

# Síntesis de derivados de 2-anilino-3-cloro-1,4-naftoquinona promovida por microondas y ultrasonido

A. Cárdenas-Chaparro<sup>1</sup>, E. Leyva<sup>1</sup>, S.E. Loredó-Carrillo<sup>1</sup> y V. Carranza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas; Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Av. Dr. Manuel Nava #6 - Zona Universitaria, C.P. 78210 - San Luis Potosí, S.L.P.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Químicas; Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 72570 - Puebla, Pue.

*Synthesis of 2-anilino-3-chloro-1,4-naphthoquinone derivatives assisted by microwave and ultrasound*

*Síntesi de derivats de 2-anilino-3-clor-1,4-naftoquinona promoguda per microones i ultrasons*

RECEIVED: 16 JANUARY 2017; ACCEPTED: 27 APRIL 2017

## SUMMARY

In this work, microwave (MW) and ultrasound (US) techniques were used like alternative methods of energy to obtain 2-anilino-3-chloronaphthoquinone derivatives; with several anilines with electron withdrawing substituents (4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-I y 4-NO<sub>2</sub>) and with donor substituents (2-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub> y 4-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). To synthesize these types of molecules is of great importance since they are present in several biologically active compounds.

The yields of the different derivatives were high in most cases, in addition the reaction times decreased substantially with respect to the times observed in the synthesis by conventional heating (SCH).

All compounds were characterized by ultraviolet visible (UV-Vis), infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and mass spectrometry (MS).

**Keywords:** 1,4-naphthoquinone; microwave; green chemistry; ultrasound.

## RESUMEN

En este trabajo se usaron las técnicas de microondas (MO) y ultrasonido (US) como métodos alternativos de activación, para la obtención de derivados de 2-anilino-3-cloronaftoquinona (ACNQ); con diferentes anilinas y sustituyentes electroattractores (4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-I y 4-NO<sub>2</sub>) y electrodonadores (2-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub> y 4-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Sintetizar este tipo de moléculas es de gran importancia debido a que están presentes en

compuestos biológicamente activos. Los rendimientos hacia el producto de interés fueron altos en la mayoría de los casos, además los tiempos de reacción disminuyeron sustancialmente respecto a la síntesis hecha por calentamiento convencional (SCC). Todos los compuestos se caracterizaron por espectroscopia ultravioleta visible (UV-Vis), de infrarrojo (IR), de resonancia magnética nuclear (RMN) y por espectrometría de masas (EM).

**Palabras clave:** 1,4-naftoquinona; microondas; química verde; ultrasonido.

## RESUM

En aquest treball es van usar les tècniques de microones (MO) i ultrasò (US) com a mètodes alternatius d'activació, per a l'obtenció de derivats de 2-anilino-3-cloronaftoquinona (ACNQ); amb diferents anilines i substituents que atrauen electrons (4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-I i 4-NO<sub>2</sub>) i donen electrons (2-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub> i 4-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Sintetitzar aquest tipus de molècules és de gran importància pel fet que estan presents en compostos biològicament actius. Els rendiments cap al producte d'interès van ser alts en la majoria dels casos, a més els temps de reacció van disminuir substancialment respecte a la síntesi feta per escalfament convencional (SCC). Tots els compostos es van caracteritzar per espectroscòpia ultraviolada visible (UV-Vis), d'infraroig (IR), de ressonància mag-

\* Corresponding author: [acardenasc@unal.edu.co](mailto:acardenasc@unal.edu.co)

nètica nuclear (RMN) i per espectrometria de masses (EM).

**Paraules clau:** 1,4-naftoquinona; microones; química verda; ultrasò.

## INTRODUCCIÓ

Las naftoquinonas (NQ) son compuestos que experimentan procesos de oxidación y reducción, de ahí su amplia gama de actividad biológica, tienen la capacidad de aceptar uno o dos electrones generando el anión radical (semiquinona) o el dianión (hidroquinona). Este comportamiento depende directamente de la estructura química y de la naturaleza de los sustituyentes unidos al núcleo quinónico<sup>1</sup>. Se han evaluado compuestos tipo 2-fenilamino-1,4-naftoquinonas<sup>2</sup> y 3-cloro-2-fenilamino-1,4-naftoquinonas como agentes antitumorales encontrando resultados prometedores. Se ha reportado la síntesis en etanol de dichos compuestos, la cual se lleva a cabo mediante una sustitución nucleofílica (SN) de uno de los átomos de cloro, por la fenilamina (o anilina) en la 2,3-cloronaftoquinona (DCNQ)<sup>3,4</sup>. Para hacer la reacción regioselectiva se utilizan catalizadores tipo ácidos de Lewis, siendo el cloruro de cerio ( $\text{CeCl}_3$ ) el que presenta la mejor selectividad en la mayoría de reacciones estudiadas<sup>5</sup>. El esquema 1, ilustra la reacción de la DCNQ con R-fenilaminas catalizada por un ácido de Lewis. También se han implementado métodos alternativos de síntesis como la asistida por microondas (SAMO)<sup>6</sup> y síntesis asistida por ultrasonido (SAU)<sup>7</sup>, en donde se ha visto que los tiempos de reacción disminuyen de días o horas a solo minutos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

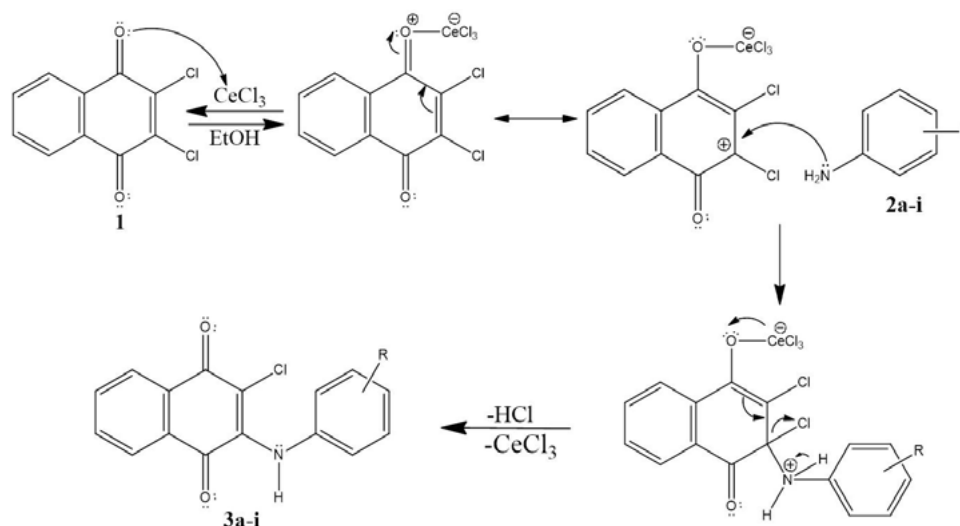
Todas las sustancias utilizadas en este trabajo fueron adquiridas en Sigma-Aldrich y los solventes utilizados fueron marca Fermont con una pureza del 99.9%.

En un matraz balón de 50 mL se disolvió 1.0 mmol de DCNQ en 10 mL de etanol, luego se agregó 0.1 mmol de  $\text{CeCl}_3$  y se dejó en agitación durante 15 minutos, posteriormente se adicionó la respectiva fenilamina (1.0 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo. El seguimiento de la reacción se hizo por cromatografía en capa fina. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío y se secó<sup>8</sup>. En algunos casos fue necesaria la purificación de los compuestos por cromatografía en columna de gel de sílice y cloroformo como solvente de elución.

Para la SAMO y SAU se siguió el mismo procedimiento utilizando un equipo de microondas marca CEM – Discover, monomodal a una potencia de 50 W y temperatura máxima de 65 °C y un equipo de ultrasonido marca Ultrasonic Processors VCX 750 a 20 KHz, a una potencia de 750 W y temperatura ambiente. Los compuestos obtenidos se caracterizaron por las técnicas de punto de fusión (Pf) en un equipo marca Fisher-Jonhs; por espectroscopia UV-Vis en un espectrofotómetro UV-2410PC Shimadzu; por espectroscopia IR en un espectrofotómetro NEXUS 470 FT-IR equipado con un ATR Thermo-Nicolet; por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) en un equipo Bruker NMR de 500 MHz con cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y por EM en un equipo marca JEOL MStation JMS-700, modo de ionización por Impacto Electrónico (EI). Temperatura de la fuente 260 °C, energía de ionización 70 eV, corriente de ionización 300  $\mu\text{A}$  y resolución de 1000.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para las tres metodologías utilizadas en la síntesis de derivados de ACNQ se obtuvieron porcentajes de rendimiento que van desde moderados a altos, estos resultados son superiores a los reportados en algunos trabajos previos<sup>1,4,9</sup>. De acuerdo a la tabla 1, el método de síntesis influye sustancialmente en el tiempo de



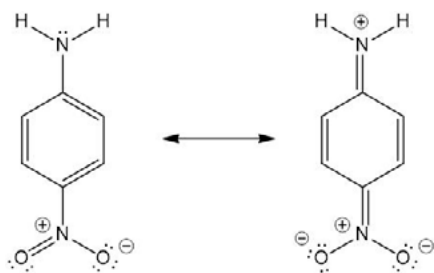
**Esquema 1.** Mecanismo de reacción de la DCNQ con R-fenilaminas catalizada por  $\text{CeCl}_3$

reacción y ligeramente en el rendimiento. La técnica de SAMO fue la más rápida seguida por la SAU. Por ejemplo para el compuesto **3b**, que se obtuvo en 8 horas por calentamiento convencional, el tiempo se redujo a 25 minutos por MO y a 60 minutos por SAU con rendimientos de 56.2, 73.4 y 60.7 % respectivamente.

**Tabla 1.** Resultados de la reacción de DCNQ con diferentes fenilaminas

R-fenilamina 2a-2i	Producto	SCC		SAMO		SAU		Punto de fusión °C
		t h.	%R	t min.	%R	t min.	%R	
(H)	3a	2	98.6	15	97.9	20	89.6	210 – 212
(2-OCH <sub>3</sub> )	3b	8	56.2	25	73.4	60	60.7	128 – 130
(4-OCH <sub>3</sub> )	3c	4	86.0	15	99.0	30	68.1	222 – 224
(4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	3d	7	89.1	30	99.0	90	98.3	178 – 180
(4-F)	3e	4	96.5	30	97.4	30	60.1	232 – 234
(4-Cl)	3f	6	74.3	40	75.4	120	69.2	258 – 260
(4-Br)	3g	6	71.6	45	74.7	120	67.0	268 – 270
(4-I)	3h	6	63.9	45	62.2	120	55.1	276 – 278
(4-NO <sub>2</sub> )	3i	8	25.2	60	16.5	120	-	282 – 284

Para un método de síntesis en particular, el rendimiento y el tiempo de reacción, dependen de la fenilamina utilizada. La anilina *orto* sustituida (**2b**) necesita mayor tiempo de reacción y el rendimiento es moderado, lo cual se debe al efecto estérico generado por la cercanía del grupo metoxi y el grupo amino. En las *para* sustituidas con sustituyentes electrodonadores (**2c**, **2d**) el incremento en tamaño del sustituyente hace que aumente ligeramente el tiempo de reacción pero los rendimientos son altos. En la serie de anilinas halogenadas (**2e-2h**) se observa que a medida que aumenta el tamaño del halógeno, el rendimiento decrece y el tiempo de reacción aumenta. Con la 4-fluoroanilina se obtienen rendimientos hasta del 97.4% de **3e**, lo que implica que en este tipo de reacciones, el tamaño del sustituyente es más determinante que su electronegatividad. El caso más extremo se da cuando el sustituyente en el anillo aromático de la anilina es un electroattractor fuerte como el grupo nitro (NO<sub>2</sub>).



**Esquema 2.** Estructuras de resonancia de la 4-nitroanilina (**2i**)

La anilina pierde gran parte de su nucleoficidad y esto se refleja en el rendimiento hacia el producto (**3i**), después de 8 horas de reacción por SCC (25.2%) y des-

pués de 60 minutos por SAMO se obtiene un 16.5% mientras que con la SAU la reacción no procede. El Esquema 2, ilustra lo que sucede con esta anilina donde en una de sus estructuras de resonancia hay una carga positiva sobre el nitrógeno del grupo amino impidiendo que el par electrónico esté disponible para una SN.

Uno de los principios de la química verde es el de utilizar fuentes energéticas alternativas para mejorar los tiempos y rendimientos de las reacciones<sup>7</sup>. En este trabajo se observa que tanto las MO como el US aceleran la reacción y además en el caso de la SAMO se obtiene mejores rendimientos hacia el producto de interés. Esto se debe a que las sustancias polares tienen la propiedad de convertir la energía electromagnética de MO en calor, el cual se genera directa e instantáneamente en el solvente y en los reactivos haciendo que la velocidad de reacción aumente<sup>10</sup> (efecto térmico). Además se favorecen los productos de reacción que tengan intermediarios polares lo que explica porque en la SAMO se obtuvieron mejores rendimientos. Reacciones que en reflujo duraron dos o cuatro horas por la técnica de SAMO sólo necesitaron quince minutos y en el caso de la 2-metoxianilina el rendimiento de **3b** se incrementó.

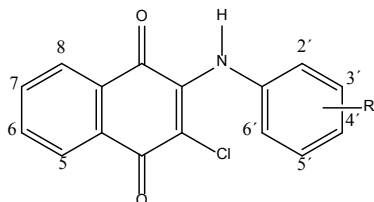
En esta serie de síntesis tanto el solvente como los reactivos son de carácter polar y como se puede apreciar en el Esquema 1, los intermediarios también. Por lo anterior el efecto de las MO es más efectivo que el fenómeno de cavitación generado por el US. La SAU favoreció que los tiempos de reacción disminuyeran respecto a la SCC pero no respecto a la síntesis SAMO y los rendimientos fueron menores que con las dos metodologías anteriores, sin embargo es una fuente de energía alterna y económica que se puede utilizar. Durante la cavitación (formación, crecimiento y colapso de burbujas) se generan dos regiones en la cuales pueden ocurrir cambios químicos. La región de puntos calientes o región de sonoquímica primaria la cual está dentro de la burbuja y el cambio químico se da en fase de vapor. La región superficial o de sonoquímica secundaria donde la reacción se lleva a cabo en fase líquida y fuera de la burbuja. De acuerdo a lo anterior y según la literatura se presume que las reacciones ocurren en la región de sonoquímica secundaria, que es donde se favorecen las rutas de síntesis química<sup>11</sup>.

## CONCLUSIONES

Debido al potencial terapéutico que tienen los derivados de NQ es necesario implementar metodologías de síntesis con el medio ambiente. Por lo anterior se sintetizaron ocho compuestos utilizando MO y US como fuentes alternas de energía y dentro de los principios de la química verde. Los tiempos de reacción disminuyeron de horas a minutos y en el caso de MO los rendimientos fueron mayores.

## CARACTERIZACIÓN

A todos los productos obtenidos se les hizo su respectiva caracterización y fueron comparados con los reportados en la literatura<sup>4,12</sup>. Para efectos de mayor claridad en cuanto a los datos de <sup>1</sup>H-RMN, el esquema 3 muestra la numeración de los protones presentes en este tipo de compuestos.



**Esquema 3.** Representación de los protones en los compuestos 3a-h

**3a. 2-cloro-3-fenilamina-1,4-naftoquinona**, sólido color rojo. Pf: 210-212 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 479, 321, 276, 224. IR (ATR): 3232, 3040, 1675, 1585, 1504, 1138 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, d, J<sub>o</sub> = 7.7 Hz, H<sub>5</sub>), 8.13 (1H, d, J<sub>o</sub> = 7.6 Hz, H<sub>8</sub>), 7.78 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.1 Hz, H<sub>6</sub>), 7.73 – 7.66 (2H, m, H<sub>7</sub>, H<sub>N-H</sub>), 7.36 (2H, t, J<sub>o</sub> = 7.8 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7.22 (1H, t, J<sub>o</sub> = 7.4 Hz, H<sub>4</sub>), 7.09 (2H, d, J<sub>o</sub> = 7.9 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 283.04, encontrado: 283 [M]<sup>+</sup> 51%, [M+1]<sup>+</sup> 10%, [M+2]<sup>+</sup> 17%, 248 [M-35]<sup>+</sup> 100%.

**3b. 2-cloro-3-(2-metoxifenilamina)-1,4-naftoquinona**, sólido color rojizo. Pf: 128-130 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 479, 330, 275, 234. IR (ATR): 3342, 3000, 1665, 1662, 1585, 1350, 1222, 1138 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.7, J<sub>m</sub> = 0.9 Hz, H<sub>5</sub>), 8.12 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.0 Hz, H<sub>8</sub>), 7.76 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.3 Hz, H<sub>6</sub>), 7.68 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>7</sub>), 7.62 (1H, s, H<sub>N-H</sub>), 7.23 – 7.15 (1H, m, H<sub>4</sub>), 7.02 – 6.88 (3H, m, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 3.87 (3H, s, H<sub>CH3</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 313.05, encontrado: 313 [M]<sup>+</sup> 92%, [M+1]<sup>+</sup> 20%, [M+2]<sup>+</sup> 30%, 263 [M-50]<sup>+</sup> 100%.

**3c. 2-cloro-3-(4-metoxifenilamina)-1,4-naftoquinona**, sólido color violeta. Pf: 222-224 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 495, 334, 277, 243. IR (ATR): 3242, 3000, 1679, 1591, 1559, 1328, 1225, 1141 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.7, J<sub>m</sub> = 0.9 Hz, H<sub>5</sub>), 8.11 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.7, J<sub>m</sub> = 0.9 Hz, H<sub>8</sub>), 7.77 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>6</sub>), 7.68 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>7</sub>), 7.64 (1H, s, H<sub>N-H</sub>), 7.06 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.8 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 6.88 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.9 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 3.84 (3H, s, H<sub>CH3</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 313.05, encontrado: 313 [M]<sup>+</sup> 100%, [M+1]<sup>+</sup> 22%, [M+2]<sup>+</sup> 35%, 298 [M-35]<sup>+</sup> 75%.

**3d. 2-cloro-3-(4-etoxifenilamina)-1,4-naftoquinona**, sólido color violeta. Pf: 178-180 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 488, 330, 276, 232. IR (ATR): 3232, 3000, 1675, 1671, 1591, 1559, 1324, 1279, 1232, 1142 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.7, J<sub>m</sub> = 1.0 Hz, H<sub>5</sub>), 8.11 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.0 Hz, H<sub>8</sub>), 7.76 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>6</sub>), 7.68 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>7</sub>), 7.64 (1H, s, H<sub>N-H</sub>),

7.04 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.8 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 6.87 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.9 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 4.05 (2H, q, J<sub>o</sub> = 7.0 Hz, H<sub>CH2</sub>), 1.43 (3H, t, J<sub>o</sub> = 7.0 Hz, H<sub>CH3</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 327.07, encontrado: 327 [M]<sup>+</sup> 90%, [M+1]<sup>+</sup> 18%, [M+2]<sup>+</sup> 31%, 298 [M-29]<sup>+</sup> 100%.

**3e. 2-cloro-3-(4-fluorofenilamina)-1,4-naftoquinona**, sólido color rojo. Pf: 232-234 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 470, 325, 277, 240. IR (ATR): 3261, 3059, 1671, 1668, 1588, 1562, 1328, 1286, 1215, 1142 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, d, J<sub>o</sub> = 7.7 Hz, H<sub>5</sub>), 8.13 (1H, d, J<sub>o</sub> = 7.6 Hz, H<sub>8</sub>), 7.78 (1H, t, J<sub>o</sub> = 7.6 Hz, H<sub>6</sub>), 7.70 (1H, t, J<sub>o</sub> = 7.6 Hz, H<sub>7</sub>), 7.61 (1H, s, H<sub>N-H</sub>), 7.13 – 6.99 (4H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 301.03, encontrado: 301 [M]<sup>+</sup> 86%, [M+1]<sup>+</sup> 17%, [M+2]<sup>+</sup> 28%, 266 [M-35]<sup>+</sup> 100%.

**3f. 2-cloro-3-(4-clorofenilamina)-1,4-naftoquinona**, sólido color rojo. Pf: 258-260 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 472, 325, 274, 239. IR (ATR): 3230, 3000, 1671, 1591, 1562, 1324, 1135, 679 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.7, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>5</sub>), 8.13 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 0.8 Hz, H<sub>8</sub>), 7.79 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>6</sub>), 7.71 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.5, 1.1 Hz, H<sub>7</sub>), 7.61 (1H, s, H<sub>N-H</sub>), 7.32 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.7 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7.02 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.6 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 317.00, encontrado: 317 [M]<sup>+</sup> 100%, [M+1]<sup>+</sup> 20%, [M+2]<sup>+</sup> 68%, 282 [M-35]<sup>+</sup> 96%.

**3g. 2-cloro-3-(4-bromofenilamina)-1,4-naftoquinona**, sólido color rojo. Pf: 268-270 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 472, 325, 276, 234. IR (ATR): 3242, 3062, 1671, 1594, 1562, 1328, 1289, 1141, 683 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.8, J<sub>m</sub> = 0.9 Hz, H<sub>5</sub>), 8.13 (1H, dd, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 0.9 Hz, H<sub>8</sub>), 7.79 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.3 Hz, H<sub>6</sub>), 7.71 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.4 Hz, H<sub>7</sub>), 7.59 (1H, s, H<sub>N-H</sub>), 7.47 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.7 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 6.95 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.5 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 360.95, encontrado: 362 [M]<sup>+</sup> 100%.

**3h. 2-cloro-3-(4-yodofenilamina)-1,4-naftoquinona**, sólido color rojo. Pf: 276-278 °C. Uv-Vis (CH<sub>3</sub>OH) λ<sub>max</sub> (nm): 472, 325, 277, 238. IR (ATR): 3255, 3065, 1671, 1594, 1559, 1328, 1273, 1141, 679 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, d, J<sub>o</sub> = 7.7 Hz, H<sub>5</sub>), 8.13 (1H, d, J<sub>o</sub> = 7.6 Hz, H<sub>8</sub>), 7.79 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.6, J<sub>m</sub> = 1.2 Hz, H<sub>6</sub>), 7.71 (1H, td, J<sub>o</sub> = 7.7, J<sub>m</sub> = 1.7 Hz, H<sub>7</sub>), 7.59 (1H, s, H<sub>N-H</sub>), 7.35 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.0 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 6.82 (2H, d, J<sub>o</sub> = 8.5 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>). EM (m/Z): Valor esperado: 408.94, encontrado: 409 [M]<sup>+</sup> 19%, [M+1]<sup>+</sup> 4%, [M+2]<sup>+</sup> 7%, 247 [M-162]<sup>+</sup> 100%.

## AGRADECIMIENTOS

A CONACyT por el apoyo otorgado al proyecto No. 155948 y beca de doctorado No.304428

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prachayasittikul, V.; Pingaew, R.; Worachartcheewan, A.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Synthesis, anticancer activity and QSAR study

- of 1,4-naphthoquinone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **84**, 247–263.
2. Benites, J.; Valderrama, J.A.; Bettega, K.; Pedrosa, R.C.; Calderon, P.B.; Verrax, J. Biological evaluation of donor-acceptor aminonaphthoquinones as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6052–6057.
  3. VanAllan, J.A.; Reynolds, G.A.; Adel, R.E. Polynuclear heterocycles. IV. The synthesis of some new heterocyclic quinones. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 524–527.
  4. Lien, J.; Hospital, T.V.; Products, N.; Hill, C. Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Activities of 2-Substituted 3-Chloro-1,4-naphthoquinone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 2111–2120.
  5. Leyva, E.; Loredó-Carrillo, S. E.; López, L.I.; Escobedo, E.G.; Navarro, G. Importancia Química y Biológica de Naftoquinonas. Revisión Bibliográfica. *Afinidad*. **2017**, *74*, 36-50.
  6. Leyva, E.; López, L.I.; Loredó-Carrillo, S.E.; Rodríguez-Kessler, M.; Montes-Rojas, A. Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones. *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 94–101.
  7. Macias, M.; López, L.; Sáenz, A.; Silva, S. Síntesis de derivados de 1,4-naftoquinona por metodologías verdes y su importancia biológica. *Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*. **2013**, *5*, 20–26.
  8. Leyva, E.; Baines, K.M.; Espinosa-González, C.G.; Magaldi-Lara, D.A.; Loredó-Carrillo, S.E.; De Luna-Méndez, T.A.; López, L.I. 2-(Fluoro-) and 2-(methoxyanilino)-1,4-naphthoquinones. Synthesis and mechanism and effect of fluorine substitution on redox reactivity and NMR. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *180*, 152–160.
  9. Satheshkumar, A.; Elango, K.P. Spectroscopic and theoretical studies on the nucleophilic substitution of 2,3-dichloronaphthoquinone with para-substituted anilines in solid state via initial charge transfer complexation. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2012**, *98*, 378–383.
  10. De cózar, R.A. Estudio teórico y experimental de la reactividad química bajo irradiación Microondas: Aplicación a 1,2,3-triazoles, Universidad de Castilla - La Mancha, **2008**.
  11. Pokhrel, N.; Vabbina, P.K.; Pala, N. Sonochemistry: Science and Engineering. *Ultrason. Sonochem.* **2016**, *29*, 104–128.
  12. Satheshkumar, A.; Ganesh, K.; Elango, K.P. Charge transfer facilitated direct electrophilic substitution in phenylaminonaphthoquinones: experimental, theoretical and electrochemical studies. *New J. Chemistry*. **2014**, *38*, 993–1003.
  13. Kim, Y.S.; Park, S.Y.; Lee, H. J.; Suh, M.E.; Schollmeyer, D.; Lee, C.O. Synthesis and cytotoxicity of 6,11-Dihydro-pyrido- and 6,11-Dihydrobenzo[2,3-b]phenazine-6,11-dione derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1709–1714.