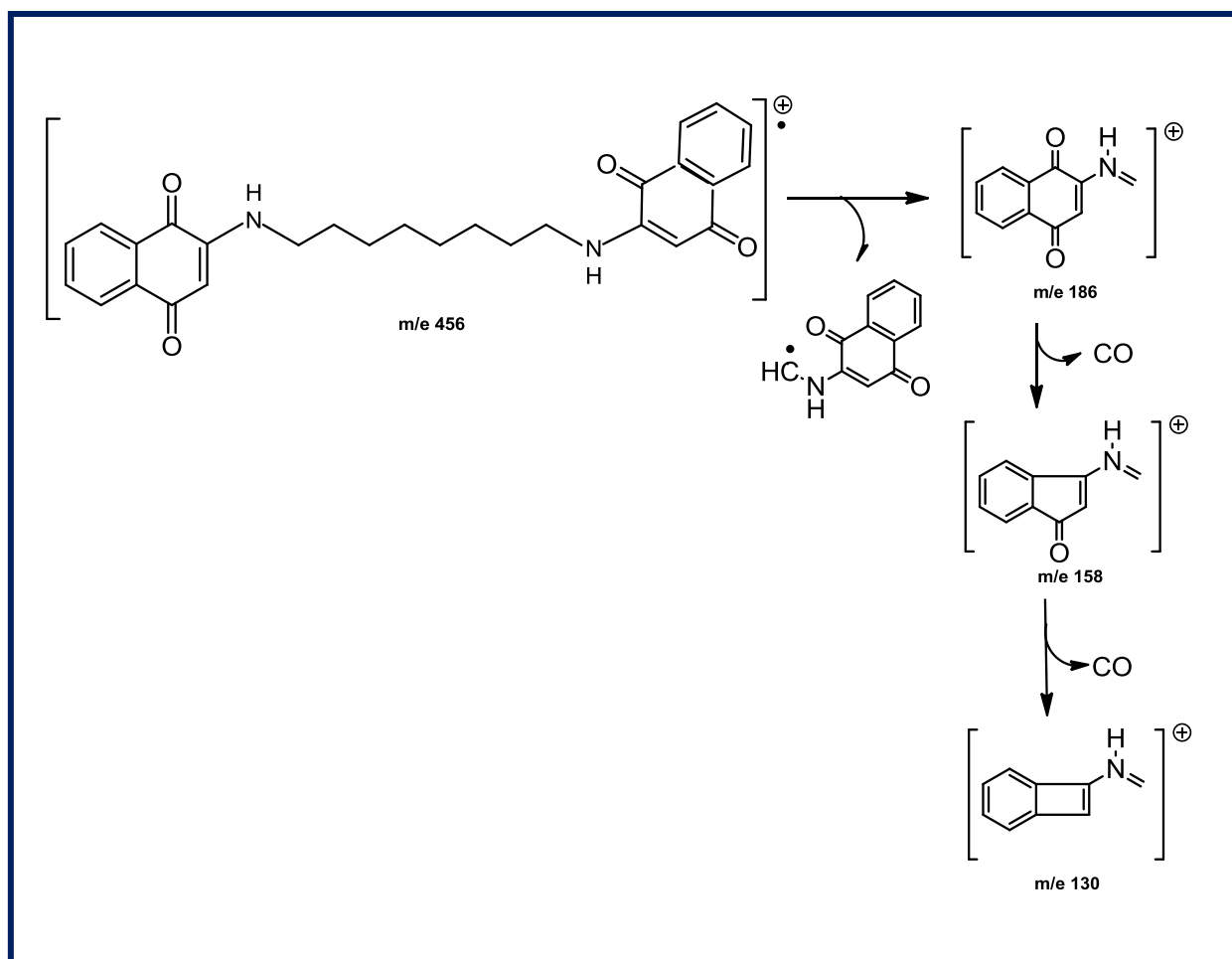


Fig. 24 Espectro de masas EM del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (4a).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{28}N_2H_{28}O_4$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 24**) encontramos un ion molecular de 456 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado para la bisaminonaftoquinona, así como también los iones de 186 (m/z), 146 (m/z) y 105 (m/z). Siendo el ión de 186 (m/z) nuestro pico base, el ión de 146 (m/z) corresponde al 28 % de abundancia, el ión de 105 (m/z) al 10 % de abundancia y de 456 (M^+) ión molecular el 2 % de abundancia.

PARTE A



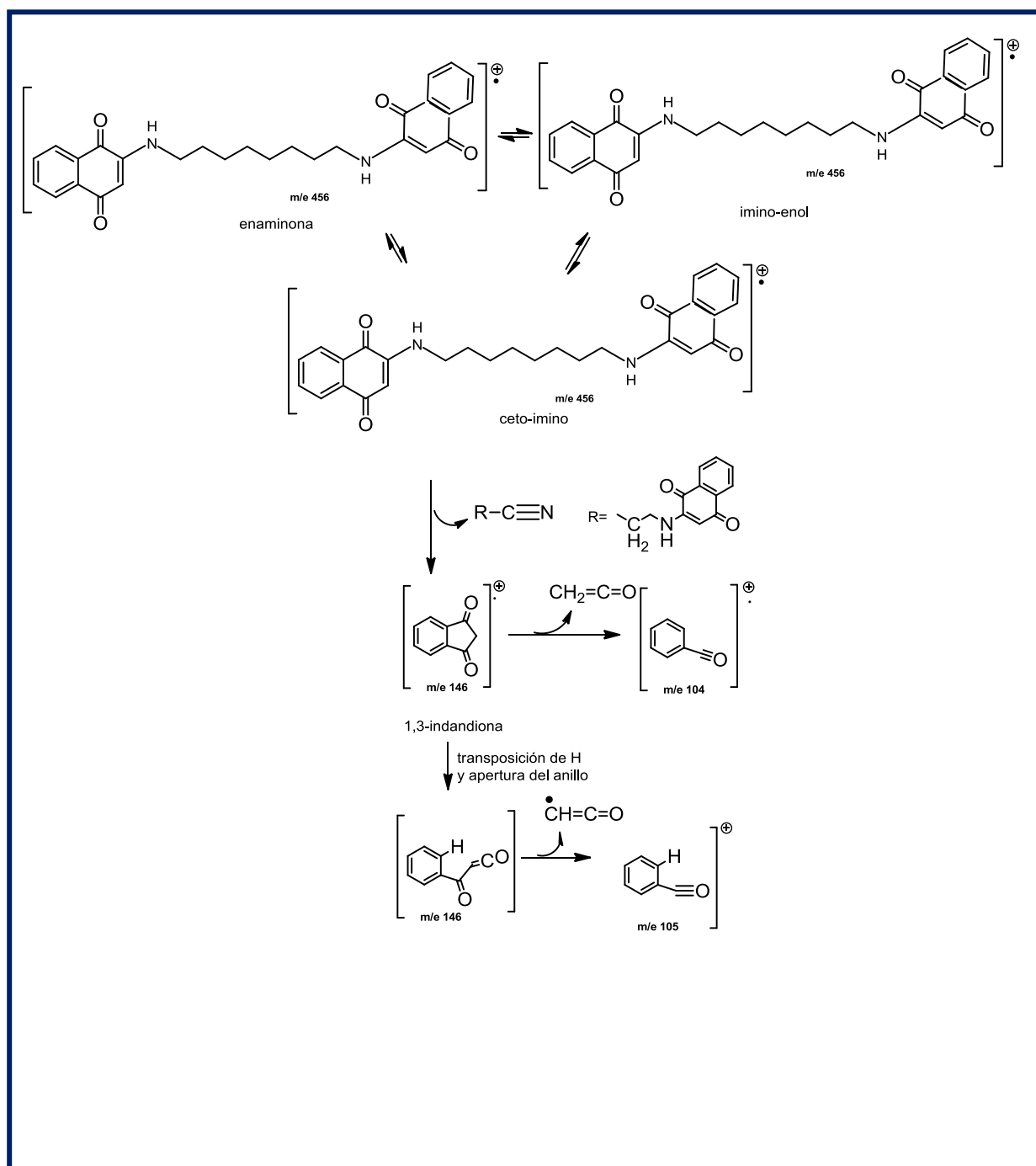
Esquema 24. Patrón de fragmentación (**Parte A**) del producto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (4a).

Para explicar los principales iones observados en el espectrómetro de masas del compuesto N, N'-bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (**Fig. 24**), se propone el siguiente patrón de fragmentación: la ruptura inicial del enlace C (alfa)- C (beta) produciéndose un catión de iminio con m/e 186 y que corresponde al pico base (100%).

La eliminación por etapas de dos moléculas de monóxido de carbón (CO) seguidas de contracciones anulares produce los iones con m/e 158 y m/e 130, respectivamente.

Otros iones encontrados en el espectro de masas son explicados considerando el equilibrio enaminona- ceto imino-imino enol (**PARTE B**). Existente en este tipo de compuestos, partiendo de la forma ceto imino se plantea la eliminación de un grupo ciano para producir el catión radical de la 1,3-indandiona con m/e 146. La indandiona puede presentar una eliminación de una molécula neutra de cetena ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$) o también puede ocurrir un transposición de H del metileno de la 1,3-indandiona al anillo aromático, seguida de eliminación de un radical libre tipo cetena ($\text{CH}=\text{C}=\text{O}$) produciendo los iones con m/e 104 y 105, respectivamente.

PARTE B

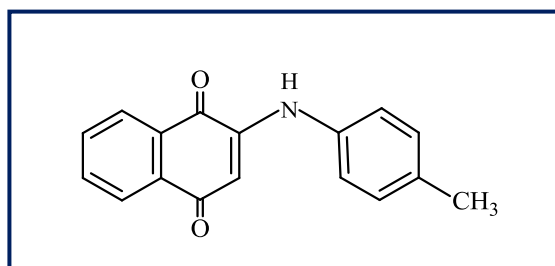


Esquema 25. Patrón de fragmentación (**Parte B**) del producto N, N' -bis-[2'-(1,4-naftoquinolil)]-1,2-diaminoctano (4a).

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, determinación de punto de fusión del producto N, N'-bis-[2'-(1',4'-naftoquinolil)]-1,2-diaminooctano (**4a**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.2. OTRAS REACCIONES EFECTUADAS

4.2.1. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilanalina (1b).



1b

Para realizar la síntesis del compuesto aminoquinona con *p*-metilanalina, se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 11**).

Espectroscopia Infrarrojo (IR)

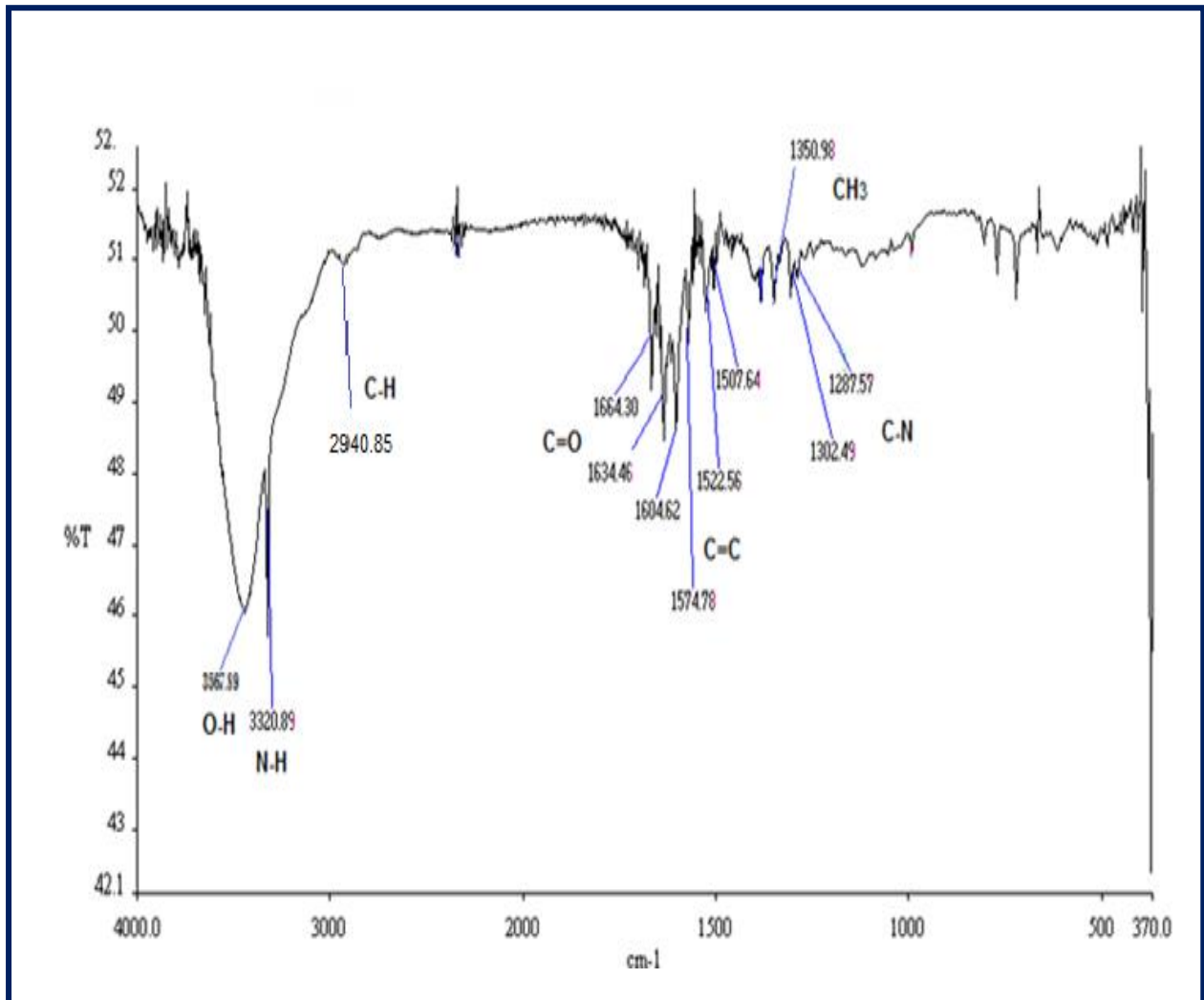


Fig. 25 Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilanalina.

En el espectro de infrarrojo del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilanalina (**Fig. 25**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces

amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al encontrar la banda de 3320 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 2940 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace $\text{sp}^3\text{ C-H}$ aunque este presenta baja intensidad que corresponde a los metinos; además encontramos la banda 1634 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1574 cm^{-1} a 1522 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1350 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_3 y por ultimo encontramos la banda de 1302 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N, formado entre la parte aromática de la 1,4-naftoquinona y la amina, en este caso *p*-metilanilina.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilanalina (**1b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^1H RMN muestra en la región de 7.9 ppm a 7.69 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 6.35 ppm aparece un singulete delgado, integrando para un protón que se le asigno al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 7.68 ppm a 7.15 ppm cuatro dobletes, integrando para un protón cada uno, siendo asignados para los protones de la *p*-metilanilina; por ultimo en la región de 2.4 ppm aparece un singulete, integrndo para tres protones que corresponden al metilo de la anilina. El espectro de RMN de ^1H (**Fig. 26**) se encuentra concentrado en la Tabla VII.

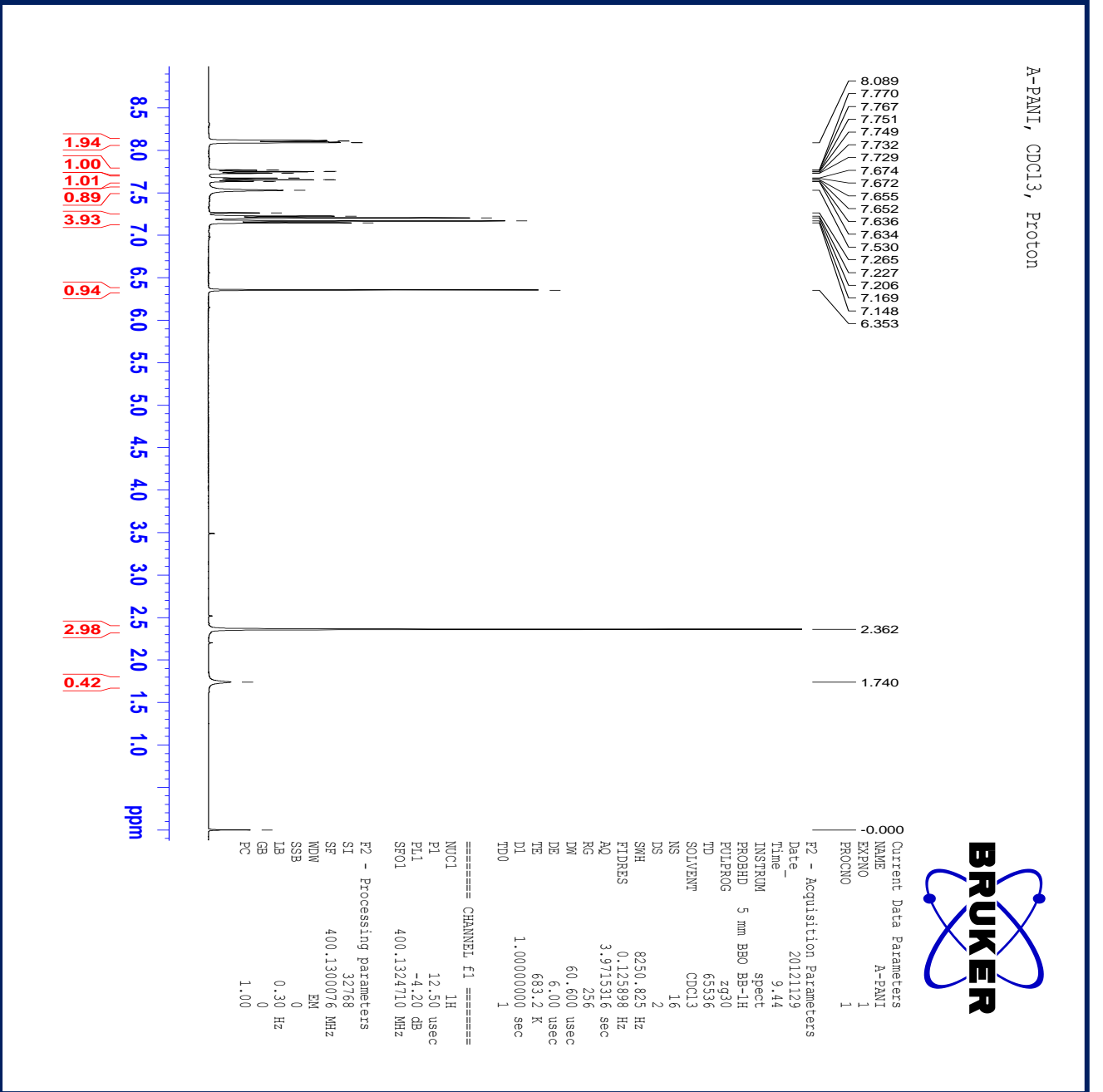
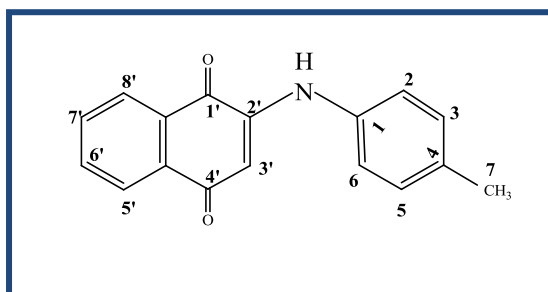


Fig. 26 Espectro de RMN de ¹H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilalanina (1b).

Tabla VII. RMN de ^1H (1b).

	ppm	integración	J
H-6'	7.9	1H, d	1.2
H-7'	7.8	1H, d	0.8
H-5'	7.75	1H, d	1.2
H-8'	7.69	1H, d	0.8
H-3'	6.35	1H, s	6.35
H-6	7.68	1H, d	0.8
H-2	7.65	1H, d	1.2
H-5	7.2	1H, d	15.2
H-3	7.15	1H, d	8.4
H-7	2.4	3H, s	

**1b**

Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilanalina (**1b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^{13}C RMN muestra en la región de 184 ppm a 132 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo aromático y en la región de 126 ppm a 100 ppm a los carbonos de la parte alifática.

El espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 27**) se encuentra concentrado en la Tabla VIII.

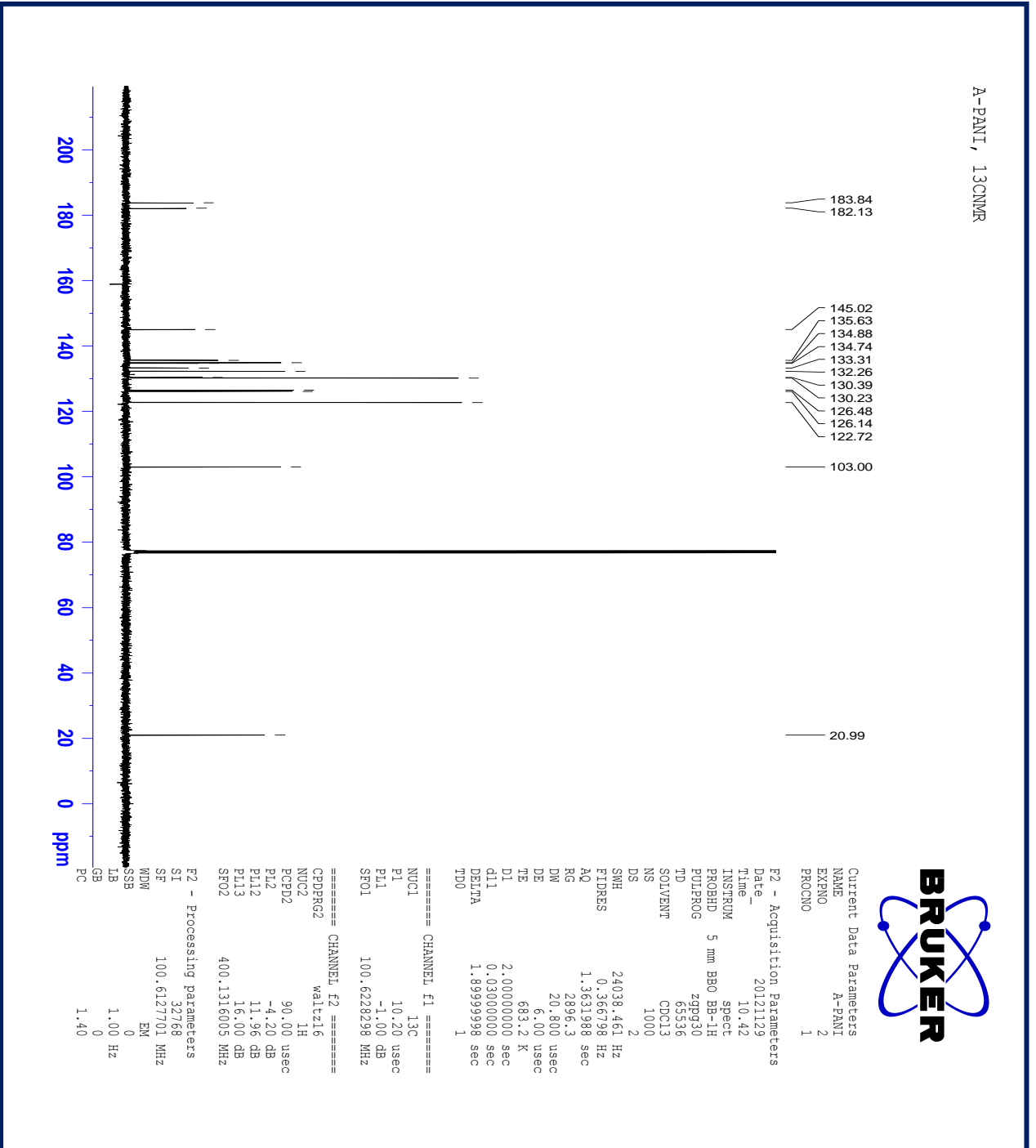
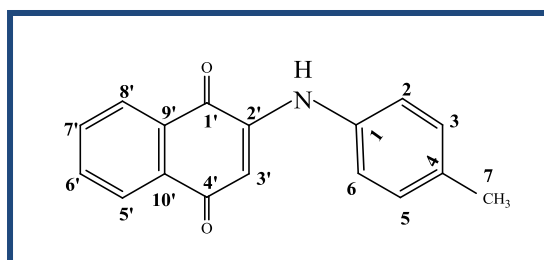


Fig. 27 Espectro de RMN de ¹³C del producto N-[2-(1,4-nafthoquinolil)]-1,4-p-metilalanina (1b).

Tabla VIII. RMN ^{13}C (1b).

C	ppm
C-4'	184
C-1'	182
C-2'	145
C-6' / C-7'	136
C-10'	135.5
C-9'	134.5
C-5' / C-8'	133
C-3'	132
C-4	130
C-1	126.5
C-2 / C-6	126
C-3 / C-5	122
C-7	103

**1b**

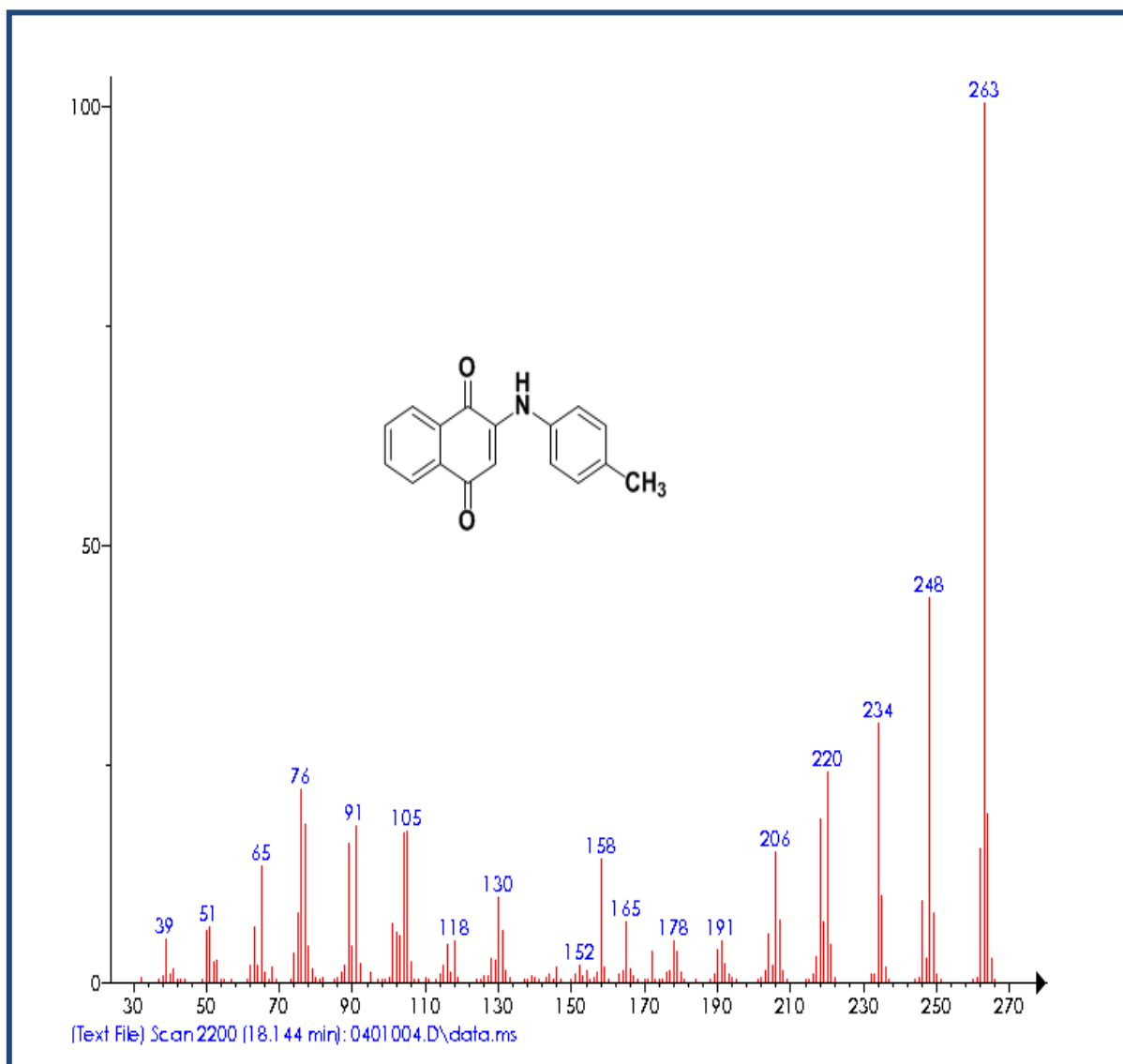
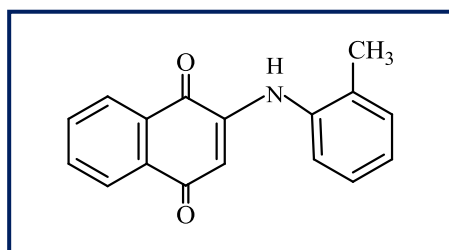


Fig. 28 Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilanalina (1b).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{17}NH_{13}O_2$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 28**) encontramos un ion molecular de 263 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado para la bisaminonaftoquinona, así como también los iones de 248 (m/z), 158 (m/z) y 105 (m/z). Siendo el ión de 263 (M^+) ion molecular nuestro pico base, el ión de 248 (m/z) corresponde al 40 % de abundancia, el ión de 148 (m/z) al 20 % de abundancia y de 105 (m/z) el 25 % de abundancia.

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, determinación de punto de fusión del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*p*-metilanilina (**1b**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.2.2. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*o*-metilanalina (2b).



2b

Para realizar la síntesis del compuesto aminoquinona con *o*-metilanalina, se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 12**).

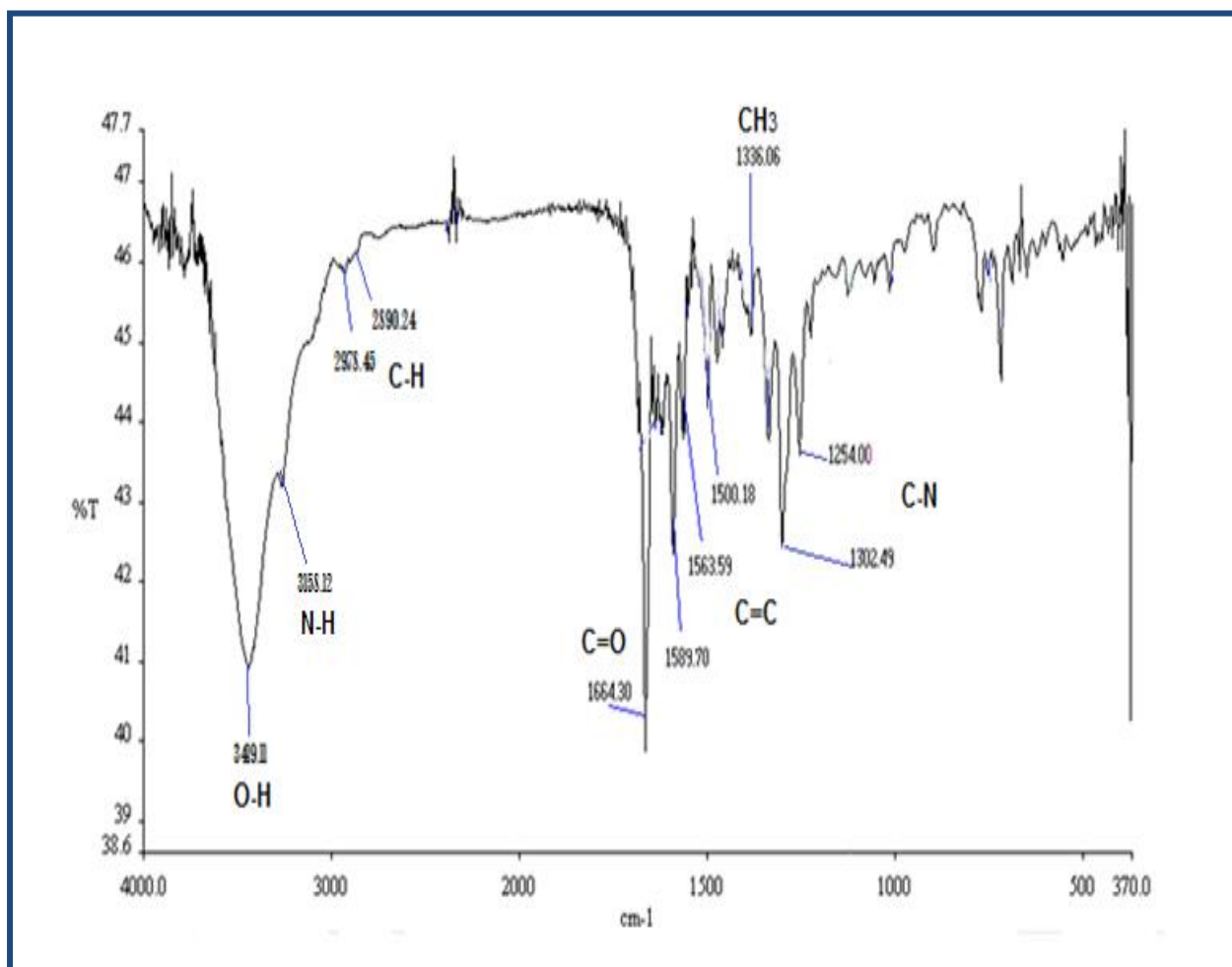


Fig. 29 Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*o*-metilalanina (2b).

En el espectro de infrarrojo del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*o*-metilalanina (**Fig. 29**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al encontrar la banda de 3158 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 2974 cm^{-1}

¹ que corresponde al estiramiento del enlace sp^3 C-H aunque este presenta baja intensidad que corresponde a los metinos; además encontramos la banda 1665 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1589 cm^{-1} a 1563 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1336 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_3 y por ultimo encontramos la banda de 1302 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N, formado entre la parte aromática de la 1,4-naftoquinona y la amina, en este caso *o*-metilanilina.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*o*-metilanilina (**2b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^1H RMN muestra en la región de 7.86 ppm a 7.75 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 7.26 ppm aparece un singulete delgado, integrando para un protón que se le asigno al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 7.71 ppm a 7.61 ppm cuatro dobletes, integrando para un protón cada uno, siendo asignados para los protones de la *p*-metilanilina; por ultimo en la región de 2.25 ppm aparece un singulete, integrando para tres protones que corresponden al metilo de la anilina. El espectro de RMN de ^1H (**Fig. 30**) se encuentra concentrado en la Tabla VIX.

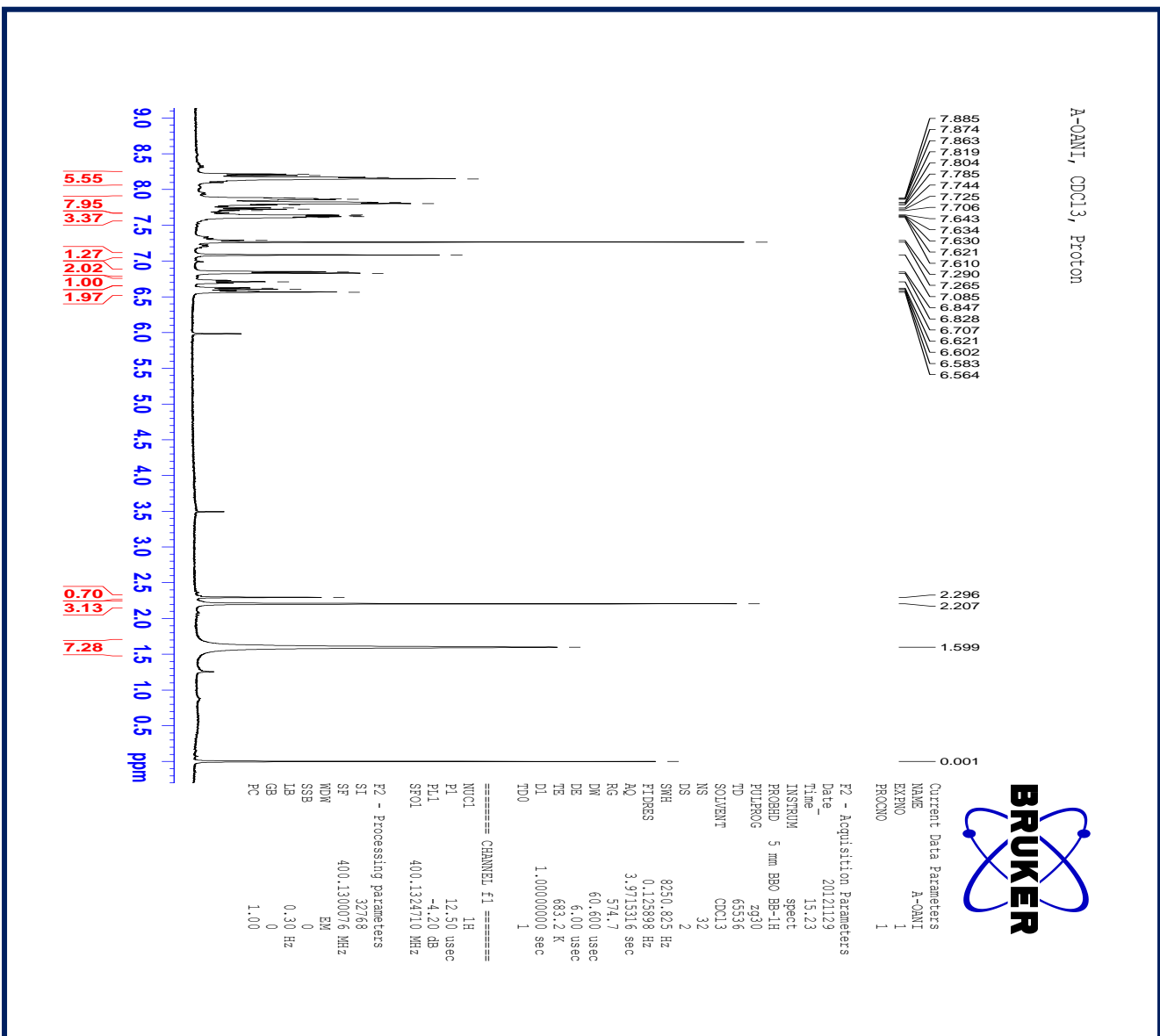
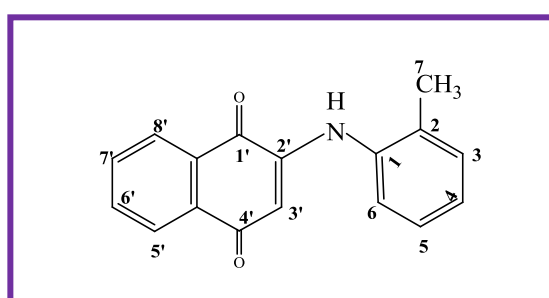


Fig. 30 Espectro de RMN de ¹H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-o-metilalanina (2b).

Tabla IX. RMN de ^1H (2b).

	ppm	integración	J
H-6'	7.86	1H, d	4.4
H-7'	7.83	1H, d	4.4
H-5'	7.8	1H, d	6.0
H-8'	7.75	1H, d	7.6
H-3'	7.26	1H, s	
H-6	7.71	1H, d	7.6
H-2	7.65	1H, d	3.6
H-5	7.63	1H, d	1.6
H-3	7.61	1H, d	4.4
H-7	2.25	3H, s	



2b

Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*o*-metilanalina (**2b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^{13}C RMN muestra en la región de 184 ppm a 132 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo aromático y en la región de 130 ppm a 103 ppm a los carbonos de la parte alifática.

El espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 31**) se encuentra concentrado en la Tabla X.

A-OANI, CDCl₃, Proton



8.213
8.194
8.167
8.148

7.885
7.874
7.863
7.819
7.804
7.785
7.744
7.725
7.706
7.643
7.634
7.630
7.621
7.610

7.290
7.265

7.085

6.847
6.828

6.707

6.621
6.602
6.583
6.564

Current Data Parameters
NAME A-OANI
EXNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date 20121129
Time 15.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 32
DS 2

SWH 8250.825 Hz
FIDRES 0.125898 Hz
AQ 3.9715316 sec
RG 574.7
DW 60.600 usec
DE 6.00 usec
TE 683.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.50 usec
PL1 -4.20 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300076 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

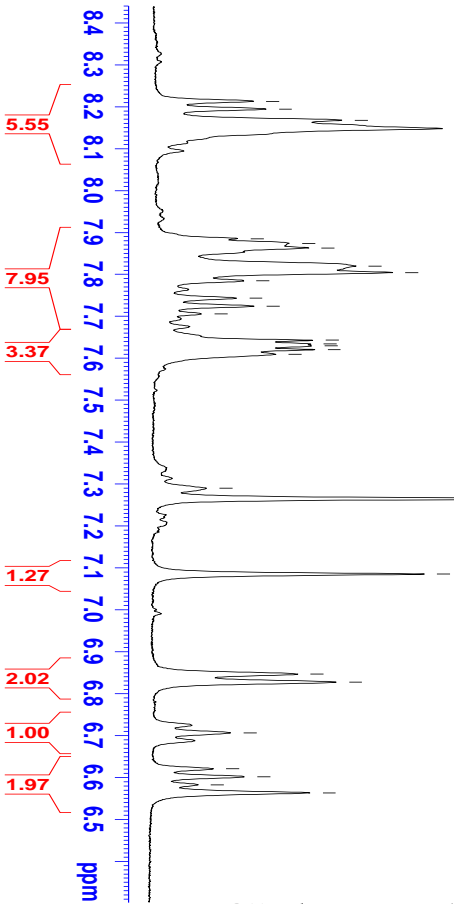
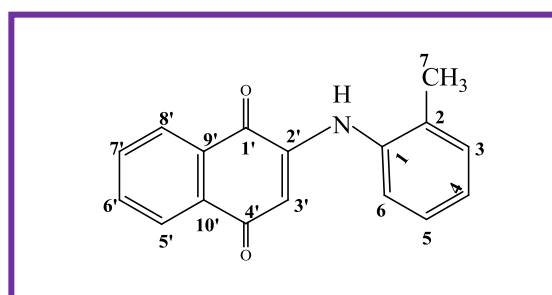


Fig. 31 Espectro de RMN de ¹³C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-o-metilanalina (2b).

Tabla X. RMN de ^{13}C (2b).

C	ppm
C-4'	184
C-1'	182
C-2'	145
C-6' / C-7'	136
C-10'	135.5
C-9'	134.5
C-5' / C-8'	133
C-3'	132
C-4	130
C-1	126.5
C-2 / C-6	126
C-3 / C-5	122
C-7	103



2b

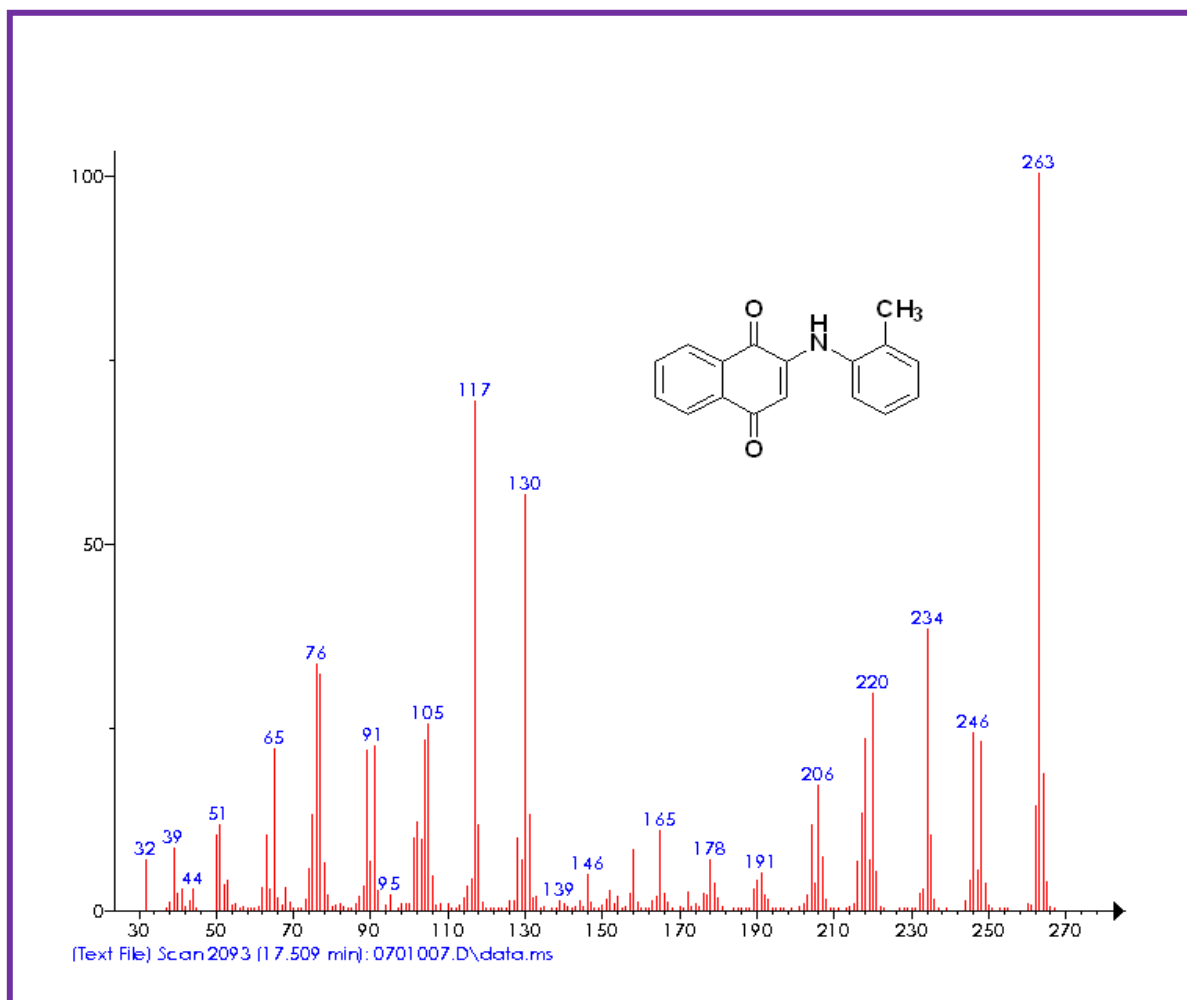
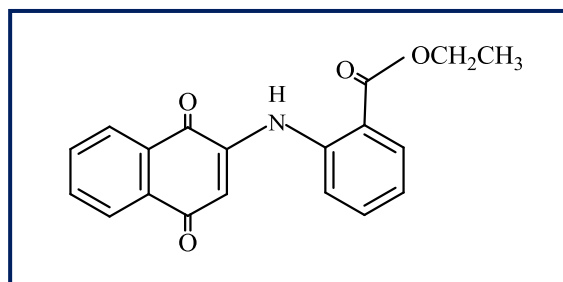


Fig. 32 Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*o*-metilanalina (2b).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{17}NH_{13}O_2$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 32**) encontramos un ion molecular de 263 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado para la bisaminonaftoquinona, así como también los iones de 246 (m/z), 158 (m/z) y 105 (m/z). Siendo el ión de 263 (M^+) ion molecular nuestro pico base, el ión de 246 (m/z) corresponde al 30 % de abundancia, el ión de 178 (m/z) al 10 % de abundancia y de 105 (m/z) el 40 % de abundancia.

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, determinación de punto de fusión del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1,4-*o*-metilanilina (**2b**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.2.3. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (3b).



3b

Para realizar la síntesis del compuesto aminoquinona con antranilato de etilo, se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 13**).

Espectroscopia Infrarrojo (IR)

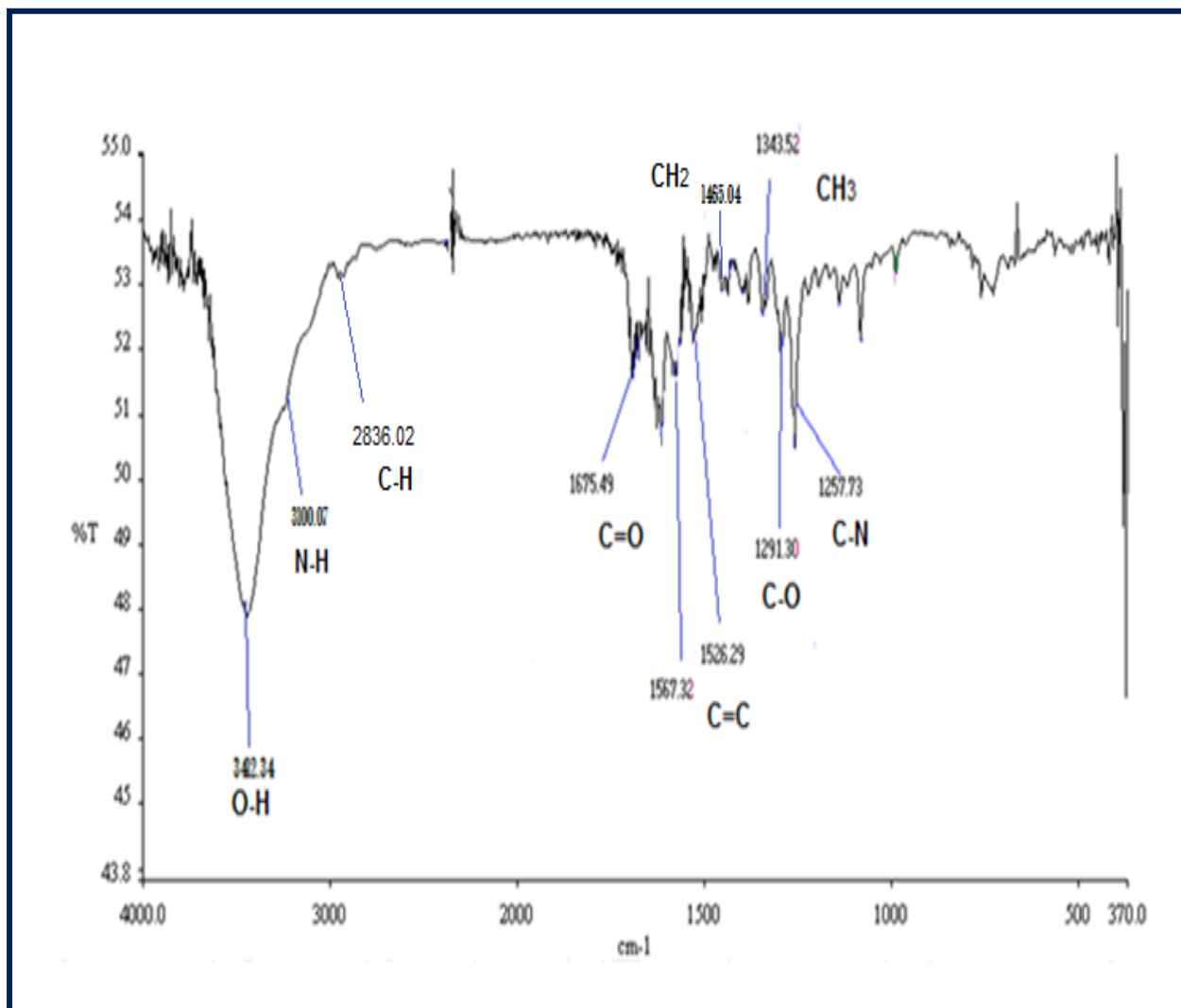


Fig. 33 Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (3b).

En el espectro de infrarrojo del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (**Fig. 33**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al

encontrar la banda de 3100 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 2836 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace $\text{sp}^3\text{ C-H}$ aunque este presenta baja intensidad que corresponde a los metinos; además encontramos la banda 1675 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1567 cm^{-1} a 1526 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1465 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_3 y por ultimo encontramos la banda de 1257 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N, formado entre la parte aromática de la 1,4-naftoquinona y la amina, en este caso.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (**3b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^1H RMN muestra en la región de 7.78 ppm a 7.65 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 7.7 ppm aparece un singulete delgado, integrando para un protón que se le asigno al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 7.58 ppm a 7.1 ppm cuatro dobletes, integrando para un protón cada uno, siendo asignados para los protones del antranilato de etilo; por ultimo en la región de 4.0 a 3.9 ppm aparecen dos multipletes, integrando para dos y tres protones que corresponden al etilo. El espectro de RMN de ^1H (**Fig. 34**) se encuentra concentrado en la Tabla XI.

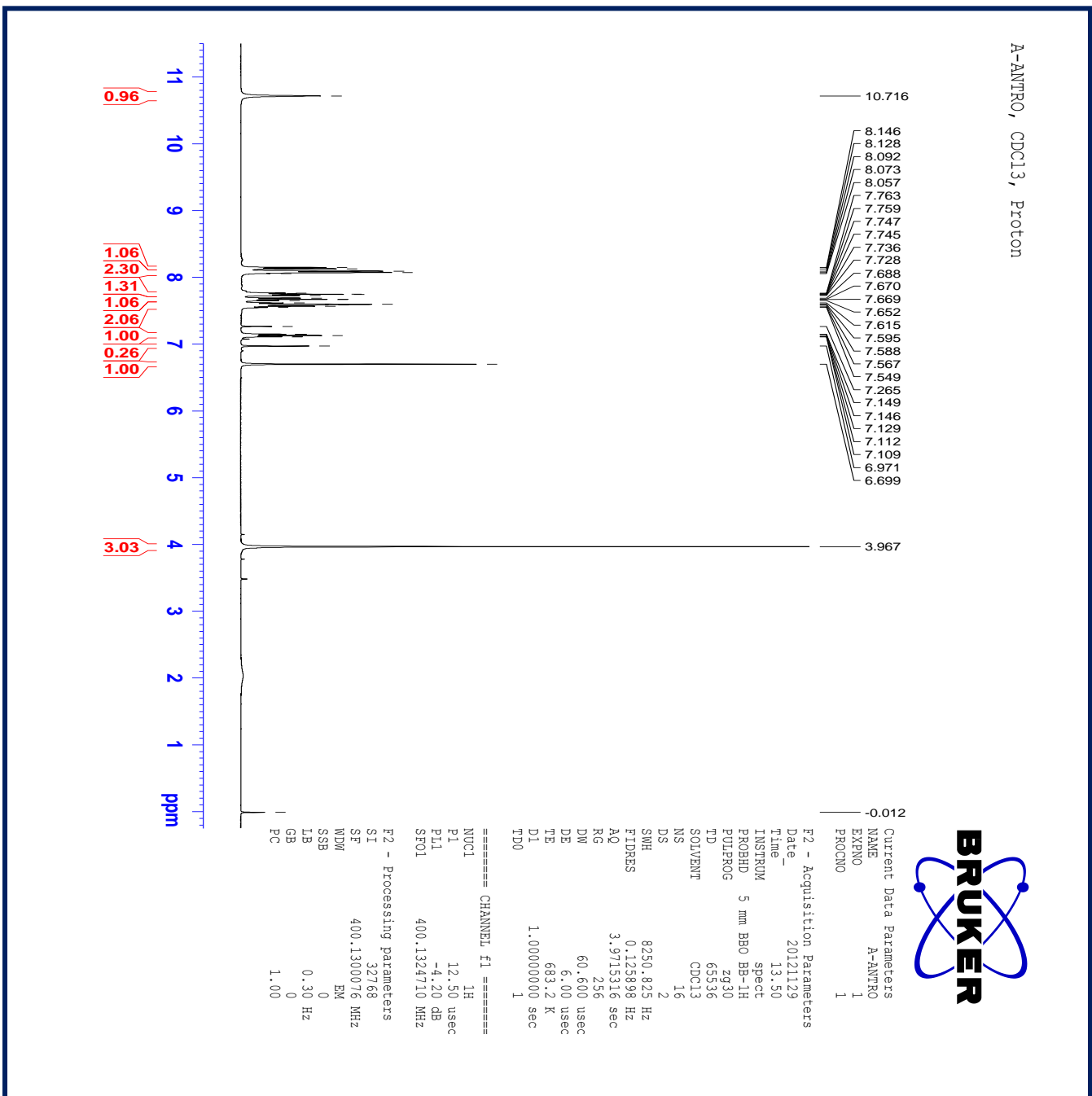
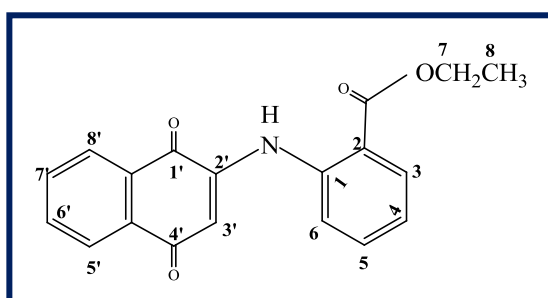


Fig. 34 Espectro de RMN de ¹H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (3b).

Tabla XI. RMN de ^1H (3b).

	ppm	integración	J
H-6'	7.78	1H, d	1.6
H-7'	7.75	1H, d	0.8
H-5'	7.73	1H, d	3.2
H-8'	7.65	1H, d	0.4
H-3'	6.7	1H, s	
H-6	7.58	1H, d	2.8
H-2	7.54	1H, d	7.2
H-5	7.15	1H, d	1.2
H-3	7.1	1H, d	1.2
H-7	3.9	2H,	
H-8	4.0	3H,	

**3b**

Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (**3b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^{13}C RMN muestra en la región de 184 ppm a 135.5 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo aromático y en la región de 135 ppm a 51 ppm a los carbonos de la parte alifática.

El espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 35**) se encuentra concentrado en la Tabla XII.

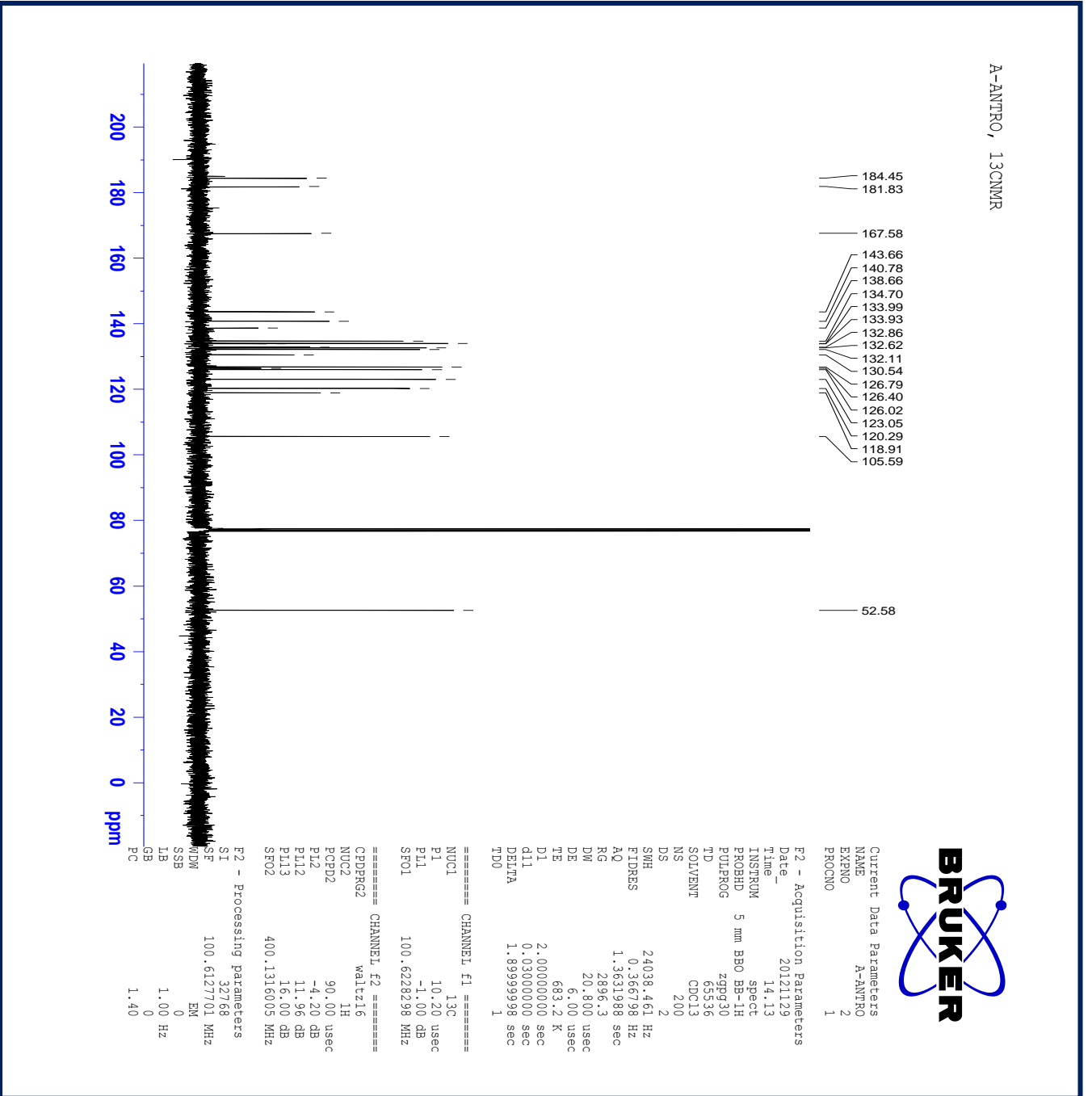
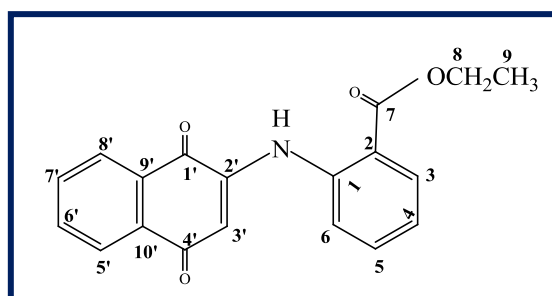


Fig. 35 Espectro de RMN de ¹³C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (3b).



Tabla XII. RMN de C (3b).

C	ppm
C-4'	184
C-1'	181
C-2'	164
C-6'	142
C-7'	140
C-10'	139
C-9'	137
C-5'	136
C-8'	135.5
C-3	135
C-4	130
C-1	124
C-2	123.5
C-6	122
C-3	121
C-5	120
C-7	108
C-8	51



3b

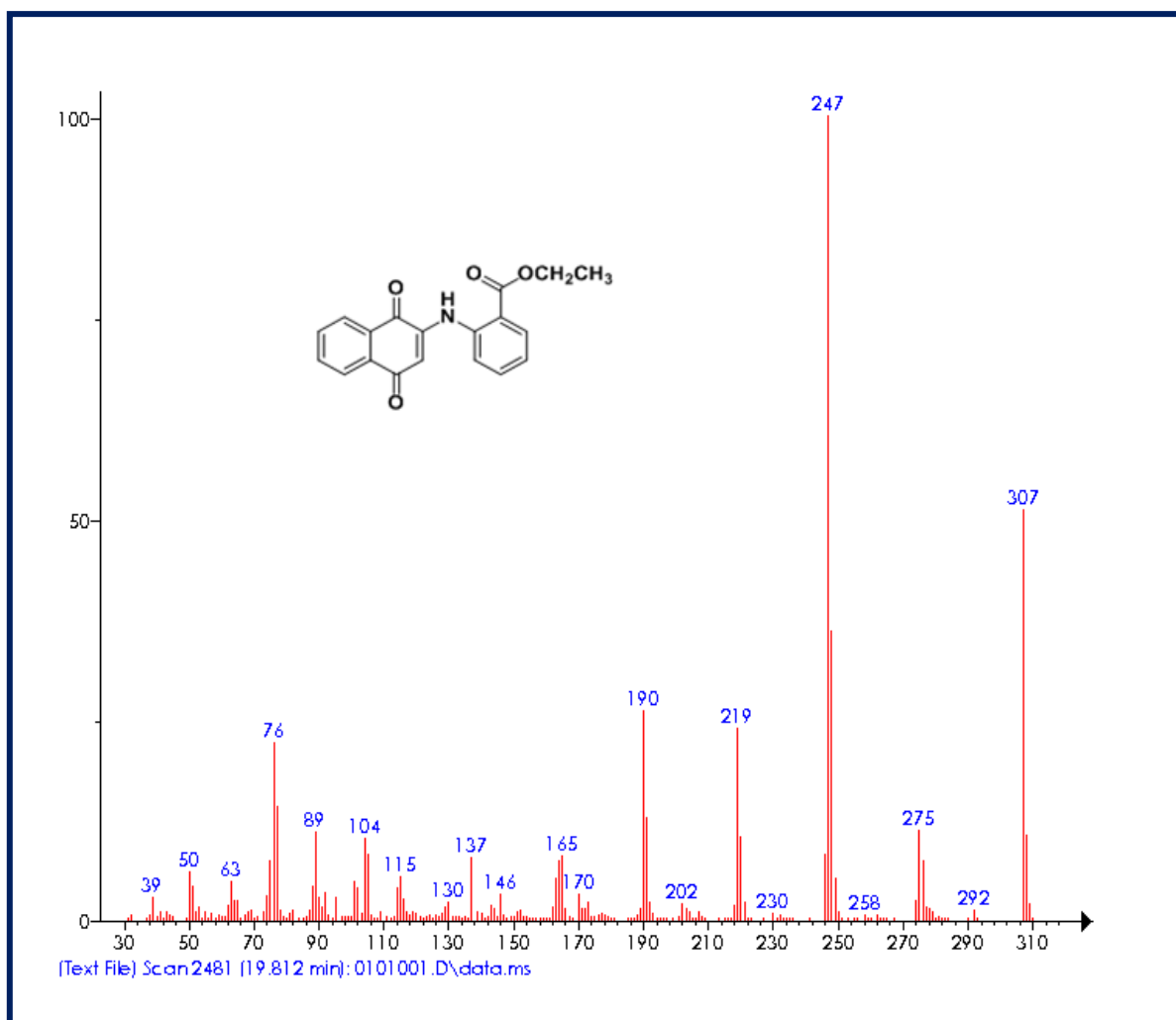
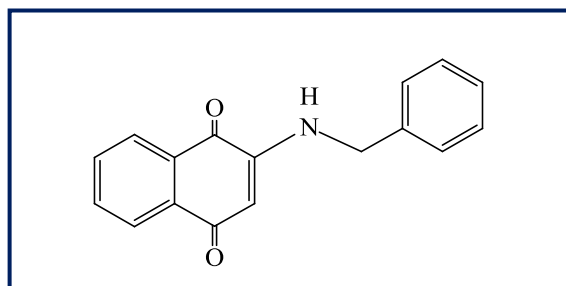


Fig. 36 Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (3b).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{18}NH_{13}O_4$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 36**) encontramos un ion molecular de 307 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado, así como también los iones de 247 (m/z), 190 (m/z) y 76 (m/z). Siendo el ión de 247 (M^+) nuestro pico base, el ión de 190 (m/z) corresponde al 40 % de abundancia, el ión de 76 (m/z) al 35 % de abundancia y de 307 (M^+) que corresponde al ion molecular, siendo el 50 % de abundancia.

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, determinación de punto de fusión del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-antranilato de etilo (**3b**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.2.4. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (4b).



4b

Para realizar la síntesis del compuesto aminoquinona con bencilamina, se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 14**).

Espectroscopia Infrarrojo (IR)

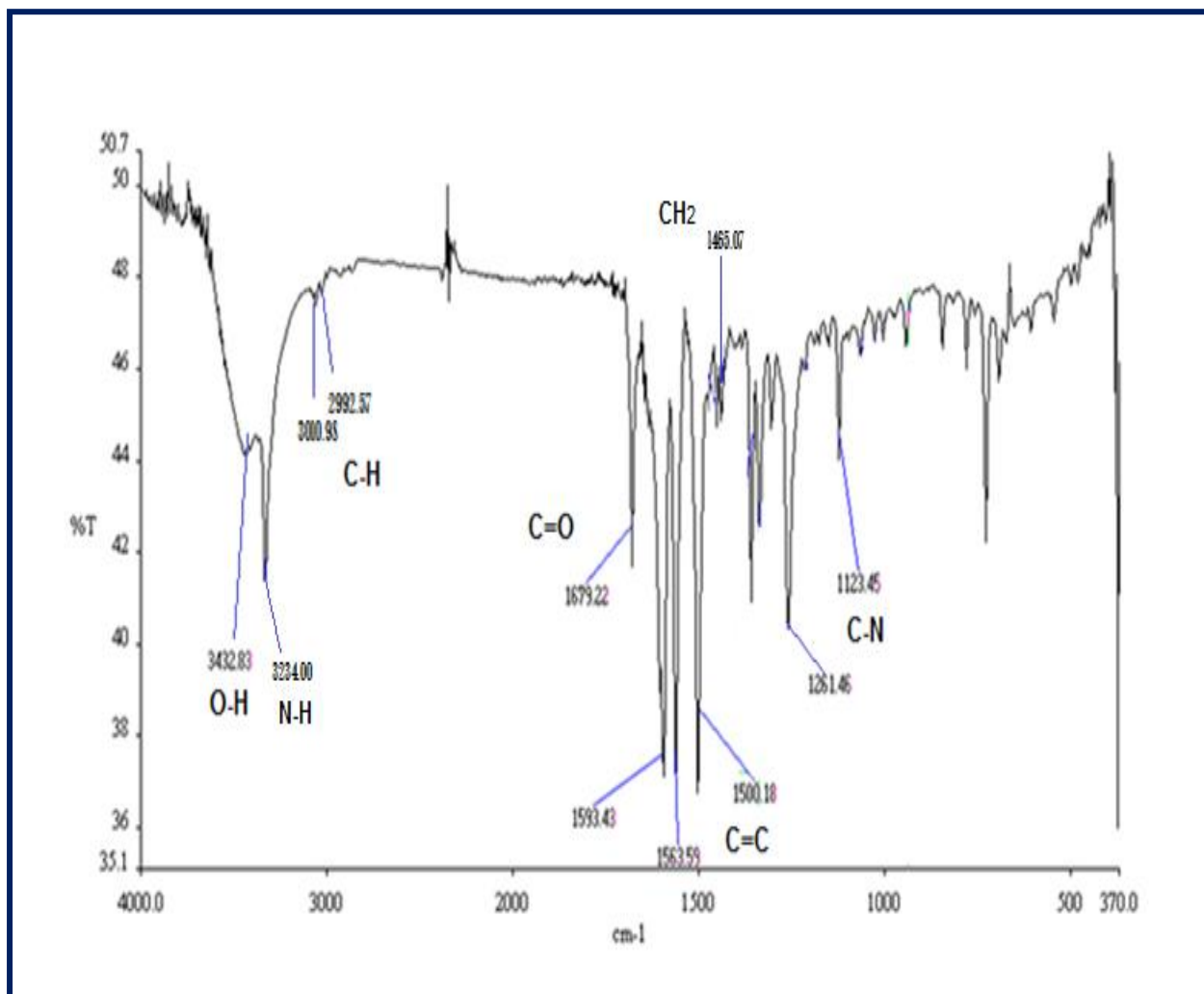


Fig. 37 Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (4b).

En el espectro de infrarrojo del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (**Fig. 37**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al

encontrar la banda de 3234 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 3000 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace $\text{sp}^3\text{ C-H}$ aunque este presenta baja intensidad que corresponde a los metinos; además encontramos la banda 1679 cm^{-1} que

representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1563 cm^{-1} a 1500 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1465 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_2 y por ultimo encontramos la banda de 1261 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N, formado entre la parte aromática de la 1,4-naftoquinona y la bencilamina, en este caso.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (**4b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^1H RMN muestra en la región de 8.0 ppm a 7.8 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 7.37 ppm aparece un singulete delgado, integrando para un protón que se le asigno al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 7.73 ppm a 7.25 ppm cuatro dobletes, integrando para un protón cada uno, siendo asignados para los protones de la bencilamina; por último a 5.6 ppm aparece singulete, integrando para dos protones que corresponden al etilo de la bencilamina . El espectro de RMN de ^1H (**Fig. 38**) se encuentra concentrado en la Tabla XIII.

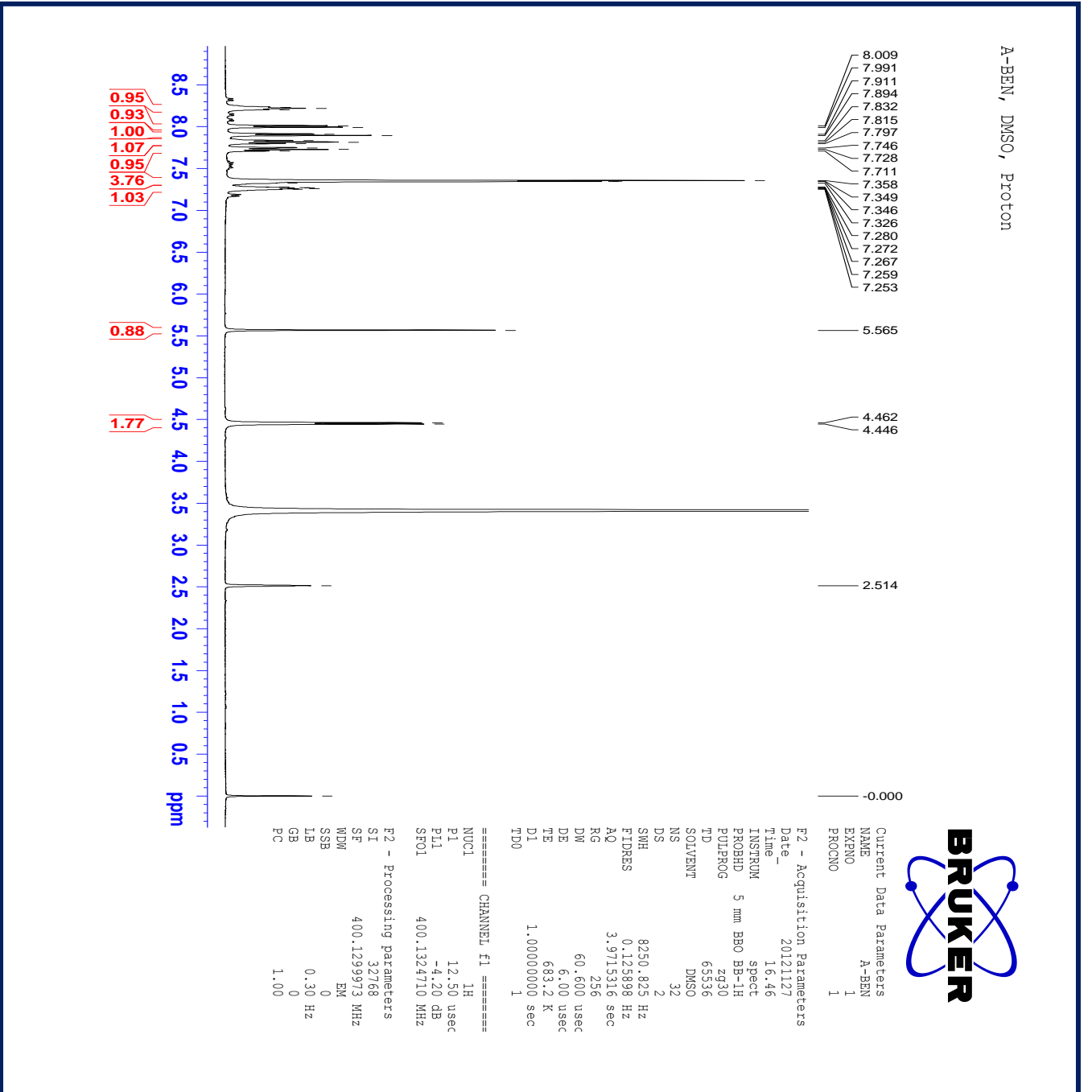
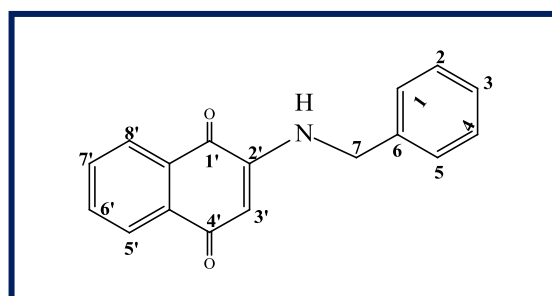


Fig. 38 Espectro de RMN de ¹H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (4b).

Tabla XIII. RMN de ^1H (4b).

	ppm	integración	J
H-6'	8.0	1H, d	7.2
H-7'	7.9	1H, d	6.8
H-5'	7.84	1H, d	6.8
H-8'	7.8	1H, d	7.2
H-3'	7.37	1H, s	
H-6	7.73	1H, d	7.2
H-2	7.7	1H, d	6.8
H-5	7.27	1H, d	3.2
H-3	7.25	1H, d	2.4
H-7	5.6	2H,s	

**4b**

Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (**4b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^{13}C RMN muestra en la región de 182 ppm a 132 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo aromático y en la región de 135.5 ppm a 102 ppm a los carbonos de la parte alifática.

El espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 39**) se encuentra concentrado en la Tabla XIV.

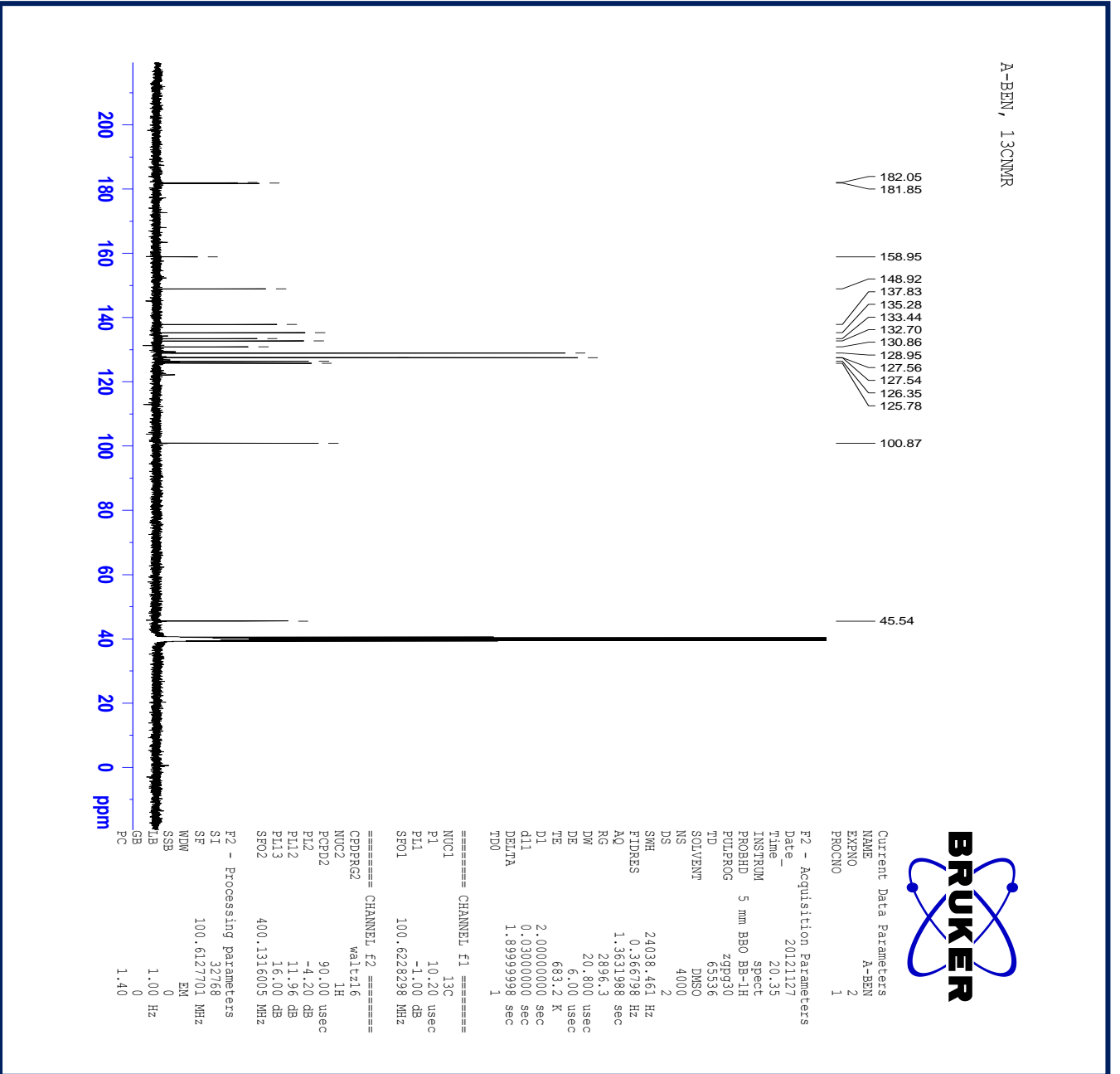
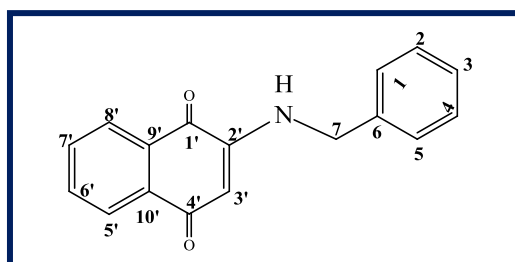


Fig. 39 Espectro de RMN de ¹³C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (4b).

Tabla XIV. RMN de ^{13}C (4b).

C	ppm
C-4'	182
C-1'	181
C-2'	160
C-6'	150
C-7'	139.5
C-10'	139
C-9'	138
C-5'	137.5
C-8'	137
C-3'	136
C-4	135.5
C-1	135
C-2	134.5
C-6	134
C-3	133.5
C-5	133
C-7	102



4b

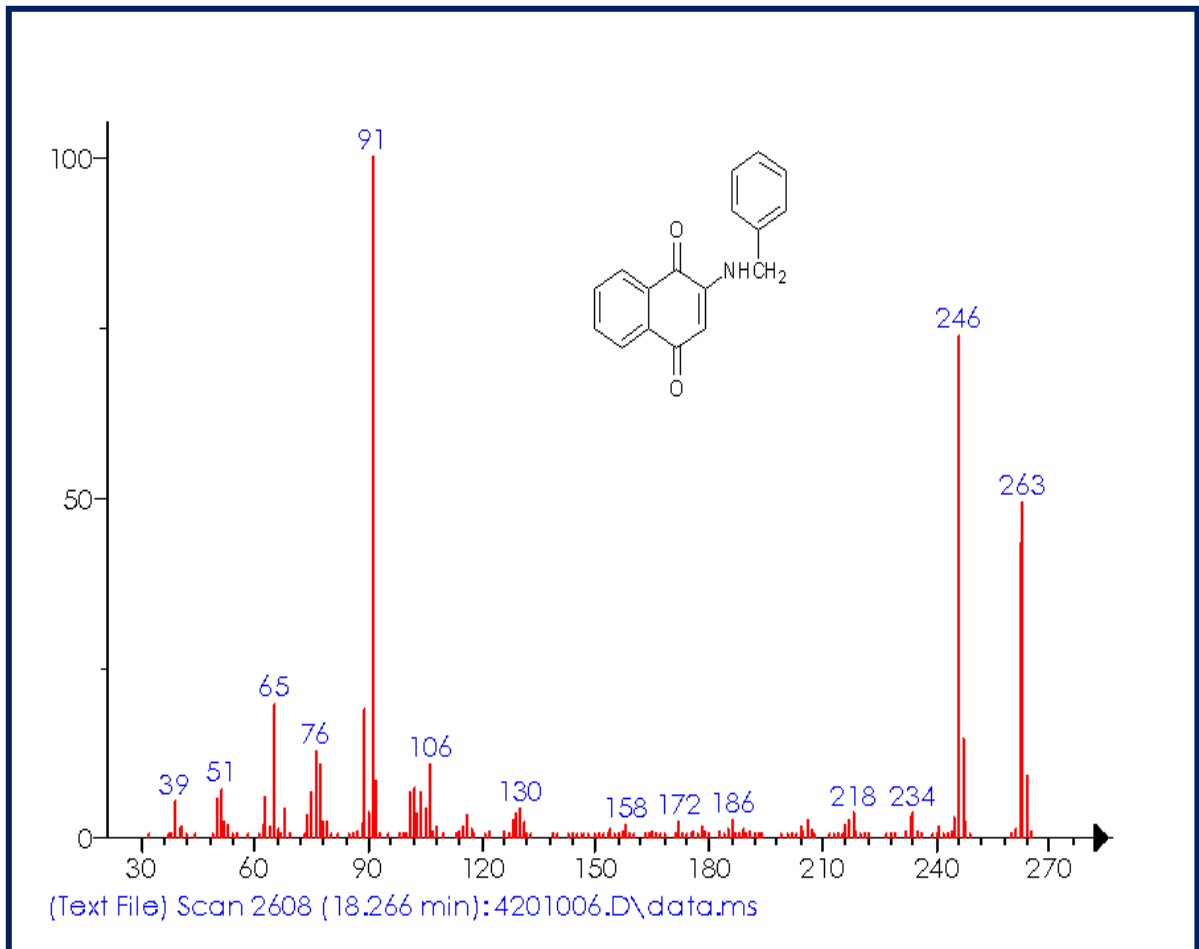
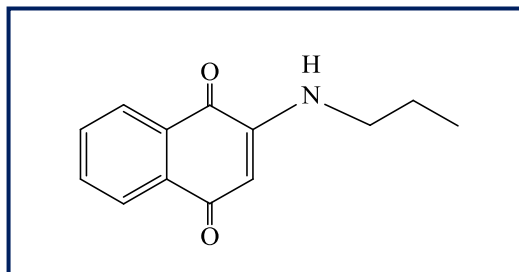


Fig. 40 Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (4b).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{17}NH_{13}O_2$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 40**) encontramos un ion molecular de 263 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado, así como también los iones de 246 (m/z), 158 (m/z) y 91 (m/z). Siendo el ión de 91 (m/z) nuestro pico base, el ión de 246 (m/z) corresponde al 80 % de abundancia, el ión de 158 (m/z) al 70 % de abundancia y de 263 (M^+) que corresponde al ion molecular, siendo el 5 % de abundancia.

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, determinación de punto de fusión del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-bencilamina (**4b**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

4.2.5. Caracterización de N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (5b).



5b

Para realizar la síntesis del compuesto aminoquinona con propilamina, se siguió el procedimiento general mostrado en la parte experimental (**Esquema 15**).

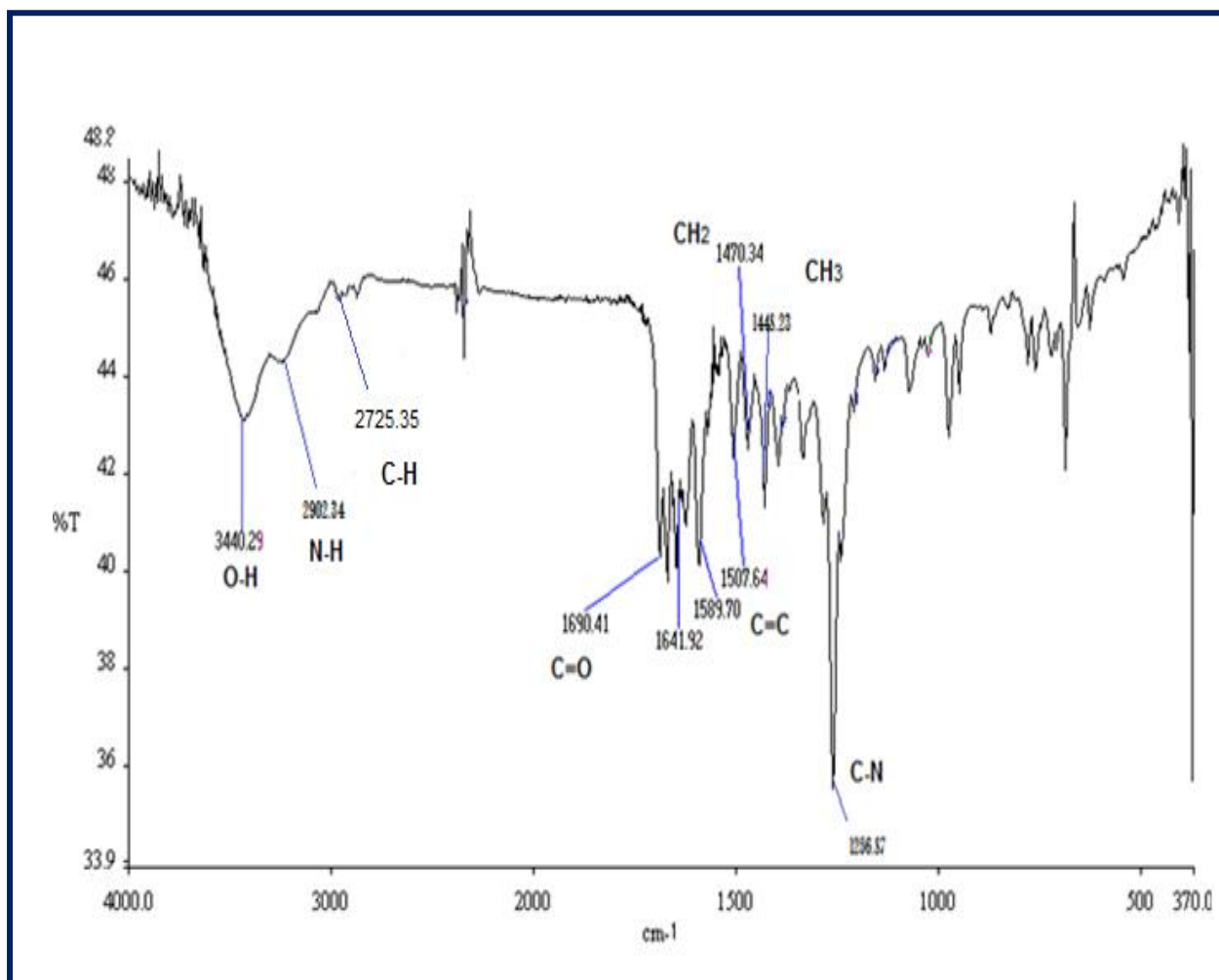


Fig. 41 Espectro de FTIR del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (5b).

En el espectro de infrarrojo del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (**Fig. 39**) se observan las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces N-H que representa al enlace que se forma cuando reacciona el grupo amino con el carbono alfa al carbonilo, y al utilizar una diamina se espera obtener dos enlaces amino-quinona, ya que se utilizaron dos moles de 1,4-naftoquinona, esto se corrobora al encontrar la banda de 2902 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-H; se encontró también la banda de 2725 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace $\text{sp}^3\text{ C-H}$ aunque este

presenta baja intensidad que corresponde a los metinos; además encontramos la banda 1690 cm^{-1} que representa al enlace C=O de la 1,4-naftoquinona ; encontramos en la región de 1589 cm^{-1} a 1507 cm^{-1} la presencia de las bandas características de los estiramientos de los enlaces C=C del sistema quinoide y C=C de la sustitución aromática, también encontramos en el espectro en la región de los 1470 cm^{-1} la banda que representa la flexión del enlace CH_2 y por ultimo encontramos la banda de 1256 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-N, formado entre la parte aromática de la 1,4-naftoquinona y la propilamina, en este caso.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (**5b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^1H RMN muestra en la región de 8.4 ppm a 7.1 ppm cuatro dobletes que integran para un protón, siendo asignado para los protones del anillo aromático ; a 7.37 ppm aparece un singulete delgado, integrando para un protón que se le asigno al protón 3' que esta alfa a los carbonilos; aparecen en la región de 7.73 ppm a 7.25 ppm cuatro dobletes, integrando para un protón cada uno, siendo asignados para los protones de la propilamina. El espectro de RMN de ^1H (**Fig. 42**) se encuentra concentrado en la Tabla XV.

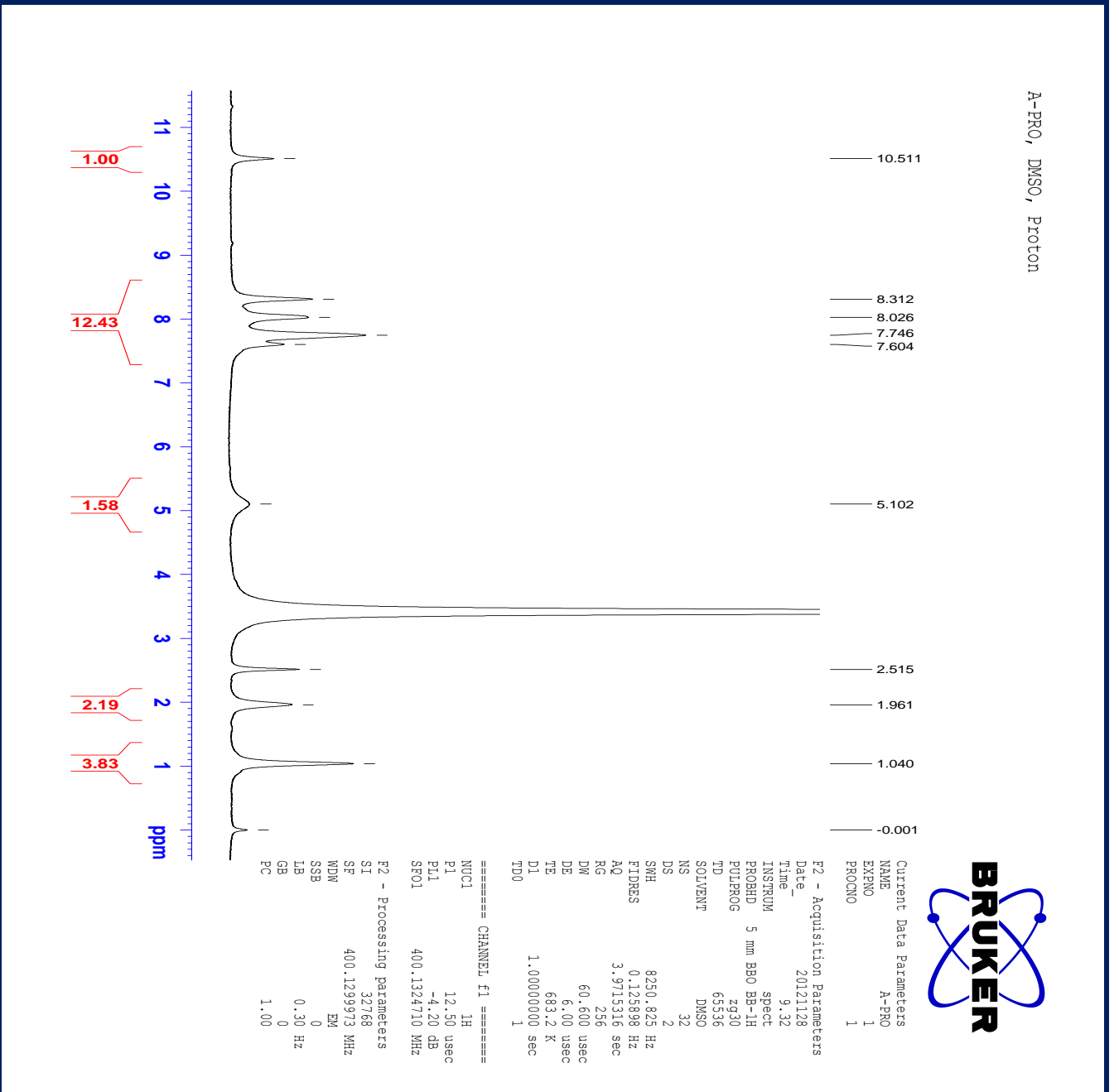
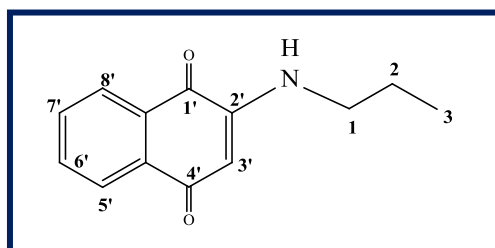


Fig. 42 Espectro de RMN de ¹H del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (5b).

Tabla XV. RMN de ^1H (5b).

	ppm	integración	J
H-6'	8.4	1H, d	8.3
H-7'	8.0	1H, d	8.0
H-5'	7.8	1H, d	7.7
H-8'	7.5	1H, d	7.6
H-3'		1H, s	



5b

Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN)

Para el producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (**5b**) de esta serie sintetizada, la espectroscopia por ^{13}C RMN muestra en la región de 181 ppm a 121.5 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo aromático y en la región de 121 ppm a 100 ppm a los carbonos de la parte alifática.

El espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 43**) se encuentra concentrado en la Tabla XVI.

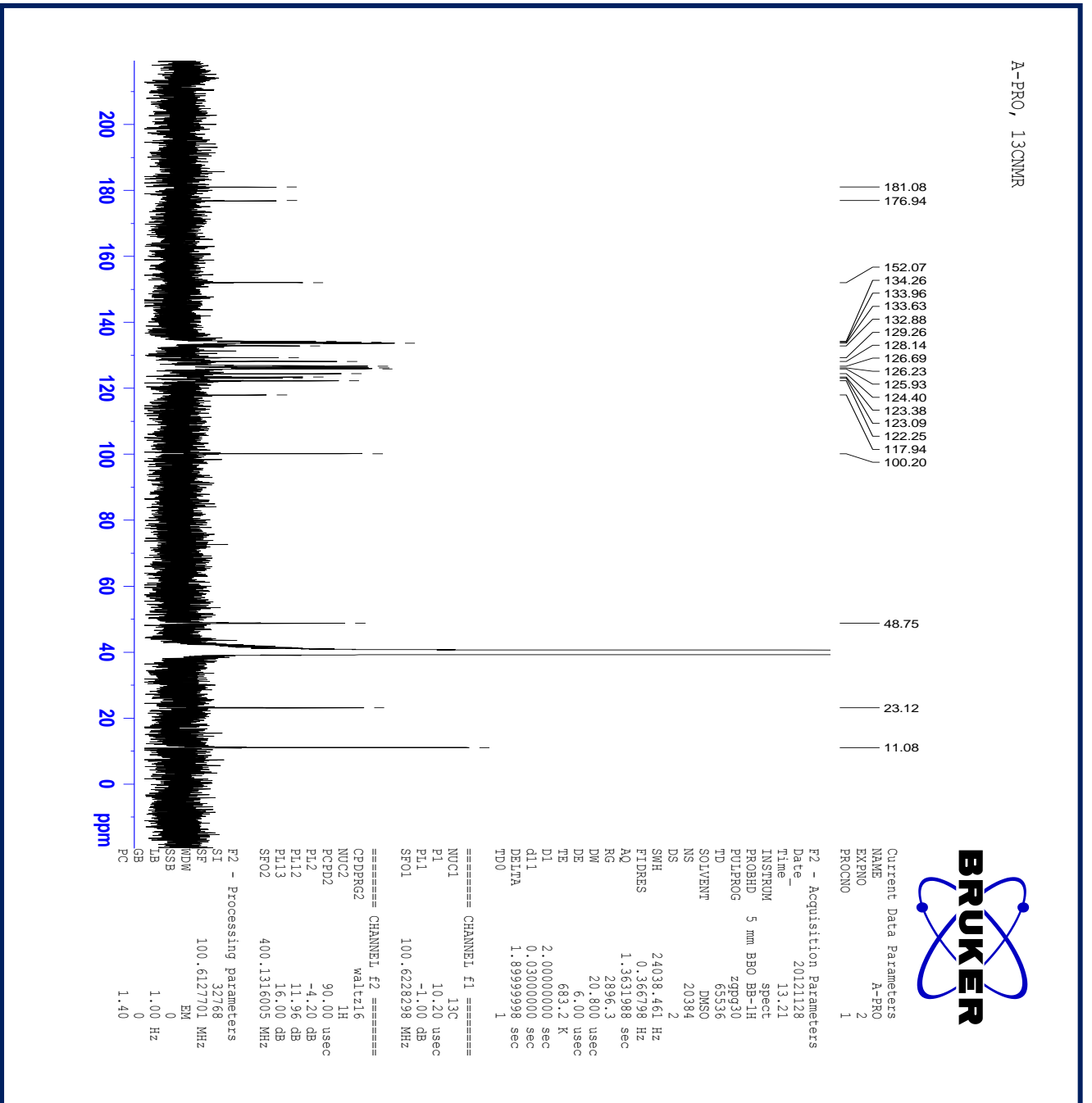
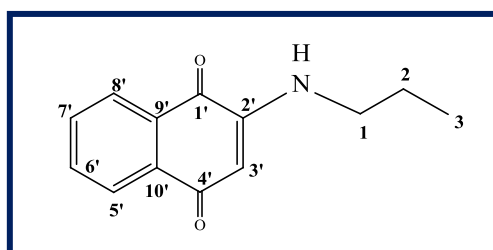


Fig. 43 Espectro de RMN de ^{13}C del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (5b).

Tabla XVI. RMN de ^{13}C (5b).

C	ppm
C-4'	181
C-1'	179
C-2'	152
C-6'	133
C-7'	132
C-10'	130
C-9'	128
C-5'	126
C-8'	125
C-3'	121.5
C-1	121
C-2	118
C-3	100

**5b**

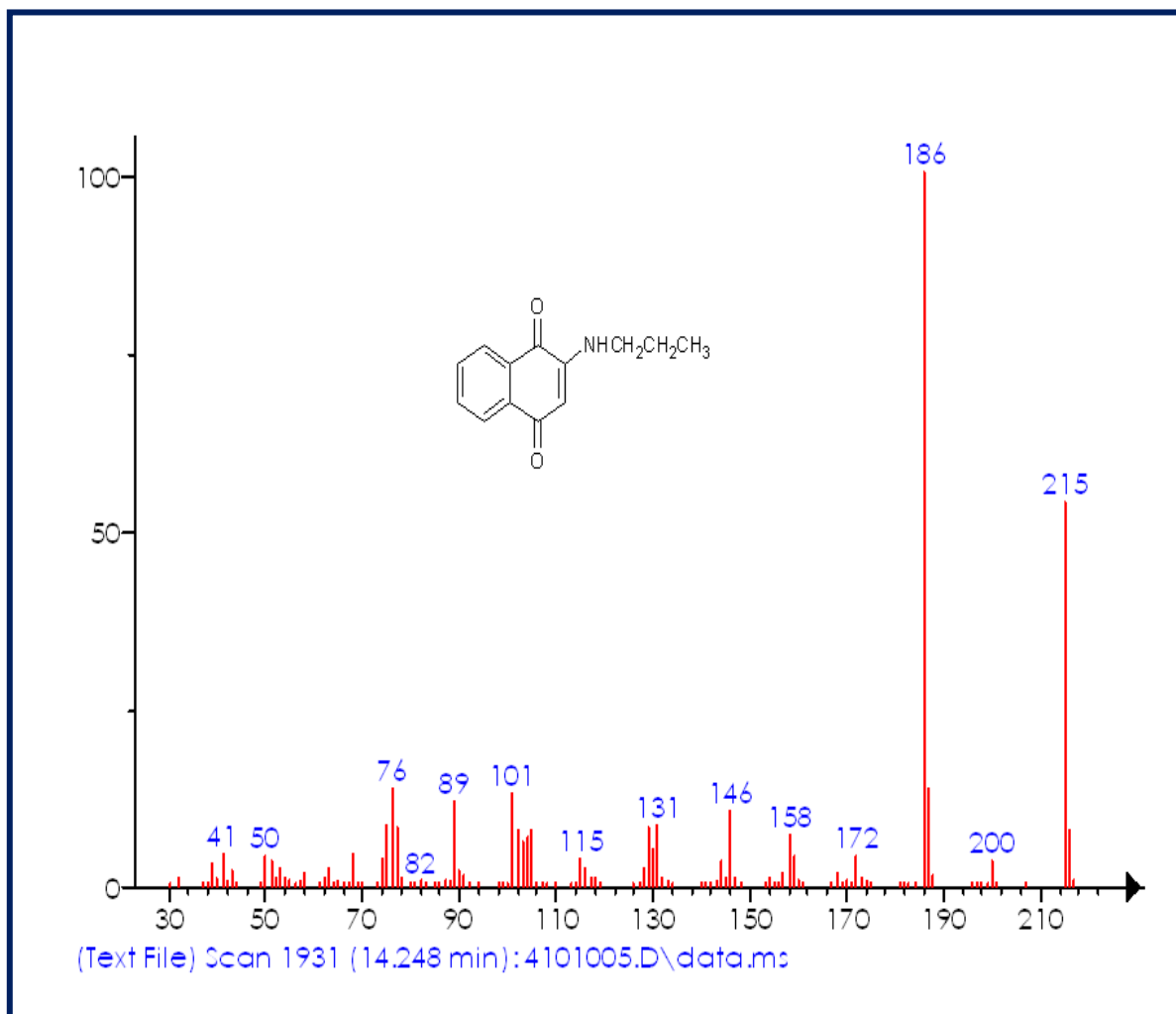


Fig. 44 Espectro de masas EM del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (5b).

Una vez analizado el compuesto de fórmula condensada $C_{17}NH_{13}O_2$ y obteniendo el espectro de masas (**Fig. 44**) encontramos un ion molecular de 215 (M^+), que corresponde con el peso molecular del producto esperado, así como también los iones de 186 (m/z), 158 (m/z) y 146 (m/z). Siendo el ión de 186 (m/z) nuestro pico base, el ión de 158 (m/z) corresponde al 7 % de abundancia, el ión de 146 (m/z) al 10 % de abundancia y de 215 (M^+) que corresponde al ion molecular, siendo el 70 % de abundancia.

Los resultados obtenidos en la caracterización de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, determinación de punto de fusión del producto N-[2-(1,4-naftoquinolil)]-1-propilamina (**5b**), permiten corroborar la estructura del compuesto esperado.

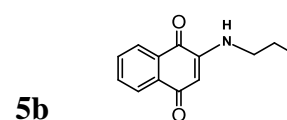
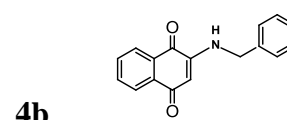
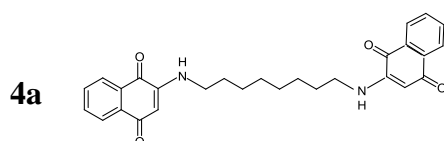
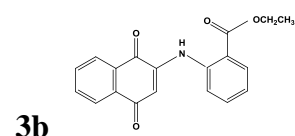
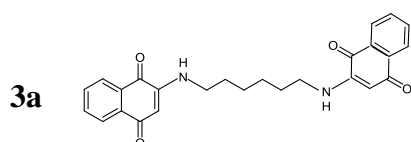
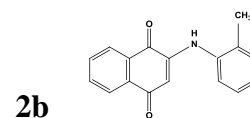
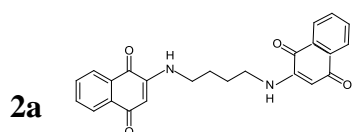
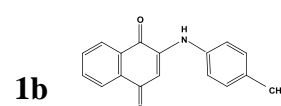
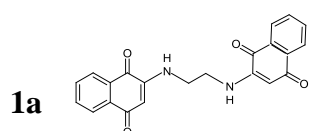
Tabla XVII. Rendimientos de reacción

PRODUCTO	RENDIMIENTO
1a	90%
2a	40%
3a	96%
4a	94%
1b	90%
2b	89%
3b	90%
4b	90%
5b	71%

4.3. Resultados de pruebas biológicas

Tabla XVIII. Pruebas biológicas

PRODUCTO	E. COLI	S. AUREUS
1a	250µg/ml	250 µg/ml
2a	250 µg/ml	250 µg/ml
3a	250 µg/ml	250 µg/ml
4a	250 µg/ml	250 µg/ml
1b	500 µg/ml	500 µg/ml
2b	500 µg/ml	500 µg/ml
3b	500 µg/ml	500 µg/ml
4b	500 µg/ml	500 µg/ml
5b	500 µg/ml	500 µg/ml



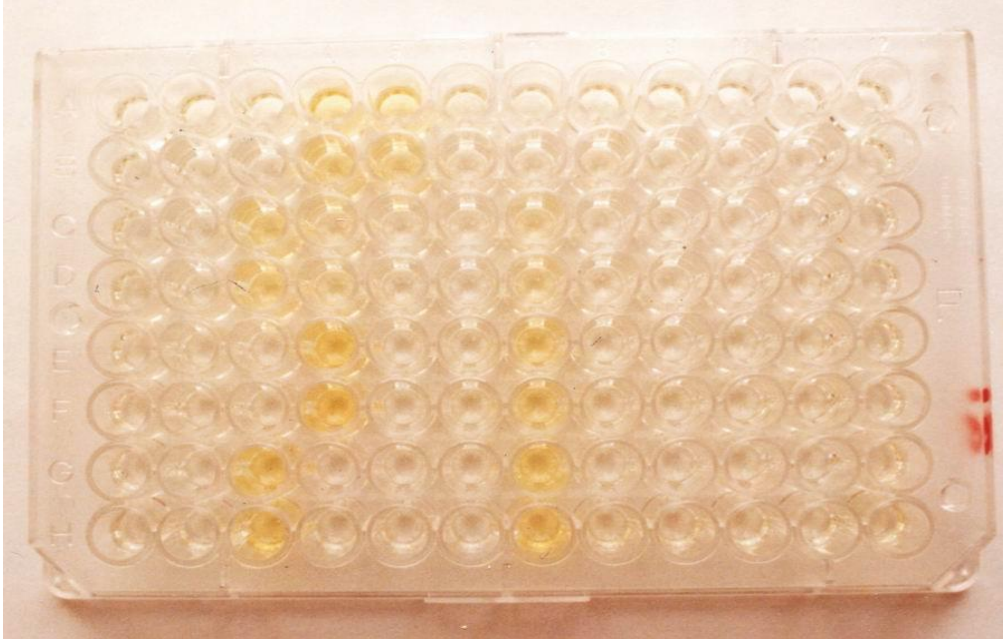


Fig. 50 Imagen de microdilución en placa de Elisa de 96 pocillos

CAPITULO V. CONCLUSIONES

1. En los espectros de IR se identificaron las bandas (de estiramiento y flexión) características de los enlaces N-H, C=O, C-N, C=C, que corresponde con los esperados en las bis-aminonaftoquinonas preparadas.
2. Las aminonaftoquinonas pueden existir como tres formas principales en equilibrio: enaminocetona, imino cetona y la imino enol; se encontró que las bis-aminonaftoquinonas preparadas también pueden existir bajo estas tres formas distinguiéndose en los espectros de IR la banda de estiramiento del OH correspondiente a la forma imino enol.
3. La espectrometría de masas por el método de inserción directa comprobó la formación de las bis-aminonaftoquinonas, observándose en los espectros de masas iones con m/e 105, 146,186 y m/e correspondiente al ion molecular.
4. En los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se identificaron los desplazamientos químicos que corresponden a los protones de la región aromática y los protones de la parte alifática de las *bis*-aminonaftoquinonas.
5. En el estudio de actividad antimicrobiana se encontró que las bis-aminonaftoquinonas preparadas presentan inhibición frente a microorganismos gran positivos y gram negativos, indicando un amplio espectro de inhibición.

6. Al estudiar la actividad antimicrobiana usando aminonaftoquinonas obtenidas por reacción entre 1,4-naftoquinona con varias anilinas (*p*-metilanilina y *o*-metilanilina) se encontró que también inhiben microorganismos gran positivos y gran negativos, pero se requiere de una mayor concentración de compuesto para inhibir al microorganismo.

LITERATURA CITADA

1. Thompson, R. H. Naturally Occurring Quinones, 4th Edn.; Academic Press: London, 1997.
2. Rich, P.R. Faraday Discuss. Chem. Soc. 1982, 74, 349.
3. Gutierrez, P.L. Free Radic. Biol. Med. 1989, 6, 405.
4. Powis, G. Free Radic. Biol. Med. 1989, 6, 63.
5. Ikeda, N. J. Pharm. Soc. Japan 1955, 75, 1073.
6. Ter Horst, W. P.; Felix, E. L. Ind. Eng. Chem. 1943, 35, 1255.
7. Martin, Y. C.; Bustard, T. M.; Lynn, K.R. J. Med. Chem. 1973, 16, 1089.
8. Elslager EF, Werbel ML, Worth DF: J Med Chem 1970,13:104-109.
9. Kallmayer HJ, Tappe, Pharmaceutica Acta Helvtiae 1987, 62:2-6.
10. Bullock FJ, Tweedie JF, McRitchie DD, Aurther D., J Chem Soc Sec C 1969:1799- 1803.
11. William RA, Anja K-L, Trends in BioChem Sci 2001, 26:648-653.
12. Tucker JHR, Collinson, Chem Soc Rev 2002, 31:147-156.
13. Suh, M.-E.; Parka, S.-Y.; Lee, C.-O.; Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 2979; Da Silva, F. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F.; J. Braz. Chem. Soc. 2009, 20, 1478
14. Kapadia, G. J.; Azuine, M. A.; Balasubramanian, V.; Sridhar, R.; Pharmacol. Res. 2001, 43, 363.
15. Yuk, D.-Y.; Ryu, C.-K.; Hong, J.-T.; Chung, K.-H.; Kang, W.-S.; Kim, Y.; Yoo, H.-S.; Lee, M.-K.; Lee, C.-K.; Yun, Y.-P.; Biochem. Pharmacol. 2000, 60, 1001.
16. Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K.; Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 3130.
17. Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 193.
18. Mason HS.: Nature 1955, 175:771-772.
19. Hakobu S, Yojiro H, Masazumi S, Yoshio K, Seiji T, Toru H: Jpn Kokai Tokkyo Koho 1979:6. CODEN:

20. Roushdi IM, Mikhail AA, Ahmed IC: *Acta Pharmaceutica Jugoslavica* 1976, 26:287-294. al reaccionar
21. Martynoff M, Tsatsas G, Sorbonne P: *Bull Soc Chem France* 1947:52-57.
21. Fischer E, Schrader H: *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1910,43:525-529.
22. Cranwell PA, Haworth RD: *Tetrahedron* 1971, 27:1831-1837.
23. Acheson RM, Sansom BF: *J Chem Soc* 1955:4440-4443.
24. Bayen S, Barooah N, Sarma RJ, Sen T, Karmakar A, Baruah JB: *Dyes and Pigments* 2007, in press.
25. Singh M., Karmakar a., Barooah N., Baruah B., Beilstein J. *Org, Chem.*, 2007.3, 10.
26. Boulas LS, Arsanious MHN: *Synth Commun* 2002, 32:2779-2790.
27. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 4*, p.698 (1963); *Vol.33*, p.50 (1953).
28. *Organic Chemistry*, Marjit W. Singh, Anirban Karmakar, Nilotpal Barooah and Jubaraj B. Baruah, 2007.
29. Bruneton J. 2001. *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales*, 2ª ed. ACRIBIA, S. A., España.
30. Bruneton J. 1991. *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia*, ACRIBIA, S.A., España.
31. Kuklinskli C. 2000. *Farmacognosia*, Omega, España.
32. Thomson, R.H. 1957. *Naturally Occurring Quinones*, Butter Worths Scientific Publications, USA.
33. Hsieh, Y.-J., Lin, L.-Ch., Tsai, T.-H. 2005. Determination and identification of Plumbagin from the roots of *Plumbagozeylanica* L. by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1083:141-145.
34. Lima, N.M.F., Correia, C.S., Leon, L.L., Machado, G.M.C., Madeira, M.F., Santana, A.E.G., Goulart, M.O.F. 2004. Antileishmanial activity of lapachol analogues. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(7):757-761.
35. Salas C., Tapia R.A., Ciudad K., Armstrong, V., Orellana M., Kemmerling U., Ferreira J., Maya J.D., Morello A. 2008. Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and alpha and beta-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16(2):668-674.

36. Ito Ch., Katsuno Sh., Kondo Y., Tan H. T.-W., Furukawa H. 2000. Chemical constituents of *Avicennia alba*. Isolation and structural elucidation of new naphthoquinones and their analogues. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48:339-343.
37. Jassbi A.R., Singh P., Jain S., Tahara S. 2004. Novel naphthoquinones from *Heterophragma adenophyllum*. *Helvetica Chimica Acta*, 87:820-823.
38. Veshkurova O., Golubenko Z., Pshenichnov E., Arzanova I., Uzbekov V., Sultanova E., Salikhov Sh., Williams H.J., Reibenspies J. H., Puckhaber L. S., Stipanovic R.D. 2006. Malvone A, a phitoalexin found in *Malva sylvestris* (family Malvaceae). *Phytochemistry*, 67:2376-2379.
39. Iwata D., Ishibashi M., Yamamoto Y. 2003. Cribarione B, a new naphthoquinone pigment from the myxomycete *Cribaria cancellata*. *Journal of Natural Products*, 66:1611-1612.
40. Misono Y., Ishikawa Y., Yamamoto Y., Hayashi M., Komiyama K., Ishibashi M. 2003. Dihydrolindbladienes. Three new naphthoquinone pigments from a myxomycete *Lindbladia tubulina*. *Journal of Natural Products*, 66:999-1001.
41. Peña-López M., Martínez M., Sarandeses L.A., Pérez Sestelo, J. 2010. A Versatile Synthesis of Fumaquinone. *Journal of Organic Chemistry, Nota*, April 21.
42. Charan R. D., Schlingmann G., Bernan V. S., Feng X., Carter G. T. 2005. Fumaquinone a new prenylated naphthoquinone from *Streptomyces fumanus*. *Journal of Antibiotics*, 58(4):271-274.
43. Hardt I.H., Jensen P.R., Fenical W. 2000. Neomarinone, and new cytotoxic marinone derivatives, produced by a marine filamentous bacterium (actinomycetales). *Tetrahedron Letters*, 41:2073-2076.
44. Peña-López M., Martínez M. M., Sarandeses L. A., Pérez Sestelo J. 2009. Total synthesis of (+)-neomarinone. *Chemistry –A European Journal*, 15:910-916.
45. Goodman & Gilman. 1996. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9a. ed. Vol. II. McGraw-Hill-Interamericana, México.
46. Pérez-Sacau E., Estévez-Braun A., Ravelo A.G., Gutiérrez D., Giménez A. 2005. Antiplasmodial activity of naphthoquinones related to lapachol and b lapachona *Chemistry & Biodiversity*, 2:264-274.
47. Silva T.M.S., Camara C.A., Barbosa T.P., Soares A.Z., Da Cunha L.C., Angelo C. Pinto A. C., Vargas M.D. 2005. Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives. *Bioorganic and Medicina Chemistry*, 13:193-196.
48. Lima N.M.F., Correia C.S., Ferraz P.A.L., Pinto A.V., Pinto M.R.F., Santana A.E.G., Goulart M.O.F. 2002. Molluscicidal hydroxynaphthoquinones and

derivatives: correlation between their redox potentials and activity against *Biomphalaria glabrata*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 6:822-829.

163

49. Teixeira M.J., Almeida Y.M., Viana J.R., Holanda J.G., Rodríguez T.P., Prata J.R.C. Jrs., Coelho I.C.B., Rao V.S., Pompeu M.M.L. 2001. In vitro and in vivo leishmanicidal activity of 2-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone (lapachol). *Phytotherapy Research*, 15:44-48.
50. Salmon-Chemin L., Buisine E., Yardley V., Kohler S., Debreu M.-A., Landry V., Sergheraert Ch., Croft S.L., Krauth-Siegel R.L., Davioud-Charvet E. 2001. 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44:548-565.
51. Ferreira R.A., Oliveira A.B., Ribeiro M.F.B., Tafuri W.L., Vitor R.W.A. 2006. *Toxoplasma gondii*: in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 2-hydroxy-3-(1-propen-3-phenyl)-1,4-naphthoquinone alone or combined with sulfadiazine. *Experimental Parasitology*, 113:125-129.
52. Ferreira D.T., Andrei C.C., Ostrensky H., Saridakis Faria, T.J., Vinhato E., Carvalho K.E., Feijó J., Daniel S., Machado S.L., Saridakis D.P., Braz-Filho, R. 2004. Antimicrobial activity and chemical investigation of Brazilian *Drosera*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 99:753-755.
53. Cai L., Wei G.-X., Van der Bijl, P., Wu, C.D. 2000. Namibian chewing stick, *Diospyros lycioides*, contains antibacterial compounds against oral pathogens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48:909-914.
54. Riffel A., Medina L.F., Stefan V., Santos R.C., Bizani D., Brandelli A. 2002. In vitro antimicrobial activity of a new series of 1,4-naphthoquinone. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35:811-818.
55. Tandon V.K., Yadav D. B., Singh R.V., Vaish M., Chaturvedi A.K., Shukla P.K. 2005. Synthesis and biological evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antibacterial and antiviral agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15:3463-3466.
56. Nagata K., Hirai K.I., Koyama J., Wada Y., Tamura T. 1998. Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinone analogs. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy*, 42:700-702.
57. Eyong K.O., Folefoc G.N., Kuete V., Beng V.P., Krohn K., Hussain H., Nkengfack A.E., Saftel M., Salem R.S., Hoerauf A. 2006. Newbouldiaquinone A: a naphthoquinone-anthraquinone ether coupled pigment, as a potential antimicrobial and antimalarial agent from *Newbouldia laevis*. *Phytochemistry*, 67:605-609.

58. Kuete V., Eyong K.O., Beng V.P., Folefoc G.N., Hussain H., Krohn K., Nkengfack A.E. 2007. Antimicrobial activity of the methanolic extract and the chemical constituents isolated from *Newbouldia laevis*. *Pharmazie*, 62:552-556.
59. Knölker H.J., Sullivan N. 1994. Palladium-promoted synthesis of hydroxy-substituted 5-cyano-5H-benzo[b] carbazol-6,11-diones. *Tetrahedron*, 50:10893-10908.
60. Chen N., Carrière M.B., Laufer R.S., Dimitrienko G.I. 2008. A biogenetically-inspired synthesis of a ring-D model of kinamycin F: insights into the conformation of ring D. *Organic Letters*, 10:381-384.
61. Tran T., Saheba E., Arcerio A.V., Chavez V., Li Q., Martínez L.E., Primm T.P. 2004. Quinones as antimycobacterial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12:4809-4813.
62. Adeniyi B.A., Fong H.H.S., Pezzuto J.M., Luyengi L., Odelola H.A. 2000. Antibacterial activity of diospyrin, isodiospyrin and bisisodiospyrin from the root of *Diospyros piscatoria* (Gurke) (Ebenaceae). *Phytotherapy Research*, 14:112-117.
63. Horst W.P.T., Felix E.L. 1943. 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone. A potent organic fungicide. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 35:1255-1259.
64. Yang X., Summerhurst D.K., Koval S.F., Ficker C., Smith M.L., Bernards M.A. 2001. Isolation of an antimicrobial compounds from *Impatiens balsamina* L. using bioassayguided fractionation. *Phytotherapy Research*, 15:676-680.
65. De Paiva S.R., Figueiredo M.R., Aragão T.V., Coelho-Kaplan M.A. 2003. Antimicrobial activity in vitro of plumbagin isolated from *Plumbago* species. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 98:959-961.
66. Ryu Ch.-K., Shim J.-Y., Chae M.J., Choi I.H., Han J.- Y., Jung O.-J., Lee J.Y., Jeong S.H. 2005. Synthesis and antifungal activity of 2/3-arylthio- and 2,3-bis(arylthio)- 5-hydroxy-/5-methoxy-1,4-naphthoquinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40:438-444.
67. Tandon V.K., Chor R.B., Singh R.V., Raib S., Yadava D.B. 2004. Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14:1079-1083.
68. Tandon V.K., Yadav D.B., Singh R.V., Chaturvedic A.K., Shuklac P.K. 2005. Synthesis and biological evaluation of novel (L) α -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15:5324-5328.

69. Breger J., Fuchs B.B., Aperis G., Mor T., Ausubel F.M. 2007. Antifungal chemical compounds identified using a *C. elegans* pathogenicity assay. *PLoS Pathogens*, 3:168-178.
70. Guiraud P., Steiman R., Campos-Takaki G.-M., Seigle- Murandi F., Buochberg M.S. 1994. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and betalapachona. *Planta Medica*, 60:373-374.
71. Woo H.J., Park K.-Y., Rhu Ch.-H., Lee W.H., Choi B.T., Kim G.Y., Park Y.-M., Choi Y.-H. 2006. Lapachone, a quinone isolated from *Tabebuia avellanedae*, induces apoptosis in HepG2 hepatoma cell line through induction of bax and activation of caspase. *Journal of Medicinal Food*, 9(2):161-168.
72. Bipul R., Acharya B.R., Bhattacharyya B., Chakrabarti G. 2008. The natural naphthoquinone Plumbagin exhibits antiproliferative activity and disrupts the microtubule network through tubulin binding. *Biochemistry*, 47(30):7838-7845.
73. Kumar S., Malachowski W.P., DuHadaway J. B., LaLonde J.M., Carroll P.J., Jaller D., Metz R., Prendergast G.C., Muller A.J. 2008. Indoleamine 2,3 dioxygenase is the anticancer target for a novel series of potent naphthoquinonebased inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51:1706-1718.
74. Balassiano I.T., De Paulo S.A., Silva N.H., Cabral M.C., Carvalho M.C. 2005. Demonstration of the lapachol as a potential drug for reducing cancer metastasis. *Oncology Reports*, 13:329-333.
75. Khambay B.P.S., Batty D., Cahill M., Denholm I. 1999. Isolation, characterization, and biological activity of naphthoquinones from *Calceolaria andina* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47:770-775.
76. Yuk D.Y., Ryu Ch.K., Hong J.T., Chung K.H., Kang W.S., Kim Y., Yoo M.K., Lee Ch. H., Yun Y.P. 2000. Antithrombotic and antiplatelet activities of 2-chloro-3-[4-(ethylcarboxy)-phenyl]-amino-1,4-naphthoquinone (NQ12), a newly synthesized 1,4-naphthoquinone derivative. *Biochemical Pharmacology*, 60:1001-1008.
77. Jin Y.-R., Cho M.-R., Ryu Ch.-K., Chung J.-H., Yuk D.-Y., Hong J.-T., Lee K.-S., Lee J.-J., Lee M.-L., Lim Y., Yun Y.- P. 2005. Antiplatelet activity of J78 (2 chloro-3-[2'-bromo- 4'-fluoro-phenyl]-amino-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone), an antithrombotic agent, is mediated by thromboxane (TX) A2 receptor blockade with TXA2 synthase inhibition and suppression of cytosolic Ca²⁺ mobilization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312: 214-219.
78. Aguilar-Martínez M., Cuevas G., Jiménez-Estrada M., González I., Lotina-Hennsen B., Macías-Ruvalcaba N. 1999. An experimental and theoretical study of the substituent effects on the redox properties of 2-[(R-phenyl)

amine]-1,4 naphthalenediones in acetonitrile. *Journal of Organic Chemistry*, 64:3684-3694.

79. Bergeron F., Klarskov K., Hunting D.J., Wagner J.R. 2007. Near-UV photolysis of 2-methyl-1,4-naphthoquinone- DNA duplexes: characterization of reversible and stable interstrand cross-links between quinones and adenine moieties. *Chemical Research in Toxicology*, 20:745-756.
80. Bitter S., Gorohovsky O., Paz-Tal L., Becker J.Y. 2002. Synthesis, electrochemical and spectral properties of some n-quinonyl amino acids. *Amino Acids*, 22:71-93.
81. Wang Y. 2008. Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. *Chemical Research in Toxicology*, 21:276-281.
82. Fry M., Pudney M. 1992. Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-[trans-4-(4'-chlorophenyl) cyclohexyl]-3-hidroxy-1,4-naphthoquinone (566C80). *Biochemical pharmacology*, 43:1545-1553.
83. Harmon H.J., Struble V.G. 1983. Effects of 2-hydroxy- 3-undecyl-1,4-naphthoquinone on respiration of electron transport particules a mitochondria: topographical location of the rieske iron-sulfur protein and the quinine binding site. *Biochemistry*, 22:4394-4400.
84. Dhaon M.K., Lehrman S.R., Rich D.H., Engelke J.A., Suttie J.W. 1984. Derivatives of 2-methyl-1,4- naphthoquinone as substrates and inhibitors of the vitamin k dependent carboxilasa. *Journal of Medicinal Chemistry*, 27:1196-1201.
71. Li C.J., Zhang L.J., Dezube B.J., Crumpacker C.S., Pardee A.B. 1993. Three inhibitors of type-1-humanimmunodeficiency virus long terminal repeat-directed geneexpression and virus-replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90:1839-1842.
85. Brun M-P., Braud E., Angotti, D., Mondésert O., Quaranta M., Montes M., Miteva M., Gresh N., Ducommun B., Garbay C. 2005. Design, synthesis, and biological evaluation of novel naphthoquinone derivatives with CDC25 phosphatasa inhibitory activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13:4871-4879.
86. Li C.J., Zhang L.J., Dezube B.J., Crumpacker C.S., Pardee A.B. 1993. Three inhibitors of type-1-humanimmunodeficiency virus long terminal repeat-directed geneexpression and virus-replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90:1839-1842.
87. Erika Rodriguez C., Ricardo Gaitan I., Dario Mendez C., Jairo Martelo, Ronald Zambrano. 2007. Analogos de quinonas naturales con actividad antibacteriana, *Scientia Et Technica*, 13:281-283.
88. Organización mundial de la salud. Estrategias de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Geneva, 2001.

89. Byeoung-Soo park, Jun-ran Kim, Gary R. Takeoka, Young-Joon Ahn and Jeong-Han Kim, Selective Growthinhibiting effects of compounds identified in *Tabebuia impetiginosa* inner bark an human intestinal bacteria. *Agricultural and Food Chemistry*. 53, 1152-1157, 2005.
90. Nagata K, Hirai KI, Koyama I, Wada Y, Tamura T. Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinones analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 700-2, 1998.
91. Malamidou, E., Spyroudis, S. & Tsanakopoulou, M. Studies on the reactivity of arylidonium ylides of 2-hydroxy-1,4- naphthoquinone: reactions with amines. *J. Org. Chem.* 68(14), 5627-5631 (2003).
92. Jiang, M. & Chuang, Ch. Manganese (III) acetate initiated oxidative free radical reactions between 2-amino-1,4-naphthoquinones and b-dicarbonyl compounds. *J. Org. Chem.* 65, 5409-5412 (2000).
93. Wu, Y., Chuang, Ch. & Lin, P. Oxidative free radical reactions between 2-amino-1,4-naphthoquinones and carbonyl compounds. *Tetrahedron* 57, 5543-5549 (2001).
94. Pérez, E. & Díaz, R. Synthesis and pharmacophore modeling of naphthoquinone derivatives with cytotoxic activity in human promyelocytic leukemia HL-60 cell line. *J. Med. Chem.* 50, 696-706 (2007).
95. Wang, Y. Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 276-281 (2008).
96. Jiménez-Alonso, S. *et al.* Electronic and cytotoxic properties of 2- amino-naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones. *J. Org. Chem.* 76(6), 1634-1643 (2011).
97. Leyva, E., López, Ll. I., Loredó-Carrillo, S.E., Rodríguez-Kessler, M. & Montes-Rojas, A. Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4- naphthoquinones. *J. Fluorine Chem.* 132(2), 94-101 (2011).
98. Anastas, P.T. & Warner, J.C. *Green Chemistry, theory and practice*(Oxford University Press, New York, 1998). 152 págs.
99. Kharisov, I.B. & Ortiz, U. Uso del ultrasonido en procesos químicos. *Ingenierías* 2, 13-21 (1999).
100. Li, J.-T., Zhang, X.-H. & Lin, Z.-P. An improved synthesis of 1,3,5- triaryl-2-pyrazolines in acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation. *Beilstein J. Org. Chem.* 3(13) (2007).
101. Becerra, G., Plascencia, A., Luévanos, A., Domínguez, M. & Hernández, I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enf. Inf. Microbiol.* 29(2), 70-76 (2009).

102. Javier-Zepeda, C.A. Resistencia de las bacterias a los antibióticos, *Revista Médica Hondureña* 66(2), 88-92 (1998).
103. Rodríguez, E., Gaitán, R., Méndez, D., Martelo, J. & Zambrano, R. Análogos de quinonas naturales con actividad antibacteriana. *Scientia et Technica* 33, 281-283 (2007).
104. Salmon-Chemin, L. *et al.* 2- and 3-Substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase. *J. Med. Chem.* 44(4), 548-565 (2001).
105. J. M. Pérez, L. Vidal, M. T. Grande, J. C. Menéndez, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 50, 7923, 1994.
106. J. M. Patent Appl. 9,2 12,000-5, 5-junio-1992. Patent Appl. 9,2 12 000-5, 5-junio-1992.
107. K. T. Potts, D. Bhatlacharjee, E. B. Walsh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 114, 1984.
108. K. T. Potts, D. Bhatlacharjee, E. B. Walsh, *J. Org. Chem.*, 51, 2011, 1986.
109. K. T. Potts, D. Bhatlacharjee, E. B. Walsh, *J. Org. Chem.*, 52, 2285, 1987.
110. J. M. Pérez, J. C. Menéndez, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 51, 6573, 1995.
111. M. Blanco, C. Avendano, N. Cabezas, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 1387, 1993.
112. M. A. Alonso, M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 2315, 1993.
113. M. Andrade, L. López, A. Saenz. Revista especializada en Ciencias Químicas-Biológicas, 14(2):75-82, 2011.
114. a) B. Ocaña, M. Espada -, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 50, 9505, 1994-1995.
115. T. Bracher, *Lk'big's Ana. Chern.*, 87, 1989.
116. V. Guay, P. Brassard, *J Heterocyclic Chem.*, 24, 1649, 1987.
117. E. J. Corey, D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2045, 1980.
118. P. J. Wepplo, American Cyanamid Co. US. 4,460, 776, Jul-17, 1984.
119. A. O. Wilson, E. Wilson, E. Moore, M. B. Moore. *Chem. Soc.*, 70, 3203, 1948.
120. E. Pretsch, P. Bühlmann and C. Affolter, *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000.