



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE HALOQUINONAS FRENTE  
AZIDAS AROMÁTICAS.**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

QFB. MARLENE ALEJANDRA VELAZCO MEDEL

ASESOR:

MC. BLAS FLORES PÉREZ

DPTO. DE QUIMICA ORGANICA, FACULTAD DE QUIMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. JUNIO 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE HALOQUINONAS FRENTE  
AZIDAS AROMÁTICAS.**

**T E S I S**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**QFB. MARLENE ALEJANDRA VELAZCO MEDEL**



**Ciudad de México, 2017**

**Este trabajo se llevó a cabo en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, UNAM.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Principalmente quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por otorgarme la beca para efectuar mis estudios de maestría (N° de becario: 583700).

Al laboratorio 201 y sus líderes M. en C. Blas Flores y M. en C. Margarita Romero que fungieron como asesores de este trabajo y quienes me apoyaron en los aspectos personales y académicos durante mi estancia. Y a los técnicos de la USAI, y al Dr. Marcos Flores Álamo.

A mis revisores (Dr. Armando Ariza, Dr. Alejandro Cordero, Dr. Héctor García Ortega, Dr. Marcos Hernández y M. en C. José Manuel Méndez Stivalet) por los consejos durante el proceso de examen.

A mis amigos el David Ortegón, Mauricio Maldonado y Óscar González por revisar mi tesis y siempre aconsejarme y ayudarme en el proceso de la maestría.

A mis demás compañeros y amigos del 201: Alejandro Enríquez, Andrés León, Elba Flores, Geraldine Castro, Luis Loaeza, Magda Vázquez, Nancy Aguilar, Pamela Cruz y Marcos Ramírez.

A mi gran amigo Carlos Jiménez por su compañía y apoyo durante todos estos años y por ser tan buen amigo siempre.

A mi amigo Ulises Carillo por su apoyo.

A Carlos Lugo, por todo.

A Mauro Velasco, Eli y Carlos Ponce.

A la Dra. Martha Escárcega y al Dr. Braulio Rodríguez por sus consejos y apoyo.

A mi familia y demás amigos.

A todos... ¡Gracias!

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	6
2. ANTECEDENTES .....	7
2.1 Reactividad de quinonas y haloquinonas .....	7
2.2 Reactividad de azidas .....	11
2.3 Quinonas y haloquinonas en reacciones de cicloadición .....	14
2.3.1 Cicloadición 1,3-dipolar: Reacción de Huisgen .....	19
2.3.2 Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre(I).....	21
3. OBJETIVOS .....	24
4. MÉTODOS GENERALES.....	25
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	27
5. 1 Productos de reacción .....	27
5.1.1 Análisis espectroscópico .....	32
5.1.2 Condiciones de reacción .....	40
6. CONCLUSIONES .....	41
7. PERSPECTIVAS.....	41
8. DETALLES EXPERIMENTALES.....	42
8.1 Procedimiento general para la síntesis de las haloquinonas.....	43
8.2 Procedimiento general para la síntesis de las azidas aromáticas .....	44
8.3 Procedimiento general para la síntesis de los derivados de la 2-(fenilamino)- haloquinona .....	44
9. REFERENCIAS .....	48
10. ANEXOS .....	51
10.1 Espectros de RMN de los compuestos derivados de la 2-(fenilamino)- haloquinona .....	51
10.2 Espectros de IR de los compuestos dervidados de la 2-(fenilamino)- haloquinona .....	63
10.3 Espectros de EM de los compuestos derivados de la 2-(fenilamino)- haloquinona .....	67

# 1. RESUMEN

Los compuestos derivados de las quinonas son importantes en la vida cotidiana por sus diferentes propiedades, en el área farmacéutica, alimentaria y como bloques de construcción en síntesis química, dado que poseen propiedades que las hacen bastantes reactivas.

Las quinonas han sido utilizadas como una fuente deficiente de electrones en reacciones de cicloadición, donde el enlace doble entre los carbonilos tiene el papel de dienófilo o aceptor de electrones.<sup>1,2</sup>

Las haloquinonas poseen el mismo esqueleto de la quinona, con un halógeno en cualquier posición. De acuerdo al reporte de Flores-Pérez y cols. (2016)<sup>3</sup> la presencia de un halógeno en la estructura de la quinona dicta regioselectividad en las reacciones de cicloadición, formándose únicamente un producto.

Con base en lo anterior, en este trabajo se estudió el efecto que tiene la presencia de halógenos en los dienófilos desactivados frente a diversos iones dipolares capaces de llevar a cabo reacciones de cicloadición, como en la reacción de Huisgen<sup>4</sup> con el uso de azidas o con óxidos de nitrilo frente a sistemas deficientes en electrones, para observar si la presencia del halógeno en el dienófilo influyen en la regioselectividad a la reacción. Se han descrito métodos que utilizan catalizadores de cobre(I) o de rutenio(IV).<sup>5</sup>

En este trabajo se probó la reactividad de la 2-bromo-6-metoxi-quinona frente a azidas aromáticas para observar si la cicloadición 1,3-dipolar también generaba selectividad, sin embargo, se obtuvo una reactividad inesperada y se lograron aislar cinco productos derivados de la fenilamina. Con el objetivo de comprobar lo anterior, se llevaron a cabo las reacciones de cicloadición [3 + 2] de haloquinonas frente azidas aromáticas, haciendo uso de cobre(I), en una reacción de tipo Huisgen,<sup>6</sup> para comprobar el efecto del halógeno en la reacción. A continuación, se presentan los resultados de la reactividad de estos sistemas.

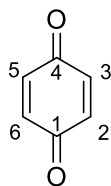
## 2. ANTECEDENTES

Las quinonas son productos naturales importantes, encontrándose como núcleo principal en algunas estructuras biológicas como la vitamina K y la coenzima Q<sub>10</sub>. Algunas de ellas forman parte de moléculas complejas o aromáticas, alifáticas y en ocasiones diméricas. Dependiendo de la estructura, se clasifican en benzoquinonas, antraquinonas, quinonas extendidas y naftoquinonas. Algunos derivados quinoides poseen propiedades biológicas, de las más destacadas la anticancerígena<sup>7</sup> y la antioxidante, las cuales están estrechamente relacionadas con la capacidad óxido-reducción y sus características fisicoquímicas.<sup>8,9</sup> Son importantes también por su reactividad química<sup>10</sup> y por su facilidad para asistir reacciones de óxido-reducción,<sup>11</sup> como en el caso del DDQ o el cloranil.<sup>11,12</sup>

Ciertos derivados de naftoquinonas son utilizados como colorantes vegetales en la industria alimentaria, algunos son extraídos de fuentes naturales como animales acuáticos (erizos o estrellas de mar) o plantas superiores,<sup>8,12,13</sup> aquí surge el interés de buscar métodos de síntesis económicos y rápidos de derivados quinoides, haciendo uso de su potencial reactividad química, para posteriormente determinar sus propiedades.

### 2.1 Reactividad de quinonas y haloquinonas

Las benzoquinonas, las quinonas y las haloquinonas han sido utilizadas en estudios de reactividad química y actividad biológica.<sup>14</sup> La quinona es un compuesto químico cíclico, formado por seis carbonos, presenta dos grupos carbonilo y dos enlaces dobles. Las haloquinonas poseen un halógeno en cualquiera de los carbonos 2, 3, 5 o 6 del esqueleto de la quinona que se encuentra representada en la figura 1.



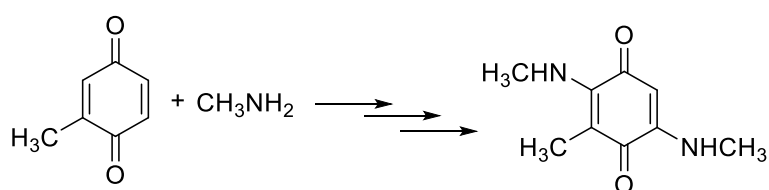
**Figura 1.** *p*-Benzoquinona



La reactividad de estos compuestos se basa en que sus enlaces dobles son deficientes en electrones por el efecto de los carbonilos, el enlace doble es una insaturación  $\alpha,\beta$  a éstos, por lo que es un aceptor de electrones, por lo que las quinonas son estructuras idóneas para el estudio de reacciones de cicloadición.<sup>1,3</sup> La presencia de grupos donadores o atractores de electrones altera sus propiedades.<sup>15</sup> Además de estas reacciones, las quinonas participan en reacciones que involucran radicales libres.<sup>16</sup> La presencia de un halógeno en la quinona favorece las reacciones de sustitución sobre este enlace doble carbono-carbono.

Por lo general, las reacciones de adición sobre quinonas conducen a una mezcla de productos monosustituídos y disustituídos debido a que se llevan vía una adición conjugada, y la ausencia o presencia de distintos grupos funcionales dictan la selectividad del ataque nucleofílico, y luego por algún agente oxidante se forma la quinona oxidada.<sup>17-19</sup>

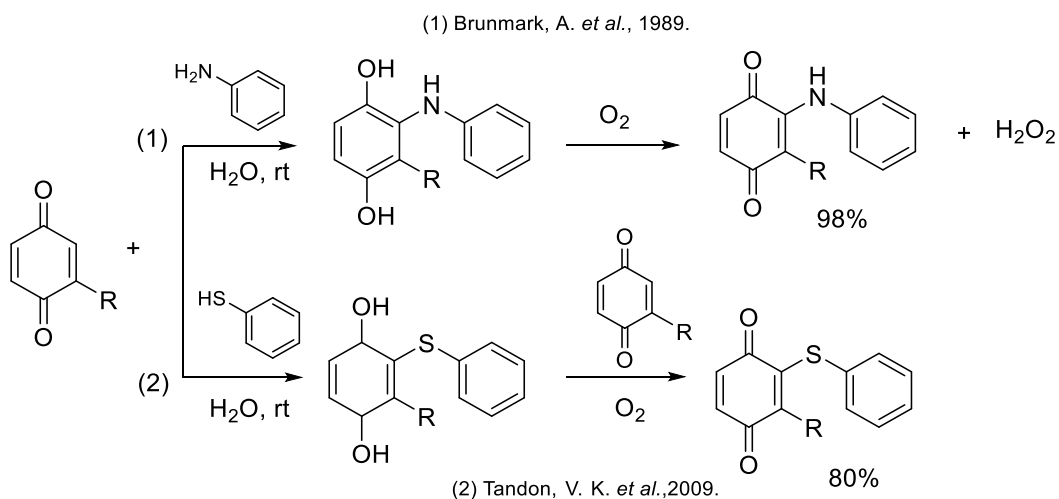
Con respecto a la reacción con aminas se tiene el ejemplo de la adición de metilamina a la 2-metil-1,4-benzoquinona en relación 6:1, únicamente se obtiene el compuesto disustituído, donde primero se lleva a cabo la reacción de adición obteniéndose la hidroquinona correspondiente y posteriormente mediante una reacción de oxidación con  $O_2$  se llega a la quinona oxidada (**Esquema 1**).<sup>20</sup>



**Esquema 1.** Reacción entre la 2-metil-1,4-benzoquinona y metilamina.

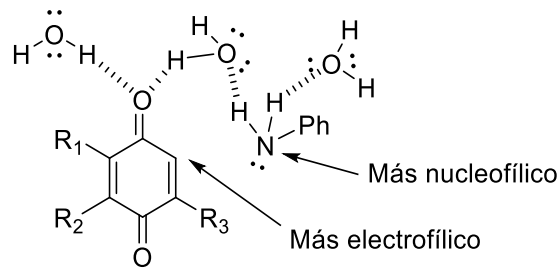
La oxidación de hidroquinonas con oxígeno se ve favorecida cuando ésta está sustituida con grupos donadores como hidroxilos o aminas, y en medios con pH básicos. Incluso reportes afirman que al exponerse la reacción al ambiente se oxida por la presencia del oxígeno. El mecanismo descrito para esta reacción va vía radicales libres, formando un intermediario radical-anión en la

hidroquinona y peróxido de hidrógeno como subproducto.<sup>21-23</sup> Tandon *et al.* (2009) proponen que la oxidación de la hidroquinona sustituida se ve favorecida por la misma quinona y sus potenciales de oxidación y también por la presencia de oxígeno en la reacción<sup>24</sup> (**Esquema 2**).



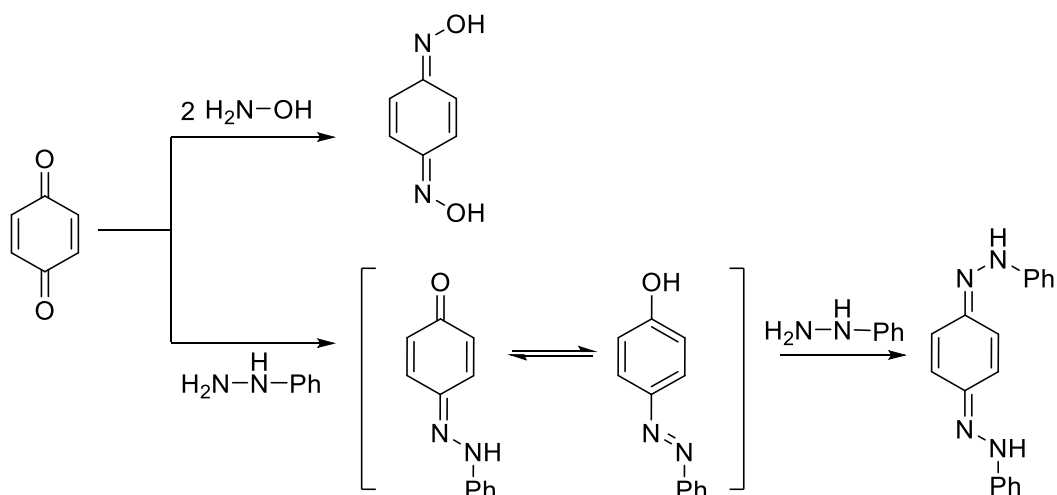
**Esquema 2.** Reactividad de quinonas con nucleófilos y oxidación con  $O_2$ .<sup>9,24</sup>

Un reporte sobre la reacción entre aminas y quinonas en medio acuoso a temperatura ambiente describe la facilidad de reacción entre este tipo de compuestos, obteniéndose la quinona monoaminada con excelentes rendimientos. De igual manera se propone la formación de la hidroquinona y posterior oxidación con oxígeno de la atmósfera, donde el agua funciona como catalizador de la reacción, la formación de enlaces de hidrógeno entre el agua y el grupo carbonilo hacen más electrofílico el  $\alpha$ -carbono y, a su vez, los enlaces de hidrógeno formados con los hidrógenos de la amina y el agua hacen al grupo amino más nucleofílico.<sup>24-26</sup>



**Figura 2.** Efecto del agua en la reacción entre una amina aromática y la quinona.<sup>25</sup>

Con respecto al resto de la química de la quinona, el grupo carbonilo también juega un rol importante en la reactividad de éstas. Se pueden hacer reacciones de condensación con hidroxilamina y obtener oximas, sin embargo, con hidrazina y fenilhidrazina la reacción no procede y se obtiene un producto en equilibrio entre la quinona e hidroquinona (**Esquema 3**).



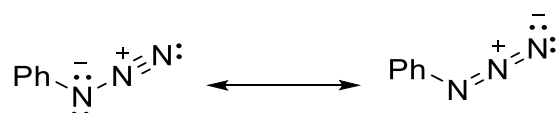
**Esquema 3.** Reacción entre quinona y fenilhidrazina e hidroxilamina.

Otra de las grandes propiedades de las quinonas es su reactividad en cicloadiciones, por ser un dienófilo aceptor de electrones ideal, gracias al efecto atractor de los grupos carbonilos.

## 2.2 Reactividad de azidas

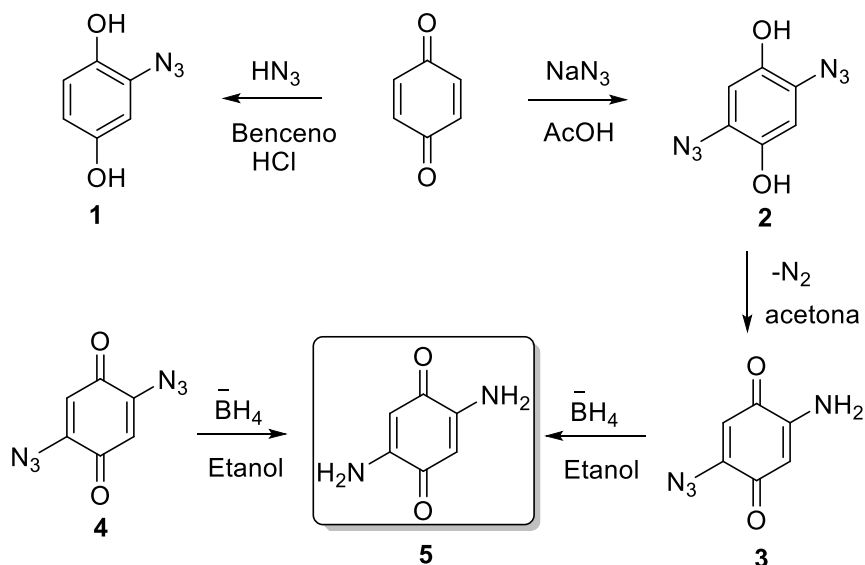
Las azidas orgánicas son compuestos que contienen tres nitrógenos contiguos enlazados de tal manera que forman un sistema estable (**Figura 3**). Fueron sintetizadas por primera vez hace más de 100 años.

Se han propuesto las estructuras del híbrido de resonancia de las fenilazidas con el objeto de determinar el porqué de la diferencia en la magnitud del momento dipolar de la fenilazida, 1.55 D, en comparación con el valor de 0.33 D para la *p*-clorofenilazida, lo que indica que el grupo azida atrae los electrones del anillo de benceno. De acuerdo a la estructura de rayos X de la fenilazida, se encontraron distancias de enlace que demuestran que existe un enlace triple y uno sencillo entre los tres nitrógenos.<sup>4</sup>



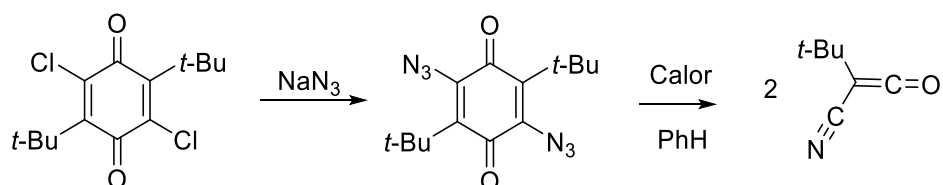
**Figura 3.** Estructura del dipolo del grupo azida

Se ha estudiado la reactividad de la azida de hidrógeno y de sodio frente a la benzoquinona en distintas condiciones,<sup>27</sup> Fieser y Hartwell (1935)<sup>28</sup> encontraron que al utilizar azida de hidrógeno y de sodio se obtenía como producto la hidroquinona correspondiente monosustituida con el grupo azida (1). Sin embargo, Moore *et. al.* (1969) al reestudiar la reacción, encontraron que el producto formado era la diazidahidroquinona (2) con rendimientos del 33%. El compuesto 2 puede perder nitrógeno fácilmente, obteniéndose la quinona monoaminada, y posteriormente por reducción con borohidruro se llegó al diaminado (**Esquema 4**).



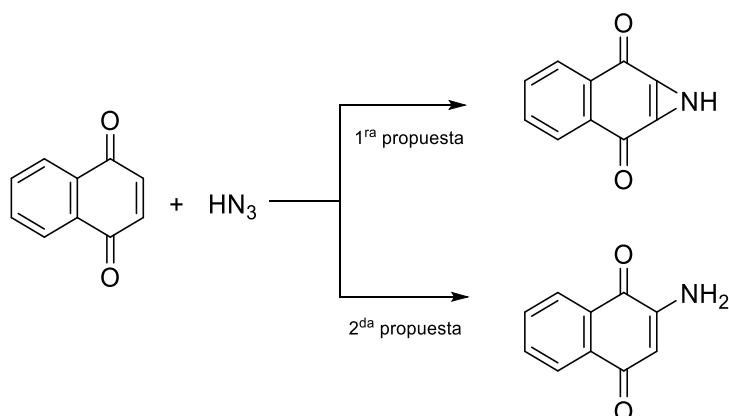
**Esquema 4.** Reactividad de la quinona frente ácido hidrazoico y azida de sodio.<sup>27</sup>

Con respecto a reacciones entre azidas y haloquinonas, se ha observado la sustitución del halógeno, al igual que cuando reacciona con aminas, y posterior fragmentación de la quinona por calor<sup>29</sup> (**Esquema 5**):



**Esquema 5.** Reacción de sustitución entre el grupo azida y una haloquinona.

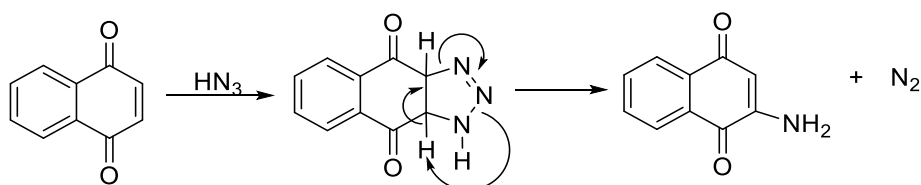
En el caso de las naftoquinonas sucede algo similar; hacia 1924 se reportó que se obtenía una *1H*-azirina, sin embargo, años después Fieser y Hartwell (1935) demostraron que el producto que se generaba era una amina (**Esquema 6**).<sup>28</sup> Después se realizaron los estudios para proponer un mecanismo de reacción razonable y la formación del producto.<sup>10</sup>



**Esquema 6.** Reacción entre la naftoquinona y el ácido hidrazoico.

El mecanismo de reacción propuesto sugiere que se lleva a cabo una cicloadición y posteriormente una reacción óxido-reducción intramolecular con la liberación de nitrógeno y la formación de aminoquinonas. La diferencia en el potencial de oxidación de la benzoquinona y la naftoquinona puede explicar la diferencia de productos, ya que en la benzoquinona se adiciona el grupo azida y en la naftoquinona se libera nitrógeno para formar el grupo amino.

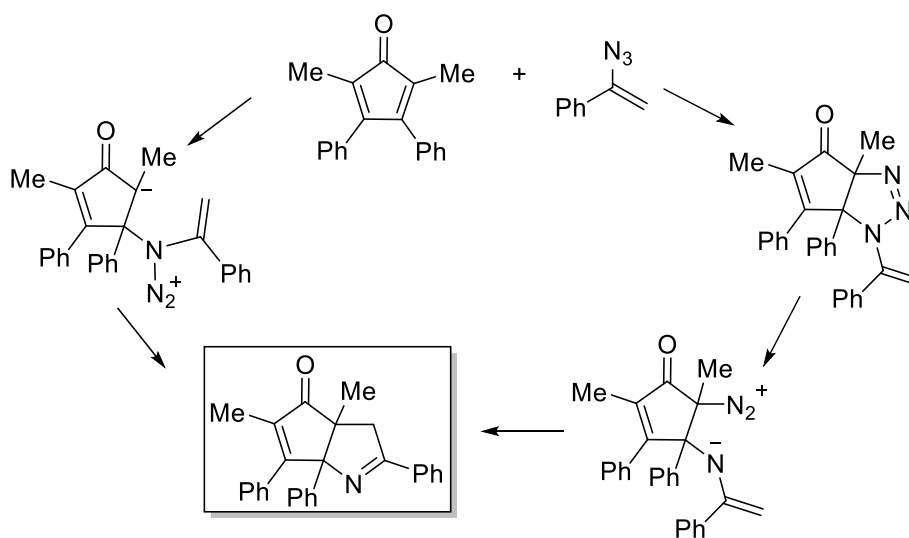
Otro mecanismo para la misma reacción propuesto por Dean *et. al.* (1962)<sup>30</sup> sugiere la formación de un intermediario triazol seguido por la pérdida de nitrógeno (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Propuesta de mecanismo de reacción entre la naftoquinona y el ácido hidrazoico.<sup>30</sup>

De acuerdo a los datos reportados por Huisgen,<sup>4</sup> las azidas llevan a cabo la reacción de cicloadición de manera más eficiente con enlaces triples que con enlaces dobles, sin embargo existen reportes donde se llevan a cabo cicloadiciones con olefinas.<sup>31</sup>

Una reacción similar entre un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado y una azida vinílica da como producto un compuesto con un solo nitrógeno, y en el cual se pierde nitrógeno molecular. El estudio propone dos mecanismos de reacción para la formación del producto: uno en el cual se forma un anillo de triazolina y después de su fragmentación se genera un grupo diazo que se elimina como nitrógeno molecular. El otro mecanismo sugiere la adición directa de la azida a la posición  $\beta$  de la insaturación, seguido del ataque del carbanión generado al enlace doble, eliminándose nitrógeno molecular (**Esquema 8**).

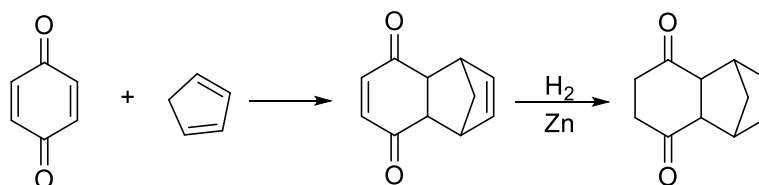


**Esquema 8.** Propuesta de mecanismos de reacción para la reacción de vinilazidas y un enlace doble.

### 2.3 Quinonas y haloquinonas en reacciones de cicloadición

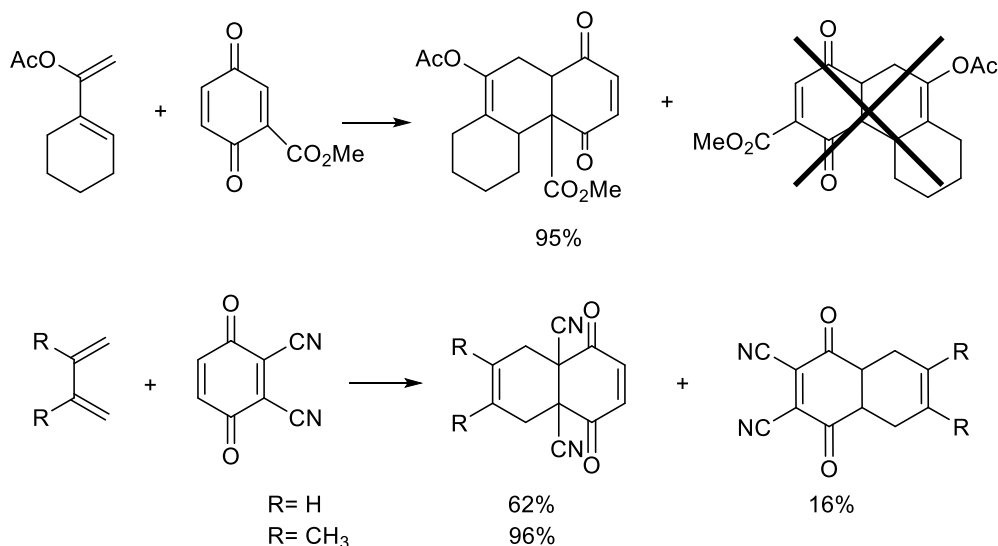
La estructura de la quinona ha sido utilizada como dienófilo para estudiar distintas reacciones de cicloadición. Hacia el año de 1928 los científicos alemanes Otto Diels y Kurt Alder describieron la reacción entre el ciclopentadieno y el doble enlace de la quinona, demostrando la formación de un aducto (**Esquema 9**). Para comprobar la formación del triciclo, procedieron a la hidrogenación del compuesto, obteniendo el compuesto saturado. De la misma manera, se realizó la reacción con la quinona y dos equivalentes de ciclopentadieno y se observó la formación de un compuesto tricíclico, que igualmente se hidrogenó para comprobar su formación. La cinética de la

reacción fue estudiada por Wasserman y colaboradores, concluyendo que la reacción estaba favorecida y no requería suministros grandes de energía.<sup>32</sup>



**Esquema 9.** Reacción de formación del triciclo e hidrogenación del aducto.

También se estudió el efecto de los sustituyentes en las quinonas para las reacciones de cicloadición, se probaron grupos electroattractores y electrodonadores.<sup>33</sup> Se encontró que la adición del dieno se prefería en el enlace doble más deficiente de electrones y que con grupos donadores como metoxilos, hidroxilos o halógenos, el dienófilo era menos reactivo por efectos de conjugación e hiperconjugación (**Esquema 10**).<sup>34</sup> En la ecuación (1) la reacción genera principalmente un único producto con rendimientos del 95%, haciéndose la reacción del lado donde

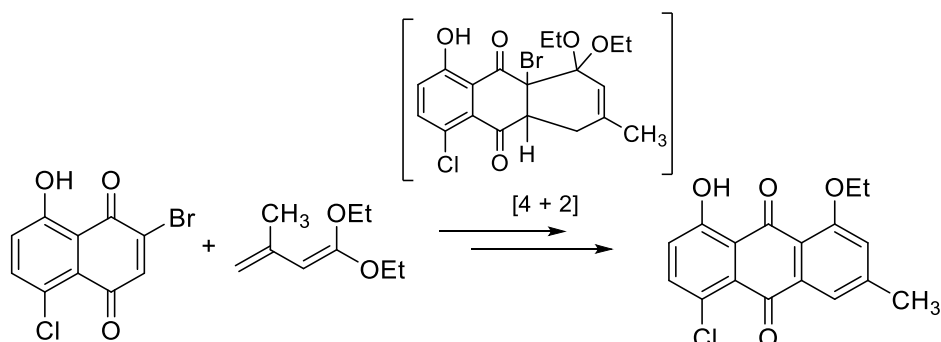


**Esquema 10.** Reacción de Diels-Alder con quinonas favoreciendo la cicloadición en el enlace doble con sustituyentes electroattractores.<sup>34</sup>

Con respecto a las reacciones cicloadición con haloquinonas, Brassard y colaboradores (1974) reportaron la reacción entre bromo naftoquinona y

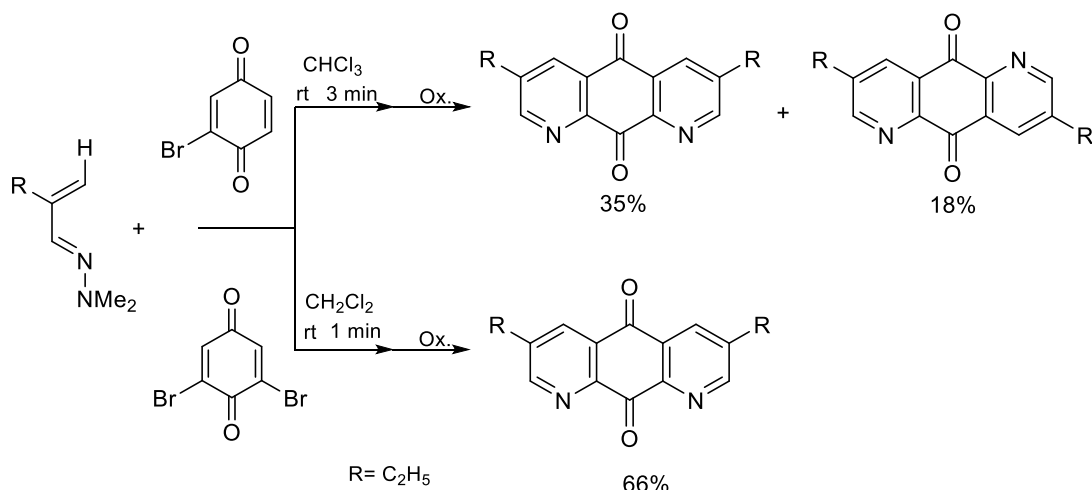


acetales de vinilcetenas, observando regioselectividad en los productos obtenidos, ya que se logró aislar el aducto de Diels-Alder, demostrándose que la selectividad estaba dictada por la presencia del halógeno (**Esquema 11**).<sup>35</sup> Éste, al eliminarse, genera un sistema aromático, produciendo antraquinonas.



**Esquema 11.** Reacción de cicloadición entre una halo naftoquinona y un acetal de vinilcetena, generando un único producto.<sup>35</sup>

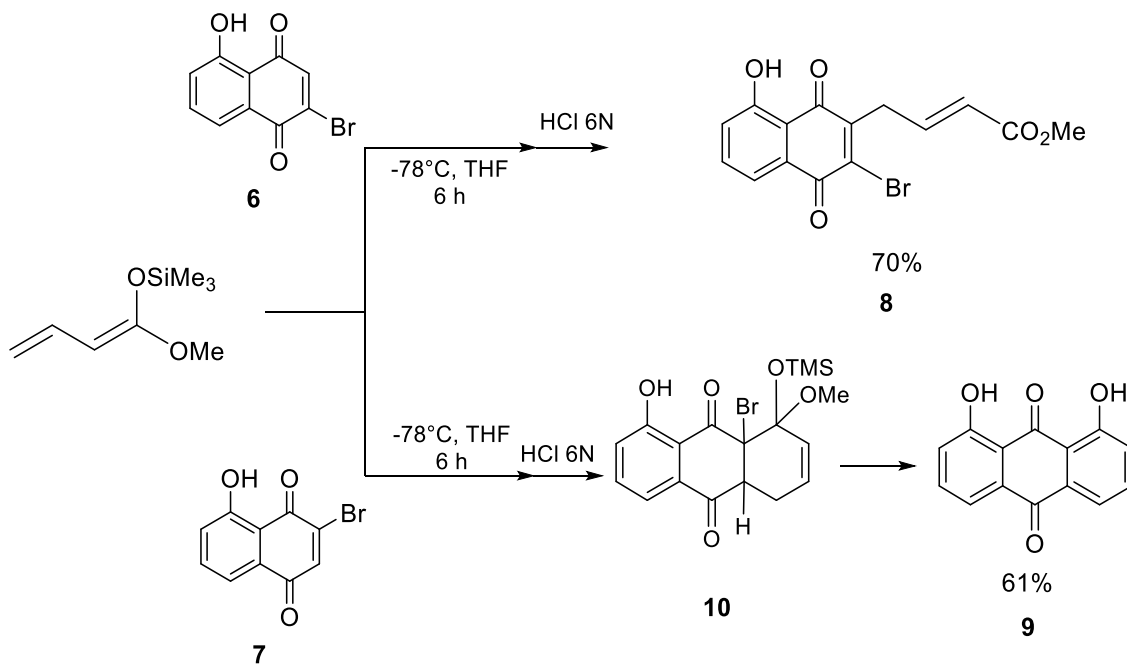
En un estudio sobre la reacción de heteroDiels-Alder con haloquinonas se pudo observar que la presencia del halógeno dirige la regioselectividad en la reacción generando un único producto. En la reacción con la bromoquinona se observó selectividad en la adición sobre el enlace doble con el halógeno, mientras que la segunda reacción de cicloadición sobre la quinolindiona formada condujo a una mezcla de isómeros, para comprobar la selectividad de la reacción se probó la reacción con la quinona dihalogenada, observándose la formación de un producto mayoritario con selectividad, dictada por el halógeno.<sup>36</sup> El esquema de reacción se muestra a continuación (**Esquema 12**):



**Esquema 12.** Reacción heteroDiels-Alder con haloquinonas.<sup>36</sup>

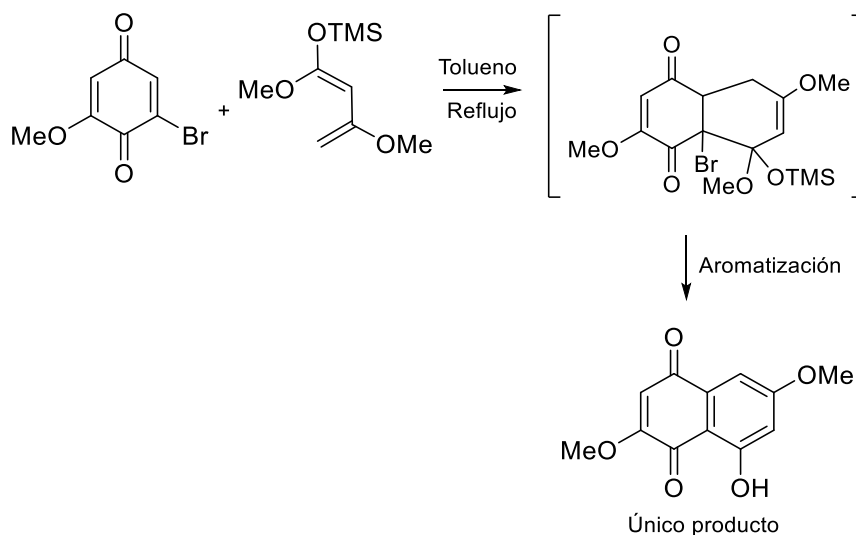
Sin embargo, otro estudio sobre la reacción de un acetal de vinilcetena, de tipo dieno de Brassard con una haloquinona, condujo a un producto no proveniente de una cicloadición, sino de una reacción de sustitución a través de intermediarios iónicos, comprobándose el efecto del halógeno también en la regioselectividad de la reacción. En esta investigación se propuso que la reacción puede darse vía zwitteriones.<sup>37</sup>

La obtención del producto 8 indicó que el bromo ejercería un potente efecto de dirección para el ataque nucleofílico dirigiendo el dieno al carbono no sustituido de la quinona, pese al efecto inductivo del hidroxilo. Sin embargo, la reacción entre el dieno y 7 llevó al producto de Diels-Alder (9), sugiriéndose que el aducto Diels-Alder fue el compuesto 10 (**Esquema 13**).



**Esquema 13.** Reacción de cicloadición entre un dieno tipo Brassard y halo-naftoquinonas.<sup>37</sup>

El halógeno en las quinonas ha demostrado generar regioselectividad en las cicloadiciones. Una publicación reciente<sup>3</sup> de nuestro grupo de investigación sobre la reacción de Diels-Alder con un dieno de Brassard, demostró que la reacción no es concertada sino por etapas, formándose intermediarios zwitteriónicos, pero que de igual manera la presencia del halógeno dicta la formación de un único regioisómero y por la característica de grupo saliente del halógeno, se puede generar aromaticidad en los sistemas (**Esquema 14**).



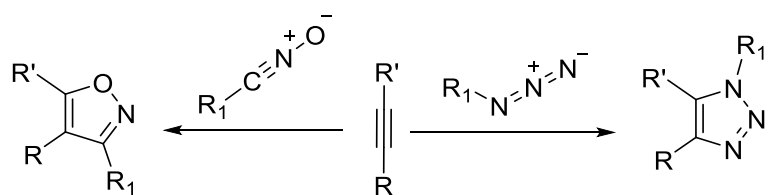
**Esquema 14.** Reacción de la haloquinona y el dieno de Brassard generando un producto único.

Observándose que las reacciones en la haloquinona proceden de manera iónica y que la selectividad la dicta la presencia del halógeno.

### 2.3.1 Cicloadición 1,3-dipolar: Reacción de Huisgen

Otro tipo de cicloadiciones son las que involucran iones dipolares, con estabilización interna del octeto por cargas, como el óxido de nitrilo o el grupo azida y un dipolarófilo, que puede ser un enlace doble o un enlace triple. Éstas se encuentran dentro del grupo de cicloadiciones [3 + 2] que se llevan a cabo por medio de un mecanismo concertado.<sup>4</sup> Con esta reacción es probable obtener dos regioisómeros, ya que no existe selectividad en la cicloadición. Sin embargo, se puede controlar de cierta manera mediante el uso de acetilenos altamente deficientes en electrones, que favorecen la formación del isómero 1,4; mientras que el uso de azidas deficientes en electrones favorecen la formación del isómero 1,5.

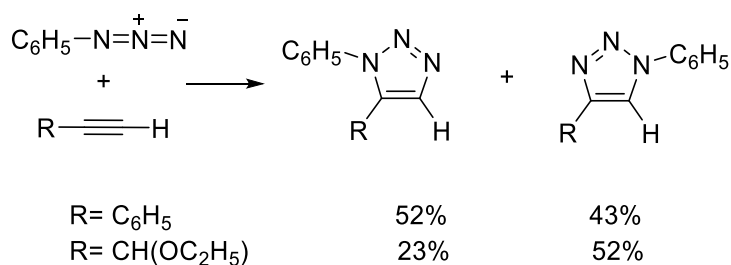
A la fecha la propuesta más utilizada para este tipo de reacciones es que se da por traslape de orbitales y, en algunos casos, formando enlaces carbono-heteroátomo, creando ciclos de cinco miembros, como los triazoles, triazolinas o isoxazoles (**Esquema 15**).<sup>38</sup>



**Esquema 15.** Reacción general de la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y óxidos de nitrilo con alquinos.

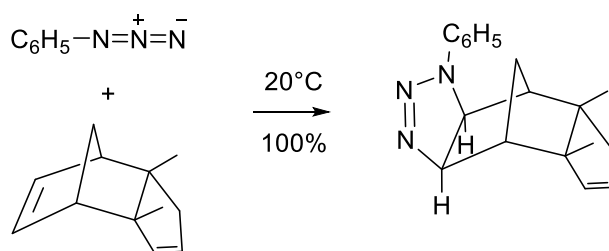
Estos dipolos pueden reaccionar con enlaces dobles o triples. En el caso de las azidas, se ha encontrado otro comportamiento cuando reacciona con enlaces dobles.<sup>4</sup>

Para obtener triazoles, las alquilazidas y el ácido hidrazoico son una buena opción al reaccionar con acetileno y sus derivados. Al usar alquinos terminales se ha observado que el producto que se obtiene está basado en el mínimo de repulsiones estéricas y electrónicas (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Cicloadición 1,3-dipolar con azidas aromáticas y la regioselectividad.<sup>4</sup>

De acuerdo a los estudios de Huisgen, las azidas también pueden reaccionar con olefinas para generar triazolinas, aunque, las condiciones de reacción cambian con respecto a las reacciones de formación de triazoles (**Esquema 17**). Para las triazolinas se utilizan temperaturas bajas y tiempos de reacción largos.



**Esquema 17.** Reacción de cicloadición entre una olefina y una azida aromática para obtener triazolininas.<sup>4</sup>

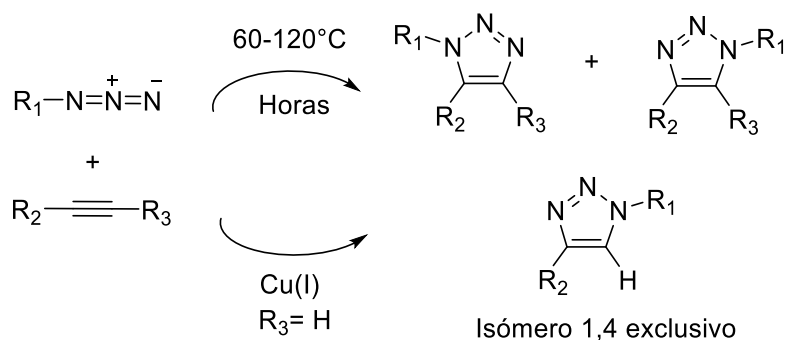
Este tipo de compuestos son térmicamente estables, la pérdida de nitrógeno se da, por lo general, a temperaturas superiores a los  $150^\circ\text{C}$ . La reacción puede generar una mezcla de productos, encontrándose aziridinas, iminas y anilinas entre ellos. El intermediario zwitteriónico carbonio generado en este proceso es estabilizado por el cierre del anillo o por migración de hidruro.

El tratamiento con ácido de estos compuestos puede generar la pérdida de nitrógeno incluso a temperatura ambiente. Cualquier ataque del par de electrones del nitrógeno trigonal favorece la descomposición y pérdida de nitrógeno.

Un enlace doble en un sistema conjugado, como un fenilo o un éster, incrementa la reactividad frente a grupos azida. En el caso de la reacción entre el estireno y la fenilazida se obtiene un solo producto que después se transforma térmicamente a la imina correspondiente.

### 2.3.2 Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre(I)

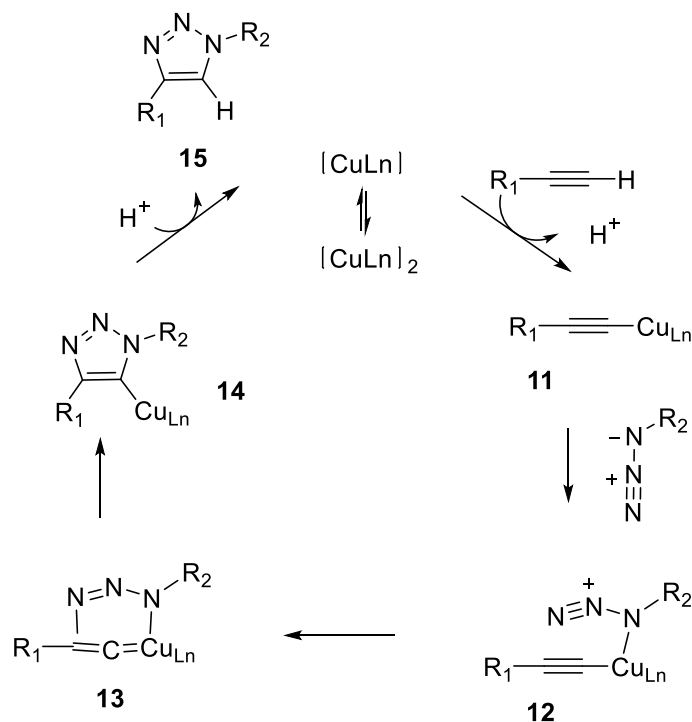
El uso de cobre(I) para catalizar la reacción de Huisgen fue introducido por Medal en 2002,<sup>39</sup> obteniéndose principalmente el isómero 1,4. En el mismo año Sharpless *et. al.*<sup>6</sup> estudiaron la misma reacción en agua simulando condiciones biológicas y ambientales, utilizando sulfato de cobre(II) y ascorbato de sodio para obtener cobre(I), incluyéndola en el tipo de reacciones click, concepto creado por Sharpless (**Esquema 18**).



**Esquema 18.** Comparación de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos en condiciones térmicas y catalizada por Cu(I).<sup>40</sup>

Aunque se ha propuesto un mecanismo concertado para la reacción térmica entre alquinos y azidas,<sup>4</sup> los estudios computacionales mediante la teoría de funcionales de la densidad (DFT), para la reacción catalizada por Cu(I), demuestran que esa reacción se da por un mecanismo por etapas.<sup>41</sup>

El ciclo catalítico (**Esquema 19**) comienza con la inserción del Cu(I) en el alquino terminal, para formar el acetiluro de cobre (11). Después el desplazamiento del ligando por parte de la azida genera un complejo acetiluro de cobre-azida (12). La complejación de la azida promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno,  $\gamma$  al cobre, al carbono sp del alquino,  $\beta$  al cobre, generando así el metalociclo (13). De esta forma, la azida queda posicionada favorablemente para la contracción *trans*-anular, generando el metalociclo triazol-cobre (14), el cual es liberado por un proceso de protodesmetalación, como producto (15) y regenerando el catalizador para iniciar un nuevo ciclo. Los estudios mecanísticos computacionales también sugieren que los intermedios 13 ó 14 pueden tener una vida media significativa, aún en disolución acuosa.



**Esquema 19.** Ciclo catalítico propuesto para la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos con  $Cu(I)^{41}$ .

La versión catalizada de la cicloadición 1,3-dipolar ofrece un incremento en la rapidez de reacción en un orden de  $10^7$  veces, lo que facilita la obtención de los anillos de cinco miembros. Además, puede ser una reacción concertada o por pasos, y por los estudios realizados por Sharpless,<sup>41</sup> se puede llevar a cabo en medio acuoso y sin tanto requerimiento de gasto energético.

Se ha encontrado que con catalizadores como rutenio la reacción se lleva a cabo entre azidas y alquinos internos.<sup>42,43</sup>

Observándose que las reacciones en la haloquinona proceden de manera iónica y la selectividad está dirigida por la presencia del halógeno, surgió la idea de probar haloquinonas con diversos dienos o dipolos para observar la regioselectividad en el sistema. Se probó la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen para analizar el comportamiento de la haloquinona, esperando un producto de cicloadición regioselectiva con la formación de un triazol.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

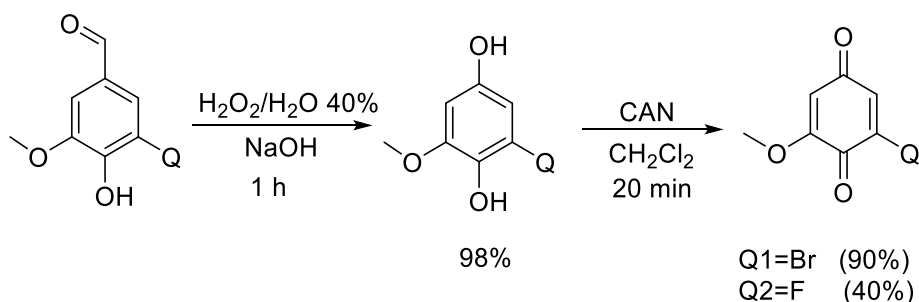
Estudiar la reactividad de las haloquinonas con iones 1,3-dipolares.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Probar distintas azidas aromáticas con un grupo electroatractor y un electrodonador para observar su comportamiento frente a la haloquinona.

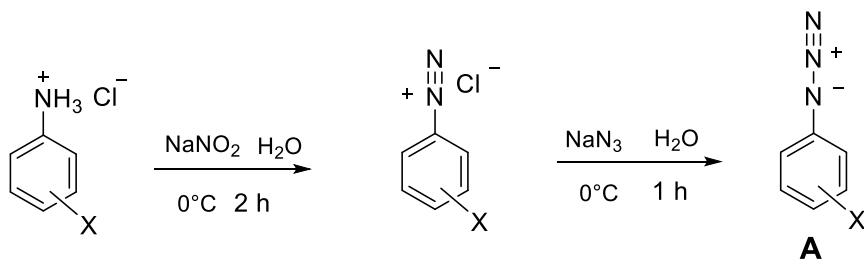
## 4. MÉTODOS GENERALES

Se sintetizaron dos 2-halo-6-metoxiquinonas, **Q1** y **Q2**, a partir de la 5-halovainillina y peróxido de hidrógeno mediante una oxidación de Dakin, seguido de una oxidación con nitrato de cerio(IV) y amonio (CAN). (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Síntesis de las haloquinonas.

Además se sintetizaron una serie de azidas, **A1-5**, por diazotización a partir de las respectivas anilinas y posterior desplazamiento del grupo diazo como nitrógeno molecular con azida de sodio (**Esquema 21**).<sup>44,45</sup>

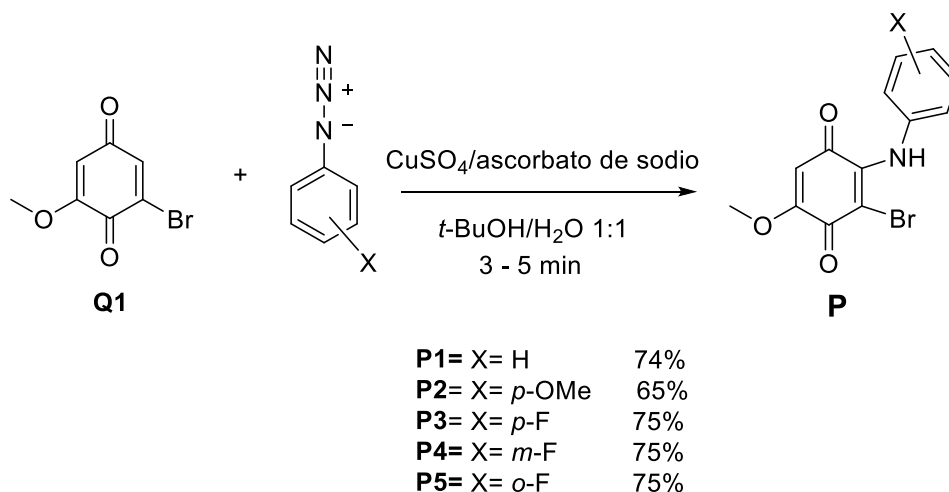


**A1**= X= H  
**A2**= X= *p*-OMe  
**A3**= X= *p*-F  
**A4**= X= *m*-F  
**A5**= X= *o*-F

Rendimientos variables, productos no aislados.

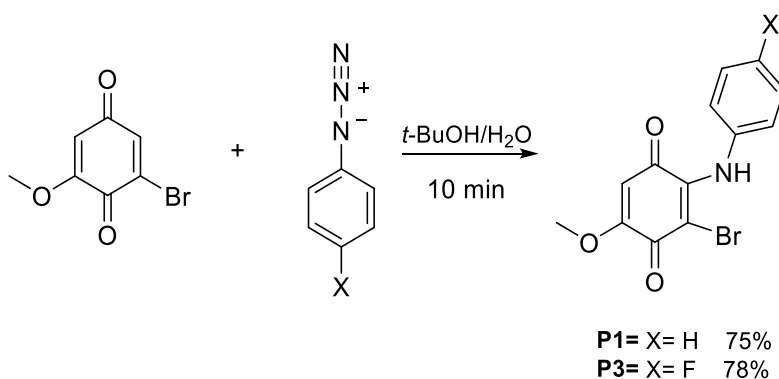
**Esquema 21.** Síntesis de las azidas.

La bromoquinona y las azidas se sometieron a una reacción catalizada por Cu(I)<sup>6</sup> para conducir al producto de cicloadición, sin embargo, se obtuvieron los productos de aminación de la quinona (**Esquema 22**).



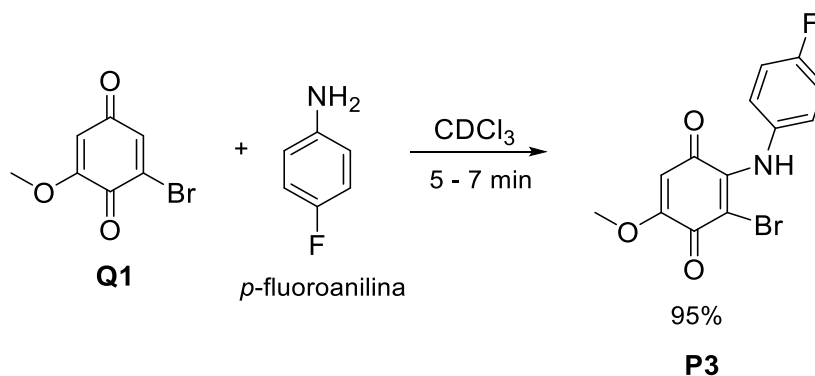
**Esquema 22.** Reacción usando Cu(I).

La reacción se llevó a cabo también sin el uso del sulfato de cobre (II) y el ascorbato de sodio entre las azidas **A1** y **A3** y la quinona **Q1**, obteniéndose los mismos resultados (**Esquema 23**).



**Esquema 23.** Reacción libre de catalizador.

Con el objetivo de determinar una vía de reacción, se trató la *p*-fluoro-anilina con la 2-bromo-6-metoxiquinona en cloroformo deuterado como disolvente, obteniéndose el mismo producto (**Esquema 24**).



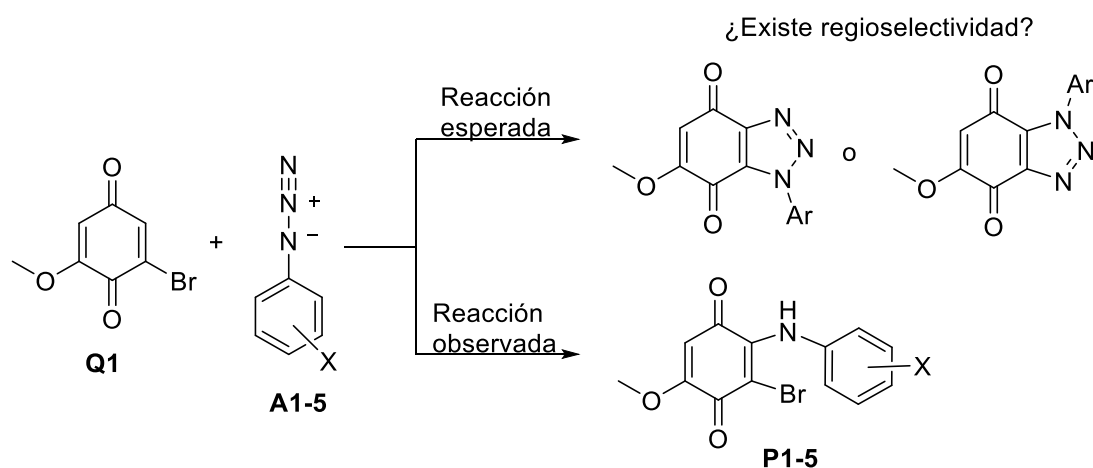
**Esquema 24.** Reacción con *p*-fluoroanilina

Los productos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna y su análisis estructural se realizó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , EM e IR. Se obtuvo difracción de Rayos X de los productos **P4** y **P5** a partir de la reacción entre las azidas correspondientes y la 2-bromo-6-metoxiquinona.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5. 1 Productos de reacción

El objetivo del estudio era llevar a cabo una reacción de cicloadición entre una haloquinona y una molécula 1,3-dipolar, en este caso azidas aromáticas, (**Esquema 25**).



P1= X= H; P2= X= *p*-OMe; P3= X= *p*-F; P4= X= *m*-F; P5= X= *o*-F

**Esquema 25.** Objeto de estudio

Se hicieron reaccionar cinco diferentes azidas aromáticas, **A1-5**, con la haloquinona **Q1** obteniéndose los resultados de la Tabla 1. Cabe mencionar que se llevó a cabo la reacción entre la quinona **Q2** y la azida **A3** y no se generó ningún producto de reacción.

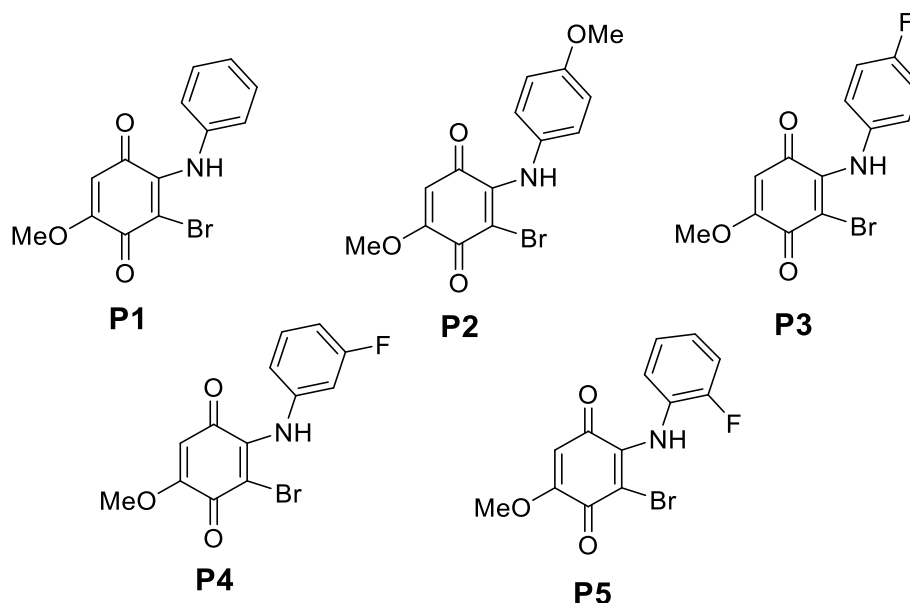
**Tabla 1.** Condiciones y rendimientos de las reacciones para la obtención de los compuestos **P1-5**.

Producto	Condiciones	Eq.Cu(I)	Tiempo	Rendimiento
<b>P1</b>	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	3 eq	3 min	75%
	CDCl <sub>3</sub> (Amina+Quinona)	-	3 min	95%
	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	-	8 min	75%
<b>P2</b>	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	3 eq	3 min	64%
<b>P3</b>	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	3 eq	3 min	75%
	CDCl <sub>3</sub> (Amina+Quinona)	-	7 min	95%
<b>P4</b>	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	3 eq	3 min	75%
<b>P5</b>	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	3 eq	3 min	70%

\*Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente

Las reacciones que se llevaron a cabo en cloroformo deuterado se realizaron en un tubo para Resonancia Magnética Nuclear para posteriormente obtener los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y compararlos con los ya obtenidos, comprobando que el compuesto formado es el mismo.

De las respectivas reacciones se obtuvieron cinco fenilamino-haloquinonas (**Figura 4**) con rendimientos mayores al 75%, no se formó ningún producto de cicloadición.



**Figura 4.** Productos de reacción.

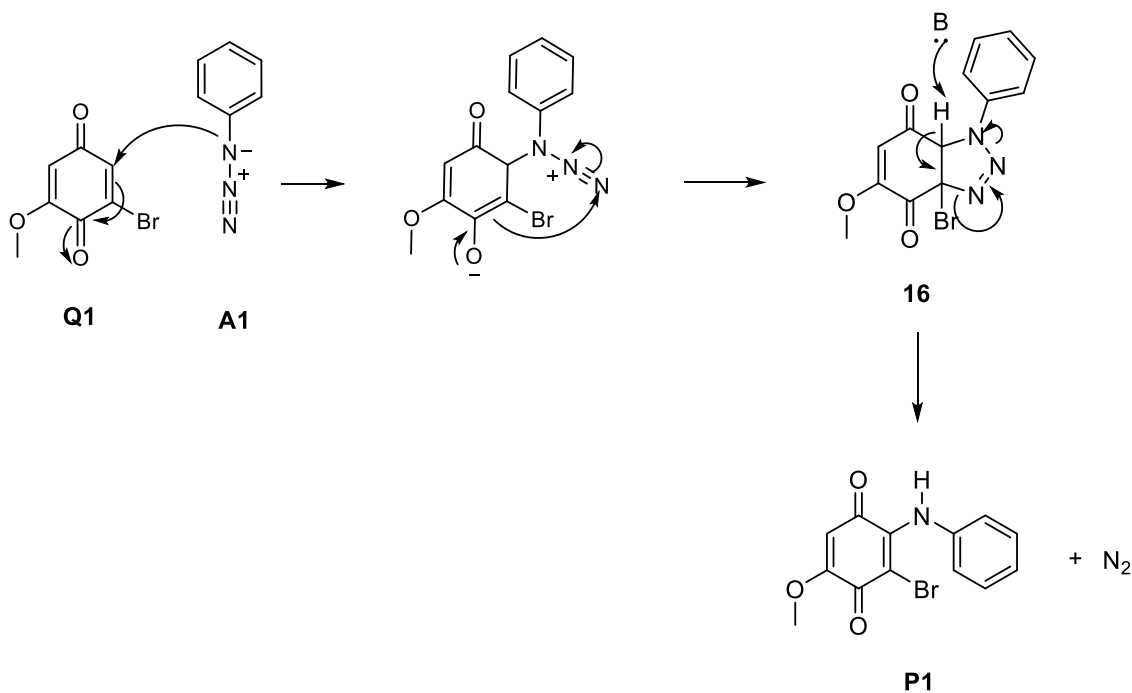
Se probó llevar a cabo la reacción sin Cu(I) para observar si se formaba el producto. La reacción se completó a los 8 minutos aproximadamente, obteniéndose el mismo producto demostrándose que no se necesita cobre para catalizar la reacción.

A modo de comprobación, se pusieron la *p*-fluoro-anilina y la bromoquinona en CDCl<sub>3</sub> en un tubo de resonancia magnética nuclear, obteniéndose nuevamente el mismo producto. Lo cual generó dos hipótesis:

- 1) La azida reacciona vía cicloadición y las condiciones favorecen el desprendimiento de nitrógeno en la reacción
- 2) La azida se descompone en el medio regenerándose la anilina y reaccionando con la quinona.

Para explicar la formación de los productos se proponen los mecanismos representados en el siguiente esquema:

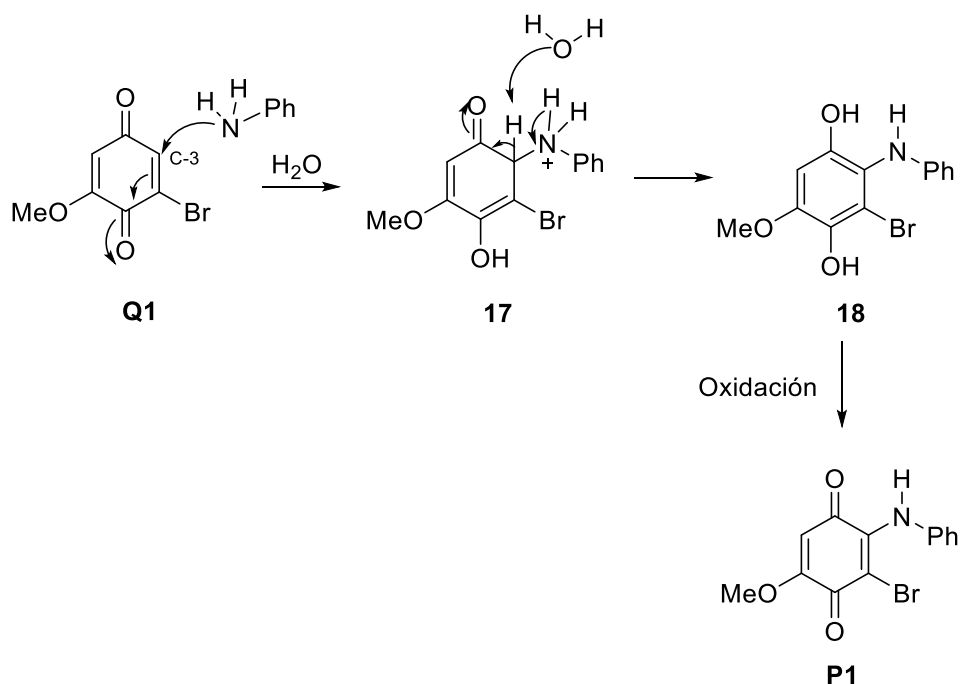
1)



**Esquema 26.** Primera propuesta de mecanismo de reacción.

En el mecanismo 1 (**Esquema 26**), propusimos la formación de un intermediario triazol (**16**), tras la reacción concertada entre el sistema  $\pi$  de la azida **A1** y el sistema  $\pi$  de la haloquinona **Q1**, basados en lo observado por Dean *et. al.*, (1962).<sup>30</sup> Posteriormente, una nueva reacción concertada en la que el nitrógeno de la anilina toma el protón vecino provocando que al ruptura del enlace C-H restablezca la estructura quinoide, con la posterior pérdida de nitrógeno, generando el compuesto **P1**.

2)



**Esquema 27.** Segunda propuesta de mecanismo de reacción.

En el **esquema 27** se sugiere que la azida se redujo en el medio a la amina inicial, y que el producto se obtiene por la vía descrita por Yadav *et. al.* (2008). La reacción comienza con el ataque del nitrógeno de la amina al C-3 de la quinona y con la formación del enol para la obtención del derivado 2 vía adición conjugada, después el protón de ese mismo carbono es abstraído por una molécula de agua favoreciendo la formación de otro enol, produciendo la hidroquinona (**18**). Para la formación del producto (**P1**) existen dos propuestas: 1) La misma quinona inicial (**Q1**) en el medio lleva a cabo una reacción óxido-reducción o 2) La oxidación se lleva a cabo con el oxígeno atmosférico en el ambiente. Sin embargo, no se han realizado las reacciones en atmósfera libre de oxígeno para comprobar el método por el cual se lleva a cabo la oxidación, como lo sugieren Brunmark *et. al.* (1989), Tandon *et. al.* (2009) y Katritzky *et. al.* (2008).<sup>9,24-26</sup>

Argumentamos, basados en el trabajo hecho por Flores-Pérez *et. al.* (2016), que la tendencia en la distribución electrónica en una serie derivados de quinonas indica, para el caso del bromo, que el C-2 ( $\alpha$ ) está protegido vía



efecto inductivo (mayor dureza) mientras que el C-3 está desprotegido por efecto de  $\beta$ -donación (mayor blandura).

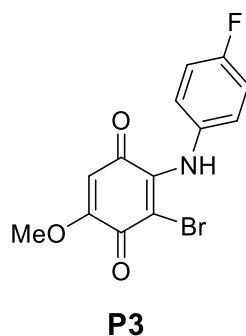
La posibilidad de que sea la amina la que reacciona es muy alta, ya que los estudios sobre reacciones de adición de aminas a quinonas en medio acuoso,<sup>25</sup><sup>25</sup> determinan velocidades de reacción muy altas y eficientes, con rendimientos superiores al 90%. Por lo tanto, ésta podría ser una vía por la cual se esté formando el producto, donde primero se lleva a cabo una reducción del grupo azida a la amina primaria.

Con respecto a la estructura química de los productos, la elucidación se realizó utilizando Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EMAR) y espectroscopía de infrarrojo (IR). Adicionalmente se obtuvo difracción de rayos X de monocristal de los derivados **P4** y **P5** obtenidos de la reacción entre la 2-bromo-6-metoxiquinona **Q1** y las azidas correspondientes.

### 5.1.1 Análisis espectroscópico

Como primer análisis y con el objetivo de elucidar los grupos funcionales de los compuestos, se adquirieron los espectros de infrarrojo (IR). Esperando ver bandas de absorción correspondientes a alargamientos N=N características de los triazoles, señal que confirmaría que se tenían los productos de cicloadición. Sin embargo, no se obtuvieron esas frecuencias y se observó una banda ancha característica de los grupos N-H de las aminas a una frecuencia cercana a los  $3300\text{ cm}^{-1}$ . Las bandas encontradas fueron las correspondientes al esqueleto de la quinona y del anillo aromático de las aminas utilizadas, confirmando que el producto contenía grupos carbonilos ( $\text{sC=O } 1600\text{ cm}^{-1}$ ).

Con el objetivo de determinar la presencia de bromo en la molécula se obtuvo el espectro de masas de la muestra **P3** utilizando el método de Impacto Electrónico (IE), para observar el patrón por efecto isotópico característico de los compuestos bromados.



**Figura 5.** Producto 3.

Se observan un par de señales casi en el mismo porcentaje de abundancia relativa, uno con la masa esperada del producto y otro con la masa del ión molecular + 2 unidades encontrados a  $m/z$  325 y 327, respectivamente, esto por la abundancia isotópica del bromo que es 50.50% para  $^{79}\text{Br}$  y 49.50% para  $^{81}\text{Br}$ .

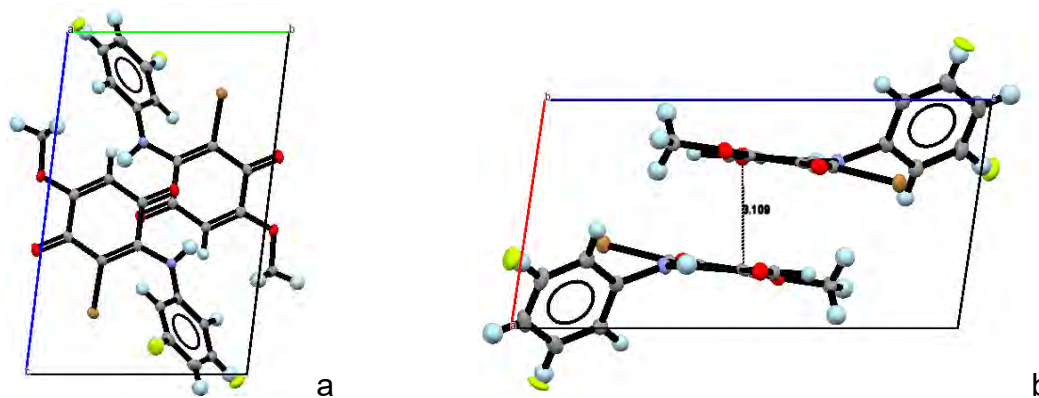
Además, se encuentra el pico de  $[\text{M}^+ - 79]$  que demuestra la pérdida del bromo de la molécula, marcado en  $m/z$  246, lo cual demostró que durante la reacción no hubo pérdida de bromo (Ver Anexo).

El resto de los compuestos se enviaron a Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EMAR), coincidiendo las masas con lo calculado para los productos bromados, los resultados se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Resultados de espectrometría de masas de alta resolución de los compuestos **P1-5**.

Molécula	Fórmula mínima	Masa: valor teórico + 1	$m/z$	Error
<b>P1</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$	307.9917 g/mol	308.0629 g/mol	0.231 ppm
<b>P2</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$	338.0022 g/mol	338.0671 g/mol	0.210 ppm
<b>P3</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrFNO}_3$	325.9823 g/mol	(IE) 325 g/mol	-
<b>P4</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrFNO}_3$	325.9823 g/mol	325.2632 g/mol	2.205 ppm
<b>P5</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrFNO}_3$	325.9823 g/mol	325.2797 g/mol	2.155 ppm

Los datos cristalográficos de los compuestos **P4** y **P5** corroboraron la estructura química del producto (**Figura 6**).

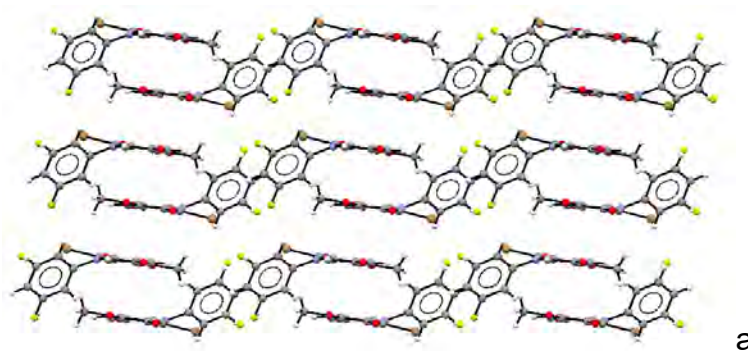


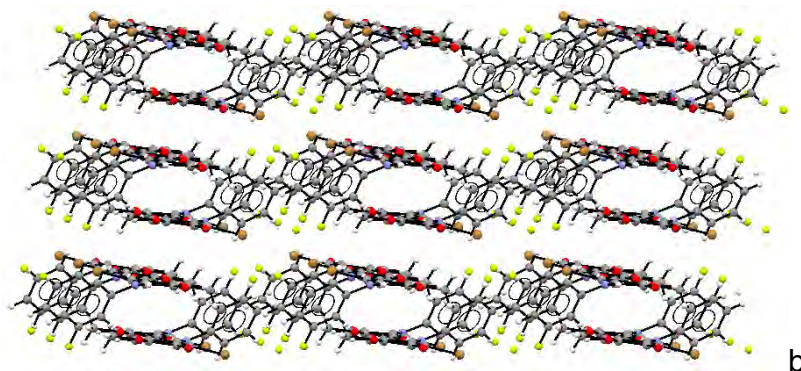
**Figura 6.** Estructura de rayos X del compuesto **P4** observado desde la cara a y cara b, respectivamente.

En la figura 5 se observa la celda unitaria desde la cara a y cara b donde se aprecia que hay dos moléculas del compuesto **P4**, que se encuentran ligeramente desfasadas, pero una paralela a la otra. Las distancias entre una molécula y otra es de 3.109 Å. Los grupos fenilo se encuentran en orientaciones opuestas.

En la imagen pareciera que se tiene al anillo aromático con dos átomos de flúor (bolas color verde). Esto se debe a que la rotación del enlace  $C_{ipso}-N$  gira  $180^\circ$  pudiendo estar el átomo de flúor en *meta* en las dos posiciones aparentemente. La difracción de rayos X observa estos dos conformeros y por ello el átomo de flúor aparece en las dos posiciones. Sin embargo, únicamente se tiene en compuesto monofluorado.

A continuación, se muestra el arreglo cristalino de un conjunto de moléculas **P4**, donde se observa la formación de canales y pequeñas cavidades entre el anillo de la haloquinona (**Figura 7**).

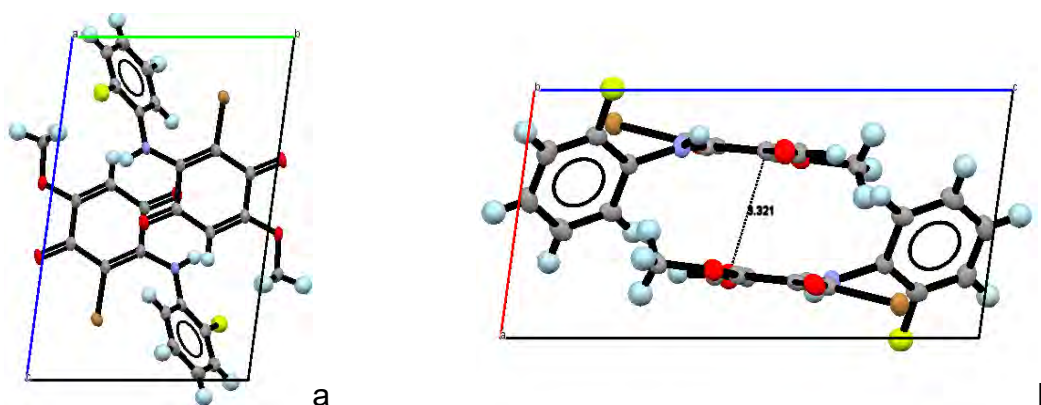




**Figura 7.** Arreglo cristalino del compuesto **P4** observado desde la cara b.

La figura 7 en la sección *a* ejemplifica el arreglo cristalino de las moléculas visto desde la cara b. Y en la sección *b* se observa el apilamiento de tres moléculas en tres columnas.

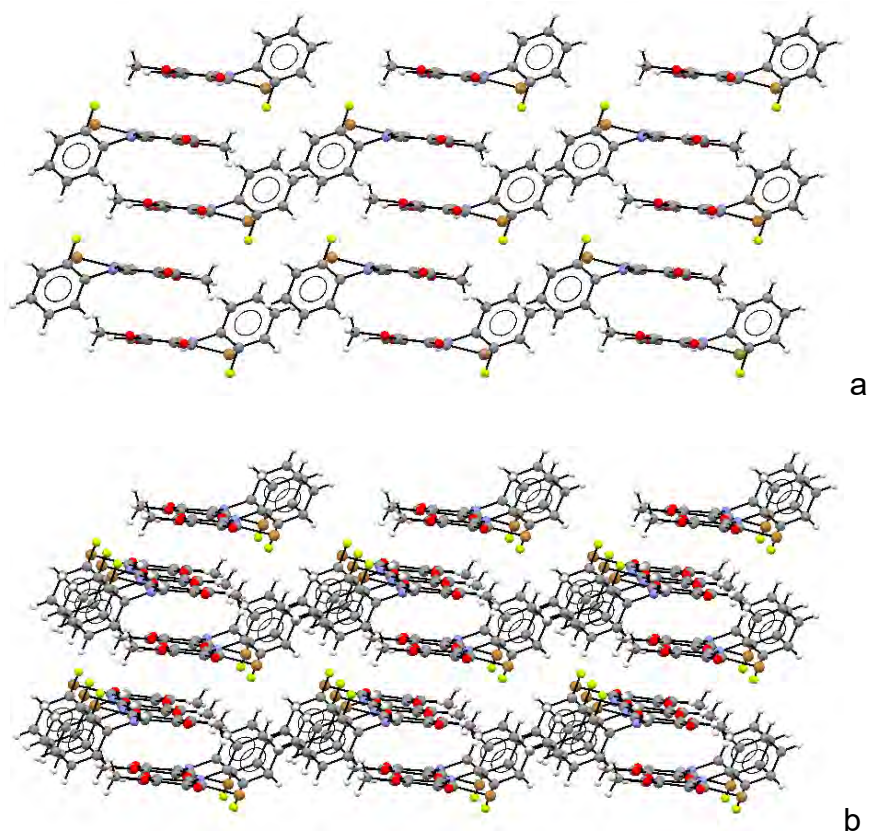
En el caso del compuesto **P5** se favorece un único conformero, tiene un arreglo similar al del compuesto **P4**. La posible interacción entre el hidrógeno de la amina y el flúor, puede ser el motivo por el cual únicamente se tiene un conformero. La distancia entre esos átomos es de 2.635 Å.



**Figura 8.** Estructura de rayos X del compuesto **P5** observado desde la cara a y cara b, respectivamente.

Se puede observar que la celda unitaria contiene a dos moléculas, que al igual que en el compuesto **P4** se encuentran ligeramente desfasadas, pero completamente paralelas entre sí. La distancia entre cada una de las moléculas es de 3.321 Å. El arreglo cristalino muestra un acomodo similar al otro

compuesto cristalizado, donde se forman canales y pequeñas cavidades entre los anillos de la haloquinona.



**Figura 9.** Arreglo cristalino del compuesto **P5** observado desde la cara b.

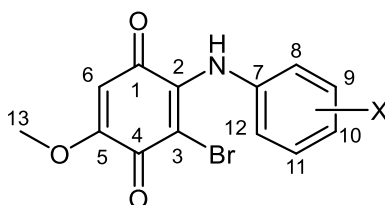
La figura 9 en la sección *a* ejemplifica el arreglo cristalino de las moléculas visto desde la cara *b*. Y en la sección *b* se observa el apilamiento de tres moléculas igual en tres columnas.

A continuación, se muestra una tabla con las distancias más representativas de las moléculas:

**Tabla 3.** Distancias de enlace representativos en las moléculas **P4** y **P5**.

Distancia	P4	P5
N–H	0.895(18) Å	0.860 Å
N–C <sup>2</sup>	1.365(3) Å	1.349(6) Å
N–C <sup>7</sup>	1.416(4) Å	1.425(6) Å
C–F	1.232(6) Å	1.349(6) Å
NH⋯F	-	2.635 Å

A continuación, se describe la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los productos con el esqueleto de la figura 9, se muestra una tabla y un análisis con los desplazamientos químicos más representativos de los productos (**Tabla 4**):



**P**

**P1**= X= H; **P2**= X= *p*-OMe; **P3**= X= *p*-F; **P4**= X= *m*-F; **P5**= X= *o*-F

**Figura 10.** Esqueleto de los productos de reacción.

**Tabla 4.** Desplazamientos químicos de protón en ppm de los compuestos **P1-5**.

	Desplazamientos químicos de $^1\text{H}$ (ppm)						
	H-6	H-8	H-9	H-10	H-11	H-12	N-H
<b>P1</b>	s 5.90	d 7.09 $J= 7.6$ Hz	t 7.35 $J= 7.6$ Hz	t 7.24 $J= 7.4$ Hz	t 7.35 $J= 7.6$ Hz	d 7.09 $J= 7.6$ Hz	s 7.78
<b>P2</b>	s 5.84	d 7.04 $J= 9.0$ Hz	d 6.86 $J= 8.9$ Hz	-	d 6.86 $J= 8.9$ Hz	d 7.04 $J= 9.0$ Hz	s 7.77
<b>P3</b>	s 5.89	m 7.00-7.15	m 7.00-7.15	-	m 7.00-7.15	m 7.00-7.15	s 7.70
<b>P4</b>	s 5.70	d 6.86 $J= 8.0$ Hz	-	t 6.93 $J= 8.3$ Hz	dd 7.29 $J= 7.16,$ 14.9 Hz	d 6.79 $J= 9.6$ Hz	s 7.70
<b>P5</b>	s 5.89	-	m 7.08-7.27	m 7.08-7.27	m 7.08-7.27	m 7.08-7.27	s 7.49

Los productos poseen una señal simple característica de la haloquinona correspondiente al H-6. Los desplazamientos químicos de este protón van de 5.70 a 5.90 ppm. En la haloquinona esta señal se desplaza a 5.96 ppm. En el compuesto sustituido en *orto* **P4** el desplazamiento disminuye a 5.70 ppm.

También puede observarse una señal ancha simple a frecuencias mayores, con desplazamientos que van de 7.49 a 7.78 ppm. Para la corroboración de la presencia de un grupo con algún protón intercambiable en la molécula y

descartar que la señal fuera de trazas de disolvente, se llevó a cabo la adición de agua deuterada D<sub>2</sub>O y se observó el intercambio del protón por deuterio, indicando la presencia de un grupo amino o hidroxilo. Con los datos de IR y posteriormente de rayos X se comprobó que era un grupo amina. En el compuesto **P5** se observa la señal de la amina menos desplazada.

Cabe destacar que en el experimento con D<sub>2</sub>O para el producto **P5** no hubo intercambio de protón en 30 minutos, lo cual indica la posible interacción del hidrógeno de la amina con el flúor en posición *orto*, que también explica la formación de un único conformero en la cristalización.

La señal de la amina se encuentra a frecuencias más altas, en comparación de los datos reportados para aminas secundarias con sustituyente aromático, sin embargo, ya que se encuentra en medio de un grupo carbonilo y un sustituyente aromático con flúor en la posición *orto* se encuentran en desplazamientos cercanos a 8 ppm por el efecto atractor de estos grupos. Ese mismo efecto se ve reflejado en los desplazamientos de los protones aromáticos. Además, se observa el efecto protector del flúor cuando se encuentra en posición *orto*, a 7.49 ppm. En el ejemplo de la anilina, las señales de los protones se ven a campos más altos que cuando están conjugados con la haloquinona, mostrando que el sistema se encuentra conjugado y deslocalizado, además del efecto que el grupo carbonilo del C-1 ejercen sobre el sistema.

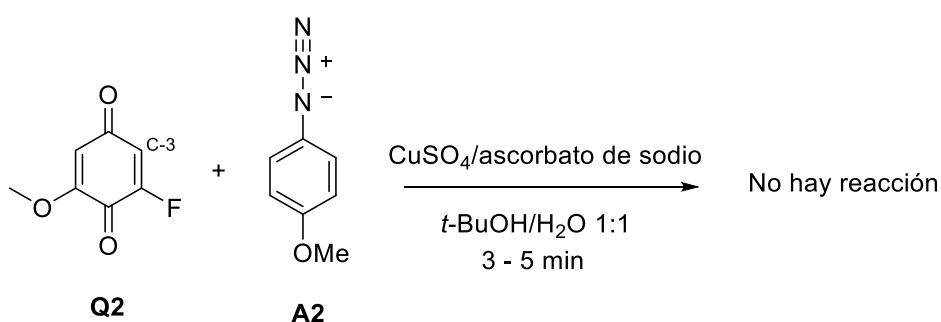
En el espectro de <sup>13</sup>C se observan los acoplamientos característicos de los compuestos con flúor, con constantes de acoplamiento típicas para el carbono *ipso* al flúor, presentando constantes de acoplamiento mayores a 240 Hz y desplazamientos a frecuencias por encima de las 160 ppm, encontradas igual en los espectros de cada una de las aminas de partida correspondientes. No se observa gran diferencia entre el desplazamiento del carbono unido al metoxilo y al bromo de la quinona, sin embargo, si se ve el comportamiento esperado en los carbonos unidos a flúor, ya que aparecen un poco más desplazados, de 3 o 4 ppm (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  en ppm de los compuestos **P1-5**.

	Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}$ (ppm)						
	C2	C7	C8	C9	C10	C11	C12
<b>P1</b>	99.1	136.7	125.4	128.5	126.4	128.5	125.4
<b>P2</b>	97.4	129.5	113.6	127.2	158.3	127.2	113.6
<b>P3</b>	98.7	132.6	d 115.4 $J= 23.0$ Hz	d 127.4 $J= 8.4$ Hz	d 161.1 $J= 246$ Hz	d 127.4 $J= 8.4$ Hz	d 115.4 $J= 23.0$ Hz
<b>P4</b>	100.5	d 138.2 $J= 10.2$ Hz	d 112.4 $J= 23.9$ Hz	d 162.5 $J= 247$ Hz	d 113.1 $J= 21.1$ Hz	d 129.5 $J= 9.2$ Hz	d 120.4 $J= 3.2$ Hz
<b>P5</b>	99.8	d 125.2 $J= 12.0$ Hz	d 157.1 $J= 248.9$ Hz	d 115.9 $J= 19.4$ Hz	d 128.2 $J= 7.6$ Hz	s 127.72	d 123.9 $J= 3.9$ Hz

Las señales de los demás carbonos aromáticos se desplazan un poco, con respecto a cada una de las aminas de partida, y los de la bromoquinona se mantienen, a excepción del C-2. El C-7 se desprotege con el flúor en posición *meta* y con el grupo metoxilo en *para* se observa una protección, indicando que éste ejerce ahí un efecto donador.

Para observar la regioselectividad en la formación de los productos y comprobar la reactividad descrita por Flores-Pérez *et. al.* (2016), se probó la reacción entre la fluoroquinona **Q2** y la azida **A2**, obteniéndose ningún producto de reacción.



**Esquema 29.** Reacción entre la fluoroquinona y la azida 2 sustituida con metoxilo.

De acuerdo a los estudios realizados por Flores-Pérez *et. al.* (2016), el carbono C-3 está más desprotegido cuando está sustituido con flúor, al contrario que

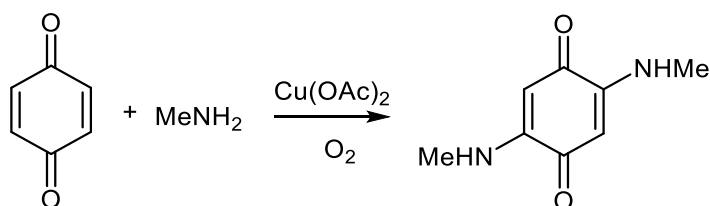


cuando el sustituyente es bromo, lo cual lo hace menos susceptible a un ataque nucleofílico.

Además, que el grupo metoxilo de la azida disminuye la nucleofilia del nitrógeno trigonal de la azida, haciéndolo menos reactivo, lo cual correlaciona con lo obtenido para la reacción con la bromoquinona **Q1**, donde el rendimiento no supera el 65%.

### 5.1.2 Condiciones de reacción

El uso de cobre en la reacción no fue de determinante para la formación del producto, existe un estudio donde se usó del cobre en estado de oxidación +2 como agente oxidante<sup>46,47</sup> (**Esquema 30**), ya que la quinona al someterse a reacciones de adición genera la hidroquinona correspondiente, que posteriormente es oxidada por el cobre en presencia de oxígeno atmosférico.



**Esquema 30.** Reacción con de acetato de cobre(II) para mantener la quinona en estado oxidado.

En el caso de nuestros productos, una de las vías por las cuales se esté regenerando la quinona podría ser por la presencia de cobre(II), ya que se utilizó ascorbato de sodio y sulfato de cobre. Por lo que cabe la posibilidad de que alguno de los productos de la reacción se viera afectada por la capacidad oxidativa de la quinona, y que el compuesto de la reducción fuera la hidroquinona. Sin embargo, no se observó en los subproductos.

## **6. CONCLUSIONES**

La secuencia propuesta cicloadición-oxidación para formar triazoles fusionados a quinonas no procedió sino en su lugar se obtuvo la adición de la amina aromática con regioselectividad dirigida por el bromo.

La reacción no requiere catálisis con cobre, ya que se llega al mismo producto en ausencia o presencia de éste, sin modificar los tiempos de reacción. Además de que puede efectuarse en cualquier disolvente.

La rapidez con que se lleva a cabo la formación de los productos impide, de cierta forma, la detección de algún intermediario que permita conocer la vía por la cual se están formando.

## **7. PERSPECTIVAS**

Se propone hacer uso de herramientas computacionales para la búsqueda del mecanismo de reacción además de otros estudios cinéticos que ayuden a comprobar la vía por la cual se está formando el producto, así como experimentos electroquímicos que ayuden a determinar el mecanismo de reacción.

## 8. DETALLES EXPERIMENTALES

Los reactivos utilizados fueron adquiridos a ALDRICH CHEMICAL CO. Los disolventes grado reactivo fueron adquiridos de la compañía J. T. Baker. Una vez purificados los productos se les determinó el punto de fusión utilizando un fusiómetro marca Barnstead Electrothermal 9300®.

Se utilizó como primer análisis la cromatografía capa fina (CCF), usando placas de aluminio cubiertas de sílice gel con adsorbente ALUGRAM® SIL G/UV254 de MACHEREY-NAGEL como fase estacionaria y como fase móvil la mezcla de disolventes hexano-acetato de etilo en proporciones 7:3. Las placas fueron reveladas con una lámpara de luz UV.

La purificación de los compuestos **P1-5** fue realizada vía cromatografía *flash* utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla hexano:acetona 9:1 como fase móvil. Sólo para el compuesto **P2** se utilizó alúmina neutra como fase móvil y fase móvil concentración 8:2.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron registrados en un Espectrofotómetro de RMN de 9.4 T Marca Varian Modelo VNMRS con sonda Broad Band Switchable de dos canales de radiofrecuencia ( $^1\text{H}$ ) y un Espectrofotómetro de RMN de 9.4 T Marca Varian Modelo MR con sonda de Detección Indirecta de dos canales de radiofrecuencia ( $^1\text{H}$ ). Se utilizó la señal del  $\text{CDCl}_3$  como referencia, considerándose su señal en 7.26 ppm.

El análisis de infrarrojo se hizo con un sistema ATR en un equipo marca Agilent Technologies modelo Cary 600 Series FT-IR.

La espectrometría de masas de baja resolución se realizó en un Espectrómetro de Masas marca Thermo, modelo DFS (doble sector) con entrada para sonda directa y acoplado a Cromatógrafo de Gases marca Thermo, modelo Trace GC Ultra (columna capilar DB5) por Impacto Electrónico.

Y los espectros de masas de Alta Resolución en un equipo Agilent 6530 Q-TOF, con la técnica de *electrospray* y detector de tiempo de vuelo (ESI-TOF).

La difracción de rayos X se realizó en un equipo Oxford Gemini ( $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073$  o  $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.5418 \text{ \AA}$ ) con detector de área de 135 mm Atlas, equipado con un sistema criogénico Cryojet. y la resolución de los datos cristalográficos se hicieron con el apoyo del Dr. Marcos Flores Álamo.

### **8.1 Procedimiento general para la síntesis de las haloquinonas**

En un matraz Erlenmeyer de 50 mL, se mezclaron la halovainillina (0.95 g, 0.4 mmol) y el peróxido de hidrógeno al 30% (8 mL de solución al 30%), 1:1.2 en una solución acuosa de NaOH al 4% (1 mL) como base y agua como disolvente para llevar a cabo una oxidación tipo Dakin. La mezcla de reacción estuvo en agitación constante durante 1 hora y el sólido formado se separó por filtración, inmediatamente se realizó una oxidación del sólido (hidroquinona) con nitrato de cerio(IV) y amonio (CAN) (0.597 g, 1 mmol) soportado en sílice (1.3 g) en 6 mL de diclorometano, reacción de 20 minutos, para obtener la haloquinona, el producto se extrajo con diclorometano y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. La reacción fue monitoreada por CCF.

#### ***2-bromo-6-metoxiciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (bromoquinona, Q1)***

Se obtuvo un sólido amarillo intenso con un rendimiento del 90%, p.f: 118-122°C, IR ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1719 (OC=O), 1680 (C=O), 1196 y 1161 (C-O). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.37 (dd, 1H,  $J=9.0, 2.3$  Hz), 5.93 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 3.86 (s, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 184.3 (C-4), 174.2 (C-1), 157.9 (C-6), 138.2 (C-3), 134.0 (C-2), 107.3 (C-5), 56.5 (C-7).

#### ***2-fluoro-6-metoxiciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (fluoroquinona, Q2)***

Se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 40%, p.f: 118-122°C, IR ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1719 (OC=O), 1680 (C=O), 1196 y 1161 (C-O). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.38-6.35 (dd, 1H, H-3), 5.93 (d, 1H, H-5), 3.85 (s, 3H, H-7). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 185.8 (d,  $J= 10.0$  Hz, C-4), 174.4 (d,  $J= 20.0$  Hz, C-1), 160.2 (d,  $J= 249$  Hz, C-2), 157.7 (d,  $J= 45$  Hz, C-6) 115.2 (d,  $J= 9.0$  Hz, C-3), 107.7 (C-5), 56.9 (C-7).

## 8.2 Procedimiento general para la síntesis de las azidas aromáticas

En un matraz bola de 50 mL y baño de hielo, se mezclaron el clorhidrato de la anilina (1 g, 9 mmol) y NaNO<sub>2</sub> (0.75 g, 10.7 mmol) en agua (10 mL) como disolvente para llevar a cabo la reacción de diazotización, ésta fue monitoreada por CCF. Se mantuvo en agitación vigorosa durante 2 horas e inmediatamente se llevó a cabo una sustitución de la sal de diazonio con NaN<sub>3</sub> (0.58 g, 9 mmol) disuelta en 1 mL de agua destilada, relación 1:1 con respecto a la anilina. Se observó inmediatamente desprendimiento de N<sub>2</sub>. La reacción fue monitoreada por CCF. El tiempo de reacción fue de 1 hora, entonces se realizó la extracción en diclorometano y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se usó para la siguiente reacción.

## 8.3 Procedimiento general para la síntesis de los derivados de la 2-(fenilamino)-haloquinona

En un matraz bola de 50 mL se mezclaron la haloquinona (0.9 g, 4 mmol) y la azida (0.6 g, 5 mmol) en relación 1:1.2 en 20 mL de una mezcla *t*-BuOH/Agua (1:1) como disolvente y se agregó una mezcla de ascorbato de sodio/CuSO<sub>4</sub> al 10% en mol respecto a la quinona, inmediatamente después de agregarse el catalizador se observó desprendimiento de un gas, la mezcla se dejó en agitación vigorosa durante 1 hora. La reacción fue monitoreada por CCF. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil mezcla de Hexano:Acetona 8:2 para todos los compuestos, excepto para el compuesto P2, para el cual se utilizó alumina neutra como fase estacionaria y mezcla Hexano:Acetato de Etilo 7:3.

### *3-bromo-5-metoxi-2-(fenilamino)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (P1)*

Sólido negro, rojo en disolución, con un rendimiento de 74%, p.f: 168°C, IR ( $\nu$ =cm<sup>-1</sup>): (C=O) 1721.98, (N-H) 3270. RMN de <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.78 (s, 1H, NH), 7.35 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H, H-9, H-11), 7.24 (t, *J*= 7.4 Hz 1H, H-10) 7.09 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H, H-8, H-12), 5.89 (s, 1H, H-6), 3.90 (s, 1H, H-13). RMN de <sup>13</sup>C

( $\delta$  ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.4 (C-4), 174.2 (C-1), 161.5 (C-5), 142.5 (C-3), 136.7 (C-7), 128.5 (C-9, C-11), 126.4 (C-10), 125.4 (C-8, C-12), 103.2 (C-6), 99.1 (C-2), 57.1 (C-13). EMAR=  $m/z$ = [M+1] Observado: 308.0629, requerido para fórmula mínima 306.9829 g/mol, error 0.229 ppm.

**3-bromo-5-metoxi-2-((4-metoxi-fenil)amino)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (P2)**

Sólido morado con un rendimiento de 65%, p.f: 162-164°C, IR ( $\nu$ =  $\text{cm}^{-1}$ ): (C=O) 1721.98, (N-H) 3270. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.77 (s, 1H, NH), 7.04 (d,  $J$ = 9.0 Hz, 2H, H-8, H-12), 6.86 (d,  $J$ = 9.0 Hz, 2H, H-9, H-11), 5.84 (s, 1H, H-6), 3.89 (s, 3H, H-14), 3.82 (s, 3H, H-13). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )= 181.4 (C-4), 173.7 (C-1), 161.6 (C-5), 158.3 (C10), 142.8 (C-3), 129.5 (C-7), 127.2 (C-9, C-11), 113.6 (C-8, C-12), 102.9 (C-6), 97.4 (C-2), 57.0 (C-13), 55.5 (C-14). EMAR=  $m/z$ = [M+1] Observado: 338.0671 g/mol, requerido para fórmula mínima 336.9950 g/mol, error 0.190 ppm.

**3-bromo-5-metoxi-2-((4-fluoro-fenil)amino)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (P3)**

Sólido amarillo pálido con un rendimiento de 75%, p.f: 168°C, IR ( $\nu$ =  $\text{cm}^{-1}$ ): ((C=O) 1721.98, (N-H) 3270. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.70 (s, 1H, NH), 7.15-7.00 (m, 4H, H-8, H-9, H-11, H-12), 5.84 (s, 1H, H-6), 3.80 (s, 1H, H-13). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.3 (C-4), 174.2 (C-1), 161.5 (C-5), 161.1 (d,  $J$ = 246.0 Hz, C10), 142.7 (C-3), 132.6 (C-7), 127.4 (d,  $J$ = 8.4 Hz, C-9, C-11), 115.4 (d,  $J$ =23.0 Hz, C-8, C-12), 103.1 (C-6), 98.7 (C-2), 57.2 (C-13). EM (IE)= 325 g/mol.

**3-bromo-5-metoxi-2-((3-fluoro-fenil)amino)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (P4)**

Sólido rojo con un rendimiento de 75%, p.f: 146°C, IR ( $\nu$ =  $\text{cm}^{-1}$ ): (C=O) 1721.98, (N-H) 3270. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.70 (s, 1H, NH), 7.29 (dd,  $J$ =7.16, 14.99 Hz, 1H, H-11), 6.93 (t,  $J$ = 8.3 Hz, 1H, H-10), 6.86 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 1H, H-8), 6.79 (d,  $J$ = 9.6 Hz, 1H, H-12), 5.70 (s, 1H, H-6), 3.89 (s, 1H, H-13). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 181.1 (C-4), 174.1 (C-1), 162.4 (d,  $J$ = 247.4 Hz, C-9), 161.1 (C-5), 142.3 (C-3), 138.2 (d,  $J$ =10.2, C-7), 129.5 (d,  $J$ = 9.2 Hz, C-11), 120.4 (d,  $J$ = 3.2 Hz, C-12), 113.1 (d,  $J$ = 21.1 Hz, C-10), 112.4

(d,  $J=23.9$  Hz, C-8), 103.3 (C-6), 100.5 (C-2), 57.1 (C-13). EMAR=  $m/z$  [M+1] Observado: 325.2632 g/mol, requerido para fórmula mínima 324.9750 g/mol, error 2.202 ppm.

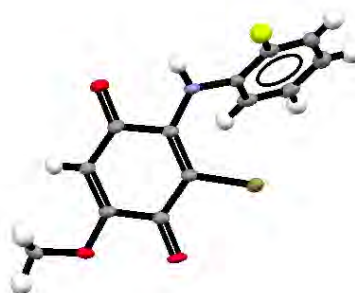
***3-bromo-5-metoxi-2-((2-fluoro-fenil)amino)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (P5)***

Sólido rojo con un rendimiento de 75%, p.f: 165-167°C IR ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): (C=O) 1721.98, (N-H) 3270. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.49 (s, 1H, NH), 7.27-7.08 (m, 4H, H-8, H-9, H-11, H-12), 5.89 (s, 1H, H-6), 3.89 (s, 1H, H-13). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 180.9 (C-4), 174.2 (C-1), 161.1 (C-5), 157.1 (d,  $J= 248.9$  Hz, C-8), 142.8 (C-3), 128.2 (d,  $J=7.61$  Hz, C-10), 127.7 (C-12), 125.2 (d,  $J= 12.02$  Hz, C-7), 123.9 (d,  $J= 3.9$  Hz, C-11), 115.9 (d,  $J= 19.4$  Hz, C-9), 103.2 (C-6), 99.8 (C-2), 57.1 (C-13). EMAR=  $m/z$  [M+1] Observado: 325.2797 g/mol, requerido para fórmula mínima 324.9750 g/mol, error 2.156 ppm.

## Datos cristalográficos



**P4**



**P5**

	<b>P4</b>	<b>P5</b>
Fórmula Empírica	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrFNO <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrFNO <sub>3</sub>
Masa Molar	326.12 g/mol	326.12 g/mol
Temperatura	130 K	130 K
Longitud de Onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	P-1
Dimensiones de la celda unitaria	a=6.3158(10) Å	a=6.3466(9) Å
	b=7.7765(5) Å	b=7.7513(12) Å
	c=12.2860(19) Å	c=12.206(2) Å
	α=96.804(9) Å	α=97.414(14) Å
	β=98.287(13) Å	β=97.576(14) Å
	γ=90.94(1) Å	γ=91.357(12) Å
Volumen	592.57(14) Å <sup>3</sup>	589.74(16) Å <sup>3</sup>
Z	2	2



## 9. REFERENCIAS

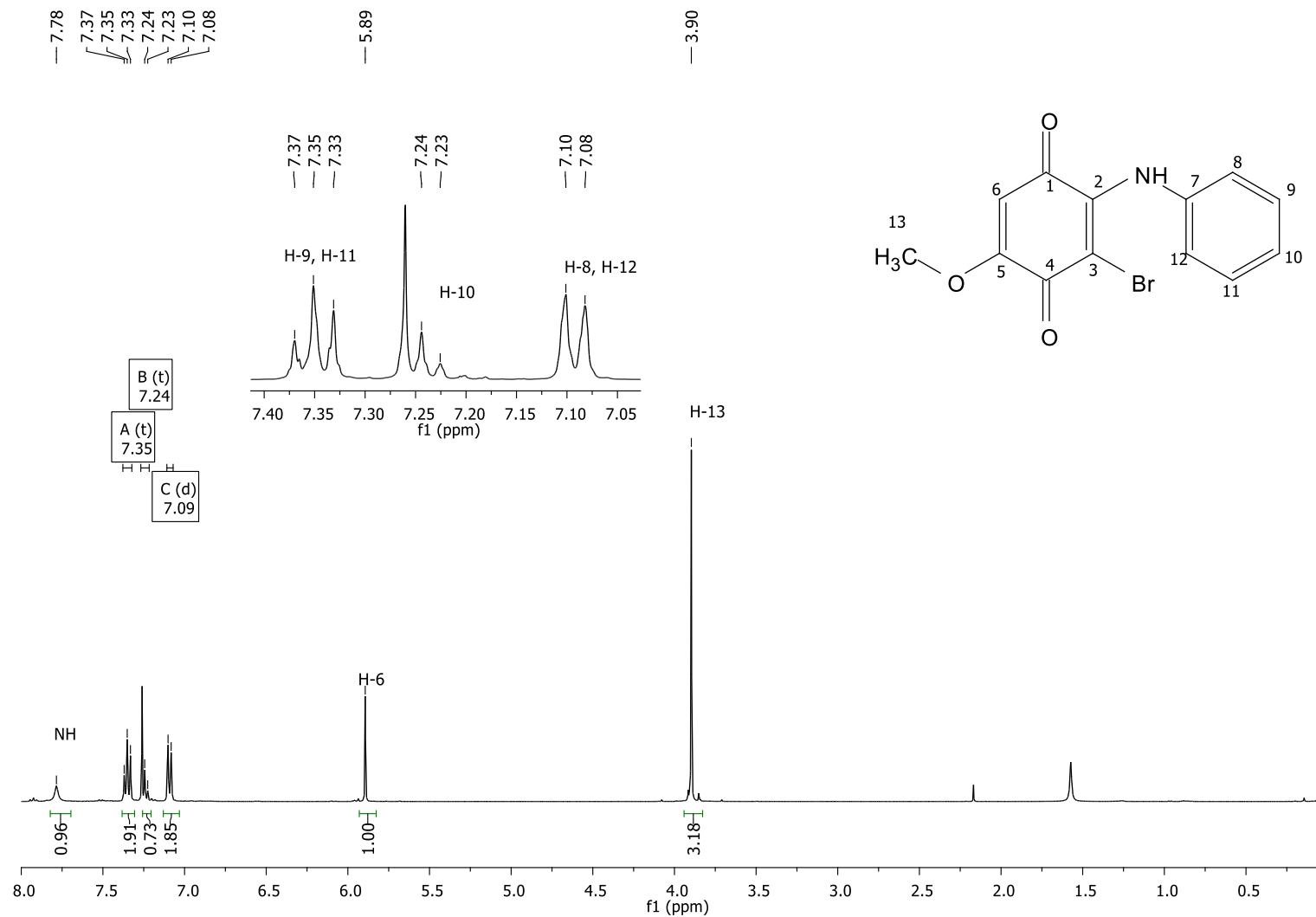
- (1) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1928**, 460, 98.
- (2) Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 3058.
- (3) Maldonado-Dominguez, M.; Ruíz-Pérez, K.; González-Antonio, O.; Romero-Avila, M.; Méndez-Stivalet, J.; Flores-Pérez, B. *RSC Adv.* **2016**, 6, 75194.
- (4) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565.
- (5) Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- (6) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- (7) Bachur, N. R.; Gordon, S. L.; Gee, M. V. *Cancer Res.* **1978**, 38, 1745.
- (8) Cantú González, R. N.; Palomo Ligas, L.; Nery Flores, S.; López López, L. I.; Barajas Bermúdez, L. *Biológicas* **2012**, 14, 48.
- (9) Brunmark, A.; Cadenas, E. *Free Radic. Biol. Med.* **1989**, 7, 435.
- (10) Thomas Finley, K. In *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*; John Wiley & S., Ed.; New York, 1974; pp 877–1144.
- (11) Penning, T. M.; Burczynski, M. E.; Hung, C.; Mccoull, K. D.; Palackal, N. T.; Tsuruda, L. S. *Chem. Res. Toxicol.* **1999**, 12, 1.
- (12) Delgado-Vargas, F.; Jiménez, A. R.; Paredes-López, O. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2000**, 43, 173.
- (13) López L., L. I.; Leyva, E.; García de la Cruz, R. F. *Rev. Mex. Ciencias Farm.* **2011**, 42, 6.
- (14) Nawrat, C. C.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2056.
- (15) Aguilar-Martínez, M.; Bautista-Martínez, J. A.; Macías-Ruvalcaba, N.;

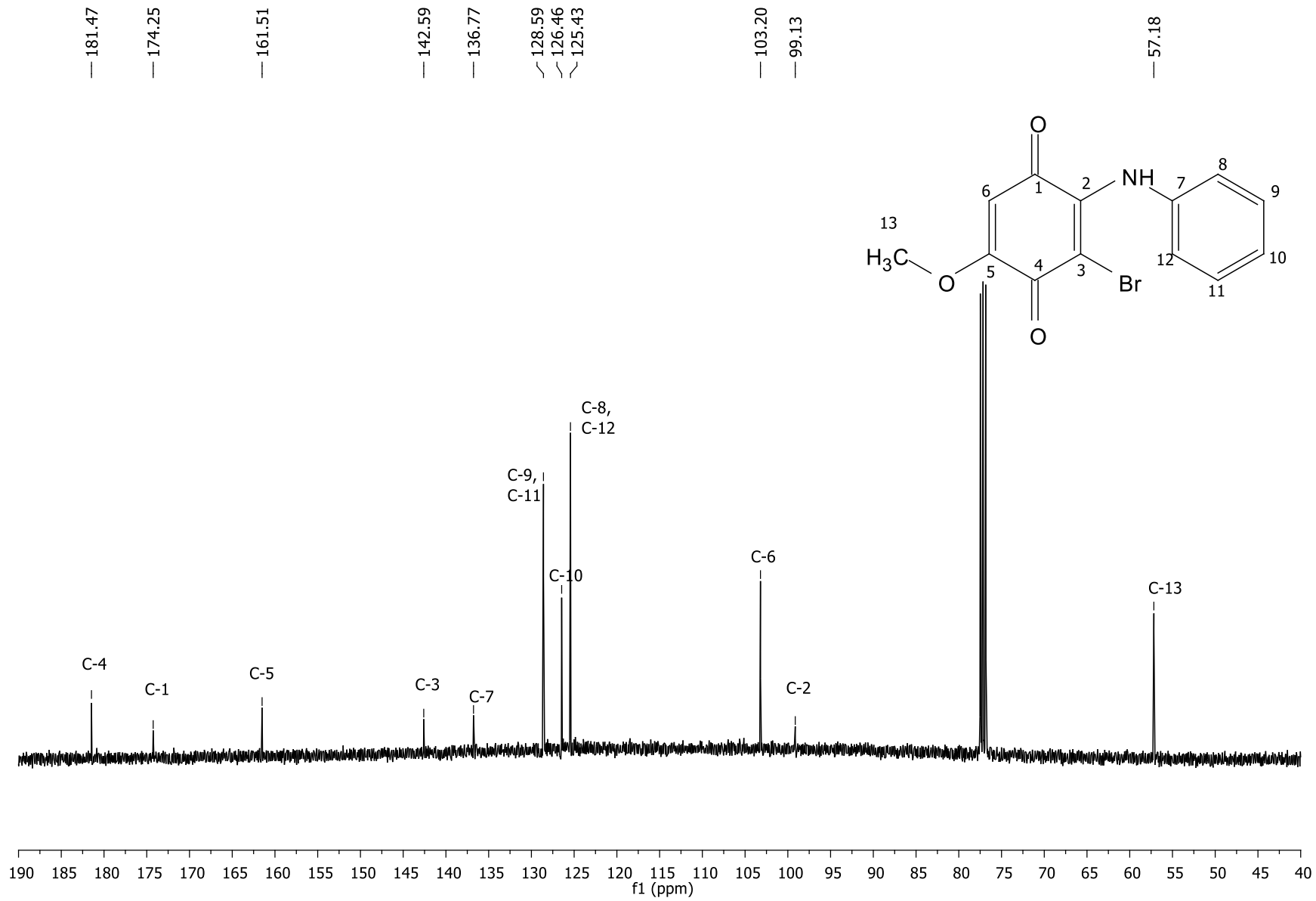
- González, I.; Tovar, E.; Marín del Alizal, T.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8349.
- (16) Denisov, E. T. *Kinet. Catal.* **2006**, *47*, 685.
- (17) Kuttyrev, A. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8043.
- (18) Spyroudis, S. *Molecules* **2000**, *5*, 1291.
- (19) Iwasaki, F.; Suga, K.; Umakoshi, H. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 9772.
- (20) Baltzly, R.; Lorz, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 861.
- (21) Sella, E.; Shabat, D. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5074.
- (22) Radel, R. J.; Sullivan, J. M.; Hatfield, J. D. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, *21*, 566.
- (23) Morrison, M.; Steele, W.; Danner, D. J. *Arch. Biochem. Biophys.* **1969**, *134*, 515.
- (24) Tandon, V. K.; Maurya, H. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5896.
- (25) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Swamy, T.; Shankar, K. S. *Monatsh Chem* **2008**, *139*, 1317.
- (26) Katritzky, A. R.; Fedoseyenko, D.; Mohapatra, P. P.; Steel, P. J. *Synthesis (Stuttg.)* **2008**, 777.
- (27) Moore, H. W.; Shelden, R.; Shellhamer, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1999.
- (28) Fieser, L. F.; Hartwell, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1482.
- (29) Moore, H. W.; Weyler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4132.
- (30) Dean, F. M.; Jones, P. G.; Sidisunthorn, P. *J. Chem. Soc.* **1962**, 5186.
- (31) Scriven, E. F. V. *Azides and Nitrenes*; Academic Press, Inc.: Orlando, 1984.
- (32) Benford, G. A.; Wassermann, A. *J. Chem. Soc.* **1939**, 362.

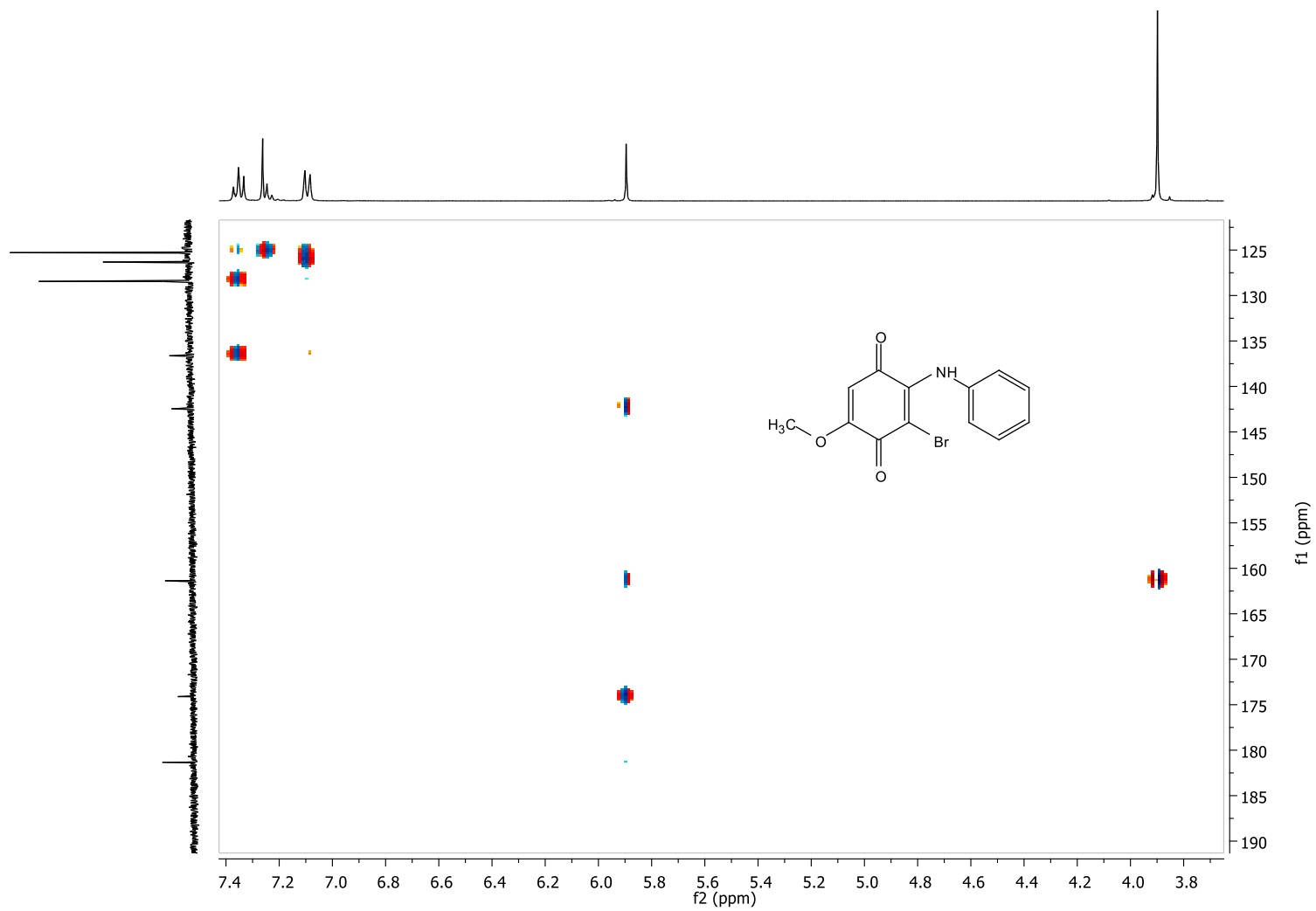
- (33) Ansell, M. F.; Nash, B. W.; Wilson, D. A. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3006.
- (34) Ansell, M. F.; Nash, B. W.; Wilson, D. A. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3012.
- (35) Banville, J.; Grandmaison, J.-L.; Lang, G.; Brassard, P. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 80.
- (36) Pérez, J. M.; López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1561.
- (37) Grunwell, J. R.; Karipides, A.; Wigal, C. T.; Heinzman, S. W.; Parlow, J.; Surso, J. a; Clayton, L.; Fleitz, F. J.; Daffner, M.; Stevens, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91.
- (38) Benson, F. R.; Savell, W. L. *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 1.
- (39) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- (40) Díaz, D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.; Hawker, J. *Investig. Química* **2008**, *104*, 173.
- (41) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- (42) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- (43) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
- (44) Kutonova, K. V; Trusova, M. E.; Postnikov, P. S.; Filimonov, V. D. *Synthesis (Stuttg)*. **2013**, *45*, 2706.
- (45) Filimonov, V. D.; Trusova, M.; Postnikov, P.; Krasnokutskaya, E. A.; Lee, Y. M.; Hwang, H. Y.; Kim, H.; Chi, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3961.
- (46) Kim, S.; Kim, D.; Park, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2573.
- (47) Gallagher, P. T. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 433.

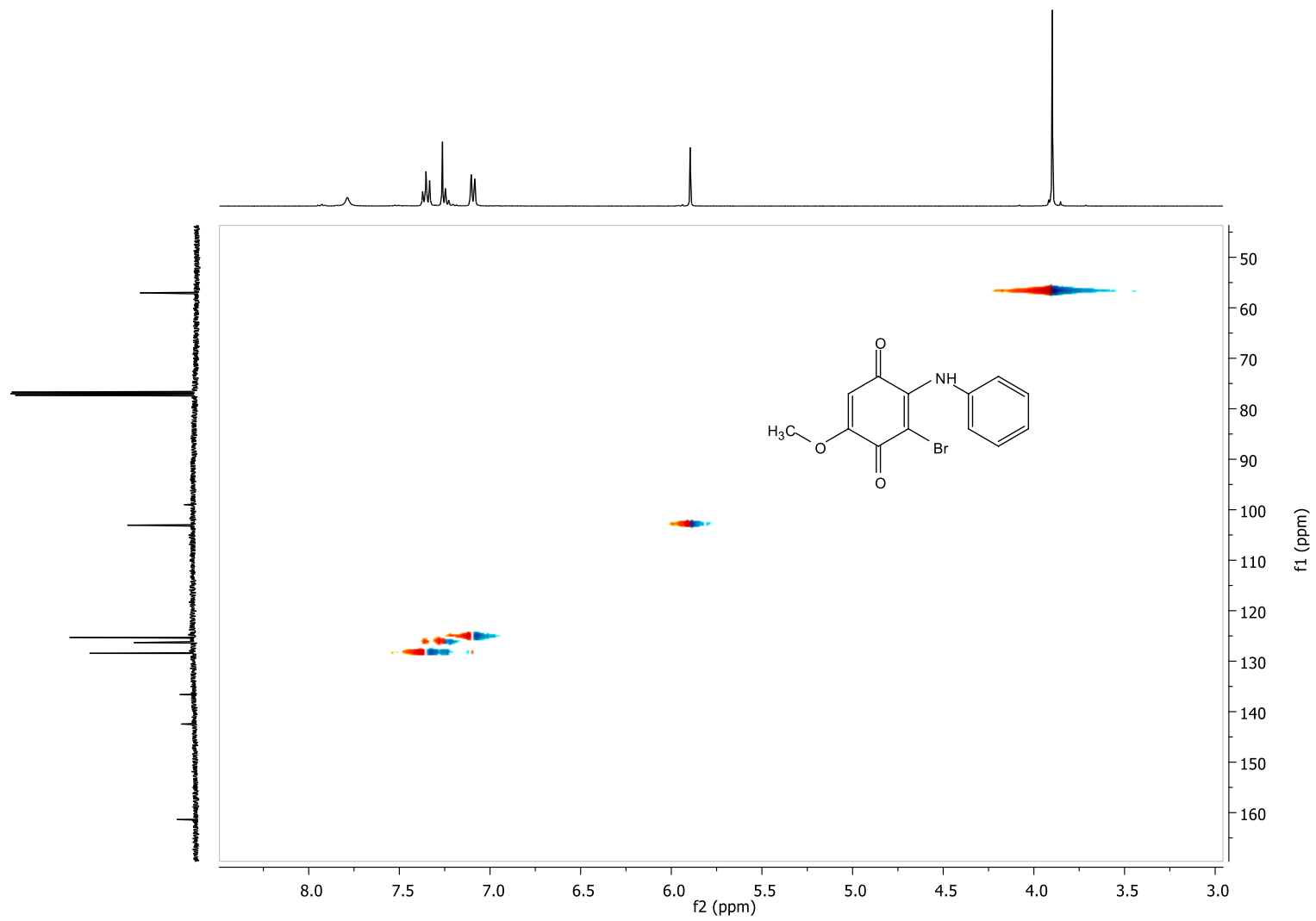
# 10. ANEXOS

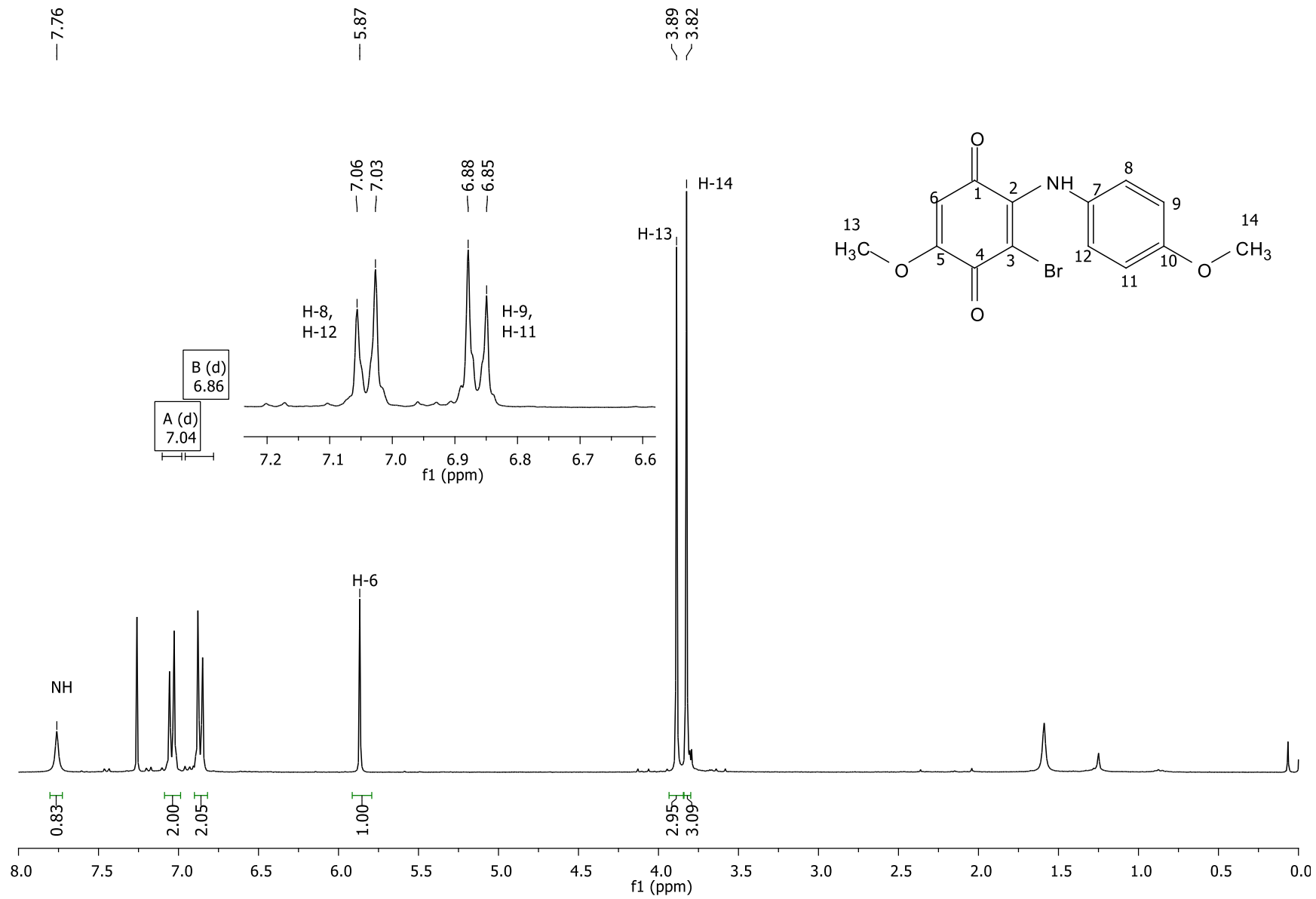
## 10.1 Espectros de RMN de los compuestos derivados de la 2-(fenilamino)-haloquinona



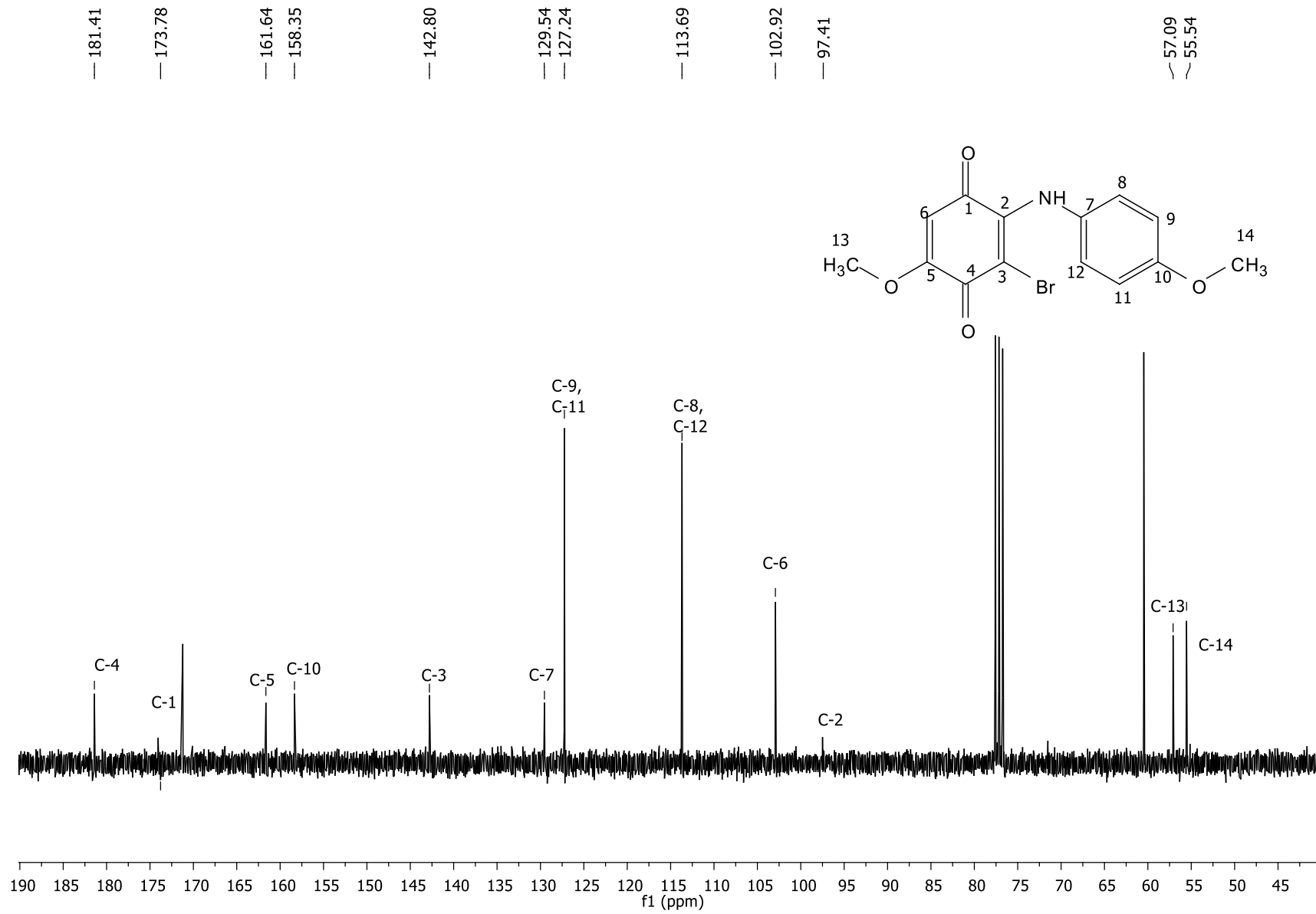


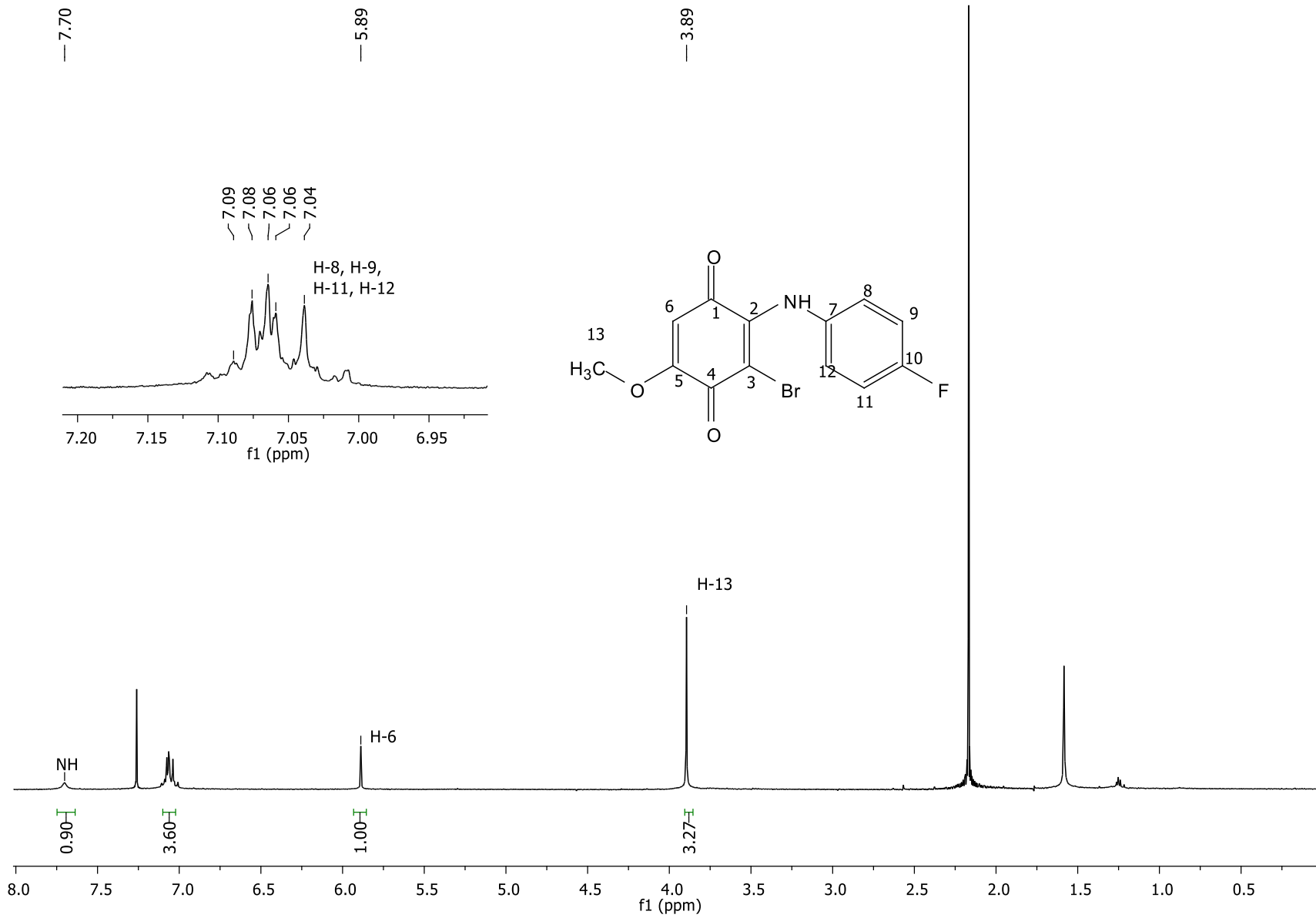


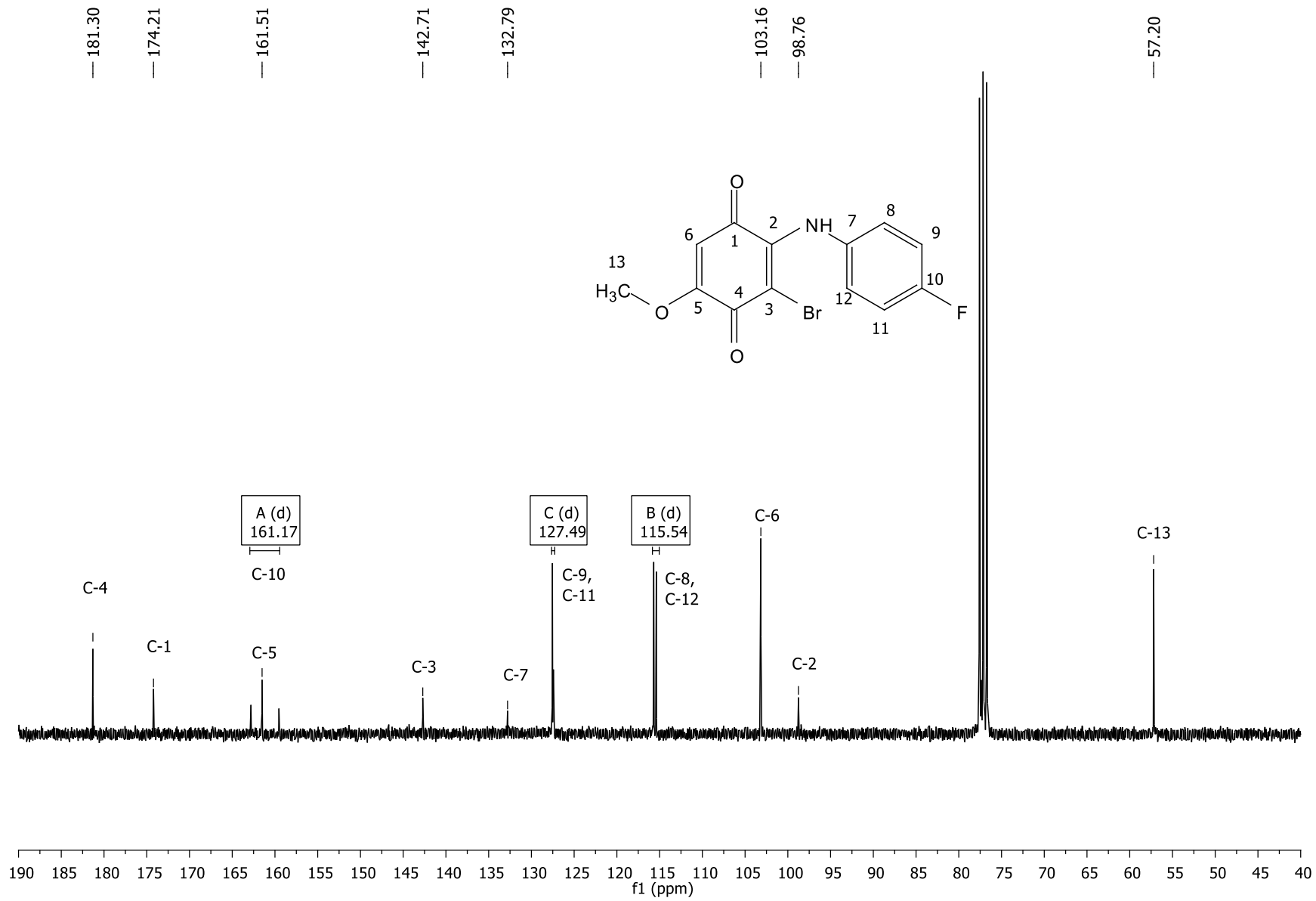


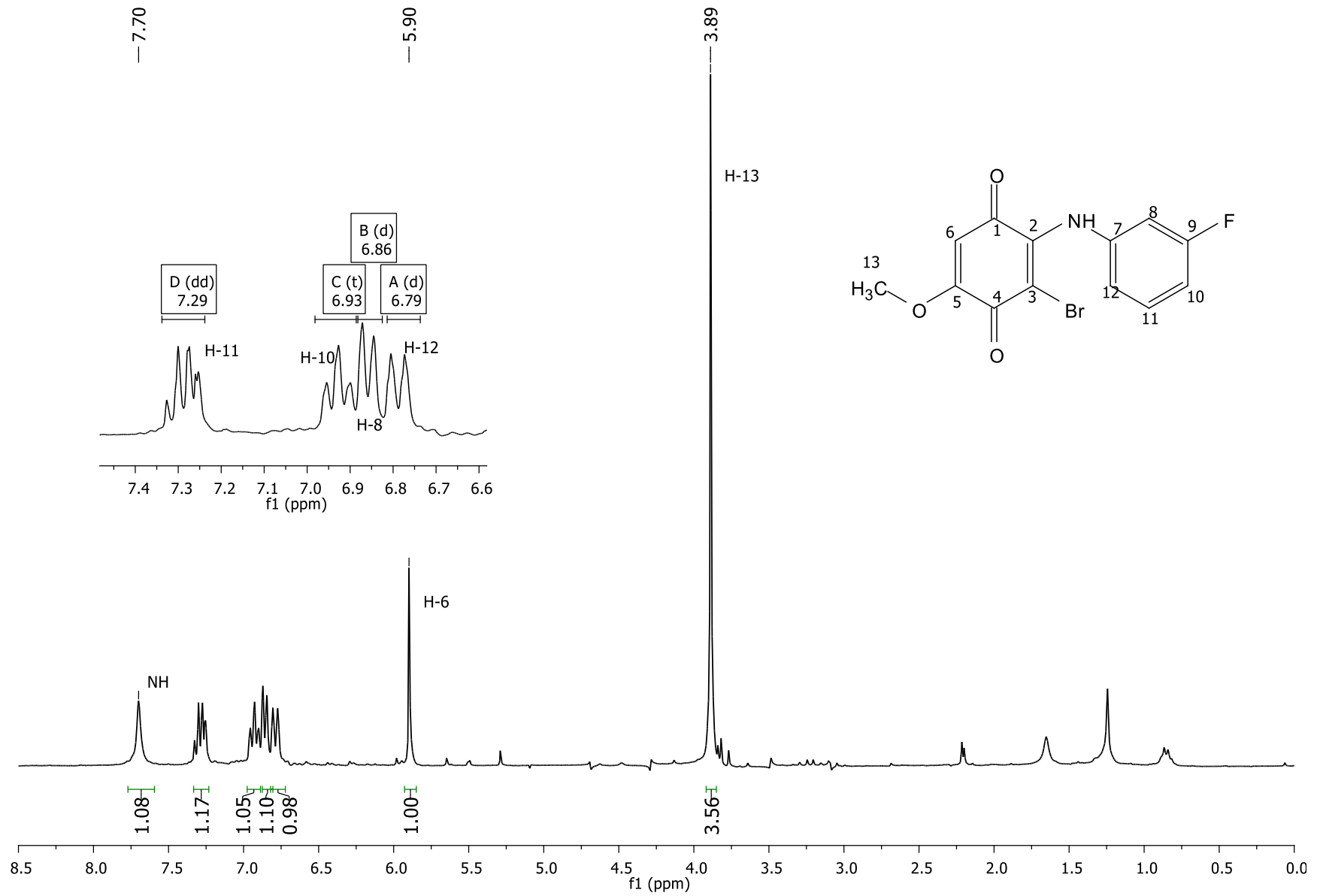


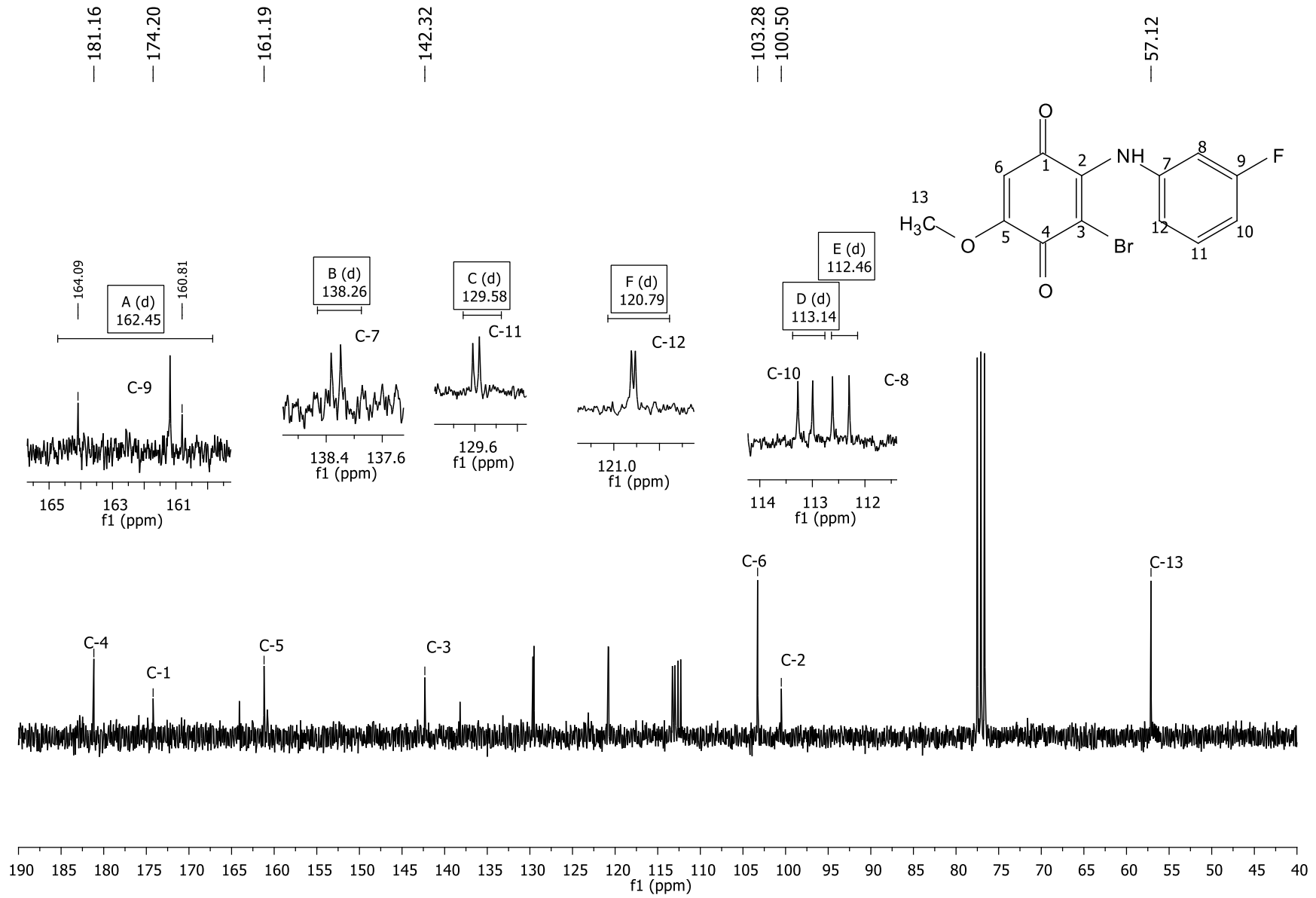


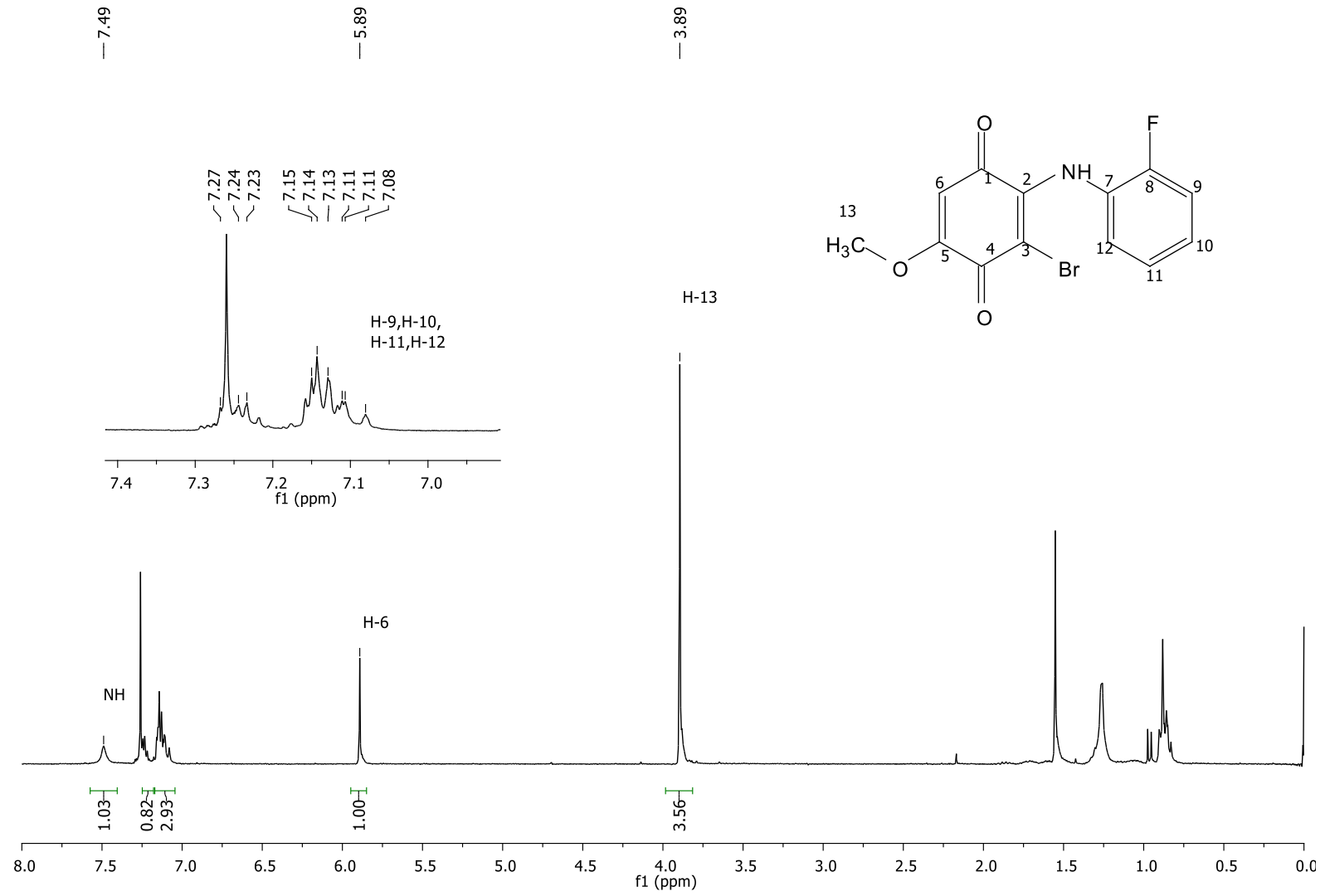


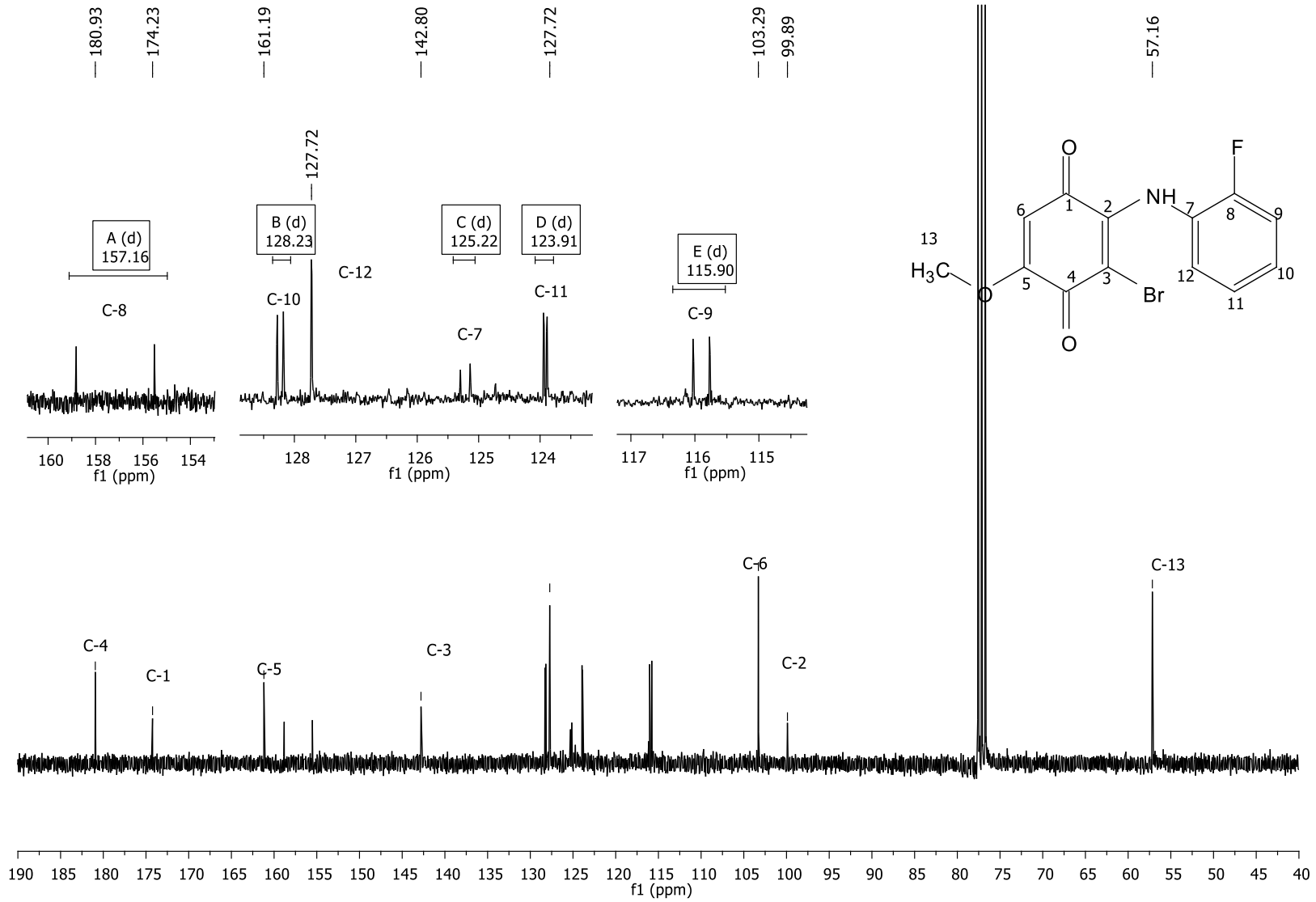




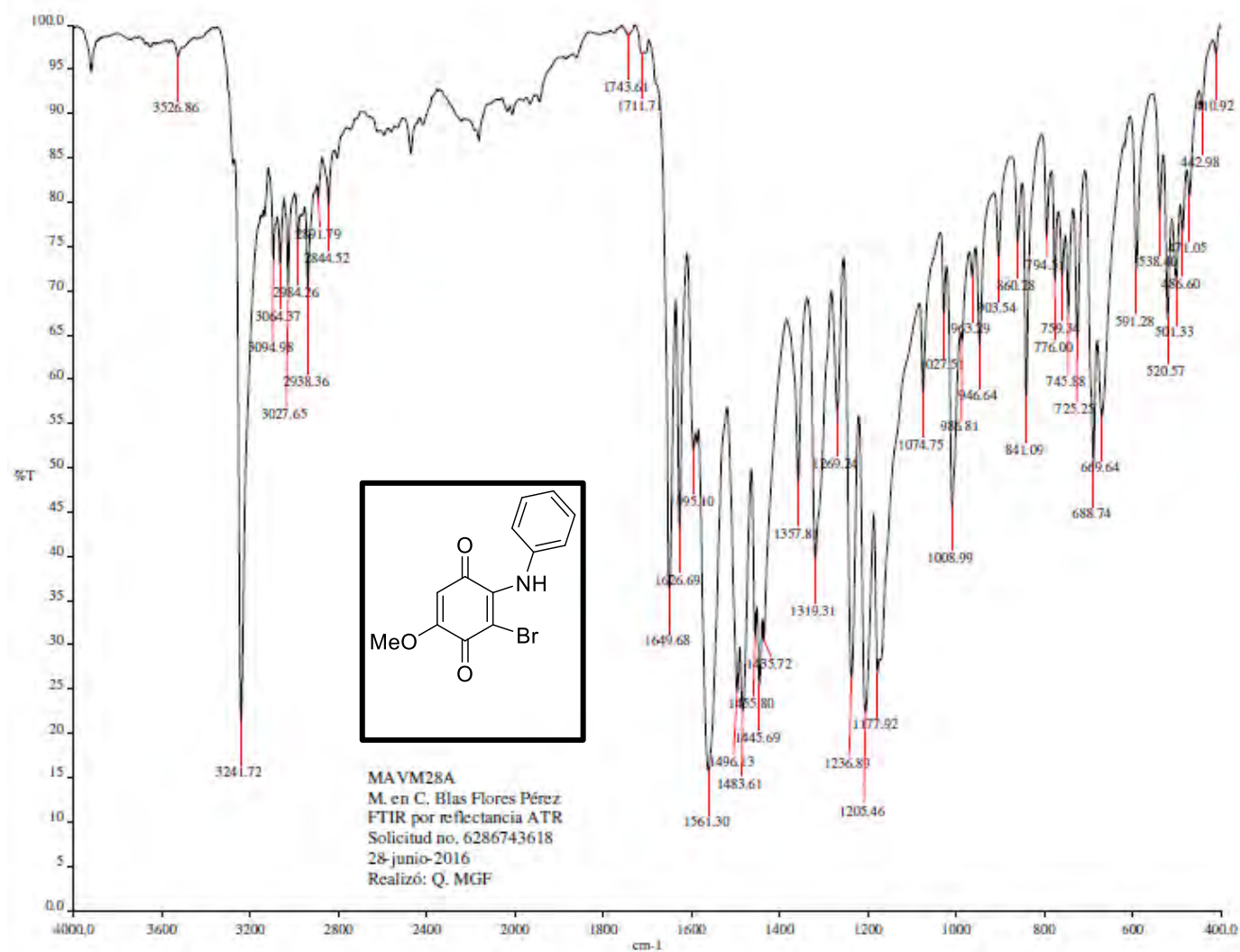




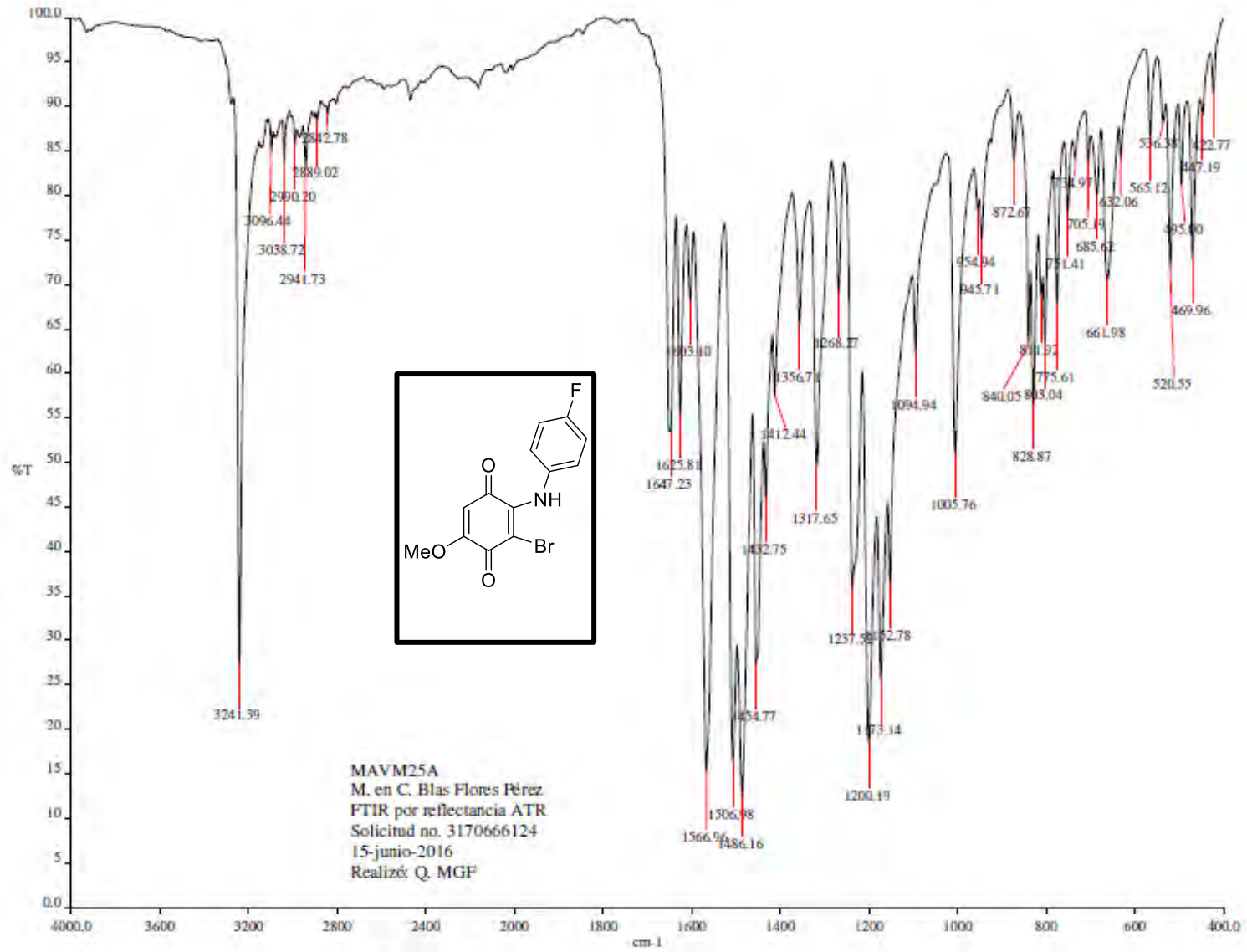


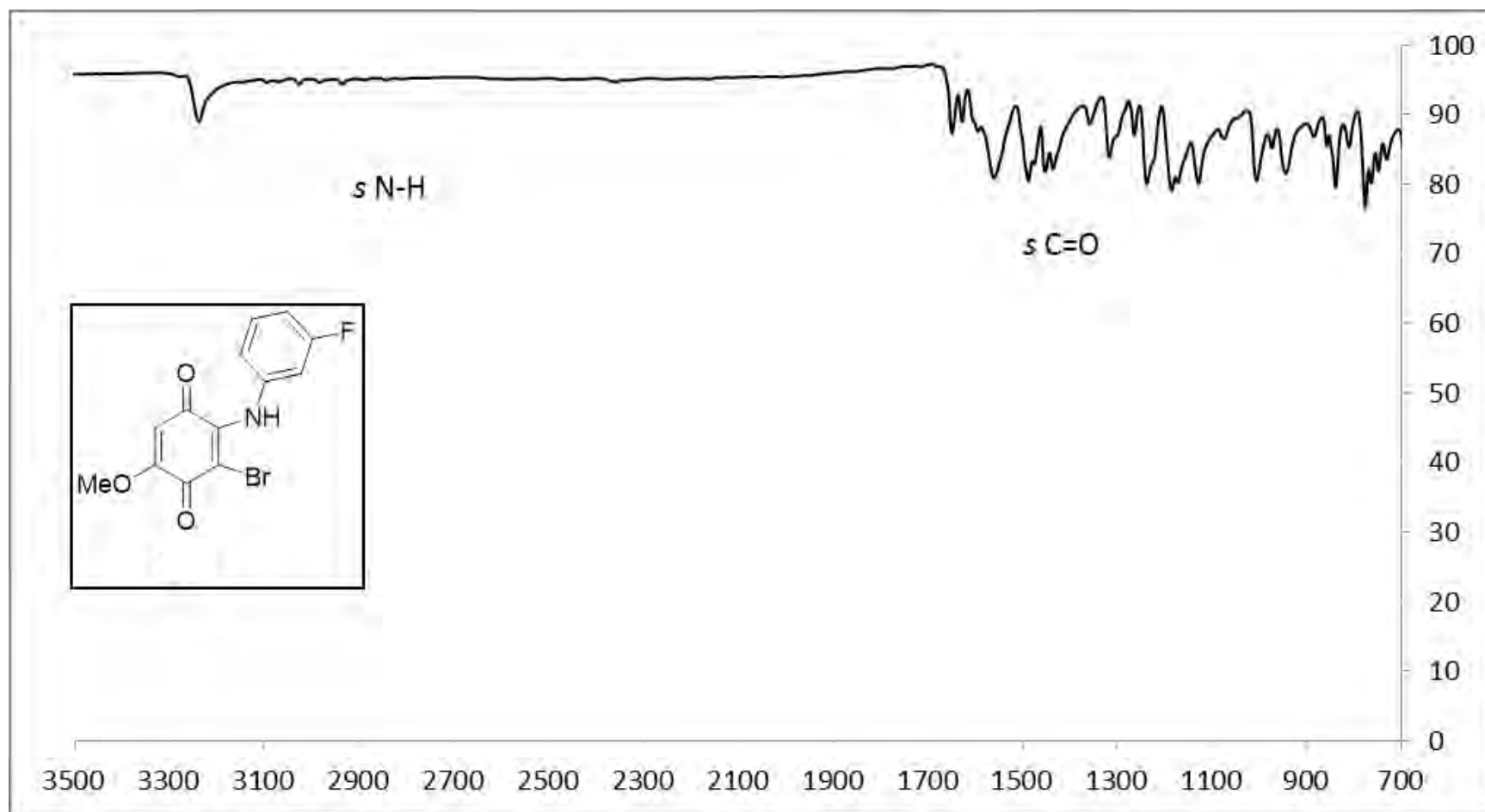


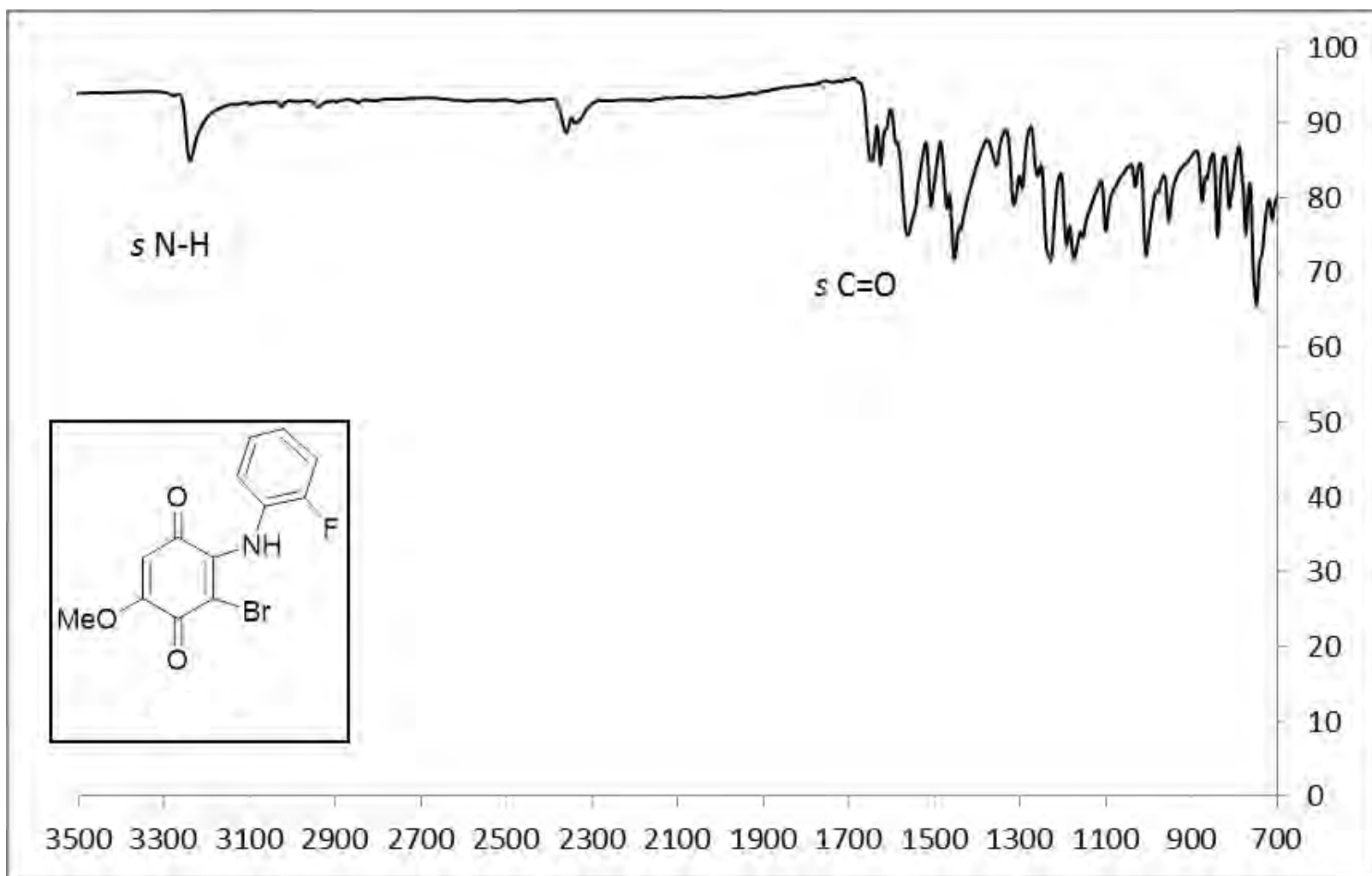
## 10.2 Espectros de IR de los compuestos derivados de la 2-(fenilamino)-haloquinona



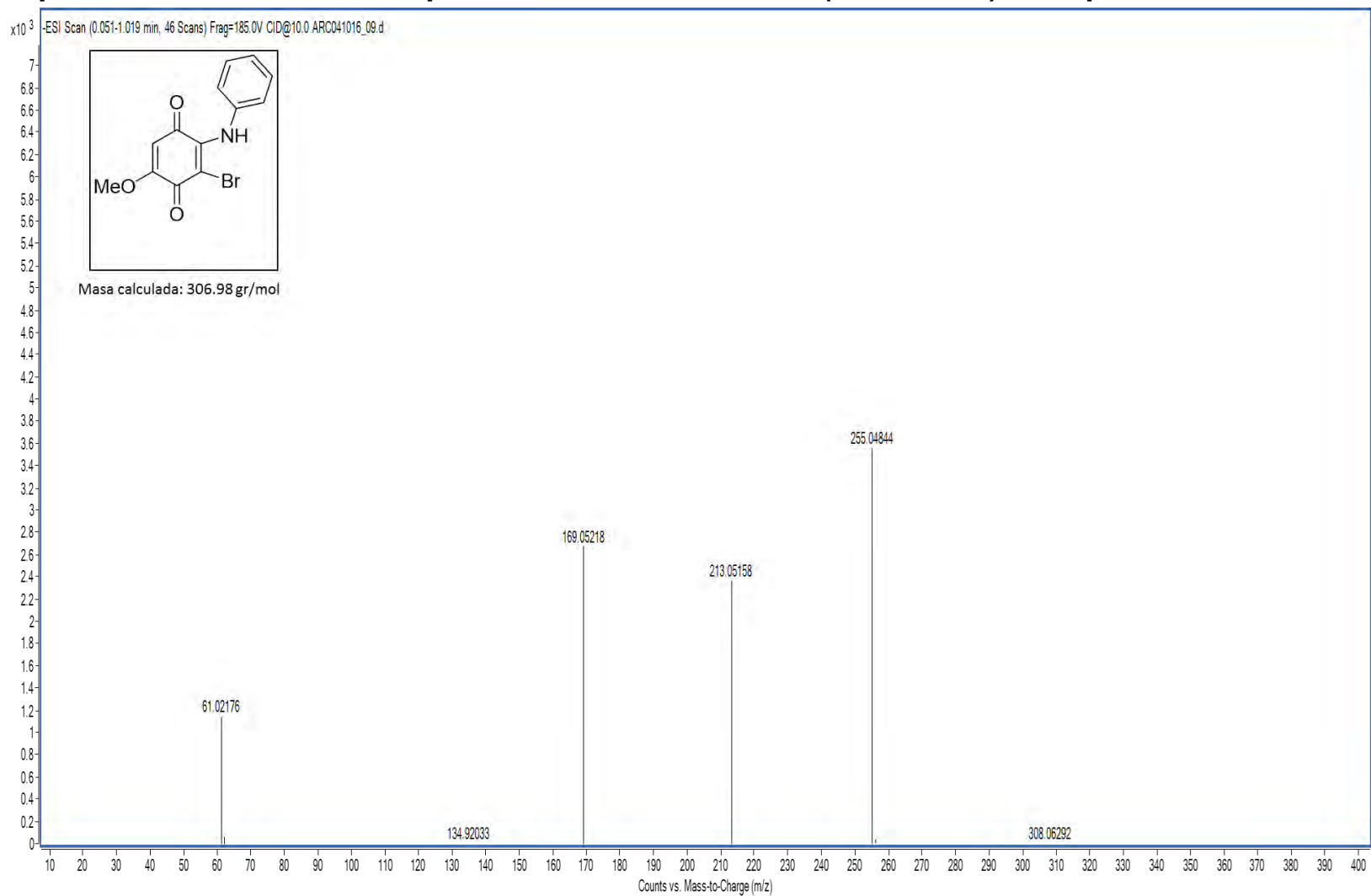


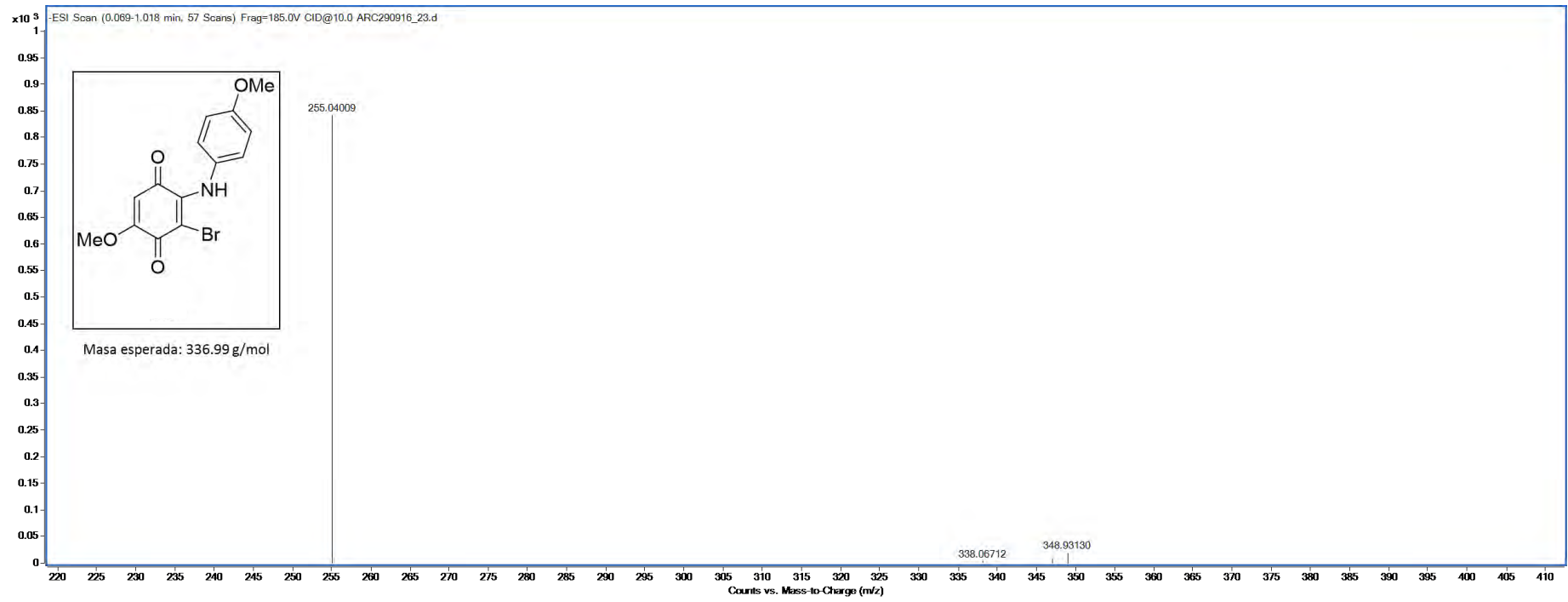






### 10.3 Espectros de EM de los compuestos derivados de la 2-(fenilamino)-haloquinona





WAVM25A2-2 #495 RT: 11.42 AV: 1 SB: 47 12.42-13.48 NL: 6.31E5  
Γ: + c EI Full ms [ 32.50-600.50]

