



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE NAFTO [2',3'] AZEPINO [2,3]-INDOL-5-
ARILENETINILEN-1',4'-DIONAS Y EVALUACIÓN DE
SUS PROPIEDADES ÓPTICAS

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN QUÍMICA

PRESENTA:
IBQ. CARLOS ANGEL JIJÓN

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. ALEJANDRO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO.
2018



Mineral de la Reforma, Hgo., a 27 de junio de 2018

Número de control: ICBI-D/602/2018
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado al C. Carlos Ángel Jijón, alumno de la Maestría en Química con número de cuenta 364616, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "SÍNTESIS DE NAFTO[2',3'] AZEPINO [2,3]-INDOL-5-ARILENETINILEN-1',4'-DIONAS Y EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES ÓPTICAS" en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dra. Susana Rojas Lima
SECRETARIO	Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
VOCAL	Dr. Alejandro Álvarez Hernández
SUPLENTE	Dr. Daniel Mendoza Espinosa

Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
Director del ICBI



ORSC/LMHM



Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5
Colonia Carboneras
Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184
Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109
direccion_icbi@uaeh.edu.mx

El presente trabajo fue realizado en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y fue dirigido por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández. Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología una beca de maestría otorgada a Carlos Ángel Jijón (CVU782829/Becario 608092) y el financiamiento a través del proyecto CB-2013-221360 "Reacciones de Acoplamientos Cruzados para la Preparación de Moléculas Orgánicas con Posible Actividad Optoelectrónica"

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, a nuestro dios que, en cada paso de mi vida, me ha cuidado y acompañado siempre y, sobretodo bendecido, por siempre ponerme en el camino de personas maravillosas.

A mis amados padres, Teodora y Pablo, que sin ellos no soy nada y por ellos soy todo, que siempre han confiado y han tenido fe en mí, como yo siempre eh tenido su apoyo incondicional; los amo ami y api.

A mi amada, ni en renglón más ni en renglón menos, si sabes que en mi corazón tu eres la dueña, gracias mi “follow”, por siempre estar conmigo; “no eres más mía de lo que yo soy tuyo”, mi amor.

A mis hermanos, Elida, Marcos, Aldo, que con sólo su existir siempre me motivan y apoyan, los amo infinitamente.

A mis tíos, Epifanio y Austreberta, que me apoyaron incondicionalmente durante mi licenciatura en Acapulco; Gracias totales tíos.

Eternamente agradecido con el Dr. Alejandro Álvarez Hernández, que con toda su confianza nos dio el apoyo incondicional, a su esposa, la Dra, Mariana Flores Jarillo, por todo su apoyo y por esos primeros trastes para cocinar.

A mis tutores, la Dra. Susana Rojas Lima, Dr. Oscar Rodolfo Suarez castillo, y al Dr. Daniel Mendoza Espinosa, por sus valiosas sugerencias y consejos, que han contribuido al desarrollo de este trabajo, gracias totales.

A cada uno de mis profesores que me dieron clases durante la Maestría, por brindarme parte de su conocimiento que ha contribuido en mi formación.

A mis amigos y compañeros de laboratorio, Rendón, Ernest, Rulo, Carmen, Alexia, por sus ratos de pláticas y risas, gracias.

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	1
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3	JUSTIFICACIÓN	13
4	OBJETIVOS	15
4.1	Objetivo general	15
4.2	Objetivos específicos	15
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	16
5.1	Propiedades ópticas	35
6	CONCLUSIONES	44
7	PARTE EXPERIMENTAL	46
7.1	Generalidades	46
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
9	ESPECTROS DE RMN DE ^1H Y DE RMN ^{13}C	60

ÍNDICE DE FIGURAS

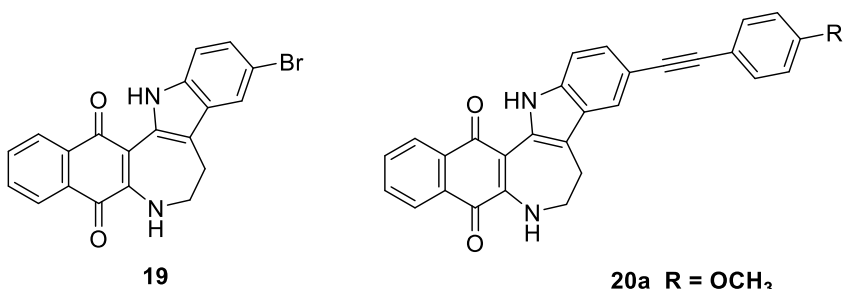
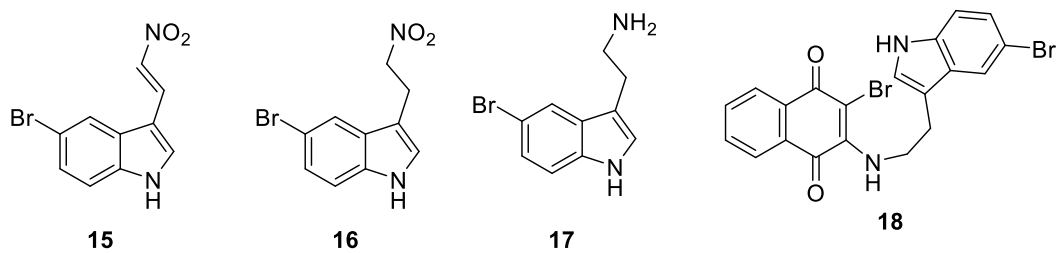
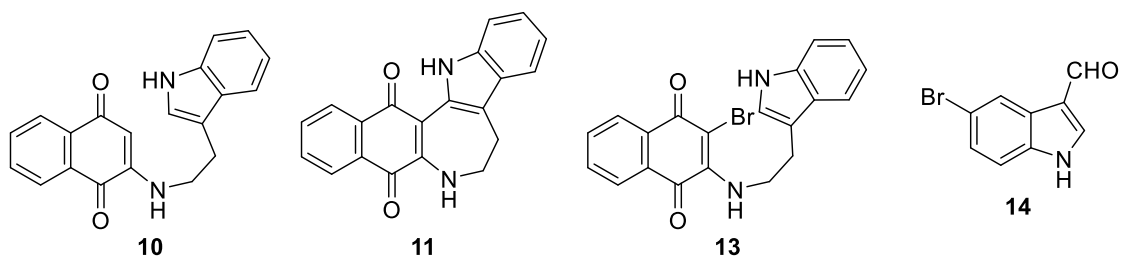
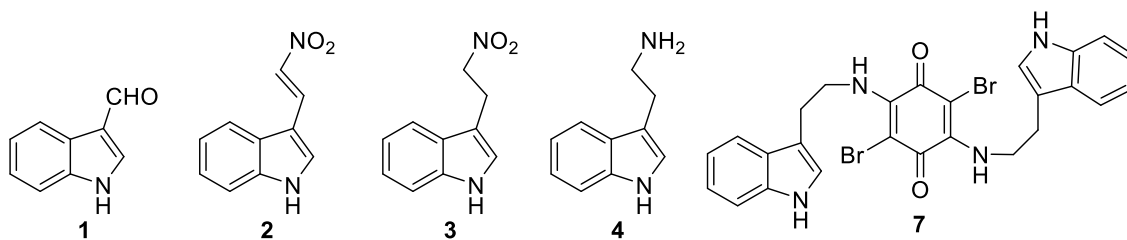
Figura 1. Diagrama de Jablonski.	3
Figura 2. La rigidez molecular ocasionada por la presencia de un anillo aumenta la fluorescencia en moléculas análogas.	5
Figura 3. Diagrama de Jablonski: efecto de la polaridad del disolvente en la fluorescencia. Tomada de la referencia 2.	6
Figura 4. Comparación entre los procesos de excitación electrónica por absorción de un fotón y dos fotones para la emisión de fluorescencia.	7
Figura 5. La polarización implica el cambio de posición de la densidad electrónica en el orbital excitado respecto al estado basal. ¹⁶	8
Figura 6. Comparación de la dispersión de luz en la microscopia de fluorescencia por excitación con un fotón y con dos fotones.	9
Figura 7. Aminoquinonas naturales aisladas de la esponja marina <i>Cribochalina</i> , con actividad antibacteriana, antifúngica y antitumoral.	10
Figura 8. Derivados de 1,4-naftoquinona con propiedades antitumoral.	10
Figura 9. Moléculas híbridas quinona-BODIPY con actividad anticancerígena.	10
Figura 10. Derivados de 1,4-quinona fluorescentes.	11
Figura 11. Indoles con aplicaciones diversas.	13
Figura 12. A, 6-arilenetinilen-2-arilindoles. B y C Derivados de quinona, D, derivado de 1,4-naftoquinona.	14
Figura 13. Obtención de bis-indolilquinonas policíclicas.	16
Figura 14. a) Reacción del bromanil con aminas. b) Ciclación de la naftoquinona.	17
Figura 15. Obtención de la triptamina.	17
Figura 16. Reacción del bromanil con la triptamina.	18
Figura 17. Reacción de la 1,4-naftoquinona con la triptamina.	19
Figura 18. Obtención del compuesto 11.	19
Figura 19. Espectros de ¹ H-RMN de los compuestos 13 (arriba) y 11 (abajo) en CDCl ₃ a 400 MHz.	20
Figura 20. Diagrama ORTEP del compuesto 11 obtenido por difracción de rayos X. Las elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.	21
Figura 21. Reacción de la 5-bromotriptamina con la dibromo naftoquinona.	25

Figura 22. Espectros de RMN de protón de los compuestos 18 (arriba) y 19 (abajo) en CDCl_3 a 400 MHz.	26
Figura 23. Diagrama ORTEP del compuesto 19 obtenido por difracción de rayos X. Las elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.	27
Figura 24. Obtención de los derivados 20a-b.	32
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 20a en CDCl_3 a 400 MHz.	33
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 20a en CDCl_3 a 100 MHz.	33
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 20b en CDCl_3 a 400 MHz.	34
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 20b en CDCl_3 a 100 MHz.	35
Figura 29. Espectros de absorción de los compuestos 11,19, 20a y 20b en tolueno.	36
Figura 30. Espectros de absorción de los compuestos 11,19, 20a y 20b en tetrahidrofurano.	37
Figura 31. Espectros de absorción de los compuestos 11,19, 20a y 20b en dimetilsulfóxido.	37
Figura 32. Espectros de absorción (líneas continuas) y de emisión (líneas discontinuas) de los compuestos 11, 19, 20a y 20b en tolueno.	39
Figura 33. Espectros de absorción (líneas continuas) y de emisión (líneas discontinuas) de los compuestos 11, 19, 20a y 20b en THF.	39
Figura 34. Espectros de absorción (líneas continuas) y de emisión (líneas discontinuas) de los compuestos 11, 19, 20a y 20b en DMSO.	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Relación entre el color y la longitud de onda.	2
Tabla 2. Datos cristalográficos para el compuesto 11	22
Tabla 3. Longitudes de enlace para el compuesto 11	23
Tabla 4. Ángulos de enlace para el compuesto 11	23
Tabla 5. Ángulos diedros para el compuesto 11	24
Tabla 6. Datos cristalográficos del compuesto 19	28
Tabla 7. Longitudes de enlace para el compuesto 19	29
Tabla 8. Ángulos de enlace para el compuesto 19	30
Tabla 9. Ángulos diedros para el compuesto 19	31
Tabla 10. Caracterización óptica de 11 , 19 , 20a y 20b en tolueno.	41
Tabla 11. Caracterización óptica de 11 , 19 , 20a y 20b en THF.	42
Tabla 12. Caracterización óptica de 11 , 19 , 20a y 20b en DMSO.	42

ÍNDICE DE COMPUESTOS



20a R = OCH₃
20b R = H

ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

a	absorción
A	grupo aceptor de electrones
Å	Angstrom
AcOEt	acetato de etilo
ADN	ácido desoxiribonucleico
°C	grados Celsius
CCF	cromatografía en capa fina
cm	centímetros
δ	desplazamiento químico (en RMN)
δ	sección cruzada de absorción multifotónica
D	grupo donador de electrones
d	señal doble
dd	Señal doble de doble
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetilformamida
eq.	equivalentes
g	gramos
GM	unidades Göppert-Mayer
h	horas
hν	Energía del fotón
hν_F	emisión de fluorescencia
hν_P	emisión de fosforescencia
HOMO	orbital molecular ocupado de más alta energía (del inglés, Highest Occupied Molecular Orbital)
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
LUMO	orbital molecular desocupado de más baja energía (del inglés, Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
m	señal múltiple
M	molar

mg	miligramos
MHz	megaHertz
min.	minutos
ml	mililitros
Mmol	milimoles
MO	microondas
nm	nanómetros
ns	nanosegundos
pf	punto de fusión
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	especie reactiva de oxígeno (del inglés reactive oxygen species)
s	segundo
S₀	nivel electrónico basal
S₁	primer estado excitado
S₂	segundo estado excitado
td	triple de doble
T₁	estado electrónico triplete
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
μ_E	momento dipolar del estado excitado
μ_G	momento dipolar del estado basal
W	Watts
ε	coeficiente de absorción molar
φ	rendimiento cuántico de fluorescencia

1 INTRODUCCIÓN

Actualmente existe gran interés en preparar moléculas fluorescentes que pueden ser aplicadas en ambientes biológicos para la detección de analitos y la elaboración de imagen celular por microscopia de fluorescencia. La fluorescencia es la emisión de luz rápida que ocurre en una molécula que ha alcanzado un estado electrónico excitado por la irradiación con luz ultravioleta (UV). Algunas moléculas con propiedades especiales son capaces de absorber radiación visible (Vis) o infrarrojo (IR) y emitir fluorescencia.

La radiación ultravioleta abarca intervalos de longitud de onda de 100 a 400 nanómetros y tiene la energía suficiente para provocar reacciones químicas en componentes celulares como las proteínas y el ADN; esto mediante la creación de radicales libres, los cuales crean estructuras que evitan la síntesis normal del ADN, produciendo alteraciones y fragmentaciones en el ADN, conduciendo a la muerte de la célula; por lo cual se considera mutagénica y no es apropiada para producir fluorescencia en tejidos vivos. La luz visible tiene longitudes de onda de 400 a 700 nm y no es dañina para los seres vivos. Sin embargo, no penetra los tejidos y sufre dispersión, lo cual limita su utilidad en estudios de microscopía. Por el contrario, la radiación infrarroja tiene longitudes de onda de 700 nm a 1 mm y puede penetrar los tejidos sin dañarlos y es ideal para obtener imagen celular.¹ La radiación de una sola longitud de onda se llama monocromática, pero excepto por los láseres y ciertas lámparas especializadas, la mayoría de las fuentes de radiación óptica emiten energía a lo largo de una amplia región de longitud de onda, por lo cual, se suelen utilizar este tipo de láseres en la evaluación de las propiedades ópticas. La relación que existe entre la longitud de onda en la parte visible del espectro electromagnético y el color se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Relación entre el color y la longitud de onda.

Intervalo de longitud de onda (nm)	Color
400 – 430 nm	Violeta
430 – 480 nm	Azul
480 – 560 nm	Verde
560 – 590 nm	Amarillo
590 – 620 nm	Naranja
620 – 700 nm	Rojo

Para explicar el fenómeno de la fluorescencia hay que mencionar que una sustancia de acuerdo a su estructura molecular puede absorber la luz de ciertas longitudes de onda y alcanzar un estado electrónico excitado. Durante la irradiación de luz un fotón incidente promueve la transición de un electrón de un orbital de baja energía a un orbital de mayor energía en la sustancia irradiada. Posteriormente, las moléculas regresan a su estado basal perdiendo energía al emitir calor y en algunos casos luz.

En las moléculas orgánicas que presentan varios átomos con hibridación sp^2 o sp unidos entre sí, los orbitales atómicos se combinan para formar orbitales moleculares extendidos sobre los cuales se deslocalizan los electrones. Cuando este tipo de moléculas se exponen a radiación de determinada energía, absorben fotones y se forma un estado electrónico excitado ya que los electrones de valencia, que se encuentran en el último orbital molecular lleno (HOMO), pueden promoverse al primer orbital molecular vacío (LUMO) que es de mayor energía.² En algunos casos las moléculas regresan a su estado basal por emisión de luz. En la fluorescencia, el espín del electrón excitado permanece sin cambio con respecto al estado basal; dicho de otra forma, todos los electrones en la molécula tienen espines apareados. Esta configuración electrónica se llama singulete³ (S) y en ella el regreso al estado basal es “permitido” por el espín por lo que la emisión de un fotón ocurre rápidamente. Las velocidades de emisión son típicamente de 10^8 s^{-1} y la vida media del estado electrónico excitado es cercana a 10 ns. Por su parte, la fosforescencia es la emisión de luz a partir de estados excitados triplete (T) en los cuales el espín del electrón excitado cambió su orientación de giro (espín) con respecto al estado basal (Ver figura 1). El regreso

al estado basal es lento ($10^3 - 10^0 \text{ s}^{-1}$) y la vida media del estado excitado es típicamente de milisegundos a segundos.⁴

Si un electrón se encuentra en un orbital pi de enlace (π) en el estado basal, al excitarse será promovido al orbital pi de antienlace (π^*) que es de mayor energía. Este proceso de excitación es llamado una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ y al estado excitado se le conoce como $\pi\text{-}\pi^*$. La transición ocurre cuando la energía del fotón de irradiación corresponde a la diferencia de energía entre los orbitales π y π^* .⁵ Si el electrón en el estado basal pertenece a un orbital de no enlace (n) y es promovido a un orbital π^* , el proceso de excitación es llamado una transición $n \rightarrow \pi^*$ y al estado excitado se le conoce como $n\text{-}\pi^*$. En el diagrama de Jablonski se ilustran estos procesos (Figura 1).

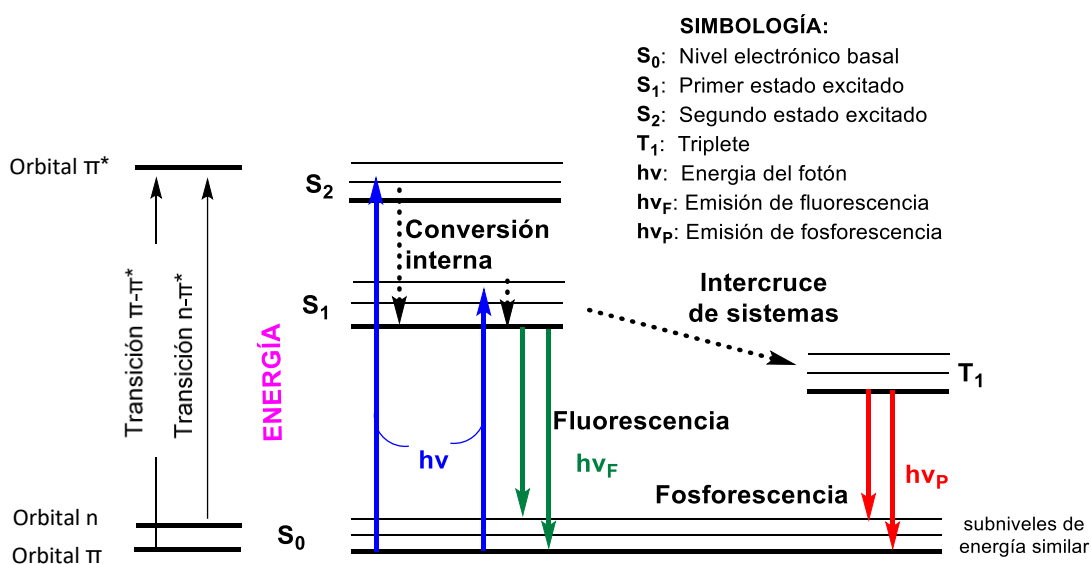


Figura 1. Diagrama de Jablonski.

La eficiencia cuántica de fluorescencia (Φ) se define como la relación entre los fotones absorbidos y emitidos en un mismo proceso, esto es, la porción del total de moléculas que fueron excitadas a un primer estado singulete (S_1) que regresan a su estado basal (S_0) por la emisión de un fotón de luz (Ecuación 1). El valor máximo de Φ va de 0 (en las especies que no son fluorescentes) hasta 1 (moléculas altamente fluorescentes) como la fluoresceína.⁶

$$\Phi = \frac{\text{fotones emitidos}}{\text{fotones absorbidos}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Cuando se excita una sustancia con un pulso infinitamente angosto de luz, se crea una población de moléculas en estado excitado S_1 , $M(S_1)$, cuya concentración en cualquier tiempo, t , se relaciona con los diferentes procesos de desactivación por la ecuación 2:

$$M(S_1)(t) = M(S_1)_0 e^{-kt} \quad \text{Ecuación 2}$$

$M(S_1)(t)$ es la concentración en cualquier tiempo.

$M(S_1)_0$ es la concentración al tiempo cero.

$k = k_R$ velocidad decaimiento radiativo + k_{NR} velocidad decaimiento no radiativo.

Los tiempos de decaimiento del estado excitado para los compuestos fluorescentes que absorben energía desde el UV hasta el infrarrojo cercano se encuentran entre 0.5 a 20 nanosegundos.⁶

Una de las características que deben tener las moléculas para que exista fluorescencia (o fosforescencia) es que la molécula posea una estructura capaz de absorber radiación que ocasione transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. Experimentalmente se ha observado que el comportamiento fluorescente se presenta con más frecuencia en compuestos con transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, por lo tanto, aquellos compuestos que contienen dobles enlaces conjugados y anillos aromáticos, especialmente aquellos con alto grado de estabilización por resonancia, podrán emitir fluorescencia.⁷ Así, suelen presentar fluorescencia muchos hidrocarburos aromáticos, particularmente si tienen rigidez y estructuras policíclicas planas.^{8,10} Este tipo de estructuras permiten orbitales moleculares extendidos y minimizan la pérdida de energía del estado excitado por movimiento atómico. Por ejemplo, la intensidad de fluorescencia del fluoreno es cinco veces mayor que la del bifenilo¹¹. En otro ejemplo, la fluoresceína presenta intensa fluorescencia en disolución líquida y la fenolftaleína no, a pesar de la similitud estructural. En ambos casos las estructuras más rígidas limitan la rotación de enlaces y las vibraciones moleculares, lo cual reduce la degradación por colisiones y el cruzamiento de sistemas (Figura 2).

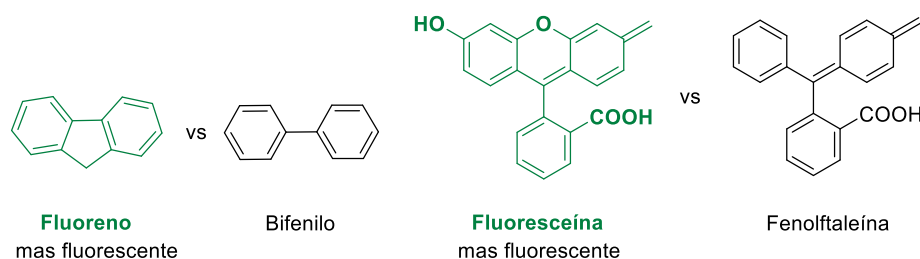


Figura 2. La rigidez molecular ocasionada por la presencia de un anillo aumenta la fluorescencia en moléculas análogas.

La presencia de otros grupos funcionales en las moléculas influye en la longitud de máxima emisión e intensidad de la fluorescencia. Por ejemplo, cuando los sustituyentes son halógenos se observa una disminución de la fluorescencia al aumentar el peso atómico del halógeno, debido al llamado efecto del átomo pesado.⁹ Este efecto, que también se presenta con otros átomos de número atómico grande, aumenta la probabilidad de que se produzca un cruzamiento entre sistemas con el que se aumenta la fosforescencia. Por otro lado, la presencia de un grupo carboxilo en el anillo aromático hace que tengan lugar transiciones $n \rightarrow \pi^*$ que conducen a menor fluorescencia. La presencia de grupos donadores de electrones (amino e hidroxilo), favorece la fluorescencia porque aumenta la probabilidad de transición entre el estado singulete de menor energía y el estado fundamental. Por el contrario, los grupos atractores de electrones (como el grupo NO_2), disminuyen y, en ocasiones, inhiben por completo la fluorescencia.¹²

La energía que se emite a través de fluorescencia es de menor energía (mayor longitud de onda) que la irradiación que forma el estado electrónico excitado debido a diversos procesos dinámicos que ocurren cuando se desactiva el estado excitado (Figura 3). Cuando el fluoróforo se excita al primer estado singulete (S_1), el electrón generalmente llega a un nivel vibratorio excitado alto dentro de S_1 y el exceso de energía vibratoria se pierde rápidamente en el disolvente. Si el fluoróforo se excita al segundo estado singulete (S_2), decae rápidamente al estado S_1 en 10^{-12} s debido a los procesos no radiativos que conforman la conversión interna.

La polaridad del disolvente tiene efectos en la fluorescencia. El estado excitado tiene un momento dipolar más grande en (μ_E) que el estado basal (μ_G) y los disolventes, sobre todo los polares, pueden reorientar o relajar sus propios dipolos alrededor de μ_E , lo que reduce la energía del estado excitado y puede cambiar la longitud de onda de emisión a energías más bajas. Los fluoróforos con más transferencia de carga (más polarizados por efecto de la presencia de grupos donadores y aceptores) muestran mayor sensibilidad a la polaridad del disolvente¹³ (Figura 3).

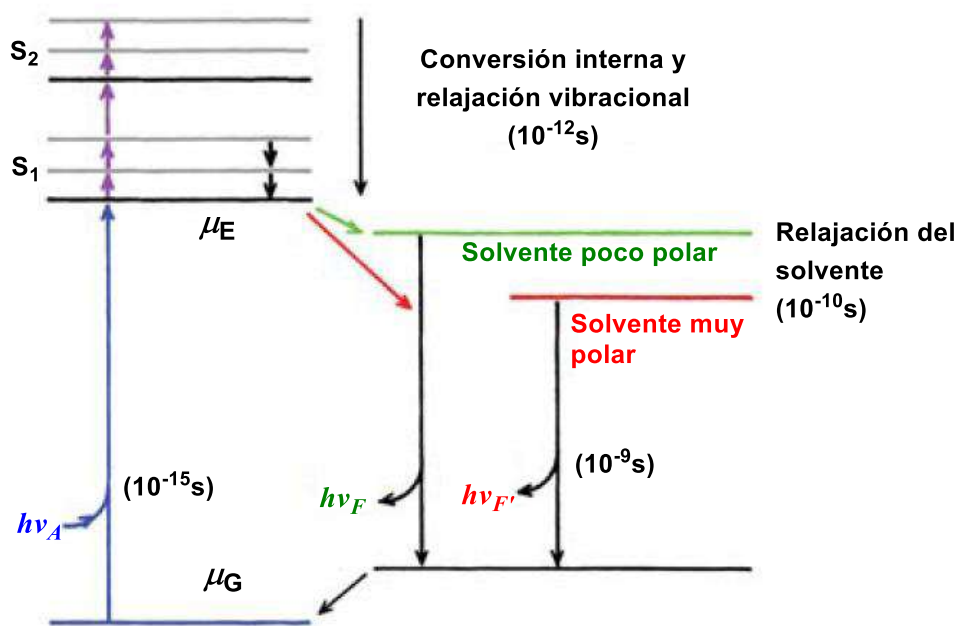


Figura 3. Diagrama de Jablonski: efecto de la polaridad del disolvente en la fluorescencia. Tomada de la referencia 2.

Mientras la fluorescencia posee tiempos de vida de 1-10 ns, los disolventes fluidos a temperatura ambiente tienen tiempos de relajación mucho más cortos, 10 -100 picosegundos. Por esta razón, los espectros de emisión de los fluoróforos son representativos del estado relajado del disolvente. Por el contrario, la absorción de la luz ocurre en aproximadamente 10^{-15} s, un tiempo demasiado corto para el movimiento del fluoróforo o el disolvente y la molécula irradiada está expuesta al mismo entorno local en los estados basal y excitado, por consecuencia los espectros de absorción son menos sensibles a la polaridad del disolvente.

Tradicionalmente, los estudios sobre la fluorescencia se han desarrollado mediante la absorción de un solo fotón de luz ultravioleta, así, cuando una luz monocromática de baja intensidad los atraviesa, los transmite proporcionalmente a su intensidad.¹⁴ No obstante, en 1931 María Göppert-Mayer (1906-1972) predijo la absorción simultánea de dos fotones en un sólo evento cuántico (Figura 4). Esto permite irradiar una molécula con fotones de baja energía (visible o infrarrojo) para alcanzar la misma energía de un estado electrónico excitado que se alcanza con irradiación de luz ultravioleta. La absorción de dos fotones depende cuadráticamente de la intensidad de la luz de excitación por lo cual este fenómeno no fue observado experimentalmente sino hasta que fue inventado el láser. Este fenómeno de absorción bifotónica, pertenece al área de óptica no lineal, la cual se define como un área de la óptica que estudia los fenómenos que se generan a partir de la interacción de la materia con haces de luz intensos, los cuales se obtienen de fuentes láser. En este caso la respuesta del medio depende de manera no lineal con la amplitud del campo óptico. La energía de los dos fotones es la misma y se suma para alcanzar la energía del estado electrónico excitado. Los elementos ópticos transparentes normalmente se comportan como transmisores lineales. Sin embargo, cuando la intensidad de la luz es muy grande (cuando se emplea un láser), el material empieza a exhibir efectos ópticos no lineales.

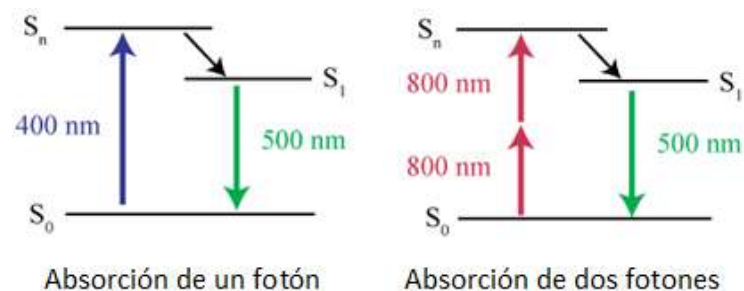


Figura 4. Comparación entre los procesos de excitación electrónica por absorción de un fotón y dos fotones para la emisión de fluorescencia.

Actualmente, existe una gran cantidad de experimentos de absorción de dos fotones desarrollados con un láser que opera con pulsos muy cortos (nanosegundos, femtosegundos y picosegundos).¹⁵ Para que una molécula orgánica sea capaz de absorber dos fotones y emitir fluorescencia necesita una

estructura química con un sistema π extendido que contenga grupos donadores y aceptores de electrones que hagan posible un estado electrónico excitado muy polarizado.

La magnitud de la sección cruzada de absorción multifotónica (δ , en unidades Göpper-Mayer, GM) expresa la capacidad de que una sustancia pueda tener absorción de dos (o más) fotones y depende en gran parte de la polarizabilidad en el estado electrónico excitado. Esta polarizabilidad es el cambio de ubicación de la nube de densidad electrónica en el estado excitado (LUMO) respecto a su posición en el estado basal (HOMO) y genera polos de carga positiva y negativa. Con un primer fotón de energía sucede la transición HOMO-LUMO, lo cual deja un electrón en el orbital LUMO y un hueco en el orbital HOMO, si la molécula posee las características para tener más cambios en la distribución de carga (polarizabilidad) y además, el hueco que existe en el orbital HOMO, satisface una segunda transición HOMO-1-HOMO provocada por la absorción de un segundo fotón, como se observa la Figura 5.¹⁶

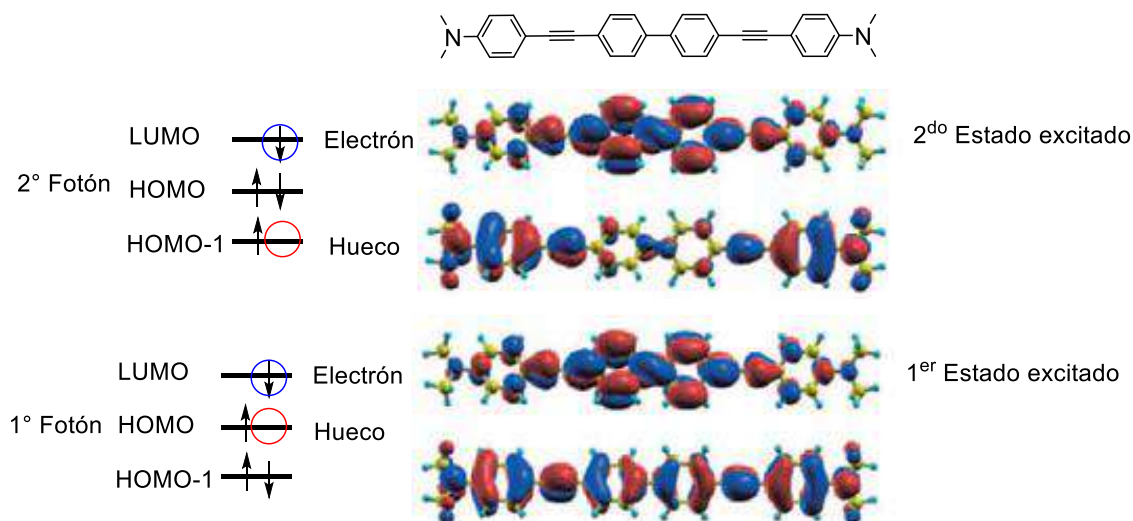


Figura 5. La polarización implica el cambio de posición de la densidad electrónica en el orbital excitado respecto al estado basal.¹⁶

Para incrementar la polarización de la molécula y la magnitud de δ se requieren tres componentes estructurales esenciales: grupos donadores de electrones (D), un puente polarizable π , y grupos aceptores de electrones (A). Los sistemas electrónicos forman dipolos eléctricos diferentes: dipolar (D- π -A),

cuadripolar (sistemas lineales D- π -D, A- π -A, D-A-D, A-D-A, A-D-D-A) u octopolar (tipo estrella).¹⁷

Mientras que la polarización del estado excitado incrementa el valor de δ , la transferencia de polaridad funciona en sentido opuesto con la fluorescencia, hasta el extremo de que la haga desaparecer. Debido a esto la eficiencia de un cromóforo no lineal depende del producto de las dos propiedades rendimiento cuántico (Φ) y sección cruzada (δ). La imposibilidad de predecir adecuadamente la relación de estas variables obliga a preparar compuestos para optimizar experimentalmente las propiedades deseadas.

Las técnicas microscópicas tradicionales que generan contraste de imagen mediante la radiación de muestras por procesos de absorción de un solo fotón de luz visible tienen limitaciones porque la luz de irradiación es dispersada por los componentes celulares lo cual ocasiona baja resolución de la imagen. La microscopia de fluorescencia no lineal es menos sensible a la dispersión de la luz y permite mayor resolución de la imagen porque las moléculas fluorescentes sólo se excitan y emiten luz en el plano focal del microscopio (Figura 6).

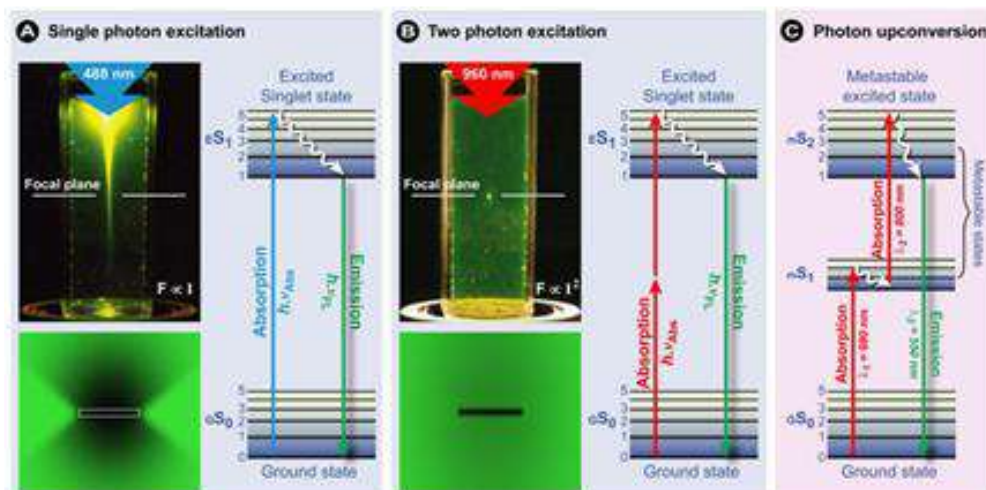


Figura 6. Comparación de la dispersión de luz en la microscopia de fluorescencia por excitación con un fotón y con dos fotones.

En este trabajo se propone la elaboración de sustancias fluorescentes derivadas de quinonas. Las quinonas están presentes en una variedad de compuestos naturales provenientes de plantas, hongos y bacterias¹⁸ (Figura 7).

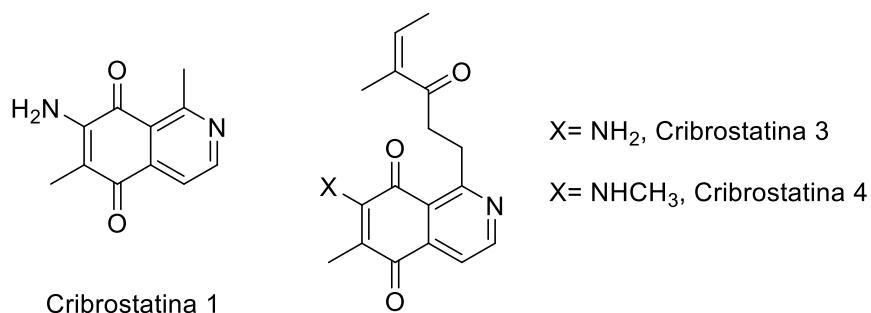


Figura 7. Aminoquinonas naturales aisladas de la esponja marina *Cribochalina*, con actividad antibacteriana, antifúngica y antitumoral.

Otras quinonas de origen no natural tienen importancia farmacológica. Por ejemplo, Chang y colaboradores reportaron recientemente una serie de 2-tio-1,4-naftoquinonas, y evaluaron su actividad antitumoral en hepatoma humano mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales inducen apoptosis de las células cancerígenas¹⁹ (Figura 8).

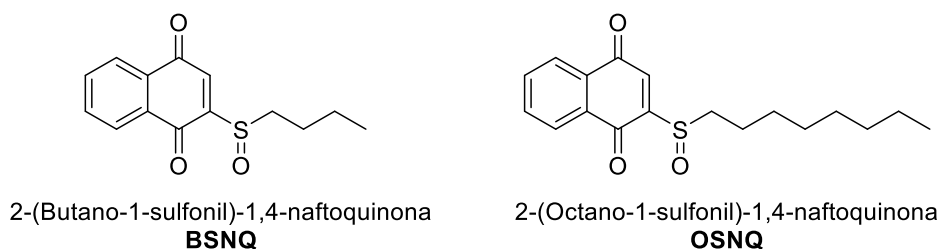


Figura 8. Derivados de 1,4-naftoquinona con propiedades antitumoral.

Por otra parte, Gontijo y colaboradores recientemente reportaron la funcionalización de BODIPYs con naftoquinonas para obtener moléculas fluorescentes que presentaron actividad anticancerígena en algunas líneas celulares humanas y que permitieron observar estos efectos a través de microscopía confocal²⁰ (Figura 9).

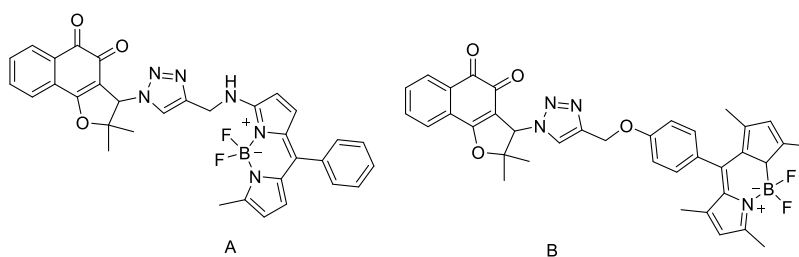


Figura 9. Moléculas híbridas quinona-BODIPY con actividad anticancerígena.

Por su parte, Ravichandiran y colaboradores describieron una serie de derivados de naftoquinona y evaluaron las propiedades ópticas como la longitud máxima de absorción y de emisión de fluorescencia. Estos estudios sugieren que diversos derivados de naftoquinona pueden tener una amplia aplicación como conductores eléctricos, biosensores y materiales de reconocimiento molecular, entre otros^{21,22} (Figura 10).

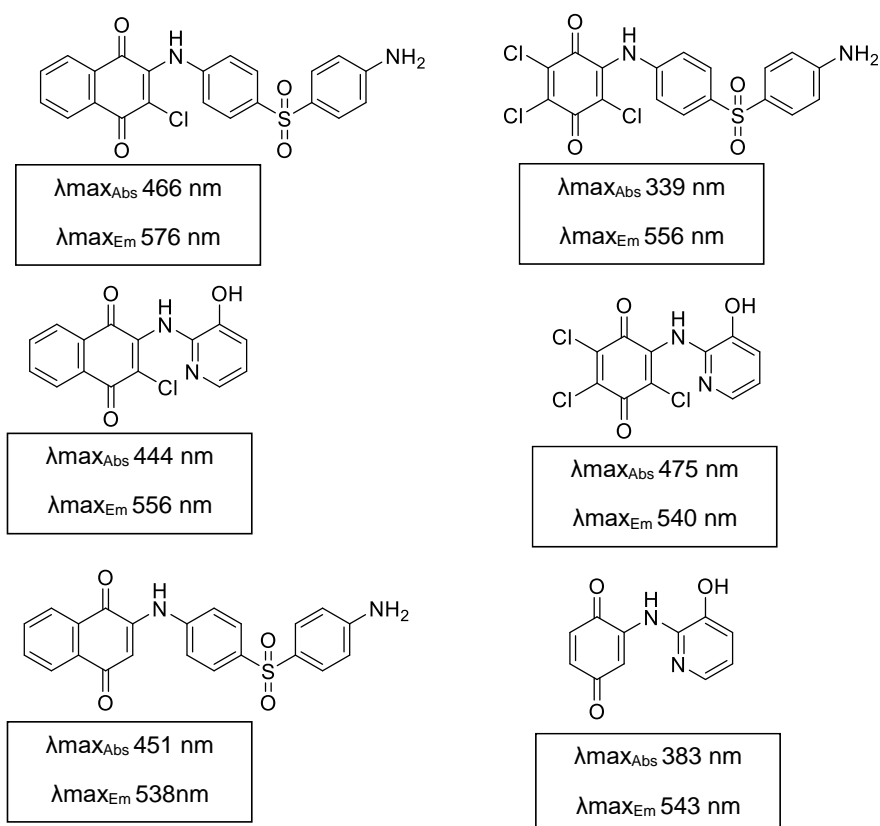


Figura 10. Derivados de 1,4-quinona fluorescentes.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La imagen microscópica que emplea colorantes fluorescentes de óptica no lineal que son selectivos hacia tejidos o componentes celulares específicos ofrece imagen celular de alta resolución espacial. Los materiales fluorescentes que absorben simultáneamente dos o más fotones de luz visible o infrarroja IR que se requieren para estas aplicaciones deben ser solubles en agua, inocuos a los tejidos, muy selectivos hacia un tipo de componente celular y estables en condiciones biológicas. Aunque no son fáciles de desarrollar, estos compuestos permiten la obtención de imagen biomédica en tiempo real en tejidos vivos.

Los compuestos comerciales para este tipo de aplicaciones son sumamente costosos, es común que el precio de 1 mg de un compuesto sea superior a 200 dólares, y generalmente la fluorescencia que exhiben aún es de baja intensidad. Actualmente existe un gran interés por desarrollar cromóforos excitables con radiación infrarroja por su mayor poder de penetración en los tejidos, casi nula toxicidad y porque hace que los componentes celulares sean invisibles ya que no producen fluorescencia al ser irradiados. Este proyecto plantea la preparación química de moléculas fluorescentes que puedan ser desarrolladas para su uso en microscopia de fluorescencia multifotónica.

3 JUSTIFICACIÓN

En este proyecto se busca preparar moléculas fluorescentes que presenten óptica no lineal por su potencial para ser empleadas en microscopia de fluorescencia de dos fotones que haga posible la obtención de imagen celular dinámica.

El indol es un excelente sistema donador de electrones y algunos derivados fluorescentes se han utilizado para marcar componentes celulares o patologías. Por ejemplo, el indol **1** ha sido utilizado para la tinción de células cancerígenas²³ y el indol **2** se ha empleado para detectar ADN²⁴ (Figura 11).

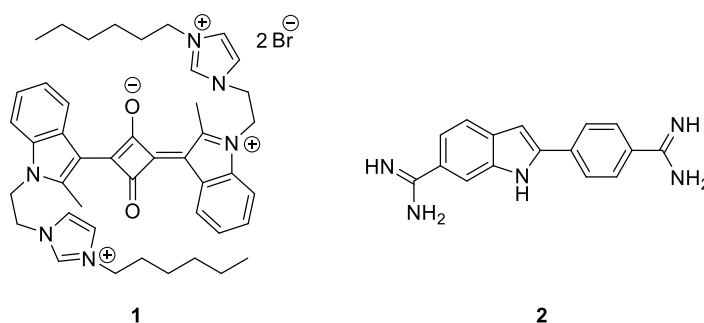


Figura 11. Indoles con aplicaciones diversas.

En trabajo previo²⁵ se prepararon y estudiaron las propiedades optoelectrónicas de 6-arilenitroindoles. Aunque estas moléculas resultaron ser altamente fluorescentes aún absorben luz de longitud de onda entre 330 y 400 nm (Figura 12). Para desplazar la longitud de onda de excitación hacia el intervalo visible-infrarrojo se planteó modificar la estructura química del sistema pi usando una quinona.²⁶ Para asegurar que exista conjugación pi en toda la estructura de la molécula se debe evitar que el sistema tenga rotación en el enlace C-C entre el anillo de indol para lo cual se propuso integrar un anillo de 7 miembros entre el anillo de indol y la quinona. Esto resulta en proponer como objetivos de este trabajo los compuestos C y D mostrados en la Figura 13. El cambio del grupo arilacetileno de la posición original C6 del indol a C5 obedece a la disponibilidad comercial del precursor 5-bromo indol.

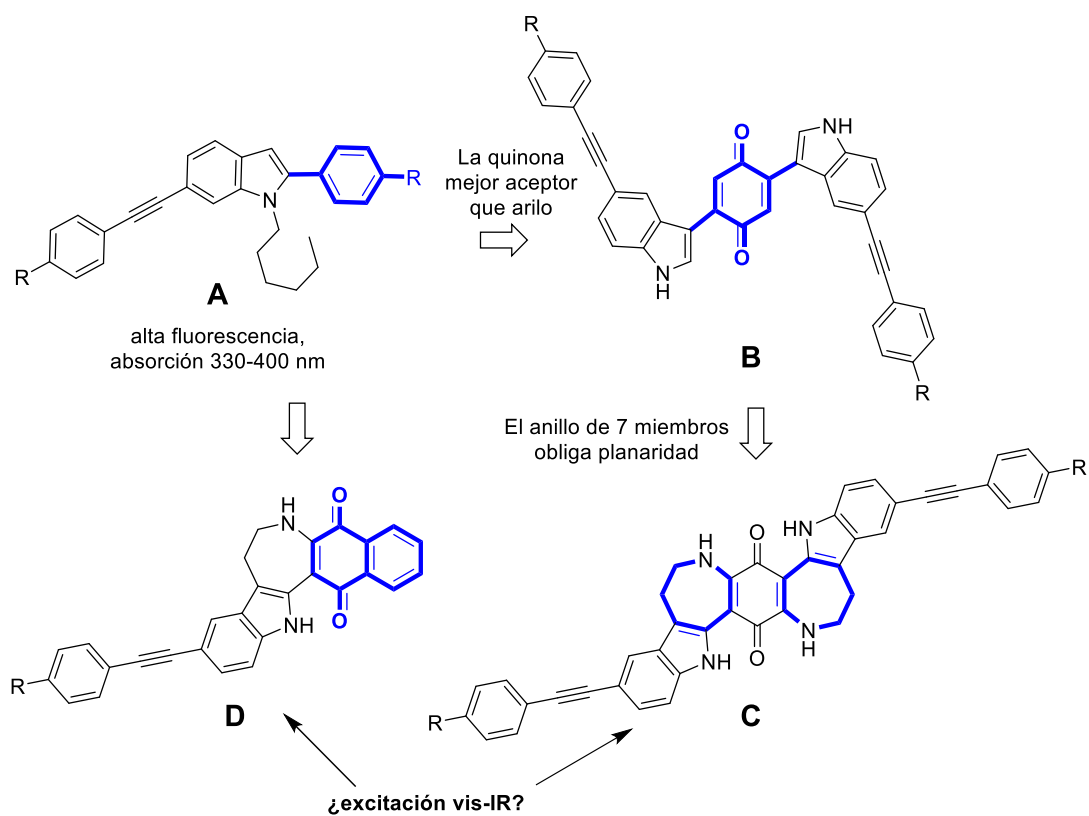
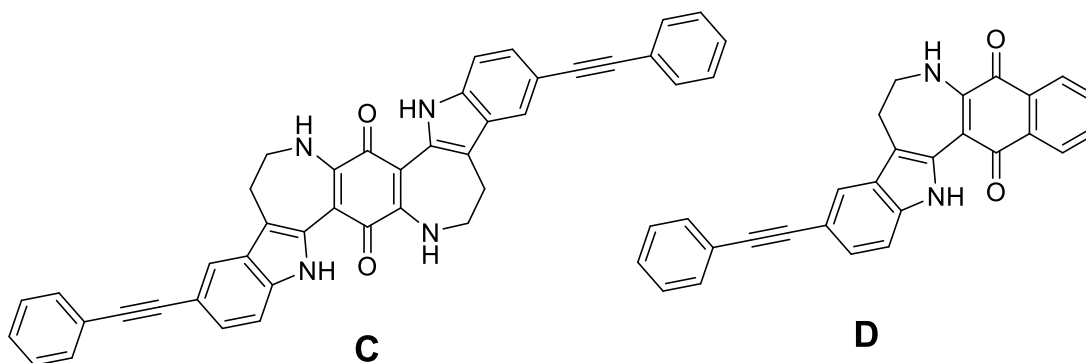


Figura 12. A, 6-arilenetilen-2-arilindoles. B y C Derivados de quinona, D, derivado de 1,4-naftoquinona.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Realizar la síntesis de indolilquinonas tipo **C** y **D** que contienen las características estructurales de un sistema Donador- Aceptor –Donador (**C**) y Donador-Aceptor (**D**) para estudiar sus propiedades ópticas.



4.2 Objetivos específicos

- ❖ Preparar triptaminas mediante la reacción de Henry y reacciones de reducción.
- ❖ Llevar a cabo la reacción de adición nucleofílica de triptaminas con quinonas.
- ❖ Realizar las reacciones de ciclación intramolecular en precursores indol 1,4-quinona para preparar los compuestos **C** y **D**.
- ❖ Llevar a cabo reacciones de acoplamiento en los productos cíclicos para extender el sistema π .
- ❖ Estudiar las propiedades ópticas de los compuestos finales para determinar si son fluorescentes y la longitud de onda de excitación.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Uno de los objetivos del trabajo es obtener las indolilquinonas policíclicas de tipo C. Para iniciar el trabajo se escogió como sistema modelo el compuesto simplificado **8** cuya preparación se diseñó mediante la ciclación de la diamino quinona **7** que a su vez se prepara a partir del bromanil **6** y dos moléculas de triptamina **4** (Figura 13).

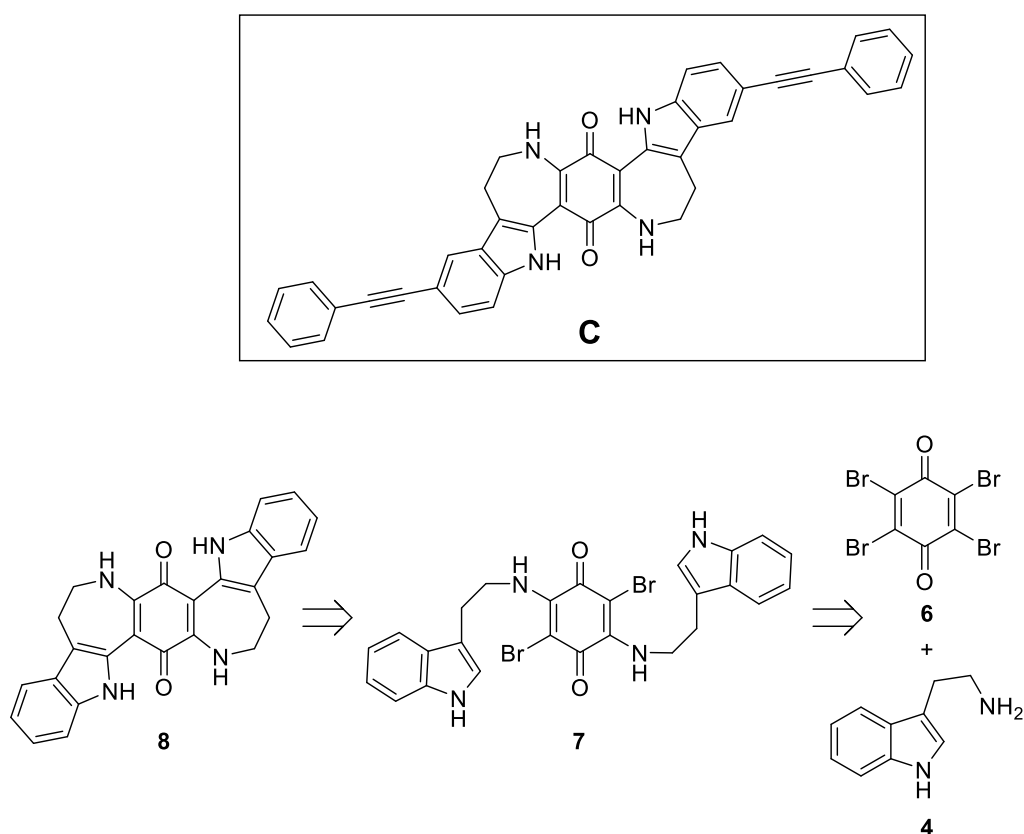


Figura 13. Obtención de bis-indolilquinonas policíclicas.

La reacción de sustitución de dos átomos de bromo en el bromanil **6** con dos equivalentes de una amina se encuentra reportada en la literatura.²⁹ (Figura 14a) De igual manera, existe un precedente para la reacción de ciclación de una 1,4-naftoquinona con el anillo de indol (Figura 14b).³⁰

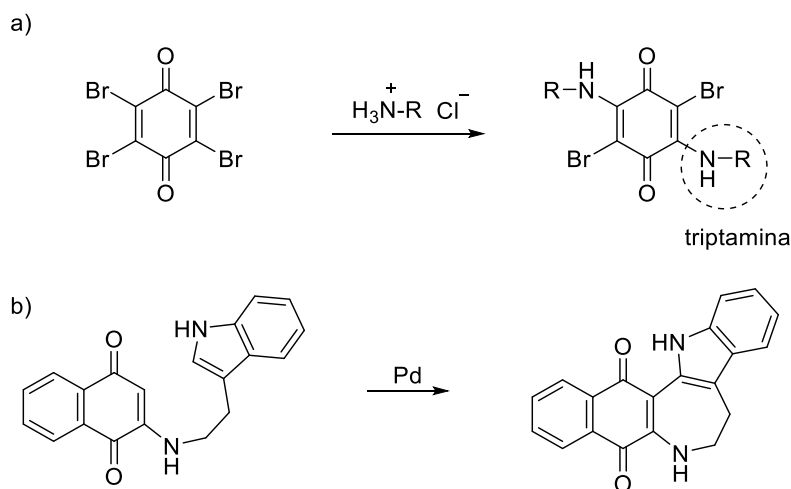


Figura 14. a) Reacción del bromanil con aminas. b) Ciclación de la naftoquinona.

Puesto que la triptamina no es un reactivo disponible comercialmente en México, se debió preparar mediante la secuencia de reacciones indicada en la Figura 15.^{27,28}

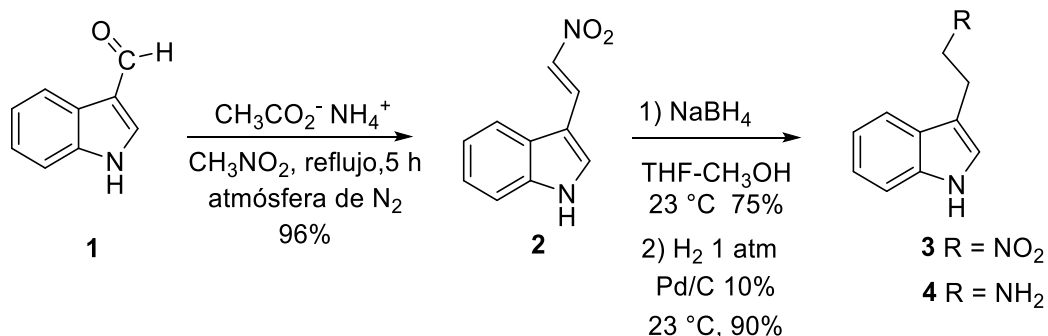


Figura 15. Obtención de la triptamina.

El tratamiento del 3-indol carbaldehído **1** con nitrometano a reflujo formó el nitrovinilindol **2**.²⁸ La identidad del producto deseado se confirmó en RMN de ¹H por las señales dobles en 8.29 ppm y 7.80 ppm correspondientes a los protones del grupo vinilo, con una constante de acoplamiento de 13.5 Hz, que es típica del isómero *trans*. Posteriormente se realizó la reducción del doble enlace C=C del compuesto **2** con bororohidruro de sodio para obtener el compuesto **3**. En el espectro de RMN de ¹H se observa la desaparición de las señales del grupo vinilo y la aparición de dos señales de metileno, cada una como triple, con una constante de acoplamiento de 7.3 Hz y desplazamientos químicos de 4.70 y 3.53 ppm. La reducción catalítica del grupo nitro en **3** permitió obtener la triptamina **4**.

El espectro de RMN de ^1H de **4**, muestra las señales de los dos grupos metileno a 3.07 ppm y 2.95 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento de 6.6 Hz. Una señal ancha que integra para dos protones en 1.74 ppm, corresponde a los protones del grupo amino.

Una vez preparada la triptamina se sometió a reacción con el bromanil. Esta reacción resultó ser problemática, puesto que la mezcla de productos obtenidos fue imposible de separar (Figura 16). Harris Jr. y colaboradores mencionan la dificultad de separar los isómeros 2,5 y 2,6 diamino sustituidos resultantes de la reacción del bromanil con dos equivalentes de una amina.²⁶

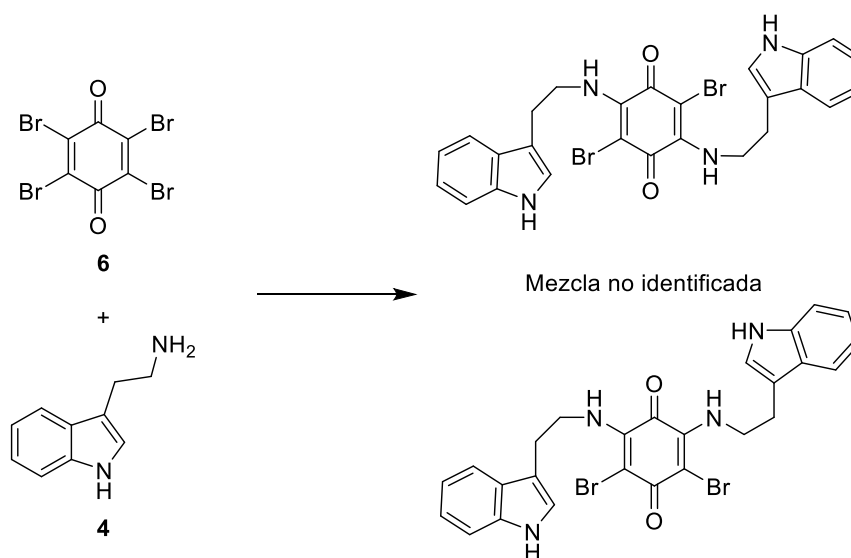


Figura 16. Reacción del bromanil con la triptamina.

Después de varios intentos infructuosos por preparar (y aislar) el isómero 2,5 diamino sustituido, se decidió utilizar la naftoquinona **9** en lugar del bromanil. El intento por llevar a cabo la reacción de una molécula triptamina con la naftoquinona **9** utilizando irradiación por microondas y catálisis de Pd no tuvo éxito debido posiblemente a que los enlaces C-H tanto de la naftoquinona como de la posición 2 del indol se encuentran desactivados (Figura 17).³⁰

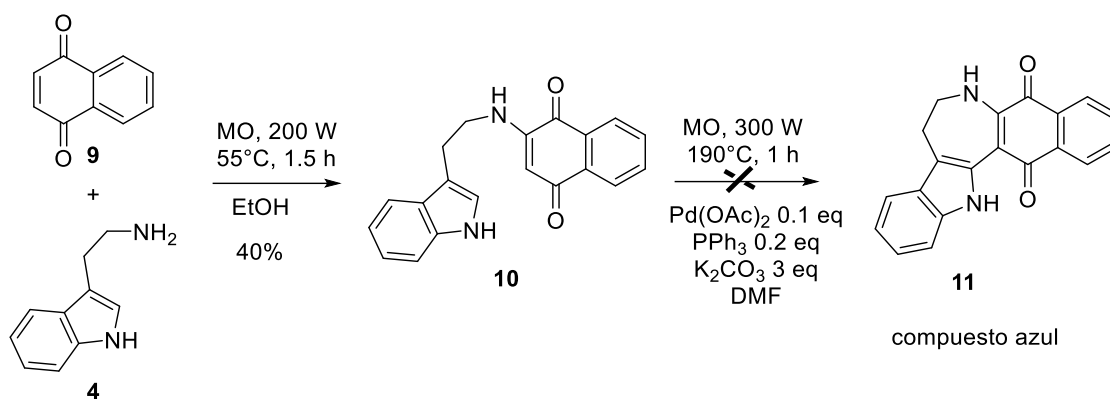


Figura 17. Reacción de la 1,4-naftoquinona con la triptamina.

Ante esta situación se decidió preparar la 2,3-dibromo-naftoquinona **12** de acuerdo a la metodología descrita en la literatura³¹ para utilizarla en la reacción con triptamina bajo irradiación de microondas y posteriormente efectuar la ciclación para obtener el compuesto **11** (Figura 18).

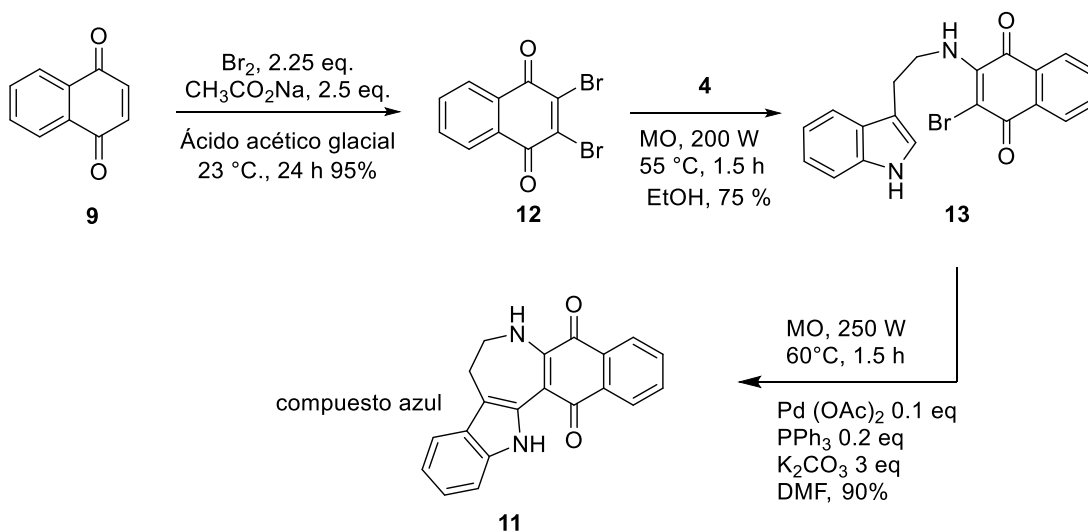


Figura 18. Obtención del compuesto **11**.

En el espectro de RMN de ¹H del compuesto **13** (Figura 19) se observa la señal simple del hidrógeno de la posición 2 del indol a 7.12 ppm y la señal del NH de indol aparece a 8.06 ppm. Después de la ciclación se obtiene un compuesto azul **11** en cuyo espectro de RMN de ¹H ya no se observa la señal correspondiente al hidrógeno de la posición 2 del indol. Además, la señal N-H del indol se desplaza hasta 11.57 ppm debido a la formación de un puente de hidrógeno con el oxígeno de la posición 4 de la naftoquinona.

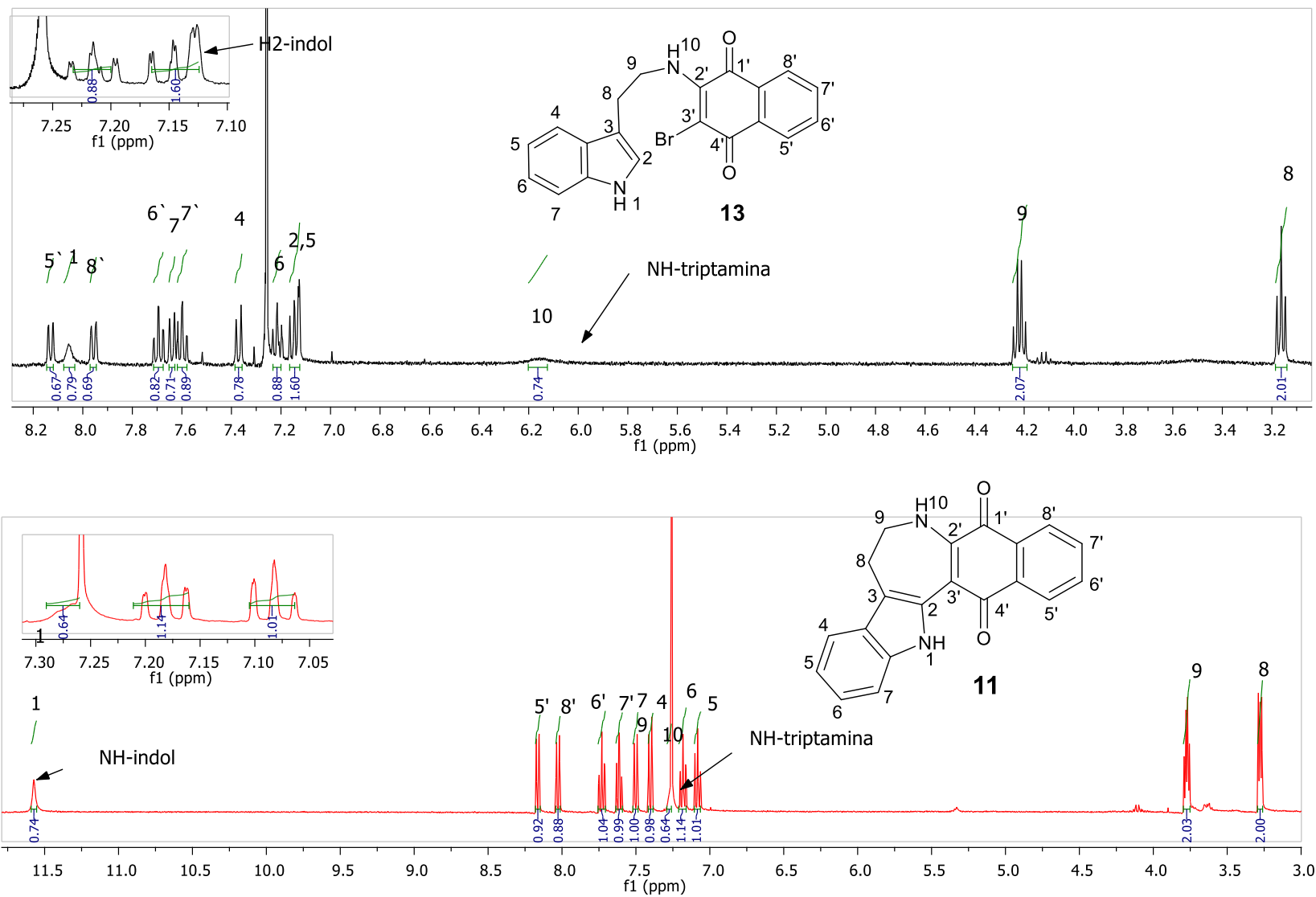


Figura 19. Espectros de ^1H -RMN de los compuestos **13** (arriba) y **11** (abajo) en CDCl_3 a 400 MHz.

Mediante cristalización por difusión de diclorometano en hexano, fue posible obtener cristales del compuesto **11** que se difractaron por rayos X. La estructura del compuesto **11** se muestra en la Figura 20 y en ella se puede observar que el N-H del indol establece un puente de hidrógeno con el átomo de oxígeno de la naftoquinona el cual tiene una longitud de 2.003 Å. Esta interacción también es observable por RMN de ^1H ya que la señal de este NH se desplaza a frecuencias altas (11.5 ppm). Esta interacción de puente de H y el anillo de 7 miembros contribuyen a que el sistema tenga mayor rigidez. El anillo de 7 miembros impone quasi-planaridad en el sistema indol-quinona, el ángulo diedro entre el anillo de indol y el de quinona es de 169.0° grados (Ver tabla 5).

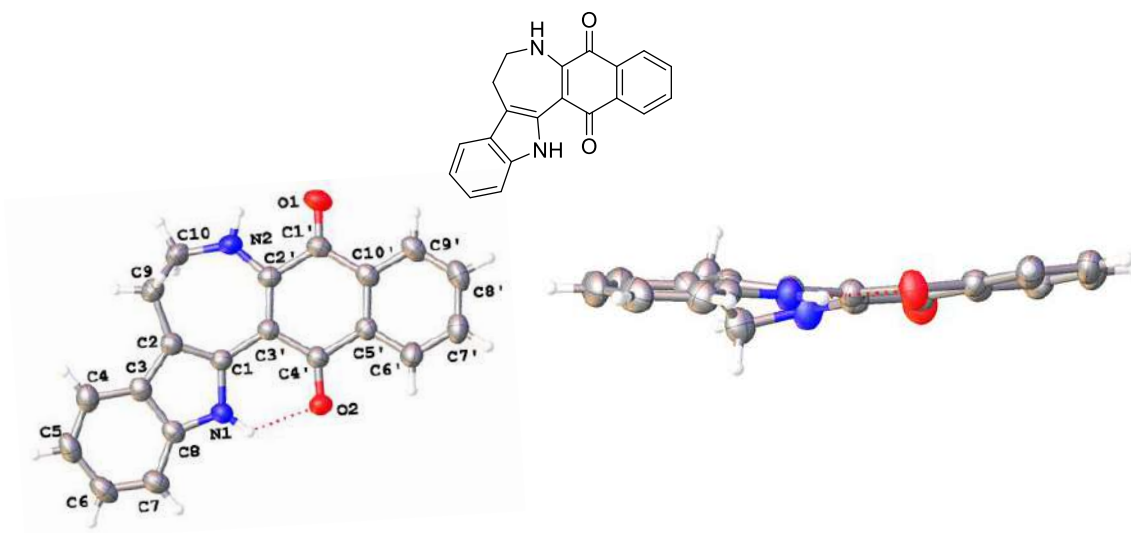


Figura 20. Diagrama ORTEP del compuesto **11** obtenido por difracción de rayos X. Las elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.

Tabla 2. Datos cristalográficos para el compuesto **11**.

Identification code	dme-26
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂
Formula weight	314.33
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	6.3473(3)
b/Å	12.3544(5)
c/Å	18.6806(7)
α/°	90.00
β/°	94.227(4)
γ/°	90.00
Volume/Å³	1460.89(11)
Z	4
ρ_{calc}/g/cm³	1.429
μ/mm⁻¹	0.756
F(000)	656.0
Crystal size/mm³	0.11 × 0.09 × 0.05
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	8.58 to 155.08
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -15 ≤ k ≤ 15, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	18627
Independent reflections	3092 [R _{int} = 0.0555, R _{sigma} = 0.0353]
Data/restraints/parameters	3092/0/217
Goodness-of-fit on F²	1.032
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0472, wR ₂ = 0.1221
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0662, wR ₂ = 0.1395
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.20/-0.19

Tabla 3. Longitudes de enlace para el compuesto 11.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C1'	1.222(2)	C3	C8	1.411(3)
O2	C4'	1.232(2)	C3'	C4'	1.466(2)
N1	C1	1.383(2)	C4	C5	1.378(3)
N1	C8	1.364(2)	C4'	C5'	1.494(2)
N2	C2'	1.338(2)	C5	C6	1.398(3)
N2	C10	1.449(3)	C5'	C6'	1.389(3)
C1	C2	1.385(2)	C5'	C10'	1.388(3)
C1	C3'	1.466(2)	C6	C7	1.379(3)
C1'	C2'	1.517(3)	C6'	C7'	1.387(3)
C1'	C10'	1.466(3)	C7	C8	1.394(3)
C2	C3	1.424(3)	C7'	C8'	1.384(3)
C2	C9	1.492(3)	C8'	C9'	1.374(3)
C2'	C3'	1.387(2)	C9	C10	1.507(3)
C3	C4	1.411(3)	C9'	C10'	1.401(3)

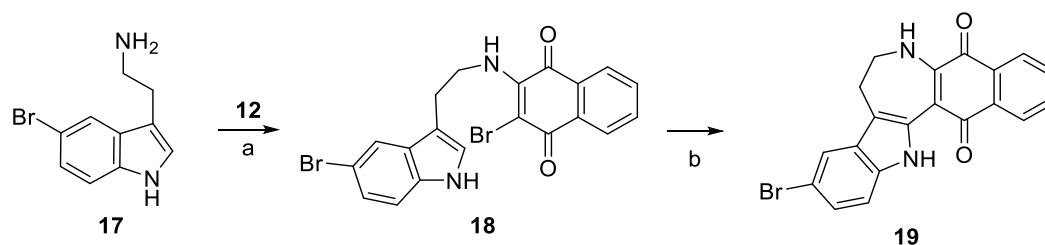
Tabla 4. Ángulos de enlace para el compuesto 11.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	N1	C1	110.01(15)	O2	C4'	C3'	122.93(16)
C2'	N2	C10	130.75(16)	O2	C4'	C5'	116.95(16)
N1	C1	C2	108.25(15)	C3'	C4'	C5'	120.12(15)
N1	C1	C3'	121.10(15)	C4	C5	C6	121.54(19)
C2	C1	C3'	130.65(16)	C6'	C5'	C4'	119.30(17)
O1	C1'	C2'	118.95(18)	C10'	C5'	C4'	121.23(16)
O1	C1'	C10'	121.98(18)	C10'	C5'	C6'	119.45(17)
C10'	C1'	C2'	119.07(16)	C7	C6	C5	121.4(2)
C1	C2	C3	107.03(16)	C7'	C6'	C5'	120.08(19)
C1	C2	C9	126.71(17)	C6	C7	C8	117.3(2)
C3	C2	C9	126.21(17)	C8'	C7'	C6'	120.4(2)
N2	C2'	C1'	109.72(16)	N1	C8	C3	107.31(16)
N2	C2'	C3'	128.90(17)	N1	C8	C7	130.02(18)
C3'	C2'	C1'	121.38(16)	C7	C8	C3	122.66(18)
C4	C3	C2	134.20(18)	C9'	C8'	C7'	120.07(19)
C4	C3	C8	118.44(18)	C2	C9	C10	112.13(16)
C8	C3	C2	107.35(16)	C8'	C9'	C10'	119.9(2)
C2'	C3'	C1	123.08(16)	N2	C10	C9	112.98(17)
C2'	C3'	C4'	118.52(15)	C5'	C10'	C1'	119.27(16)
C4'	C3'	C1	118.39(15)	C5'	C10'	C9'	120.10(18)
C5	C4	C3	118.7(2)	C9'	C10'	C1'	120.64(18)

Tabla 5. Ángulos diedros para el compuesto **11**.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1	C1'	C2'	N2	1.5(3)	C3	C2	C9	C10	-132.5(2)
O1	C1'	C2'	C3'	-179.21(18)	C3	C4	C5	C6	1.1(3)
O1	C1'	C10'	C5'	-178.09(18)	C3'	C1	C2	C3	178.15(17)
O1	C1'	C10'	C9'	2.2(3)	C3'	C1	C2	C9	0.5(3)
O2	C4'	C5'	C6'	-7.4(3)	C3'	C4'	C5'	C6'	173.24(16)
O2	C4'	C5'	C10'	173.97(17)	C3'	C4'	C5'	C10'	-5.4(3)
N1	C1	C2	C3	-2.1(2)	C4	C3	C8	N1	179.15(17)
N1	C1	C2	C9	-179.73(18)	C4	C3	C8	C7	0.1(3)
N1	C1	C3'	C2'	168.71(16)	C4	C5	C6	C7	-0.6(4)
N1	C1	C3'	C4'	-10.7(2)	C4'	C5'	C6'	C7'	-179.58(17)
N2	C2'	C3'	C1	-6.0(3)	C4'	C5'	C10'	C1'	0.6(3)
N2	C2'	C3'	C4'	173.40(18)	C4'	C5'	C10'	C9'	-179.74(17)
C1	N1	C8	C3	-1.0(2)	C5	C6	C7	C8	-0.2(3)
C1	N1	C8	C7	178.00(19)	C5'	C6'	C7'	C8'	-0.3(3)
C1	C2	C3	C4	-177.9(2)	C6	C7	C8	N1	-178.4(2)
C1	C2	C3	C8	1.5(2)	C6	C7	C8	C3	0.4(3)
C1	C2	C9	C10	44.8(3)	C6'	C5'	C10'	C1'	-178.08(17)
C1	C3'	C4'	O2	8.0(3)	C6'	C5'	C10'	C9'	1.6(3)
C1	C3'	C4'	C5'	-172.62(15)	C6'	C7'	C8'	C9'	0.8(3)
C1'	C2'	C3'	C1	174.81(16)	C7'	C8'	C9'	C10'	-0.1(3)
C1'	C2'	C3'	C4'	-5.8(2)	C8	N1	C1	C2	1.9(2)
C2	C1	C3'	C2'	-11.5(3)	C8	N1	C1	C3'	-178.25(15)
C2	C1	C3'	C4'	169.06(18)	C8	C3	C4	C5	-0.8(3)
C2	C3	C4	C5	178.4(2)	C8'	C9'	C10'	C1'	178.58(18)
C2	C3	C8	N1	-0.3(2)	C8'	C9'	C10'	C5'	-1.1(3)
C2	C3	C8	C7	-179.38(17)	C9	C2	C3	C4	-0.2(3)
C2	C9	C10	N2	-71.3(2)	C9	C2	C3	C8	179.15(18)
C2'	N2	C10	C9	53.7(3)	C10	N2	C2'	C1'	171.0(2)
C2'	C1'	C10'	C5'	1.6(3)	C10	N2	C2'	C3'	-8.2(3)
C2'	C1'	C10'	C9'	-178.05(17)	C10'	C1'	C2'	N2	-178.27(16)
C2'	C3'	C4'	O2	-171.42(17)	C10'	C1'	C2'	C3'	1.0(3)
C2'	C3'	C4'	C5'	7.9(2)	C10'	C5'	C6'	C7'	-0.9(3)

Mediante la misma secuencia de reacciones que se usó en la preparación de triptamina y que se muestra en la Figura 15 se preparó la 5-bromo triptamina **17**.^{27,28,32} Con esta triptamina se efectuó la reacción con la dibromonaftoquinona **12** con irradiación de microondas para formar el compuesto **18** que a continuación se irradió con microondas en presencia de Pd(OAc)₂ para preparar el compuesto policíclico **19**. (Figura 21) Es de destacar que en esta reacción catalizada por paladio el enlace C-Br de la posición 5 del indol no interfiere con la reacción del indol y el enlace C-Br de la 1,4 benzoquinona que da lugar a la ciclación, por lo cual se obtiene el bromo compuesto **19** en un rendimiento aceptable.



- a) MO, 200 W, 55 °C, 1.5 h, EtOH, 70 %, b) MO,
 b) MO, 250 W, 60°C, 1.5 h, Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃ DMF, 60%

Figura 21. Reacción de la 5-bromotriptamina con la dibromo naftoquinona.

La estructura de los compuestos **18** y **19** fue determinada mediante RMN de ¹H (Figura 22). Para el compuesto **18** se observa a 7.15 ppm la señal simple del H de la posición C2 del indol y la señal NH del indol aparece a 8.15 ppm. Después de la ciclación en el espectro de RMN de ¹H del compuesto **19** ya no se observa la señal del hidrógeno en C2 del indol, además, la señal del NH de indol se desplaza hasta 11.70 ppm debido a la interacción de puente de hidrógeno con el oxígeno de la posición 4 de la naftoquinona.

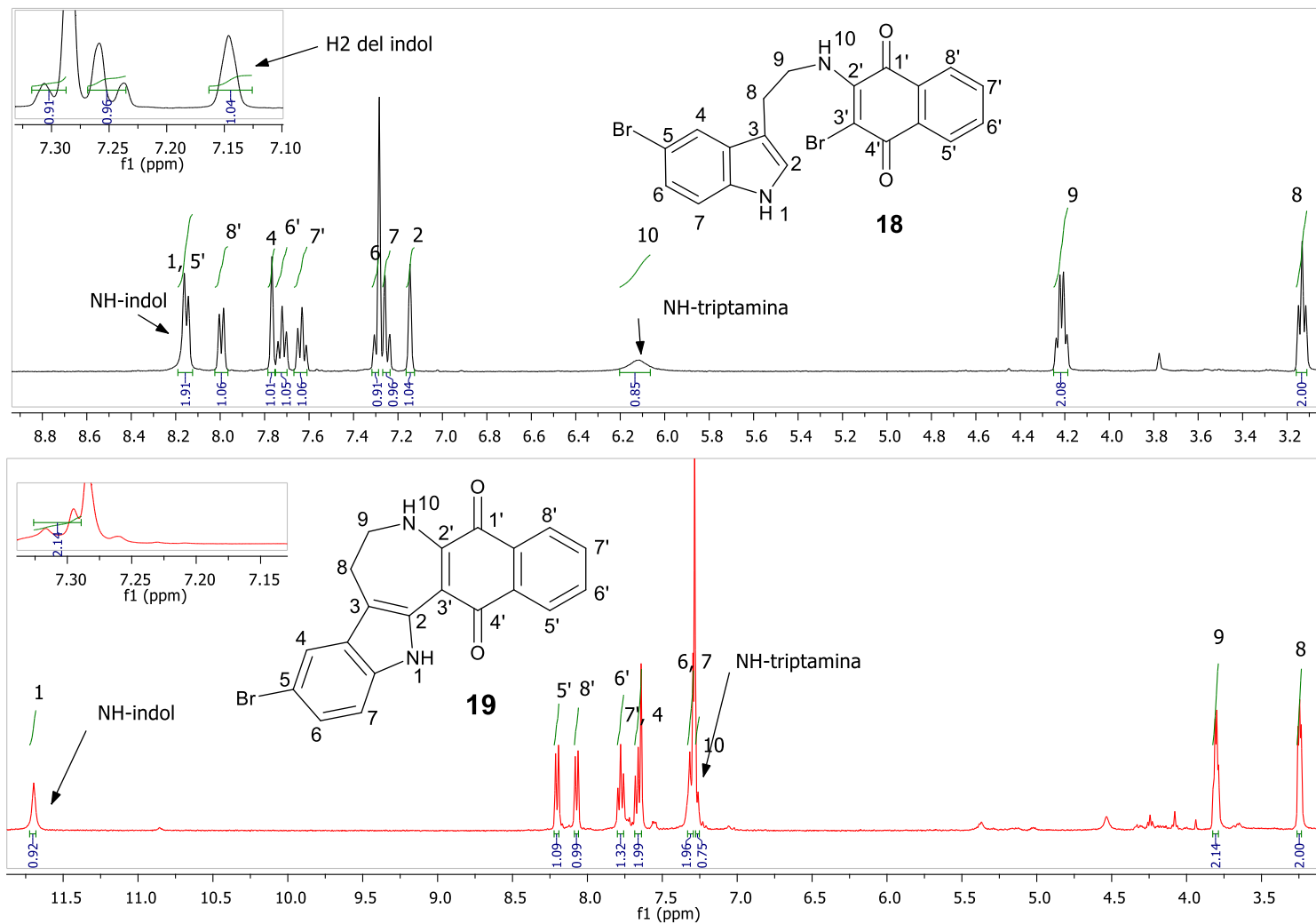


Figura 22. Espectros de RMN de protón de los compuestos **18** (arriba) y **19** (abajo) en CDCl₃ a 400 MHz.

Esta interacción de puente de H que ocasiona el desplazamiento de la señal del NH de indol hasta 11.4 ppm en el espectro de RMN de ^1H también aparece en la estructura de rayos X del compuesto **19**, el cual tiene una longitud de 1.999 Å, como se muestra en la Figura 23. También se puede apreciar en esta estructura la casi planaridad entre los anillos de quinona y de indol, El anillo de 7 miembros impone casi-planaridad en el sistema indol-quinona, el ángulo dihedro entre el anillo del 5-bromo-indol y el de quinona es de 173.5° grados (Ver tabla 9).

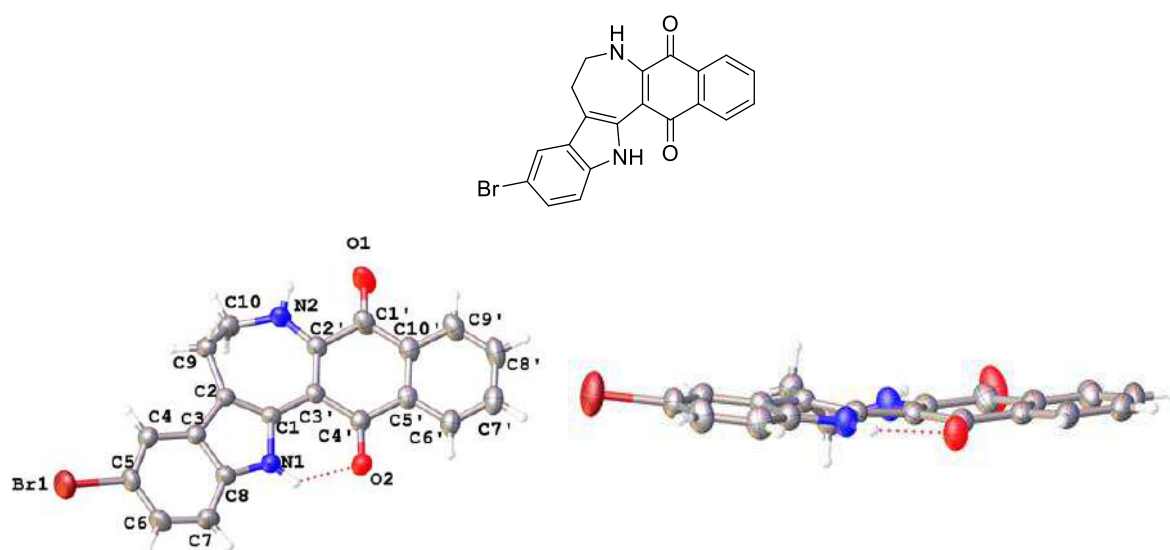


Figura 23. Diagrama ORTEP del compuesto **19** obtenido por difracción de rayos X. Las elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.

Tabla 6. Datos cristalográficos del compuesto **19**.

Identification code	dme-33
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₄ O _{0.25}
Formula weight	397.29
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	15.3553(16)
b/Å	7.0215(7)
c/Å	15.7962(15)
α/°	90.00
β/°	112.176(12)
γ/°	90.00
Volume/Å³	1577.1(3)
Z	4
ρ_{calc}/g/cm³	1.673
μ/mm⁻¹	2.619
F(000)	808.0
Crystal size/mm³	? × ? × ?
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	6.3 to 59.36
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 21, -9 ≤ k ≤ 9, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	43549
Independent reflections	4274 [R _{int} = 0.0793, R _{sigma} = 0.0561]
Data/restraints/parameters	4274/0/226
Goodness-of-fit on F²	1.006
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0418, wR ₂ = 0.0922
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1087, wR ₂ = 0.1137
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.39/-0.55

Tabla 7. Longitudes de enlace para el compuesto **19**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Br1	C5	1.906(3)	C3	C8	1.402(4)
O1	C1'	1.224(3)	C3'	C4'	1.456(3)
O2	C4'	1.239(3)	C4	C5	1.373(4)
N1	C1	1.394(3)	C4'	C5'	1.492(4)
N1	C8	1.369(3)	C5	C6	1.394(4)
N2	C2'	1.333(3)	C5'	C6'	1.392(4)
N2	C10	1.454(3)	C5'	C10'	1.388(4)
C1	C2	1.383(3)	C6	C7	1.383(4)
C1	C3'	1.460(3)	C6'	C7'	1.374(4)
C1'	C2'	1.511(4)	C7	C8	1.393(3)
C1'	C10'	1.460(4)	C7'	C8'	1.377(5)
C2	C3	1.427(3)	C8'	C9'	1.371(4)
C2	C9	1.499(3)	C9	C10	1.510(4)
C2'	C3'	1.390(3)	C9'	C10'	1.395(4)
C3	C4	1.396(3)			

Tabla 8. Ángulos de enlace para el compuesto **19**.

Table 5 Bond Angles for dme-33.							
Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	N1	C1	110.2(2)	O2	C4'	C5'	116.9(2)
C2'	N2	C10	130.7(2)	C3'	C4'	C5'	120.9(2)
N1	C1	C3'	120.4(2)	C4	C5	Br1	119.0(2)
C2	C1	N1	107.6(2)	C4	C5	C6	123.1(3)
C2	C1	C3'	131.9(2)	C6	C5	Br1	117.9(2)
O1	C1'	C2'	118.8(3)	C6'	C5'	C4'	120.2(2)
O1	C1'	C10'	121.6(3)	C10'	C5'	C4'	121.1(2)
C10'	C1'	C2'	119.6(2)	C10'	C5'	C6'	118.8(2)
C1	C2	C3	107.3(2)	C7	C6	C5	119.6(3)
C1	C2	C9	128.4(2)	C7'	C6'	C5'	119.8(3)
C3	C2	C9	124.3(2)	C6	C7	C8	117.8(3)
N2	C2'	C1'	110.1(2)	C6'	C7'	C8'	121.4(3)
N2	C2'	C3'	128.5(2)	N1	C8	C3	107.1(2)
C3'	C2'	C1'	121.4(2)	N1	C8	C7	130.5(2)
C4	C3	C2	133.1(2)	C7	C8	C3	122.4(2)
C4	C3	C8	119.2(2)	C9'	C8'	C7'	119.6(3)
C8	C3	C2	107.8(2)	C2	C9	C10	113.3(2)
C2'	C3'	C1	122.5(2)	C8'	C9'	C10'	119.7(3)
C2'	C3'	C4'	117.8(2)	N2	C10	C9	113.6(2)
C4'	C3'	C1	119.7(2)	C5'	C10'	C1'	118.8(2)
C5	C4	C3	117.9(2)	C5'	C10'	C9'	120.7(3)
O2	C4'	C3'	122.2(2)	C9'	C10'	C1'	120.5(3)

Tabla 9. Ángulos diedros para el compuesto **19**.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
Br1	C5	C6	C7	179.6(2)	C3	C2	C9	C10	-144.7(2)
O1	C1'	C2'	N2	3.6(4)	C3	C4	C5	Br1	179.98(18)
O1	C1'	C2'	C3'	-175.5(3)	C3	C4	C5	C6	-0.8(4)
O1	C1'	C10'	C5'	179.4(3)	C3'	C1	C2	C3	-177.5(2)
O1	C1'	C10'	C9'	-0.2(4)	C3'	C1	C2	C9	2.7(4)
O2	C4'	C5'	C6'	-4.9(4)	C3'	C4'	C5'	C6'	174.2(2)
O2	C4'	C5'	C10'	176.0(2)	C3'	C4'	C5'	C10'	-5.0(4)
N1	C1	C2	C3	0.1(3)	C4	C3	C8	N1	179.1(2)
N1	C1	C2	C9	-179.7(2)	C4	C3	C8	C7	-0.5(4)
N1	C1	C3'	C2'	177.3(2)	C4	C5	C6	C7	0.4(4)
N1	C1	C3'	C4'	-3.8(3)	C4'	C5'	C6'	C7'	-179.4(2)
N2	C2'	C3'	C1	-8.0(4)	C4'	C5'	C10'	C1'	0.6(4)
N2	C2'	C3'	C4'	173.0(2)	C4'	C5'	C10'	C9'	-179.7(2)
C1	N1	C8	C3	0.0(3)	C5	C6	C7	C8	0.0(4)
C1	N1	C8	C7	179.5(3)	C5'	C6'	C7'	C8'	-1.0(4)
C1	C2	C3	C4	-178.9(3)	C6	C7	C8	N1	-179.3(3)
C1	C2	C3	C8	0.0(3)	C6	C7	C8	C3	0.1(4)
C1	C2	C9	C10	35.1(4)	C6'	C5'	C10'	C1'	-178.5(2)
C1	C3'	C4'	O2	8.6(4)	C6'	C5'	C10'	C9'	1.1(4)
C1	C3'	C4'	C5'	-170.4(2)	C6'	C7'	C8'	C9'	1.5(4)
C1'	C2'	C3'	C1	170.9(2)	C7'	C8'	C9'	C10'	-0.6(4)
C1'	C2'	C3'	C4'	-8.0(3)	C8	N1	C1	C2	-0.1(3)
C2	C1	C3'	C2'	-5.4(4)	C8	N1	C1	C3'	177.8(2)
C2	C1	C3'	C4'	173.5(2)	C8	C3	C4	C5	0.8(4)
C2	C3	C4	C5	179.6(3)	C8'	C9'	C10'	C1'	178.9(2)
C2	C3	C8	N1	0.0(3)	C8'	C9'	C10'	C5'	-0.7(4)
C2	C3	C8	C7	-179.5(2)	C9	C2	C3	C4	0.8(4)
C2	C9	C10	N2	-65.6(3)	C9	C2	C3	C8	179.7(2)
C2'	N2	C10	C9	59.8(4)	C10	N2	C2'	C1'	165.6(3)
C2'	C1'	C10'	C5'	0.0(4)	C10	N2	C2'	C3'	-15.4(5)
C2'	C1'	C10'	C9'	-179.7(2)	C10'	C1'	C2'	N2	-177.0(2)
C2'	C3'	C4'	O2	-172.4(2)	C10'	C1'	C2'	C3'	3.9(4)
C2'	C3'	C4'	C5'	8.6(3)	C10'	C5'	C6'	C7'	-0.3(4)

Una vez que se obtuvo el bromo compuesto **19**, se pudo llevar a cabo acoplamientos de Sonogashira bajo irradiación de microondas³³ con arilacetilenos a fin de obtener los productos correspondientes **20a-b** que tienen un sistema pi extendido (Figura 24).

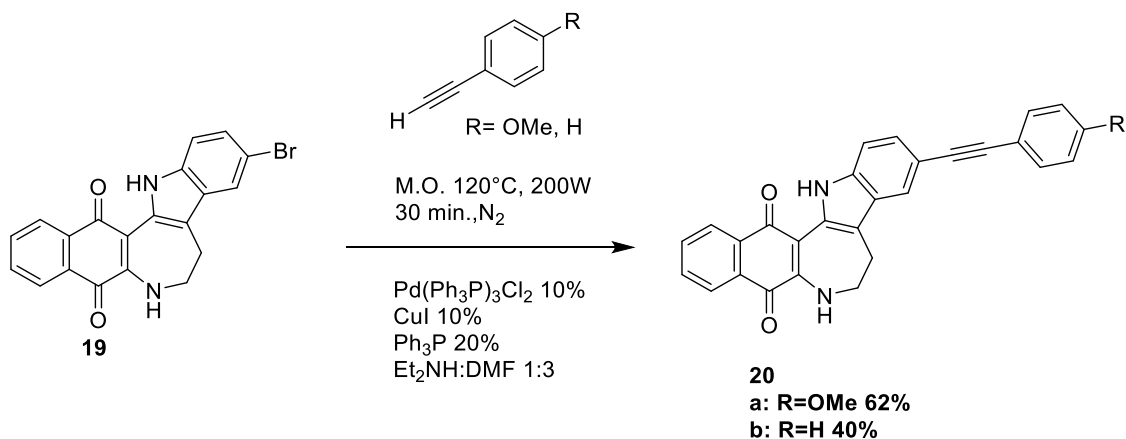


Figura 24. Obtención de los derivados **20a-b**.

La estructura de los derivados **20a-b** se confirmó mediante espectroscopia de RMN de ¹H (Figura 25). En el espectro del compuesto **20b** se observan las señales de los 5 protones del arilacetileno como una señal doble de dobles que integra para dos protones en 7.58 ppm y una señal múltiple que integra para tres protones a 7.35 ppm. Además, en el espectro de RMN de ¹³C para **20a** (Figura 26) se observan las dos señales de los dos carbonos del alquino en 87.02 y 91.27 ppm.

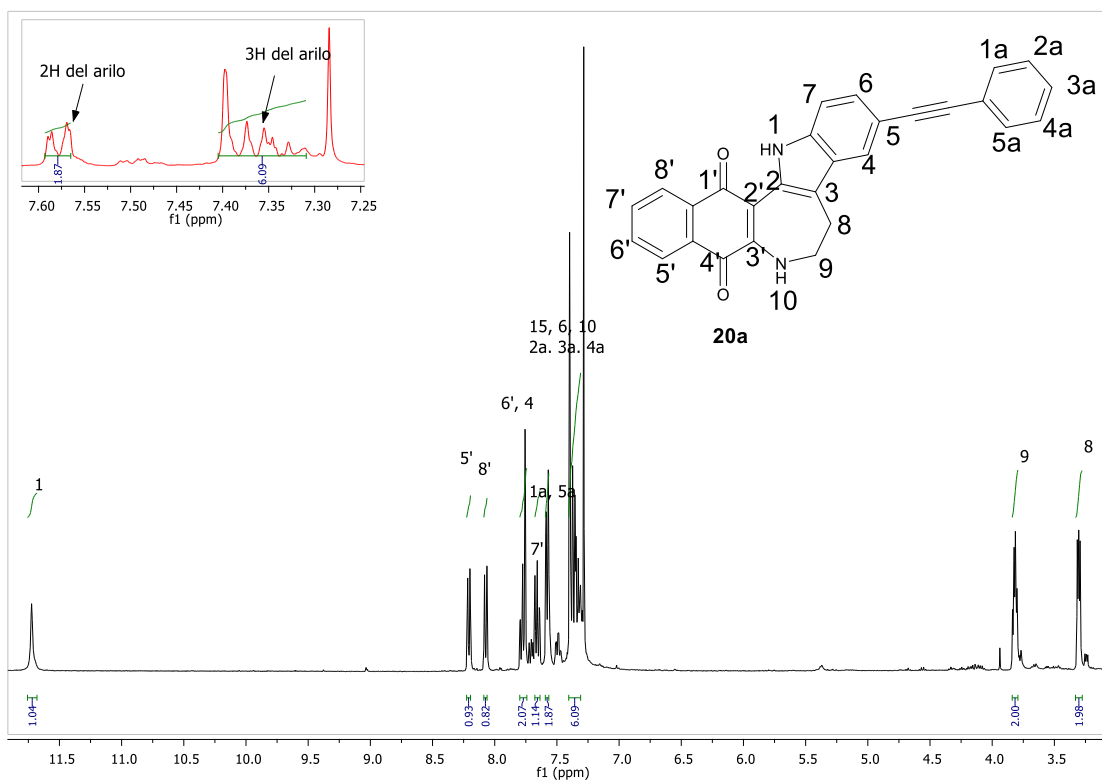


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **20a** en CDCl_3 a 400 MHz.

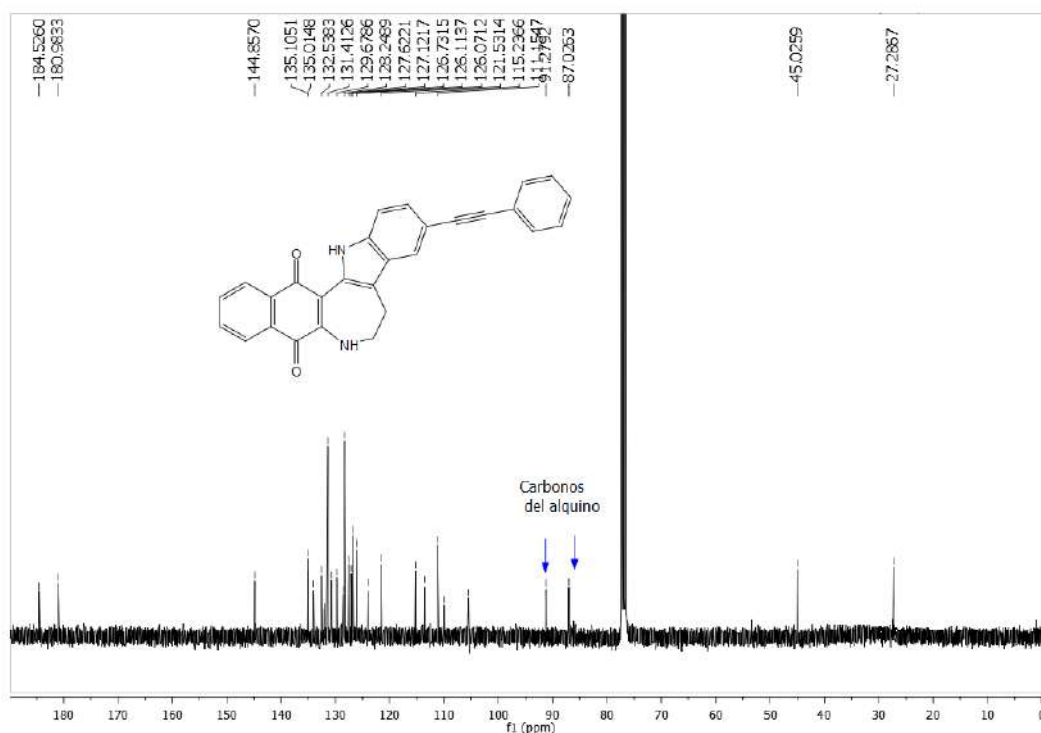


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **20a** en CDCl_3 a 100 MHz.

Por su parte, el espectro de RMN de ^1H del compuesto **20b** (Figura 27) aparece una señal simple en 3.86 ppm (3H) que corresponde al grupo OCH_3 del

grupo 4-metoxifenilacetileno, así también las dos señales dobles en 6.91 (2H) y 7.51 ppm (2H) corresponden a los protones del arilo. En el espectro de RMN de ^{13}C de **20b** (Figura 28) se observan dos señales en 86.89 y 89.81 ppm correspondientes a los dos carbonos del alquino y una señal en 56.3 ppm correspondiente al grupo OCH_3 .

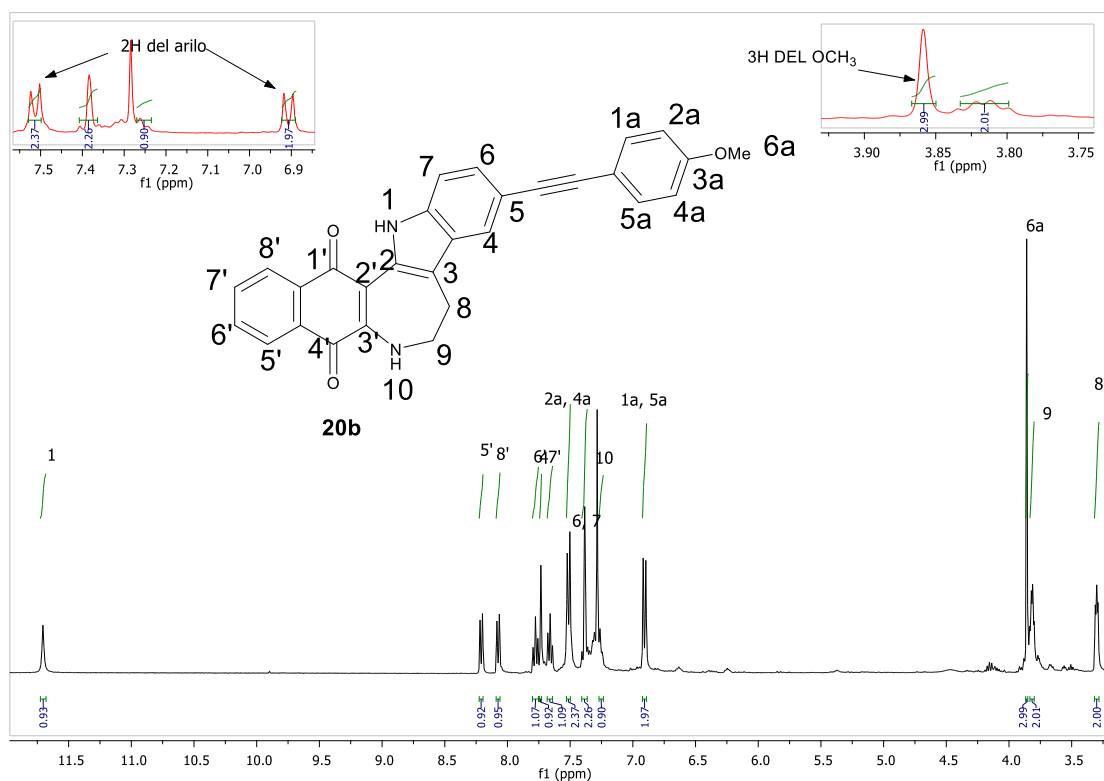


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **20b** en CDCl_3 a 400 MHz.

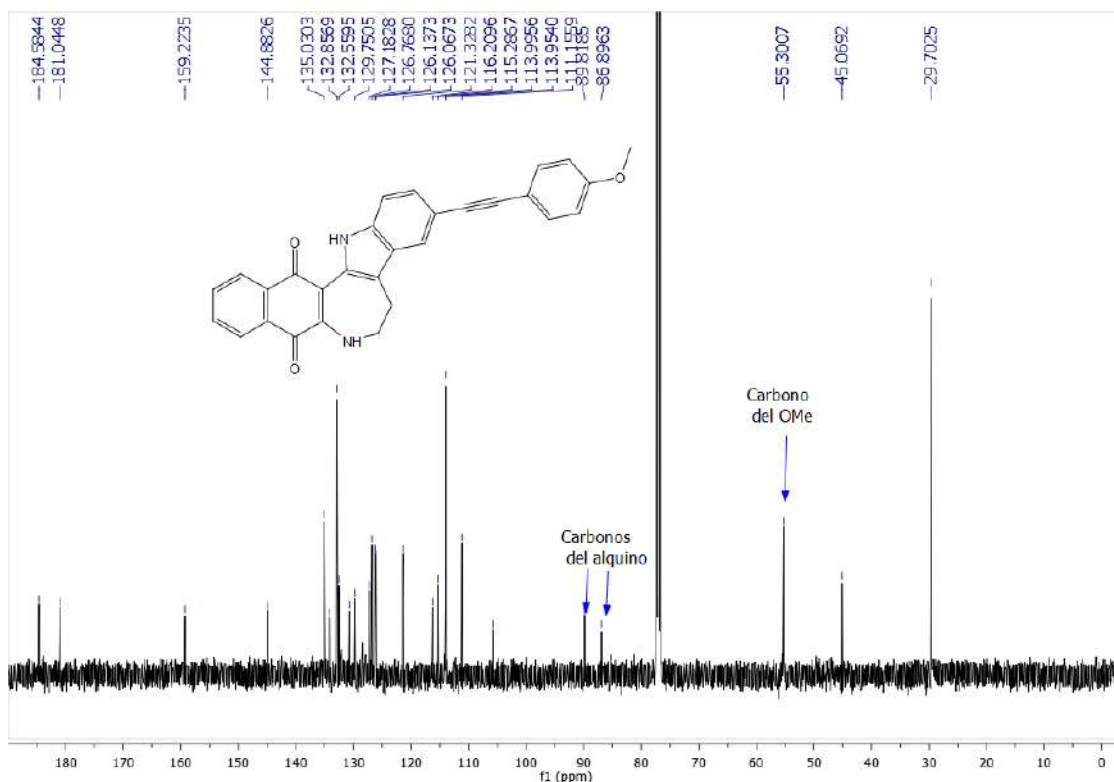


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **20b** en CDCl_3 a 100 MHz.

5.1 Propiedades ópticas.

A continuación se procedió a evaluar las propiedades ópticas de los compuestos **11** (el sistema policíclico sin sustitución) **19** (átomo de bromo en el C5 del indol) y **20a-b** (sustituyente arilacetileno en C5 del indol). En estos compuestos se determinó la longitud de onda de absorción máxima y la longitud de onda de emisión (fluorescencia) en tres disolventes de diferente polaridad (tolueno, tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido). Los datos obtenidos se procesaron y analizaron en el software OriginPro8 y Microsoft Excel 2016 con lo cual se calcularon coeficientes de extinción molar ϵ , desplazamientos de Stokes y rendimiento cuántico de fluorescencia. Los datos correspondientes se muestran en las tablas 10-12.

Absorción: Como era de esperar, los compuestos no muestran diferencias notables en los máximos de absorción debido al cambio de la polaridad del disolvente. Por lo tanto, independientemente del disolvente los compuestos presentan dos bandas de absorción, una situada en la región del

ultravioleta entre 280 y 350 nm, y la otra en la región del rojo en el espectro visible entre 603 y 640 nm (Figuras 29-31).

La primera banda de absorción en el ultravioleta de todos estos compuestos es similar a la que muestra la 1,4-naftoquinona en 330 nm³⁵ La banda de absorción en el visible es originada por la fusión de la 1,4-naftoquinona (el fragmento aceptor) con el indol (el fragmento donador) y la imposición de la planaridad entre ellos por medio del anillo de azepina. Esto concuerda con las observaciones reportadas por Illos y colaboradores quienes han descrito que es posible modular la absorción de un sistema donador-aceptor formado por una quinona mediante la introducción de buenos grupos donadores de electrones que mejoran la conjugación del sistema.³⁴

En contraste, la comparación del máximo de absorción del compuesto **11** sin sustituyentes (335-340 nm) con el máximo de absorción de los compuestos **20a-b** con sustituyente arilacetileno en la posición C5 del indol (355-361 nm) refleja que estos grupos tienen limitada influencia electrónica en el sistema pi indol-quinona para desplazar el máximo de absorción (Ver Tablas 10-12).

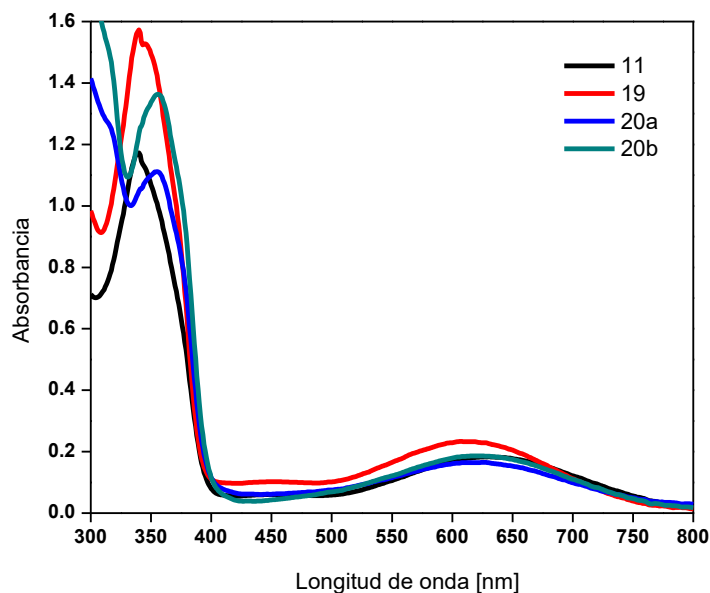


Figura 29. Espectros de absorción de los compuestos **11,19, 20a y 20b** en tolueno.

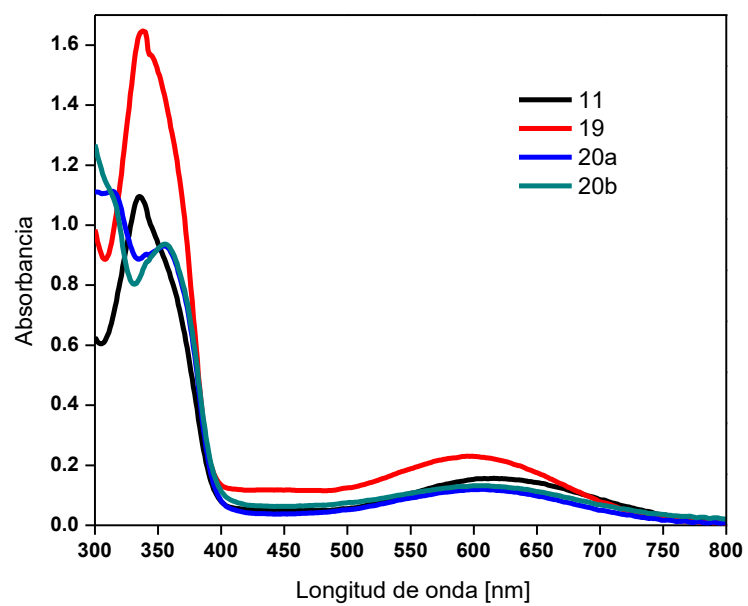


Figura 30. Espectros de absorción de los compuestos **11,19, 20a y 20b** en tetrahidrofurano.

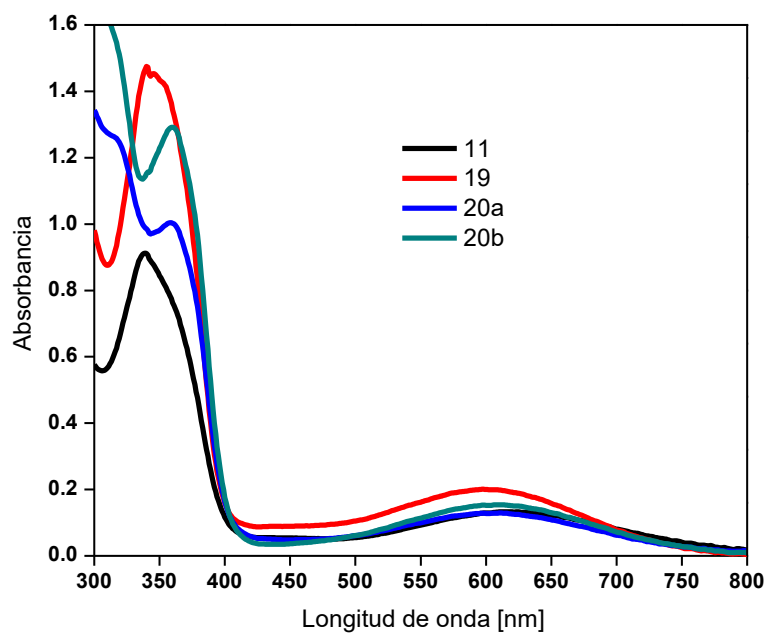


Figura 31. Espectros de absorción de los compuestos **11,19, 20a y 20b** en dimetilsulfóxido.

Emisión: Para la determinación de la posible emisión de fluorescencia los compuestos **11, 19, 20a** y **20b** se excitaron en la proximidad de la longitud de onda de los dos máximos de absorción, uno en UV (250-380 nm) y otro en el visible (603-640 nm). Cuando los compuestos se excitaron a una longitud de onda de 10 nm por debajo de su absorción máxima en la región de ultravioleta (280-350 nm), presentaron una emisión de fluorescencia muy débil. Se observó que la emisión varía dependiendo de la estructura y polaridad del disolvente. Los compuestos **11, 19** y **20a-b** presentaron máximos de emisión entre 398-462 nm (tolueno), 397-406 nm (THF) y 428-441 nm (DMSO). La variación en la emisión hacia longitudes de menor energía con el aumento en la polaridad del disolvente concuerda con lo reportado en la literatura: un disolvente polar estabiliza más eficazmente un estado electrónico excitado. El bromo compuesto **19**, es el que presenta menor intensidad de fluorescencia, se conoce que la presencia de halógenos inhibe la fluorescencia.⁹

De los resultados mostrados en las Tablas 10-12 se observa que la excitación de estas moléculas con luz de la región del rojo del espectro visible (600-650 nm) no produce ninguna emisión de fluorescencia en el visible. Sin embargo, con el equipo instrumental empleado no es posible determinar si hay alguna emisión de radiación en infrarrojo.

Coefficiente de extinción molar (ϵ) Indica la capacidad de una determinada estructura molecular de absorber energía en forma de radiación en una determinada longitud de onda. Los coeficientes determinados para ambos máximos de absorción (UV 340-357 nm y VIS 603-640 nm) para esta serie de compuestos es alto ($10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, Tablas 10-12).

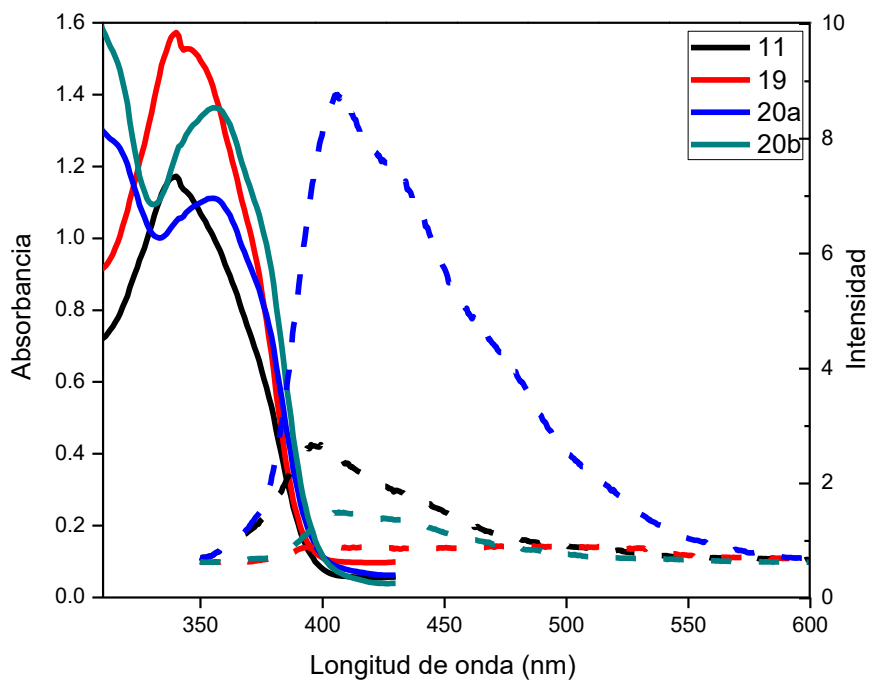


Figura 32. Espectros de absorción (líneas continuas) y de emisión (líneas discontinuas) de los compuestos **11**, **19**, **20a** y **20b** en tolueno.

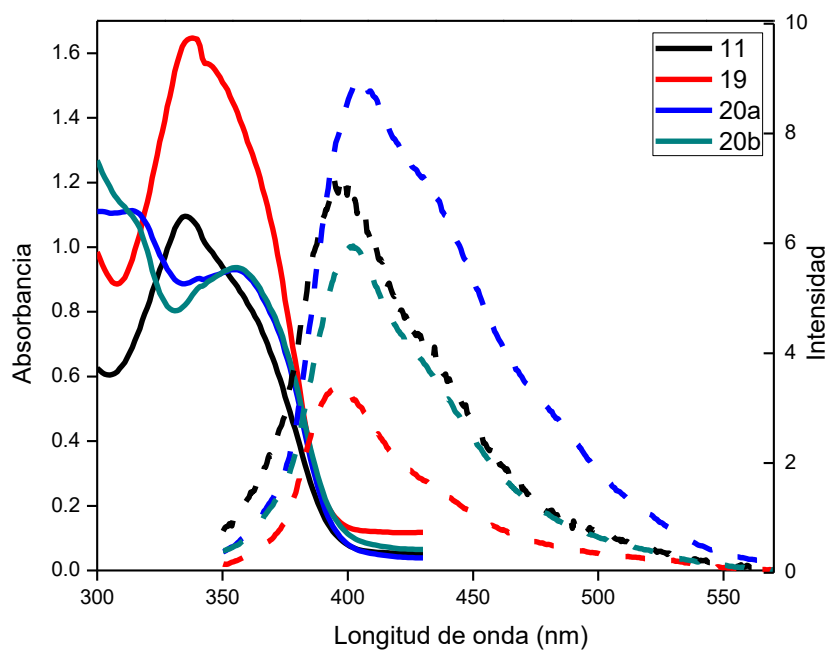


Figura 33. Espectros de absorción (líneas continuas) y de emisión (líneas discontinuas) de los compuestos **11**, **19**, **20a** y **20b** en THF.

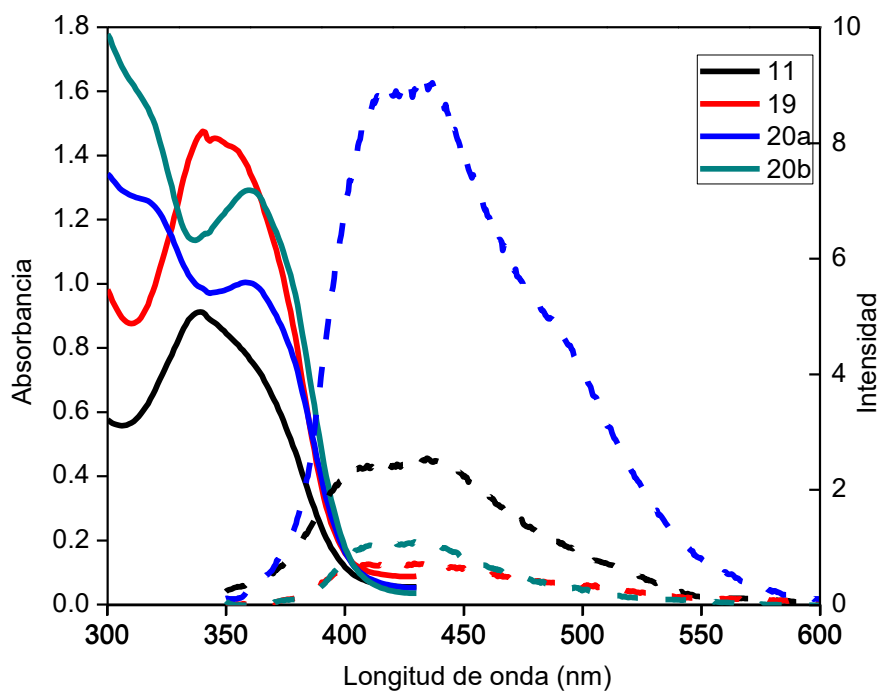


Figura 34. Espectros de absorción (líneas continuas) y de emisión (líneas discontinuas) de los compuestos **11**, **19**, **20a** y **20b** en DMS

Tabla 10. Caracterización óptica de **11**, **19**, **20a** y **20b** en tolueno.

Compuesto	Absorción^a λ_{\max} [nm]	Emisión^b λ_{\max} [nm]	Stokes^c $\Delta\lambda_{ST}$ [nm / cm^{-1}]	Absortividad^d ϵ (λ_{\max} 340-357 nm) [$10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]	Fluorescencia^f Q (%)	Absorción^a λ_{\max} [nm]	Absortividad^e ϵ (λ_{\max} 606-630 nm) [$10^6 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]
11	340	398	58 / 4286	1.8	0.071	630	11.5
19	340	462	122/ 7766	6.1	0.019	606	9.0
20a	355	406	51/ 3538	4.6	0.012	617	6.0
20b	357	409	52/ 3561	12.1	0.067	620	16.0

^aAbsorción UV (solución 10^{-5} - 10^{-6} M). ^bEmisión de fluorescencia (solución 10^{-5} - 10^{-6} M) con excitación de 10 nm por debajo de cada máximo de absorción en la región del ultravioleta. ^cDesplazamiento de Stokes. ^dCoeficiente de absortividad molar, calculado para la banda de 340-357 nm. ^eCoeficiente de absortividad molar, calculado para la banda de 606-630 nm. ^fRendimiento cuántico de fluorescencia determinado para la banda obtenida al excitar en la región del ultravioleta 340-357 nm, expresado en porcentaje; usando como estándar sulfato de quinina en solución acuosa de H_2SO_4 0.1 M.

Tabla 11. Caracterización óptica de **11**, **19**, **20a** y **20b** en THF.

Compuesto	Absorción^a λ_{\max} [nm]	Emisión^b λ_{\max} [nm]	Stokes^c $\Delta\lambda_{ST}$ [nm / cm^{-1}]	Absortividad^d ϵ [$10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]	Fluorescencia^f Q (%)	Absorción^a λ_{\max} [nm]	Absortividad^e ϵ [$10^6 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]
11	335	399	64 / 4788	0.2	0.071	616	2.9
19	338	397	59 / 4396	3.2	0.019	595	4.5
20a	356	406	50 / 3459	3.8	0.012	606	4.9
20b	355	402	47 / 3293	0.6	0.067	609	8.7

Tabla 12. Caracterización óptica de **11**, **19**, **20a** y **20b** en DMSO.

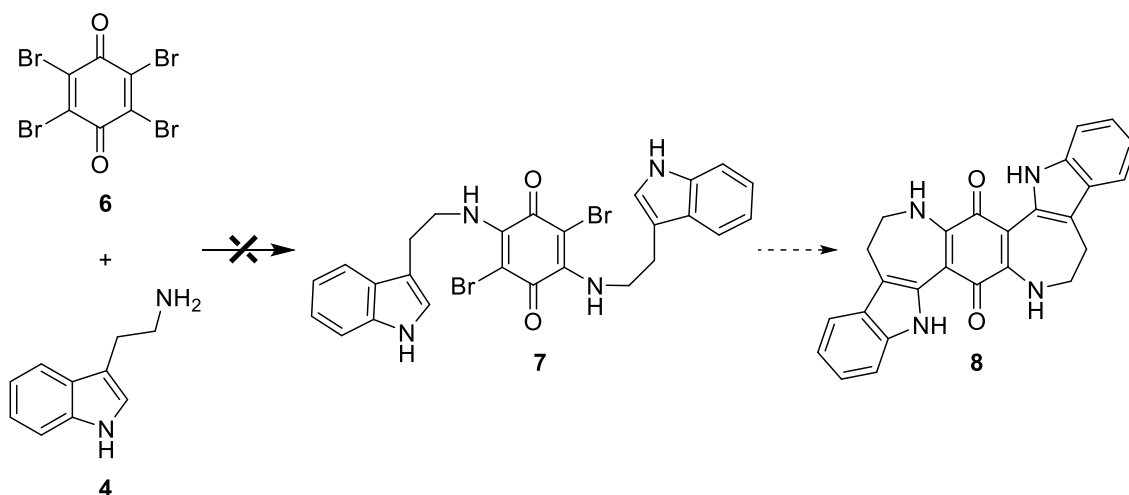
Compuesto	Absorción^a λ_{\max} [nm]	Emisión^b λ_{\max} [nm]	Stokes^c $\Delta\lambda_{ST}$ [nm / cm^{-1}]	Absortividad^d ϵ [$10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]	Fluorescencia^f Q (%)	Absorción^a λ_{\max} [nm]	Absortividad^e ϵ [$10^6 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]
11	339	435	96 / 6510	0.2	0.021	615	4.1
19	342	434	92 / 6198	5.7	0.004	597	7.8
20a	361	428	67 / 4336	4.1	0.068	611	5.3
20b	360	441	81 / 5102	11.4	0.005	611	13

En resumen, la reacción de ciclación de los productos de reacción de la triptamina con la 1,4 naftoquinona se ciclaron mediante radiación de microondas y catálisis de paladio, con esto se logró preparar un sistema heterocíclico cuasiplanar con un anillo de indol directamente unido (en la posición 2) a una naftoquinona. El nombre de este sistema heterocíclico es nafto [2',3'] azepino [2,3]-indol-1',4'-diona

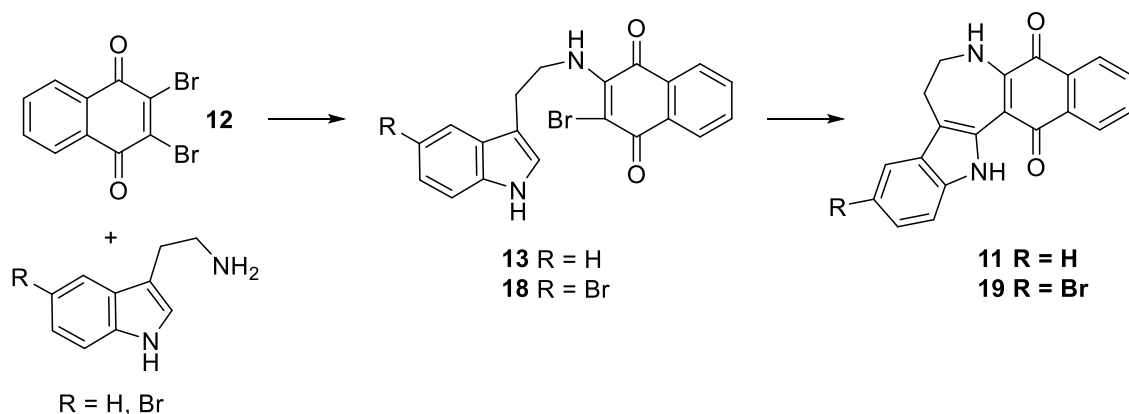
El átomo de bromo en C5 del indol permitió instalar fragmentos arilacetileno mediante acoplamientos de Sonogashira y abre la posibilidad de incorporar a la estructura otros fragmentos arilos o heteroarilos mediante cualquier otro acoplamiento cruzado. Los compuestos que se prepararon en este trabajo son de color azul presentaron una emisión de fluorescencia en la región del ultravioleta, pero el rendimiento cuántico es bajo. Por otro lado, cuando los compuestos se irradiaron en la segunda banda de absorción 603-640 nm, no fue posible observar la fluorescencia; posiblemente si los compuestos presentan emisión, ésta pueda ser en una región que no es detectada por el equipo usado.

6 CONCLUSIONES

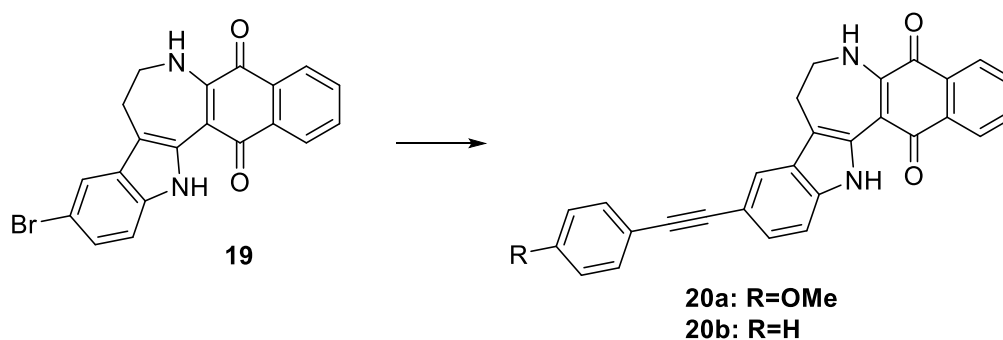
La sustitución de dos átomos de bromo del bromanil **6** con dos moléculas de triptamina **4** produjo una mezcla de isómeros imposible de separar. Esto impidió proceder hacia la preparación de un sistema bis(indolil)quinona **8**.



La sustitución de un solo átomo de bromo de la 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona con triptamina o 5 bromotriptamina procede selectivamente para formar los compuestos **13** y **18** cuya ciclación permitió acceder a los compuestos **11** y **19** cuya estructura de rayos X confirma la coplanaridad entre los anillos de indol y quinona.



El bromo compuesto **19** permitió llevar a cabo acoplamientos cruzados de Sonogashira con arilacetilenos para obtener los derivados **20a** y **20b** con un sistema pi extendido.



Los compuestos **11**, **19**, **20a** y **20b** son de color azul y tienen dos bandas de absorción, una en la región del ultravioleta (250-340 nm) y otra en la región del rojo del espectro visible (603-640 nm).

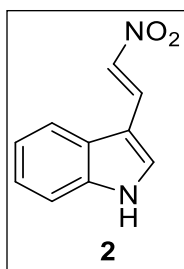
Aunque la estructura que se planteó para obtener un cromóforo indol quinona permitió desplazar/crear una banda de absorción en el visible se determinó que la fluorescencia de estos compuestos es muy baja.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Generalidades

Los reactivos se adquirieron de la compañía Sigma-Aldrich y fueron usados tal como se recibieron. Las reacciones se llevaron a cabo empleando material de vidrio previamente secado en la estufa a 100°C. Los disolventes fueron removidos por evaporación a presión reducida en un rotavapor BUCHI. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Spectrum GX. Los puntos de fusión se midieron en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi Melting Point B-540 y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (400 MHz) y carbono (100 MHz) fueron obtenidos en equipos Varian NMR System y BRUKER usando cloroformo (CDCl₃) y dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆). Para todos los espectros de ¹H se usó TMS δ= 0.0 ppm como referencia interna. Los datos de RMN de ¹H se dan en el siguiente orden: desplazamiento químico δ en ppm, multiplicidad, constantes de acoplamiento J, en Hertz, y número de hidrógenos que integran la señal. La hidrogenación catalítica se llevó a cabo en un equipo de hidrogenación Parr. Las reacciones en microondas se llevaron a cabo en un reactor de microondas CEM Discover. Para la cromatografía flash en columna se utilizó sílica gel Whatman 60 (malla 230-400) y sistemas de gradientes con disolventes previamente destilados. La dietilamina y la dimetilformamida se secaron sobre mallas moleculares activadas de 4Å.

Procedimiento para la síntesis de *E*-3-(2-nitrovinil)-indol 2.

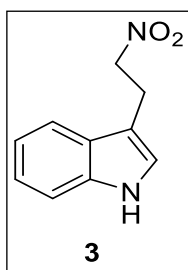


En un matraz de 25 ml de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se añadió a temperatura ambiente indol-3-carbaldehído (0.145 g, 1 mmol), acetato de amonio (0.077 g, 1 mmol), nitrometano (8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción

se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se

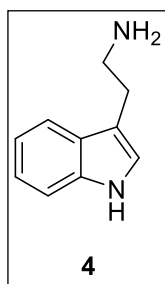
purificó mediante cromatografía flash usando como fase móvil hexano-AcOEt 7:3 para obtener el compuesto **2** como un sólido amarillo 0.180 g (96%). pf. 162-164 °C; IR (KBr): λ 1300-1500 cm^{-1} (NO_2), 1610 cm^{-1} (ν C=C); **RMN** de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.80-7.81 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H); **RMN** de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137.25, 133.34, 133.12, 132.20, 124.7, 124.33, 122.67, 120.57, 112.26, 109.79.

Procedimiento para la síntesis de 3-(2-nitroetil)-indol **3**.



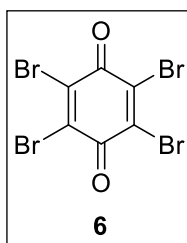
En un matraz de 25 ml de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se añadió a temperatura ambiente 3-(2-nitroetil)-indol (0.150 g, 0.8 mmol), tetrahidrofurano (2.4 ml) y metanol (0.4 ml). Luego se añadió borohidruro de sodio (0.060 g, 1.6 mmol, 2 eq.) por lotes durante media hora en agitación y luego se dejó en agitación durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno. La finalización de la reacción se determinó por CCF. Se añadió lentamente agua (4 ml) y ácido clorhídrico (4 ml, 10% v/v) a la mezcla de reacción que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash usando hexano/AcOEt 7:3 para obtener 0.114 g de un sólido café oscuro (75%); pf. 55-56 °C; IR (KBr): λ 1300-1500 cm^{-1} (NO_2); **RMN** de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H) 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); **RMN** de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 136.24, 126.67, 122.56, 122.53, 119.92, 118.13, 111.43, 110.09, 75.71, 23.63.

Procedimiento para la síntesis de triptamina 4.



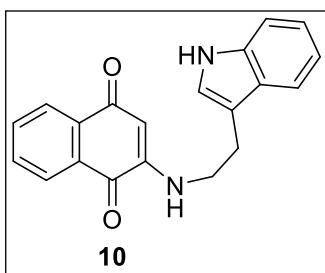
En un matraz de hidrogenación de 250 ml se añadió a temperatura ambiente 3-(2-nitroetil)-indol (0.190 g, 1 mmol) y metanol (8 ml). A esta solución se le burbujeó nitrógeno para eliminar el oxígeno presente. Después se añadió Pd/C 10% (0.02 g) y la mezcla se dejó hidrogenar durante 10 horas a una presión de 30 psi en un hidrogenador Parr. Terminada la reacción se eliminó el hidrógeno burbujeando nitrógeno y se filtró en celita. El residuo sólido se lavó con metanol y el disolvente se concentró para obtener un aceite café que se purificó por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (5:5) para dar 0.144 g de un sólido café (90%) pf. 91-92 °C; **IR** (KBr): λ 3500 cm^{-1} (NH₂); **RMN** de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H); **RMN** de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.41, 127.49, 121.99, 119.24, 118.88, 113.82, 111.12, 42.37, 29.52.

Procedimiento para la síntesis del bromanil 6.



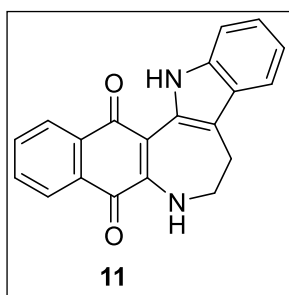
En un matraz de 25 ml de fondo redondo provisto de agitador magnético y se añadió a temperatura ambiente *p*-benzoquinona (0.5 g, 4.59 mmol), acetato de sodio (1.8 g, 22.9 mmol, 5 eq.) ácido acético glacial (5 ml) y bromo (3.667g, 1.18 ml, 22.9 mmol, 5 eq.). Se colocó un tapón inerte y el matraz de reacción se dejó en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego se dejó reposar sin agitación durante 12 horas en las cuales se formó un precipitado amarillo que se filtró sobre papel y se lavó con agua fría y se secó a vacío para obtener 1.84 g de un polvo amarillo (95%); pf. 299-300 °C; **IR** (KBr): λ cm^{-1} 1677 (C=O), 1055 (C=C-Br); **RMN** de ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 170.22, 138.00.

Procedimiento para la síntesis de la 2-(1H-indol-3-il) etilamino-1,4-naftoquinona 10.



En un tubo de reactor de microondas de 10 ml provisto de agitador magnético, se añadió a temperatura ambiente naftoquinona (0.05 g, 0.32 mmol), triptamina (0.061 g, 0.38 mmol, 1.2 eq.), etanol (3 ml) y se dejó reaccionar en un horno de microondas a 200 W a 55 °C durante 1.5 horas. Una vez terminada la reacción se extrajo, concentró y purificó por cromatografía flash usando hexano/acetato de etilo 7:3 para dar 0.040 g de un sólido rojizo (40% de rendimiento); pf. 265-266 °C; **IR** (KBr): λ cm^{-1} 3435 (N-H), 1605 (C=O), 1072 (C=C-N); **RMN** de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 1.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 7.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.53 (q $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); **RMN** de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 183.00, 181.85, 147.86, 136.50, 134.74, 133.69, 131.94, 130.53, 127.00, 126.22, 122.47, 122.2, 119.73, 118.49, 112.08, 111.43, 100.90, 42.51, 24.19.

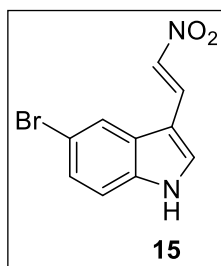
Procedimiento para la síntesis de 11.



En un tubo de reactor de microondas de 10 ml provisto de agitador magnético, se añadió a temperatura ambiente el compuesto **13** (30 mg, 0.08 mmol), acetato de paladio (2 mg, 0.1 eq), trifenilfosfina (4 mg, 0.015 mmol, 0.2 eq.), carbonato de potasio (31 mg, 0.23 mmol, 3 eq.). Se purgó tres veces con vacío/nitrógeno, luego se añadió 3 ml de dimetilformamida anhidra y la mezcla se dejó reaccionar en un reactor de microondas a 200 watts a una temperatura de 55°C durante una hora. Terminada la reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio; la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando

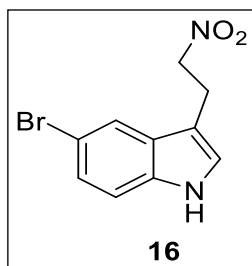
cromatografía flash usando hexano/acetato de etilo 7:3 para dar 0.112 g de un sólido rojizo (75%); pf. 146-147 °C; **IR** (KBr): λ cm⁻¹ 3400 (N-H), 1559 (C=O), 1250 (C=C-Br), 1072 (C=C-N); **RMN** de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H); **RMN** de ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 180.30, 175.47, 148.37, 135.40, 135.10, 132.90, 132.08, 130.40, 129.47, 126.91, 126.38, 125.46, 123.91, 121.27, 113.80, 111.63, 111.18, 107.35, 45.32, 27.03.

Procedimiento para la síntesis de *E*-3-(2-nitrovinil)-5-bromo-indol 15.



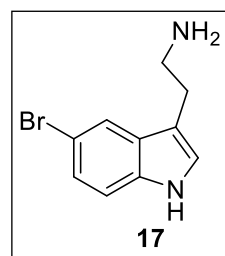
En un matraz de 25 ml de fondo redondo provisto de agitador magnético se añadió a temperatura ambiente 5-bromo-indol-3-carbaldehído (100 mg, 0.446 mmol), acetato de amonio (34 mg, 0.446 mmol), nitrometano (8 ml) y se calentó a reflujo (110°C) durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción; se procedió a extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash usando hexano/ AcOEt 7:3 para obtener 0.114 g de un sólido amarillo (96%); pf. 200-202 °C; **IR** (KBr): λ cm⁻¹ 1450-1520 (NO₂), 1620 (C=C), 1120 (C=C-Br); **RMN** de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H); **RMN** de ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 137.11, 136.83, 134.32, 132.54, 126.95, 126.40, 123.19, 115.15, 108.21.

Procedimiento para la síntesis de 5-Bromo-3-(2-nitroetil)-indol 16.



En un matraz de 25 ml de fondo redondo provisto de agitador magnético, se añadió a temperatura el compuesto **15** (120 mg, 0.45 mmol), tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml) y la mezcla se colocó en un baño de hielo durante 10-15 minutos, luego se añadió borohidruro de sodio (34 mg, 0.9 mmol, 2 eq.) por lotes durante media hora en agitación. Pasado los treinta minutos se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno; la finalización de la reacción fue determinado por CCF. Luego se añadió lentamente agua (4 ml) y después ácido clorhídrico (4 ml, 10% v/v). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre sulfato de sodio anhidro, el resto de solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash usando hexano/AcOEt 7:3 para obtener 0.087 g de un sólido café (72%); pf. 90-91 °C; **IR** (KBr): λ cm⁻¹ 1427-1540 (NO₂), 1070 (C=C-Br); **RMN** de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.70 (dd J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J =8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.44 (td, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H); **RMN** de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 134.79, 128.40, 125.76, 123.79, 120.78, 113.19, 112.86, 109.78, 75.51, 23.33.

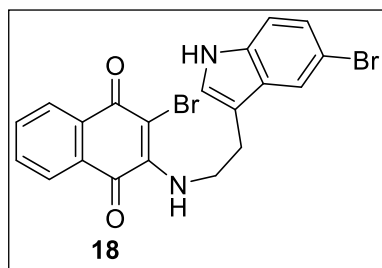
Procedimiento para la síntesis de 5-Bromo-triptamina 17.



En un matraz de 25 ml de fondo redondo provisto de agitador magnético, se añadió a temperatura ambiente el compuesto **16** (70 mg, 0.26 mmol), polvo de zinc (170 mg, 2.6 mmol, 10 eq.), metanol (6 ml), agua (1.6 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0.5 ml). El matraz se cubrió con papel aluminio y se dejó reaccionar a reflujo (100 °C) durante cuatro horas. Terminado el tiempo de reacción, se colocó el crudo de reacción en agua fría (20 ml) y se añadió lentamente 30 ml de solución de hidróxido de sodio 2M. La mezcla se extrajo con diclorometano, se concentró a presión reducida y se obtuvo 0.057 g del

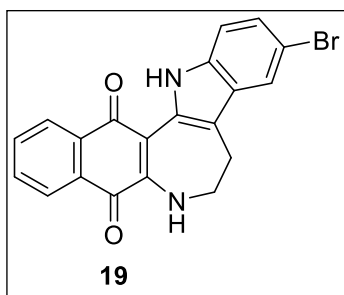
compuesto **17** como una miel amarilla (92%); **RMN** de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.68 (s, 2H); **RMN** de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 135.08, 129.33, 124.77, 123.35, 121.48, 113.42, 112.64, 112.52, 42.25, 29.27.

Procedimiento para la síntesis de **18**.



En un tubo de reactor de microondas de 10 ml provisto de agitador magnético se añadió 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (0.180 g, 0.57 mmol, 1 eq.), 5-bromo-triptamina (150 mg, 0.63 mmol, 1.1), carbonato de potasio (87 mg, 0.63 mmol), etanol (3 ml) y se dejó reaccionar a 200 W, a una temperatura de 55 °C durante 1.5 horas. Una vez terminada la reacción se purificó por cromatografía flash usando hexano/acetona 7:3 para dar 0.189 g de un sólido rojizo (70%); pf. 170-172 °C; **IR** (KBr): λ cm^{-1} 3450 (N-H), 1575 (C=O), 1280 (C=C-Br), 1050 (C=C-N); **RMN** de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H); **RMN** de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 180.32, 176.58, 149.3, 135.38, 135.12, 132.93, 132.06, 130.41, 129.45, 126.91, 126.38, 125.47, 123.91, 121.26, 121.11, 113.80, 111.63, 111.17, 55.34, 27.01.

Procedimiento para la síntesis de **19**.

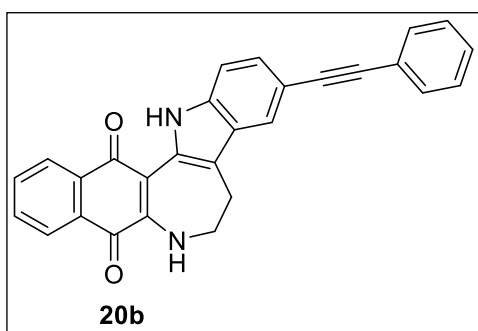


En un vaso de 25 ml, provisto de agitador magnético, se añadió a temperatura ambiente el compuesto **18** (160 mg, 0.337 mmol), carbonato de potasio (0.046 g, 0.337 mmol) y cloroformo (15 ml). Se dejó reaccionar a la luz del sol durante 18 horas, seguido se concentró y se purificó mediante cromatografía flash usando hexano/ acetona 9:1 para dar el compuesto **19** como un sólido azul oscuro 0.079 g (60%); pf. 265-266 °C; **UV-VIS** (THF) 338, 595 nm; **IR** (KBr): δ cm^{-1} 3420 (N-

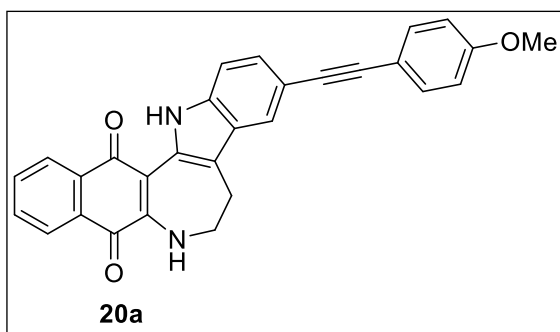
H), 1620(C=O), 1300 (C=C-Br), 1040 (C=C-N); **RMN** de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11.70 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); **RMN** de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184.53, 181.00, 144.99, 135.08, 134.05, 133.98, 132.58, 131.11, 129.67, 128.92, 126.76, 126.17, 125.11, 120.16, 114.50, 112.53, 112.46, 105.37, 45.07, 27.25.

Procedimiento para el acoplamiento de Sonogashira del compuesto **19** con arilacetilenos.

En un tubo de reactor de microondas de 10 ml provisto de agitador magnético se añadió el compuesto **19** (20 mg, 0.05 mmol), arilalquino (1.2 eq.), dicloro paladio bis(trifenilfosfina) (3 mg, 0.005 mmol), ioduro cuproso (1 mg, 0.005 mmol) trifenilfosfina (2 mg, 0.01 mmol, 0.2 eq), y se purgó con vacío/nitrógeno tres veces. Luego se añadió dietilamina anhidra (1.5 ml) y dimetilformamida anhidra (0.5 ml) y se dejó reaccionar a 200 W, a una temperatura de 120 °C durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el resto de solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía usando hexano/AcOEt 8:2 para obtener el producto deseado.



Sólido azul oscuro 0.08 g (40% de rendimiento); pf. 229-231 °C; **UV-VIS** (THF) 356, 606 nm; **IR** (KBr): λ cm^{-1} 3430 (N-H), 2250 ($\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}}$), 1630 (C=O), 1080 (C=C-N); **RMN** de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11.72 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.65 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 6H), 3.83 (q, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H); **RMN** de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 184.53, 180.98, 144.86, 135.11, 135.01, 134.02, 132.54, 131.41, 130.76, 128.53, 129.68, 128.25, 127.62, 127.12, 126.73, 126.11, 126.07, 124.00, 121.53, 115.24, 113.60, 111.15, 109.99, 105.54, 91.28, 87.03, 45.03, 29.34.



Sólido azul oscuro 0.013 g (62% de rendimiento); pf. 231-232 °C; **UV-VIS** (THF) 355, 609 nm; **IR** (KBr): λ cm^{-1} 3425 (N-H), 2270 ($\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}}$), 1640 (C=O), 1350 (C-O-CH₃), 1060 (C=C-N); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 11.70

(s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 184.58, 181.04, 159.22, 144.88, 135.03, 134.08, 134.08, 132.86, 132.56, 132.19, 130.71, 129.75, 128.45, 127.18, 126.77, 126.14, 126.07, 121.33, 116.21, 115.29, 114.00, 113.95, 111.16, 105.66, 89.82, 86.90, 55.30, 45.07, 29.70.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

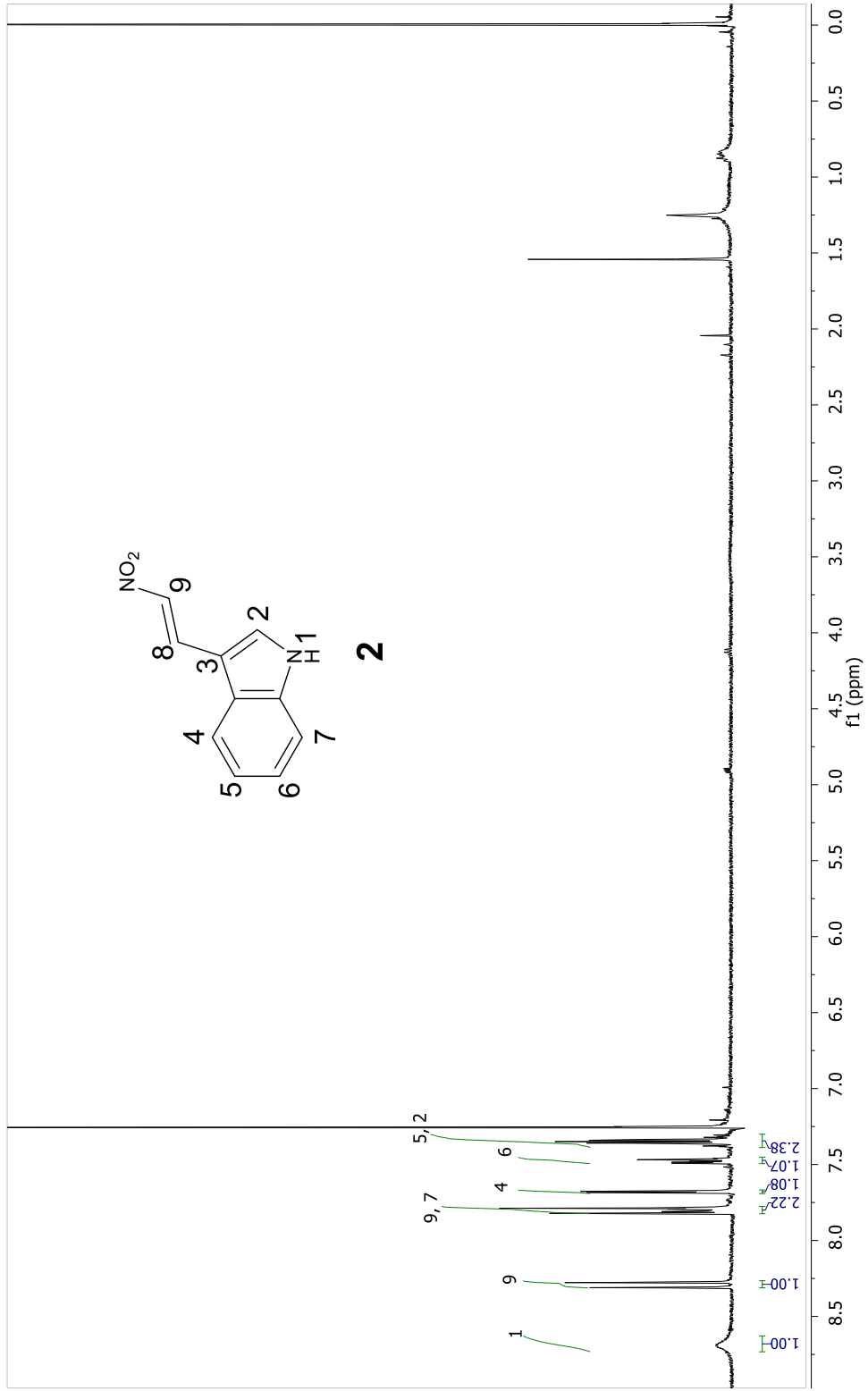
1. Zwinkels, J. Encyclopedia of Color Science and Technology, **2015**, 1-8.
2. Skoog, Holler, Nieman. Principios de Análisis instrumental. *Mc Graw Hill*, 5ª edición en español, **2001**, 520-540.
3. Haugland, R. P. Handbook of fluorescent probe and research chemicals. *Molecular Probes Eugene*, **1996**, 1200-1210.
4. Ellis, D. W. Luminescence instrumentation and experimental details. Fluorescence and phosphorescence analysis principles and applications. Hercules, D. (Editor), *Interscience Publ., USA*, **2001**, 1320-1330.
5. Anslyn, E.V.; Dennis A. Doherty Physical Organic Chemistry. University Science Books, **2006**, páginas 600-620.
6. Lakowicz, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy, 2nd Ed., *Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, USA*, **1999**, páginas 1300-1340.
7. Chatterjee, D.K.; Gnanasammandhan, M.K.; Zhang, Y. Small upconverting fluorescent nanoparticles for biomedical applications. *Small nano micro* **2010**, 6, 2781-2795.
8. Diaspro, A.; Bianchini, P.; Vicidomini, G.; Faretta, M.; Ramoino, P.; Usai, C. Multi-photon excitation microscopy. *BioMed. Eng. OnLine* **2006**, 5, 36-50.
9. Gunnlaugsson, T.; Leonard, J. P. Responsive lanthanide luminescent cyclen complexes: from switching/sensing to supramolecular architectures. *Chem. Commun.* **2005**, 3114-3131.
10. Dunn, K.W.; Young, P.A. Principles of multiphoton microscopy. *Nephron. Exp. Nephrol.* **2006**, 103, e33-e40.
11. Turro, N. J. Modern Molecular Photochemistry, Benjamin/Cummings, *Menlo Park, CA*, **1978**, 1320-1330.
12. Reichardt, C.; Schäfer, G. Pyridinium *N*-phenoxide betaines and their application to the characterization of solvent polarities: Determination of new and corrections of old $E_T(30)$ values as empirical measures of solvent polarity for 40 organic solvents. *Liebigs Ann.* **1995**, 1579-1582.
13. Lakowicz, R. J. Principles of Fluorescence Spectroscopy; 3rd Ed.; *Springer: Baltimore, MD 21201 USA*, **2006**.

14. Jhonson, A. R.; Lee, S. J.; Klein, J.; Kanicki, J. Absolute photoluminescence quantum efficiency measurement of light-emitting thin films. *Review of Scientific Instruments* **2007**, *78*, 096-101.
15. Meshalkin, Y. P.; Chunosova, S. S. Two-photon absorption cross section of aluminium phthalocyanine excited by a femtosecond Ti:sapphire laser. *Quantum Electronics* **2005**, *35*, 1560-1564.
16. Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. Two-photon absorption and the design of two-photon dyes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244-3266.
17. He, G. S.; Tan, L. S.; Zheng, Q.; Prasad, P. N. Multiphoton Absorbing Materials: Molecular Designs, Characterizations, and Applications. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1245.
18. Wang, X.; Radwan, M.; Taráwneh, A.; Gao, J.; Wedge, D.; Rosa, L.; Cutler, H.; Cutler, S. Activity Against Plant Pathogens of Metabolites from the Endophytic Fungus *Cladosporium cladosporioides*. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4551-4555.
19. Liu, C.; Shen, G.; Luo, Y.; Piao, X.; Jiang, X.; Meng, L.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Wang, J.; Wang, H.; Xu, W.; Li, J.; Liu, Y.; Wu, Y.; Sun, H.; Han, Y.; Jin, M.; Cui, Y.; Fang, N.; Jin, C. Novel 1,4-Naphthoquinone derivatives induce apoptosis via ROS-mediated p38/MAPK, Akt and STAT3 signaling in human hepatoma Hep3B cells. *The International J. Biochem. Cell Biol.* **2018**, *96*, 9-19.
20. Gontijo, T.; de Freitas, R.; Emery, F.; Pedrosa, L.; Vieira Neto, J.; Cavalcanti, B.; Pessoa, C.; King, A.; de Moliner, F.; Vendrell, M.; da Silva Júnior, E. On the Synthesis of Quinone-based BODIPY Hybrids: New Insights on Antitumor Activity and Mechanism of Action in Cancer Cells. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2017**, *27*, 4446-4456.
21. Ravichandiran, P.; Vasanthkumar, S. Synthesis of heterocyclic naphthoquinone derivatives as potent organic fluorescent switching molecules, *J. Taibah University for Science* **2015**, *9*, 538-547.
22. Dabiri, M.; Tisseh, Z.; Bazgir, A. Synthesis of fluorescent hydroxyl naphthalene-1,4-dione derivatives by a three-component reaction in water. *Dyes and Pigments* **2011**, *89*, 63-69.

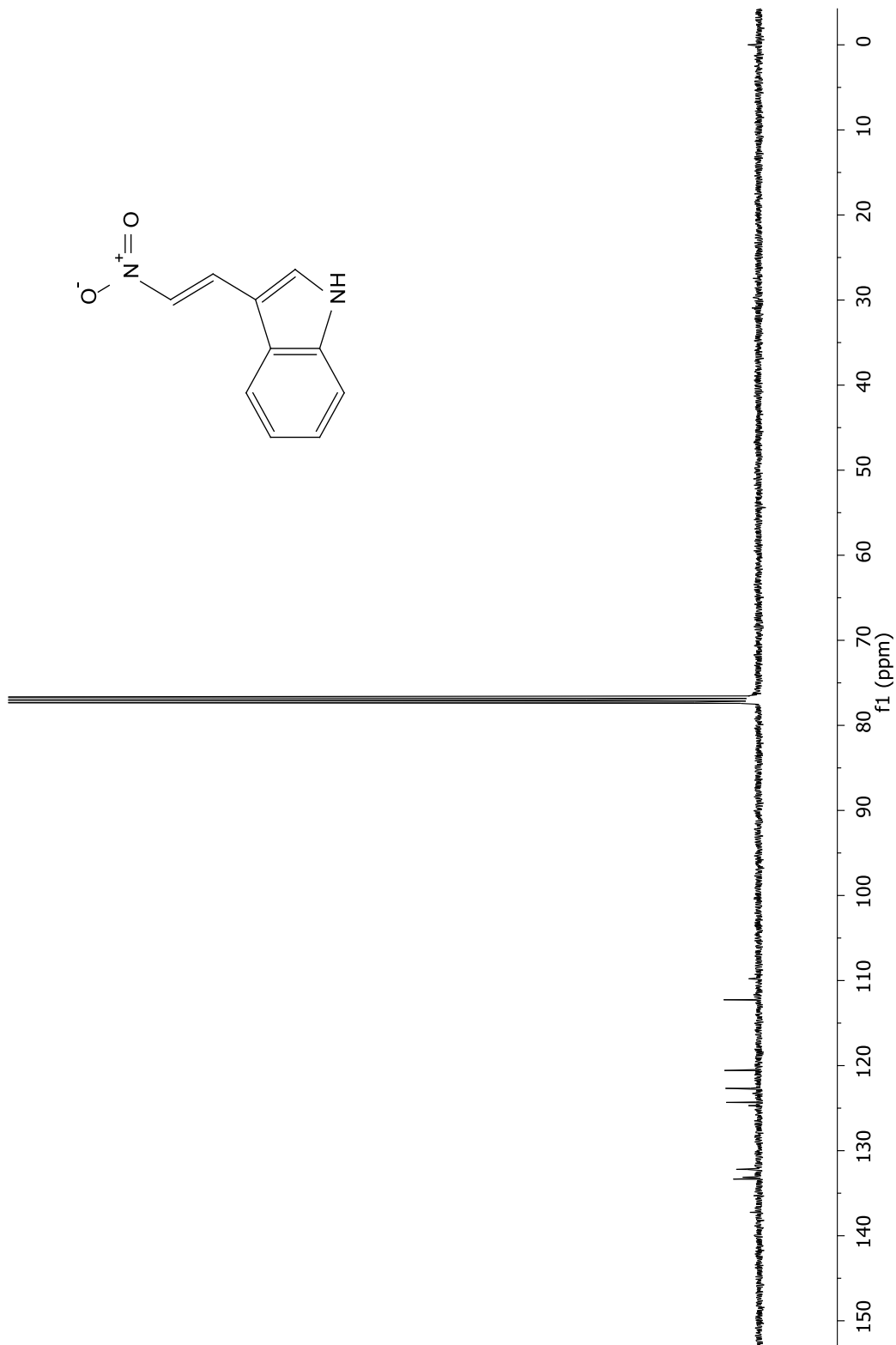
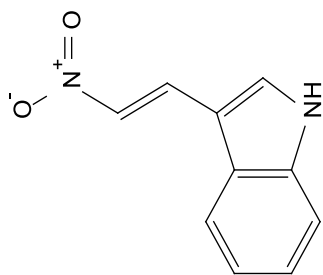
23. Eberhardt, R.; Lobecke, S.; Neidhardt, B.; Reichardt, C. Solvatochromism in supercritical fluids. *Liebigs Ann. / Recueil*, **1997**, 1195-1199.
24. Reichardt, C. Polarity of ionic liquids determined empirically by means of solvatochromic pyridinium *N*-phenolate betaine dyes. *Green Chem.* **2005**, *7*, 339-351.
25. Flores-Jarillo, M.; Alvarez-Hernandez, A.; Vazquez-García, R. A.; Arias, E.; Moggio, I.; José Román Torres, J. Synthesis and photophysical properties of highly fluorescent 2-aryl-6-(aryleneethynylene)-1H-indoles. *Dyes and Pigments* **2016**, *133*, 41-50.
26. Harris, G.; Nguyen, A.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. One-Pot, Two-Step Synthesis of Tetrahydro Asterriquinone E. *Organic Letters*, **1999**, *1*, 431-433.
27. Jin, H.; Zhang, P.; Bijian, K.; Ren, S.; Wan, S.; Alaoui-Jamali, M.; Jiang, T. Total Synthesis and Biological Activity of Marine Alkaloid Eudistomins Y1–Y7 and Their Analogues. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1427-1439.
28. Gribble, G. W.; Lopchuk, J. M. Synthesis of 2- and 3-indolylpyrroles via 1,3-dipolar cycloadditions of münchnones and nitroalkenes. *Heterocycles* **2010**, *82*, 1617-1631.
29. Saeed, A. E. M.; Omer, N. M. A. Synthesis of some 2,5-diamino-3,6-dibromo-1,4-benzoquinones. *African J. Pure App. Chem.* **2009**, *3*, 275-280.
30. Phutdhawong, W. S.; Ruensamran, W.; Phutdhawong, W.; Taechowisan, T. Synthesis of 1,6,7,8-tetrahydro-naphtho[2,3-d]-azepino[4,5-b] indole-9,14-diones and their inhibitory effects on pro-inflammatory cytokines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5753–5756.
31. Chung-Kyu R.; Dong-Hyun K. The Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 1,4-Naphthoquinones II. *Arch. Pharm. Res.*, **1992**, *15*, 263-268.
32. Sudhakar, CH.; Komal, Reddy, M.; Raghava, Raju, K. Synthesis, characterisation and antibacterial activity of some new 2,5-dimethoxy-3,6-bis(arylamino) cyclohexa-2,5-diene 1,4-diones. *J. Curr. Chem. Pharm. Sc.* **2014**, *4*, 47-53.
33. Erdélyi, M.; Gogoll, A. Rapid Homogeneous-Phase Sonogashira Coupling Reactions Using Controlled Microwave Heating. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165-4169.

34. Illos, R.; Shamir, D.; Shimon, L.; Zilbermann, I.; Bittner, S. N-Dansyl-carbazoloquinone; a chemical and electrochemical fluorescent switch. *Tet Let.* **2006**, *47*, 5543-5546.

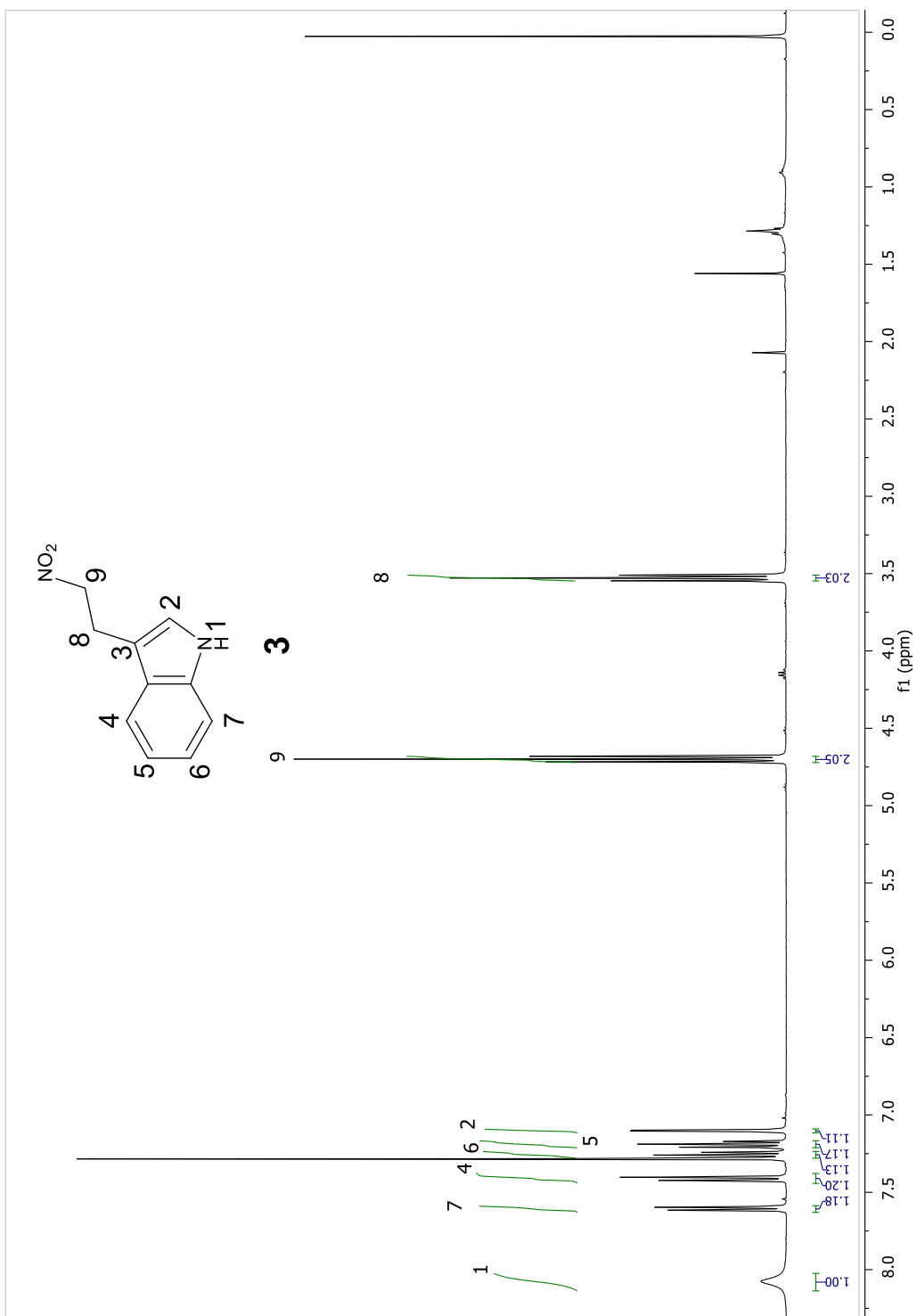
9 ESPECTROS DE RMN DE ^1H Y DE RMN ^{13}C



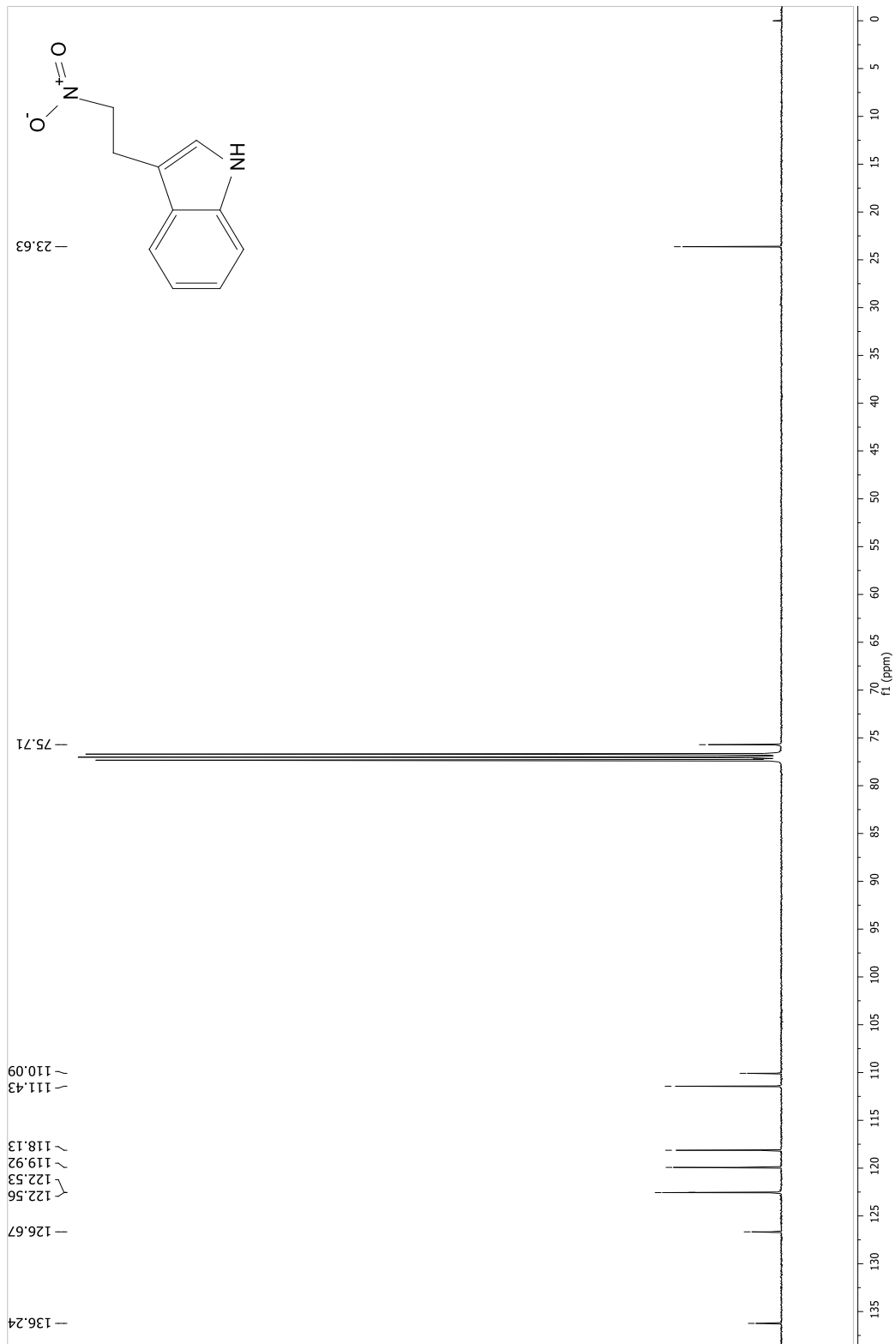
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **2** en CDCl₃ a 400 MHz.



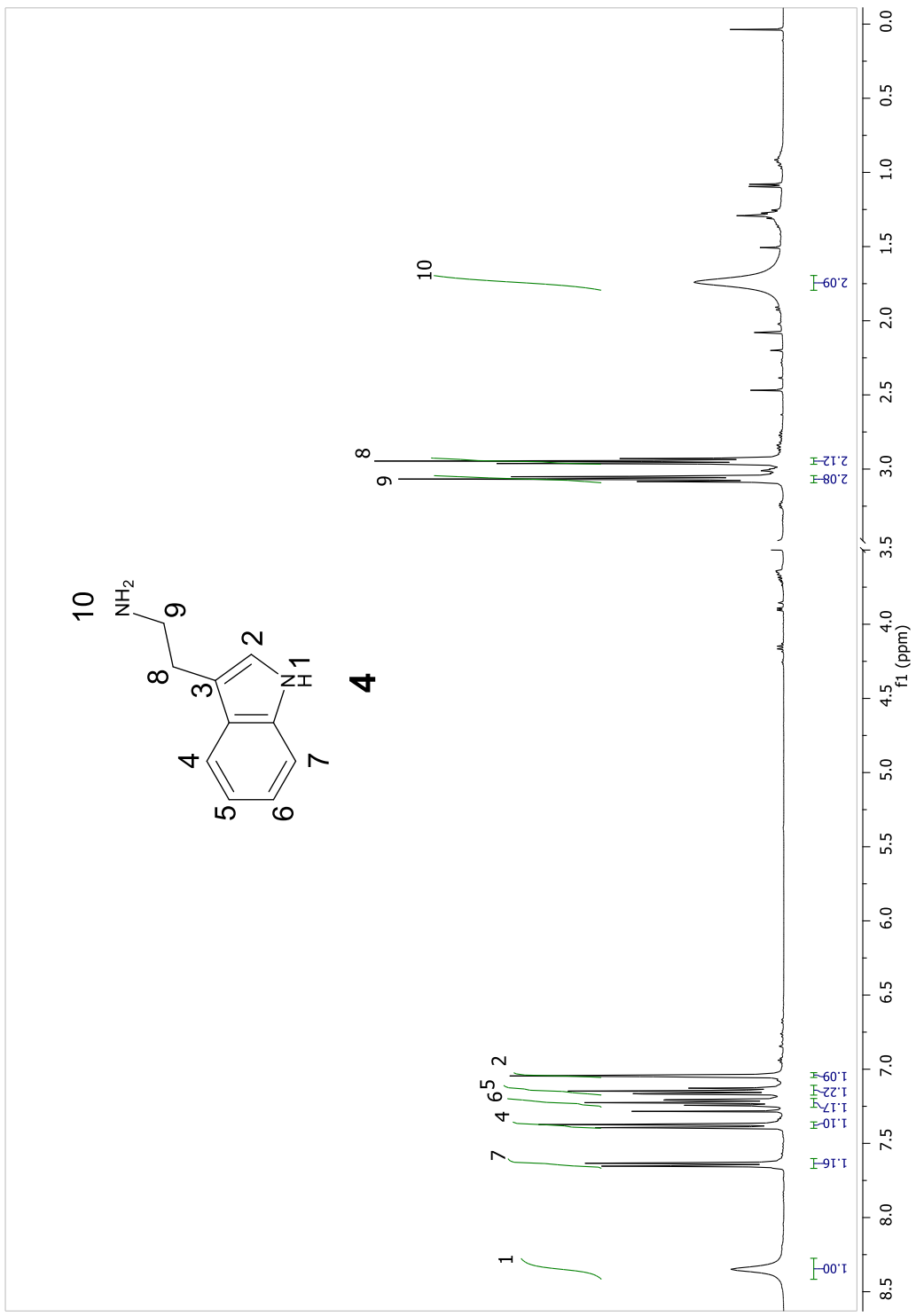
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 2 en CDCl₃ a 100 MHz.



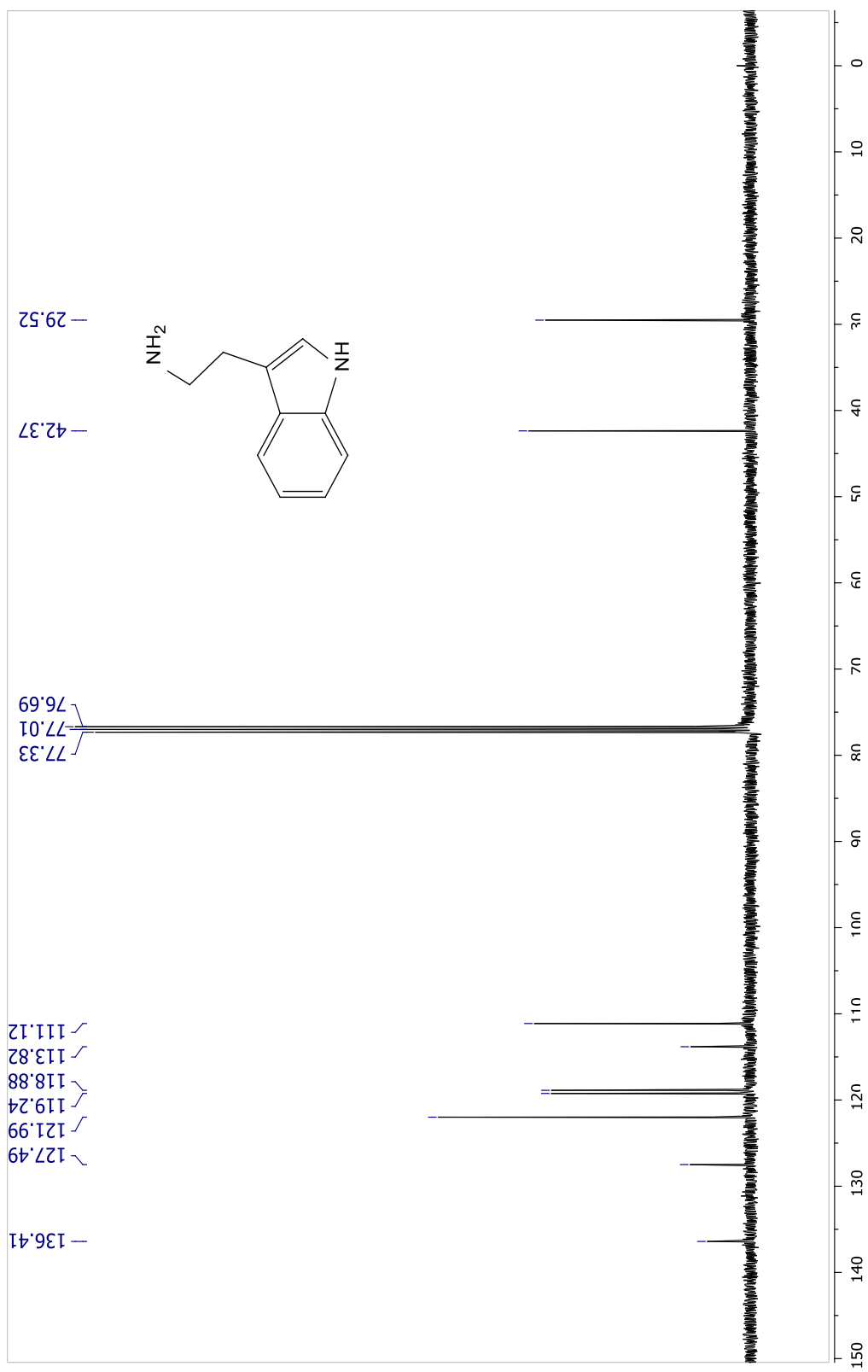
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **3** en CDCl₃ a 400 MHz.

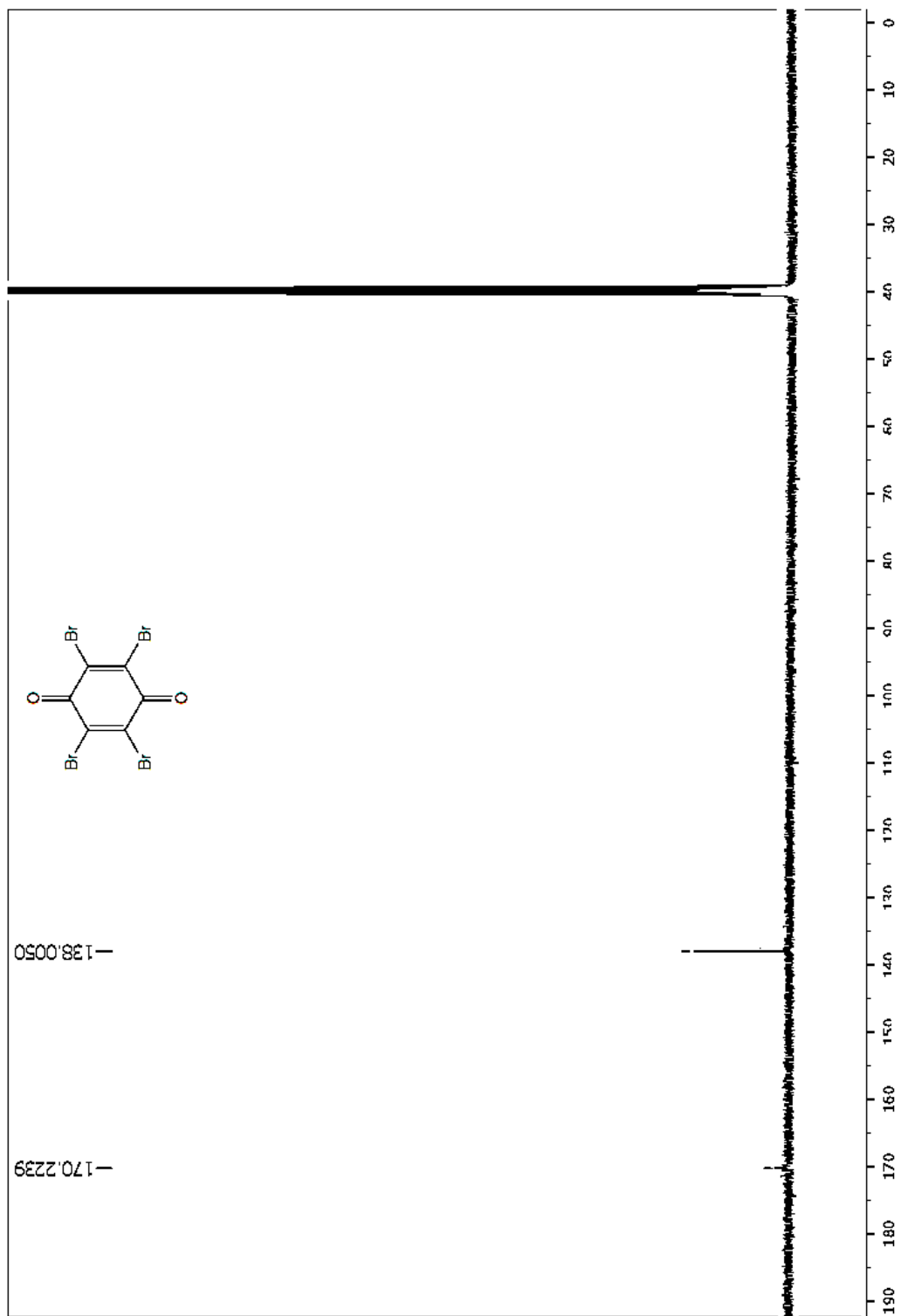


Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **3** en CDCl_3 a 100 MHz.

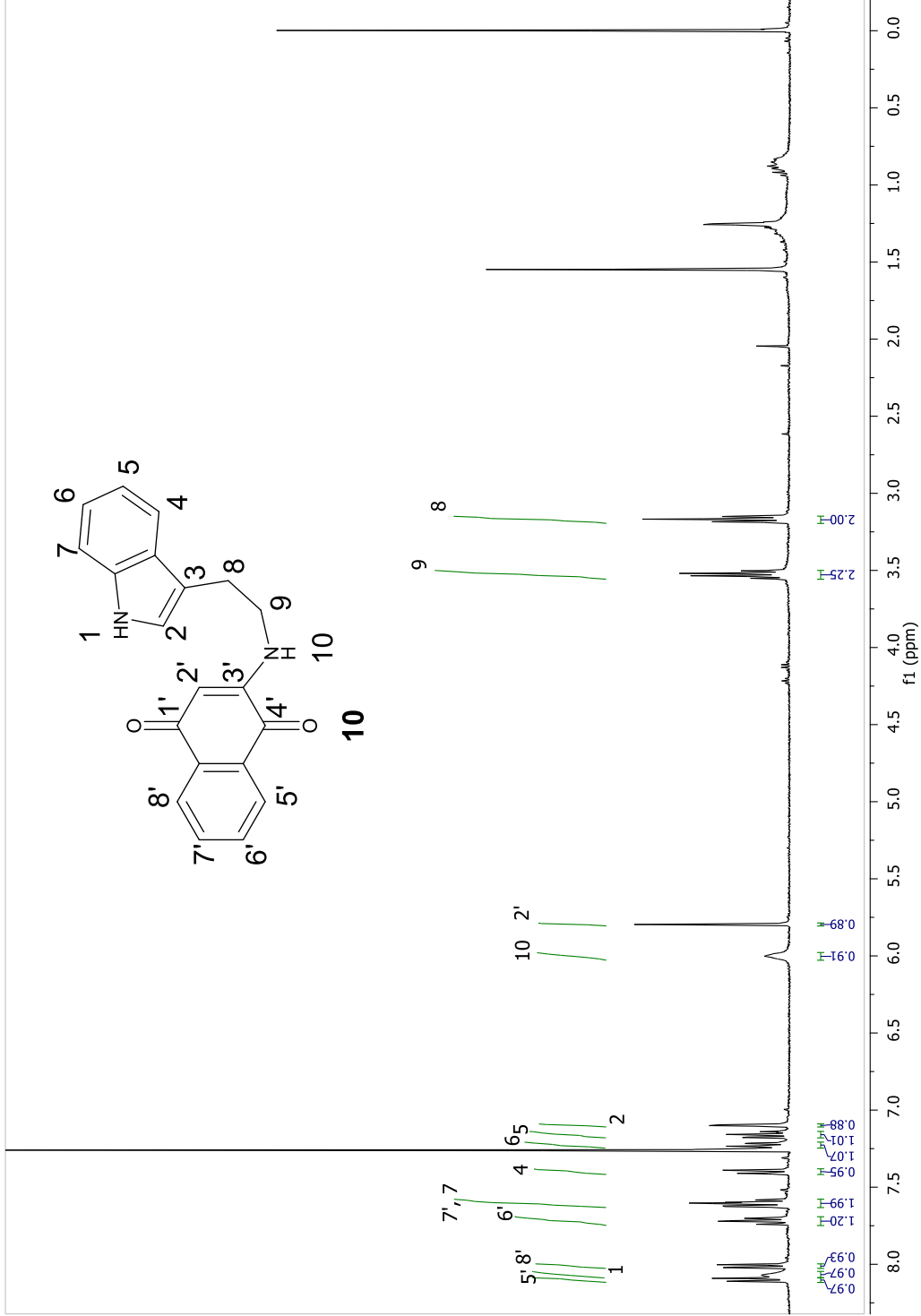


Espectro de RMN de ¹H del compuesto **4** en CDCl₃ a 400 MHz.

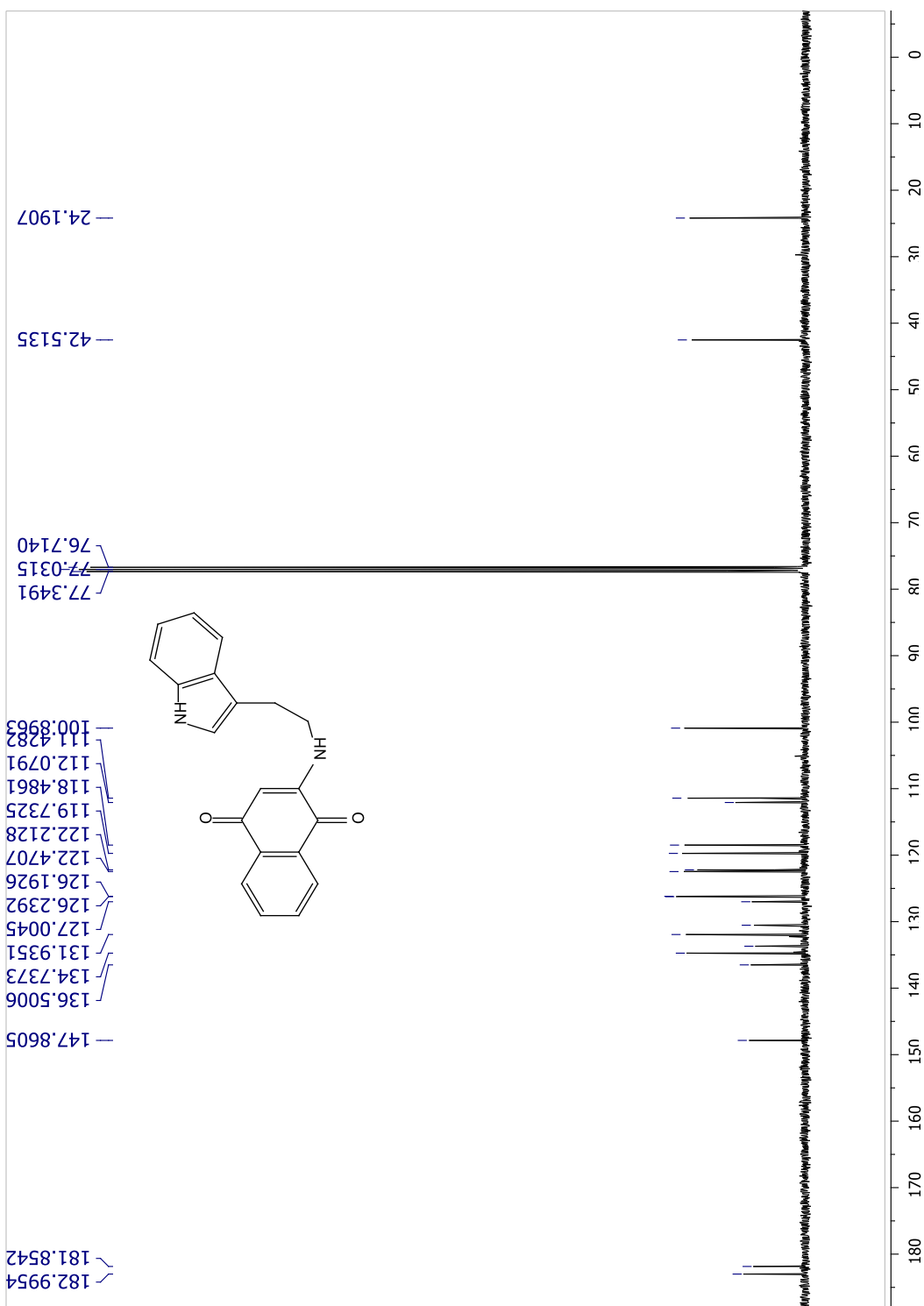


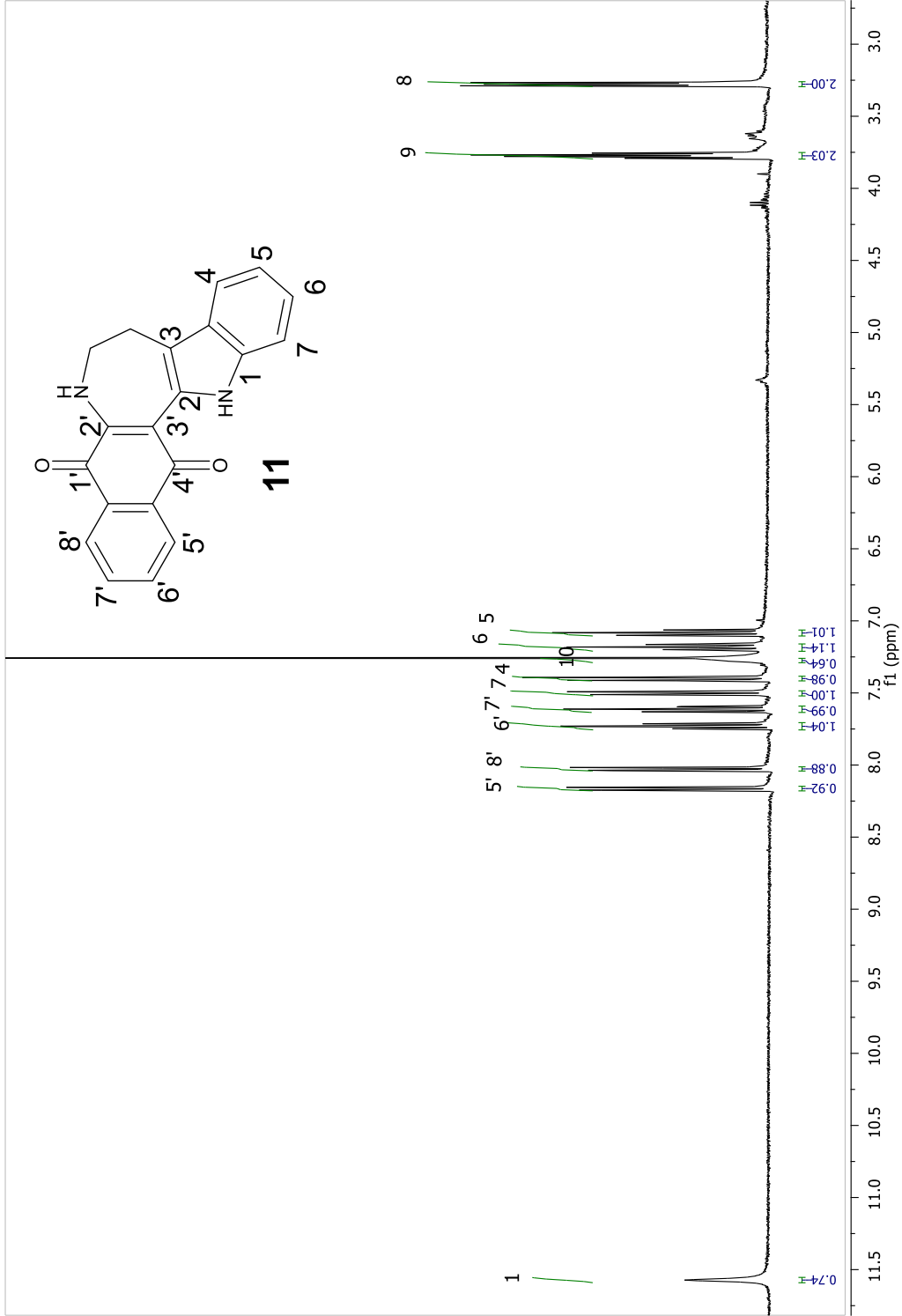


Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 6 en DMSO a 100 MHz.

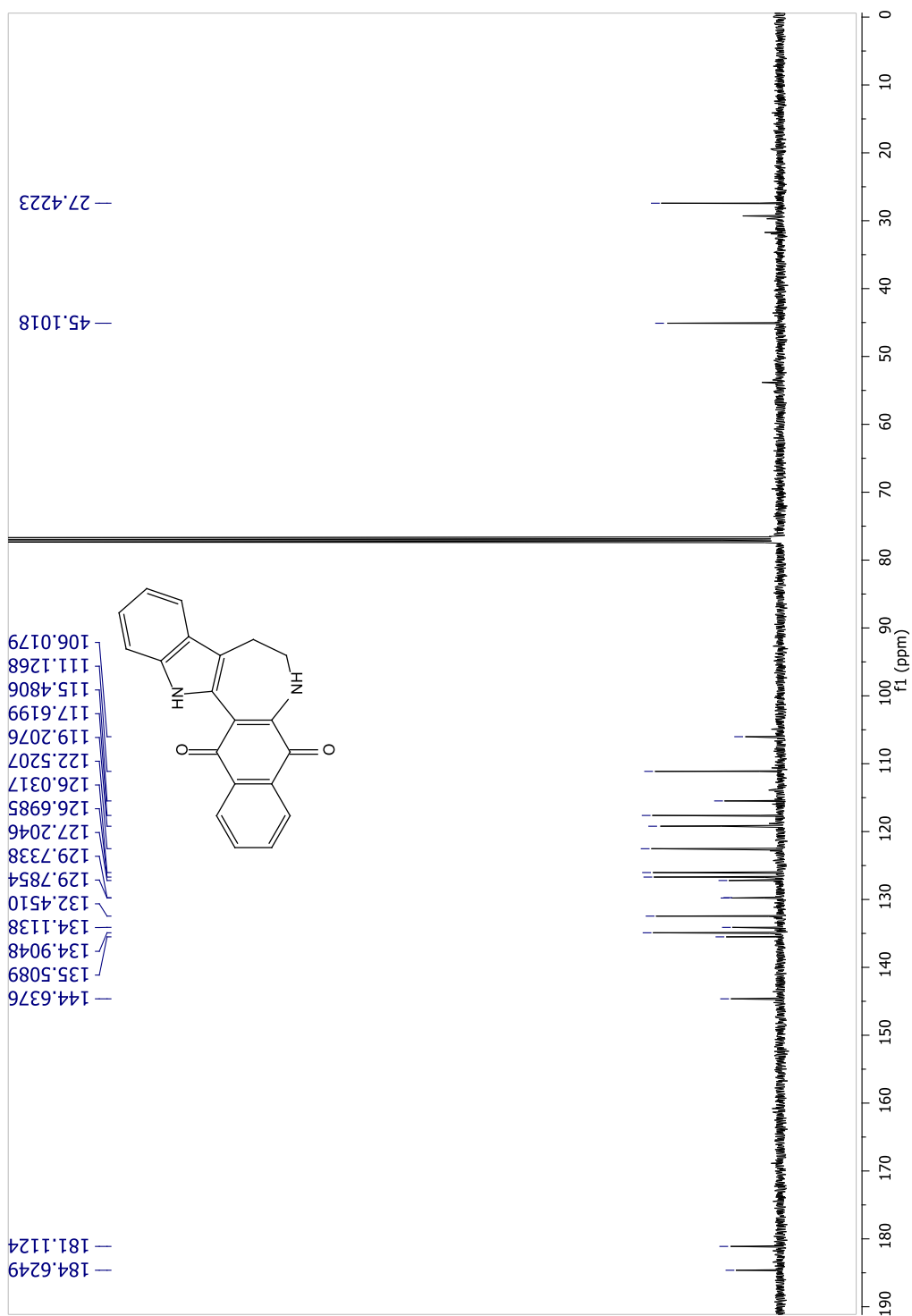


Espectro de RMN de ^1H del compuesto **10** en CDCl_3 a 400 MHz.

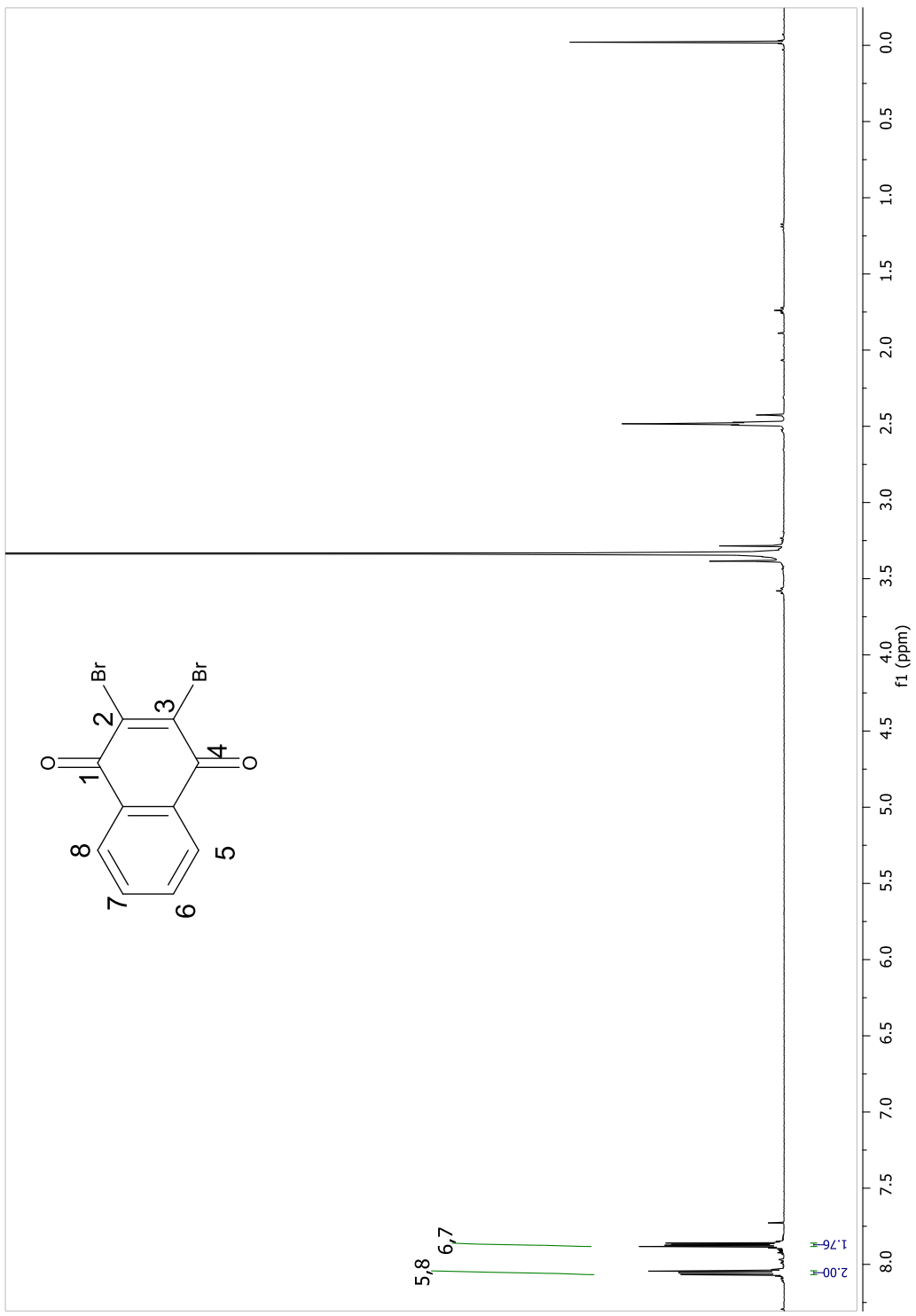




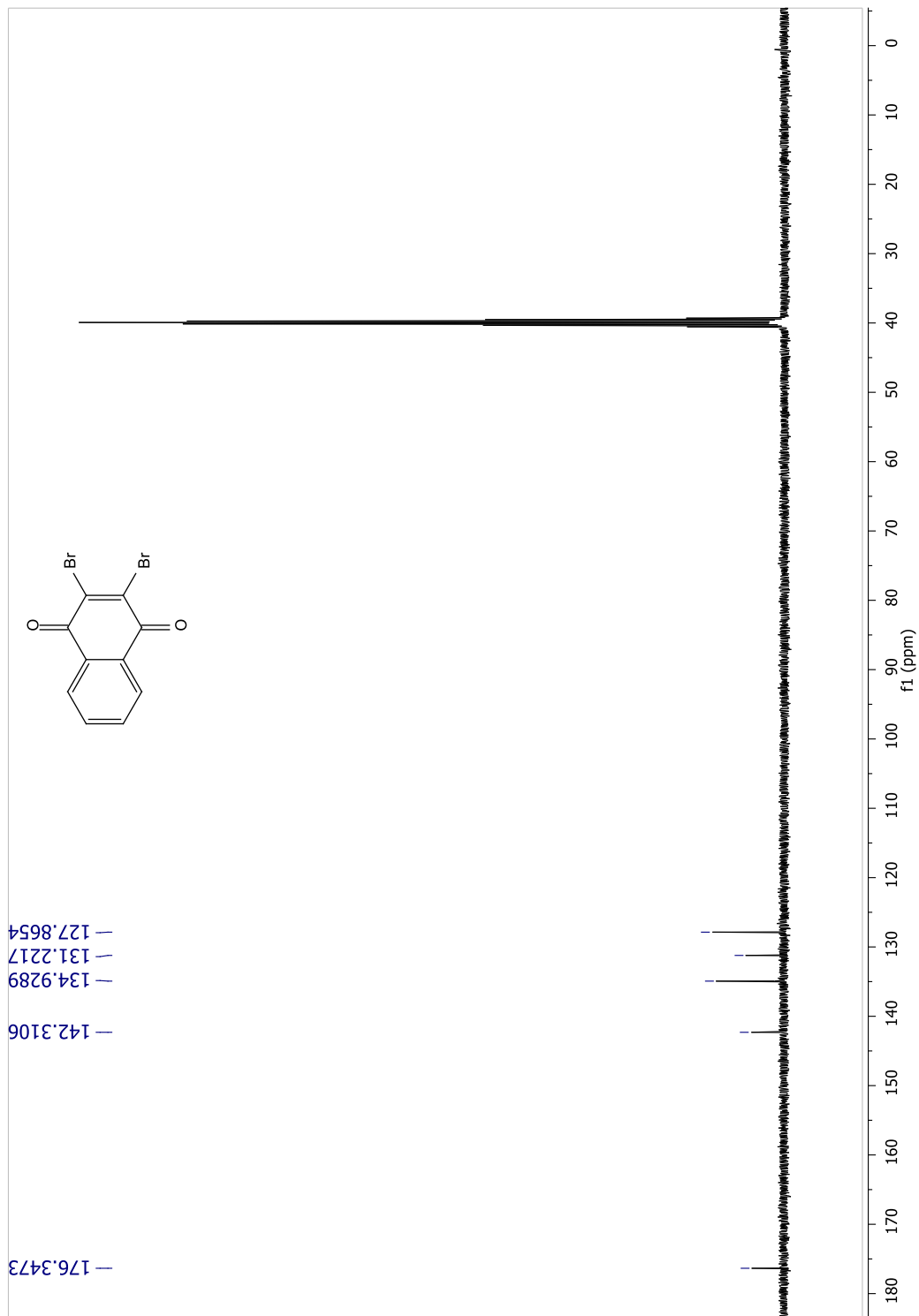
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **11** en CDCl₃ a 400 MHz.



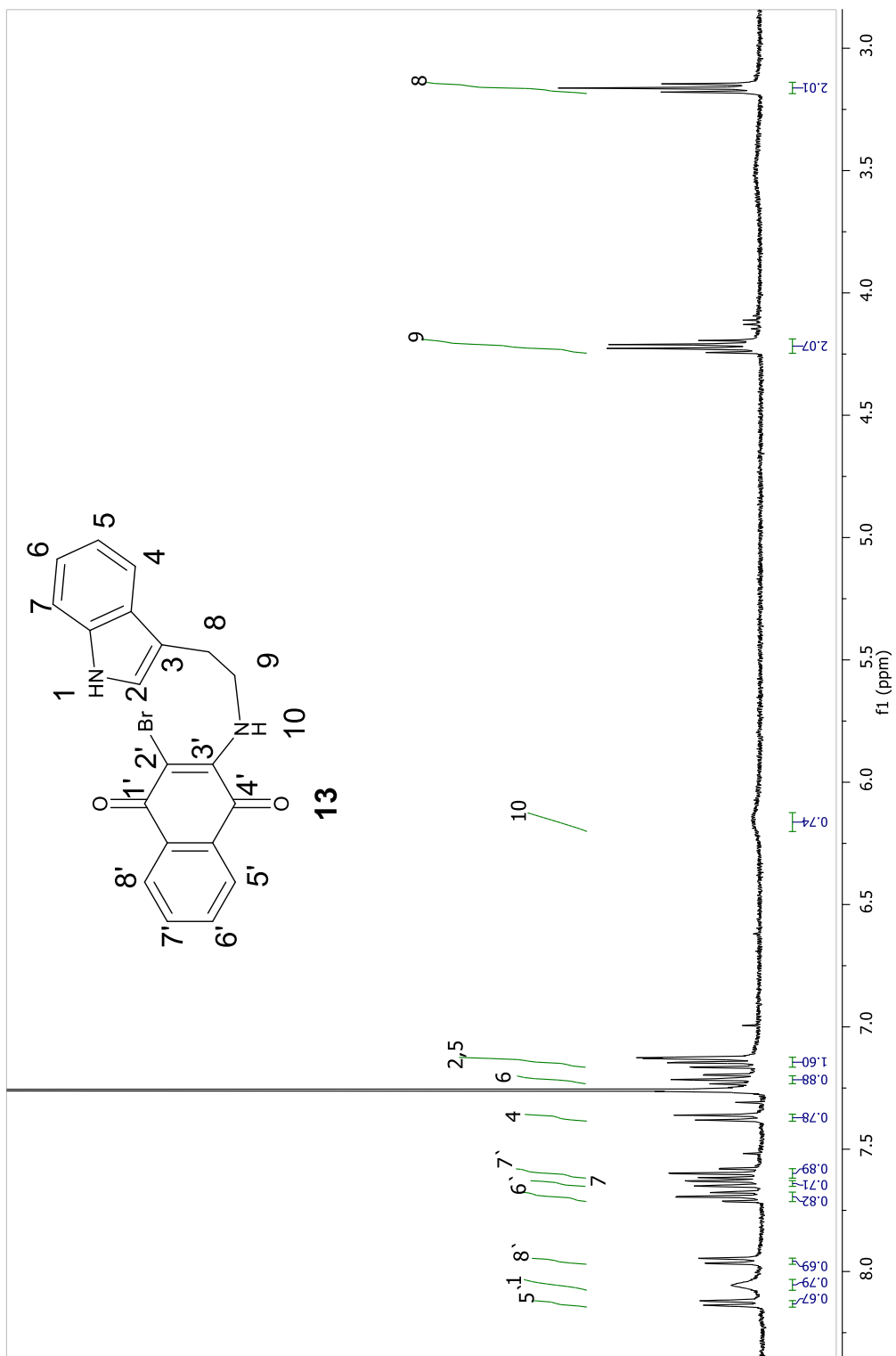
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **11** en CDCl_3 a 100 MHz.



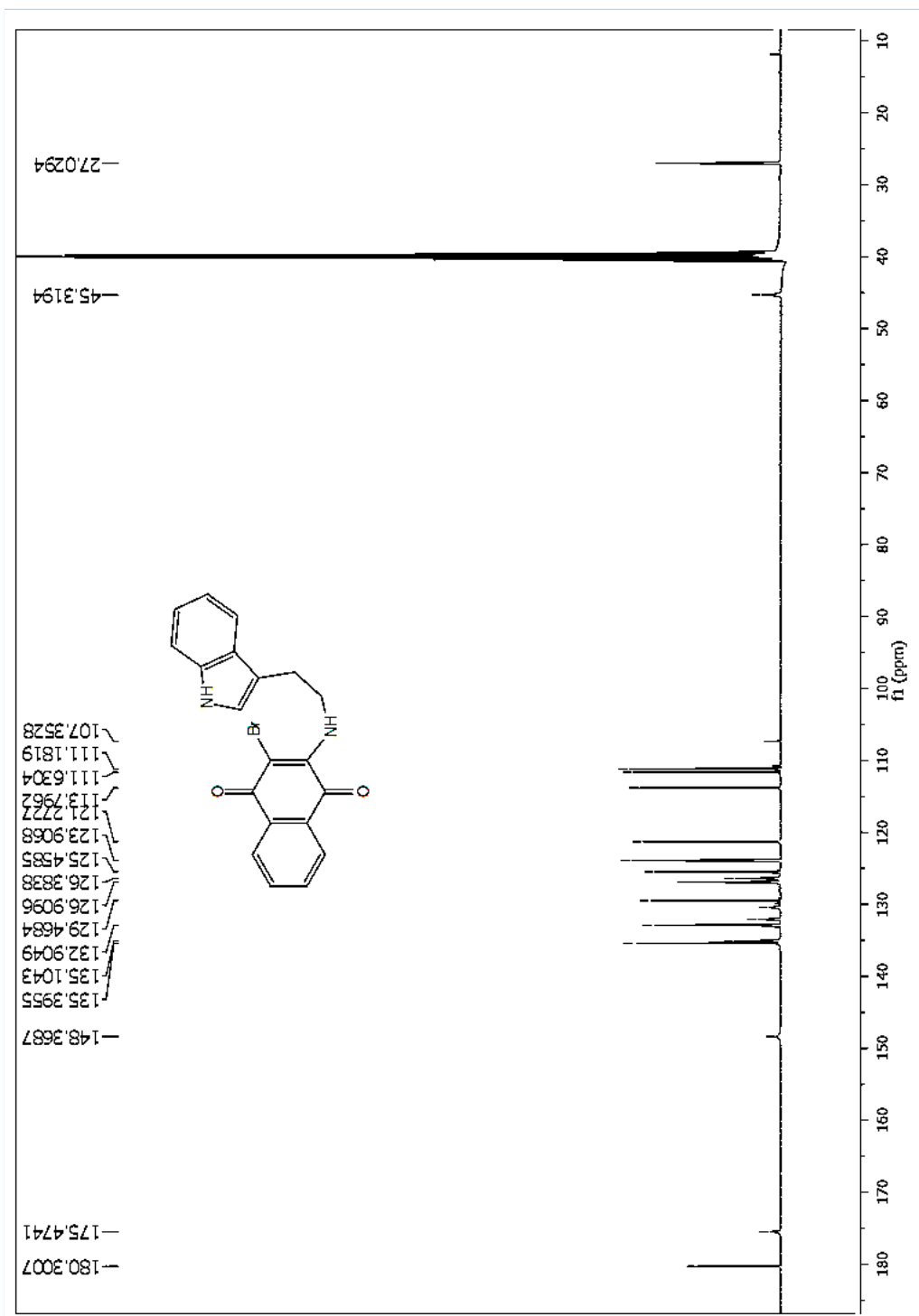
Espectro de RMN de ¹H del compuesto 12 en DMSO a 400 MHz.



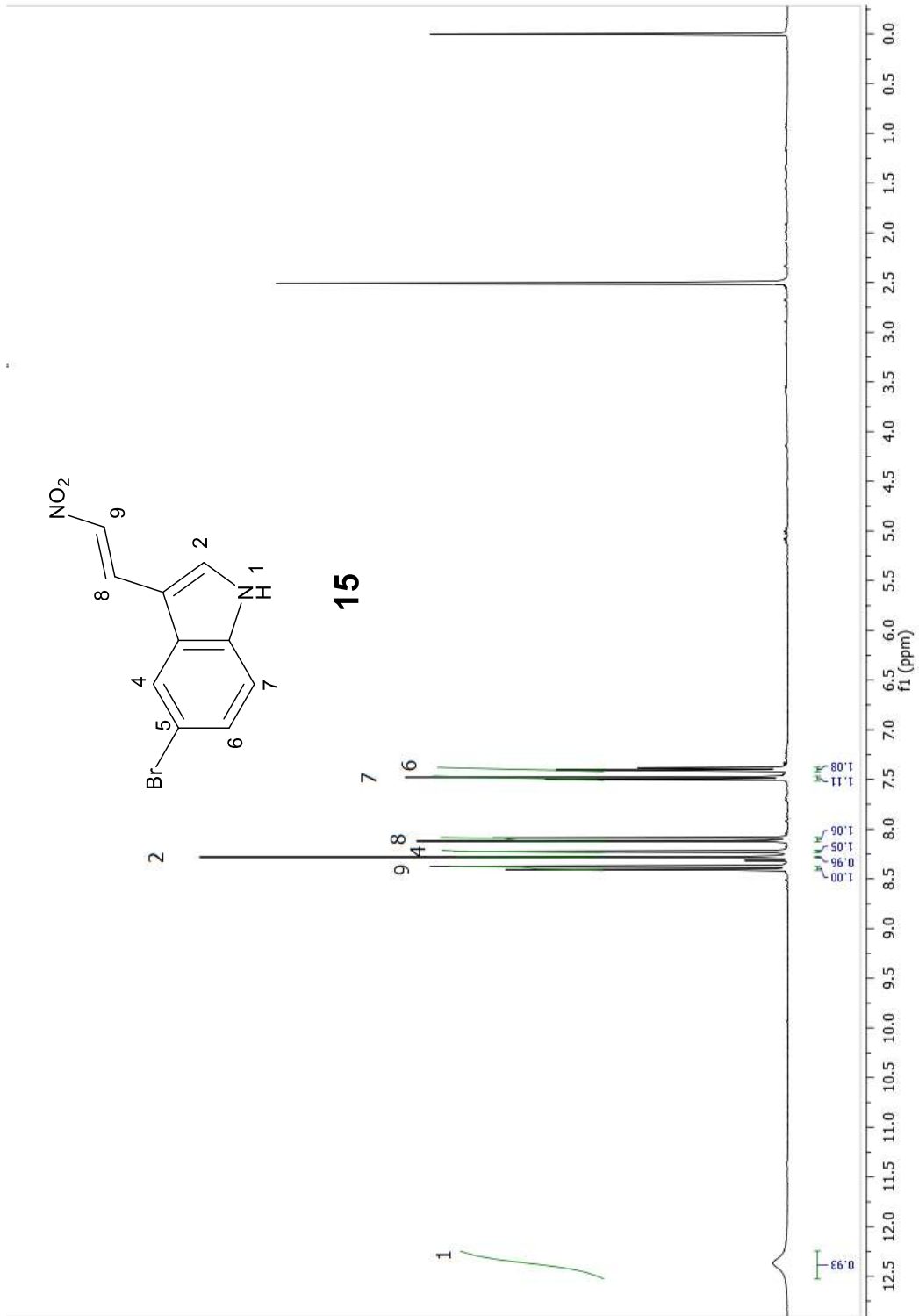
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **12** en DMSO a 100 MHz.



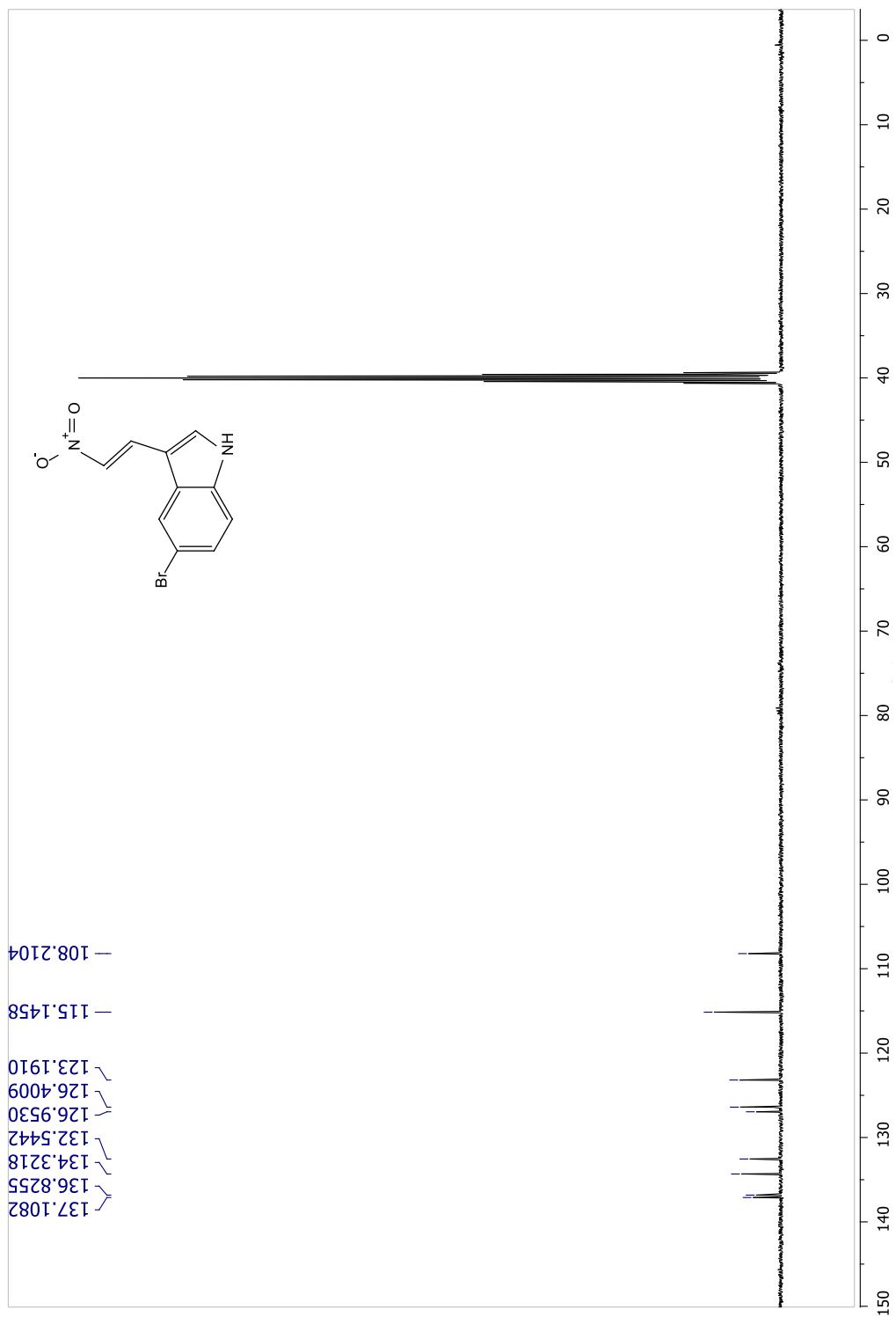
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **13** en CDCl₃ a 400 MHz.



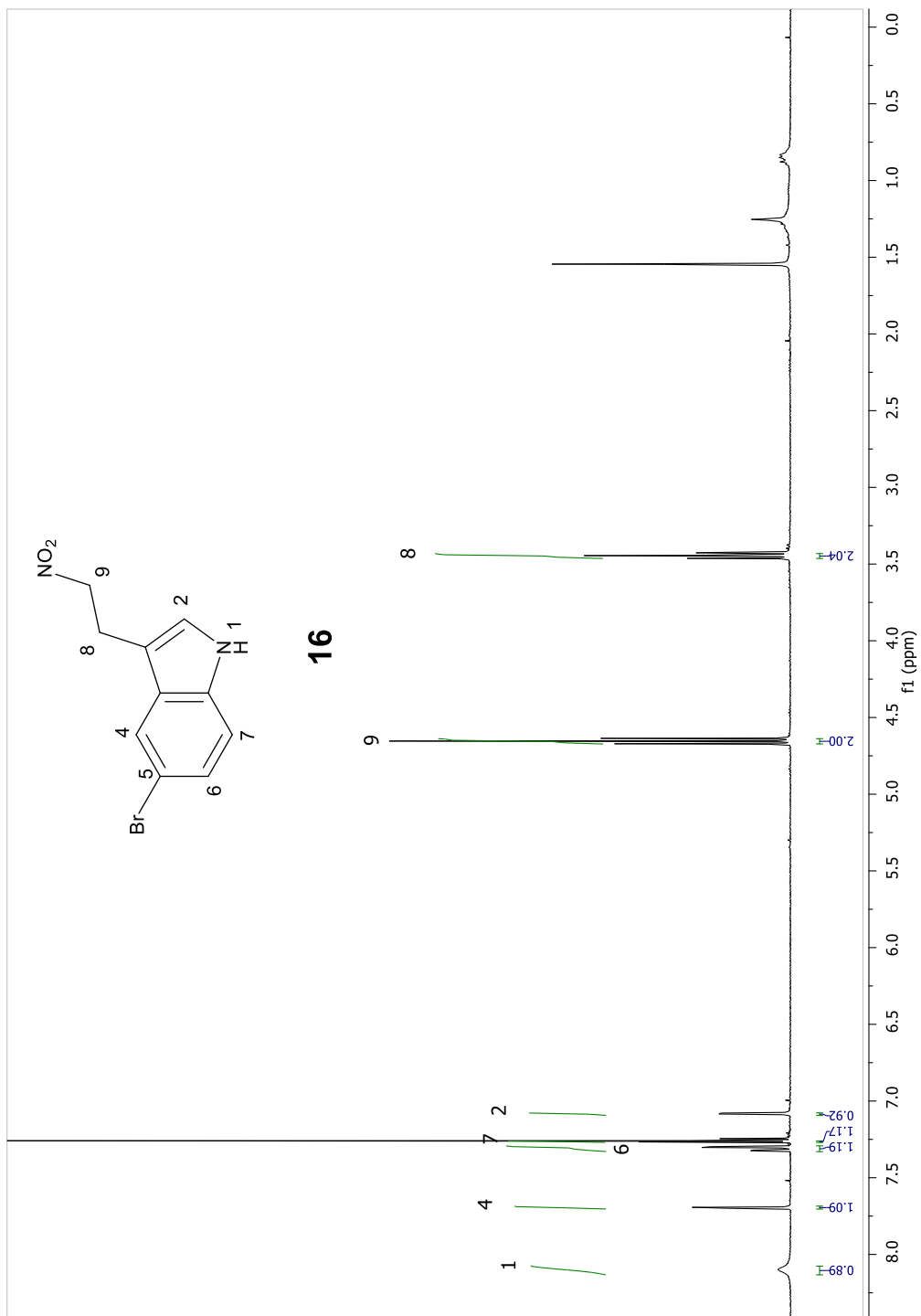
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **13** en DMSO a 100 MHz.



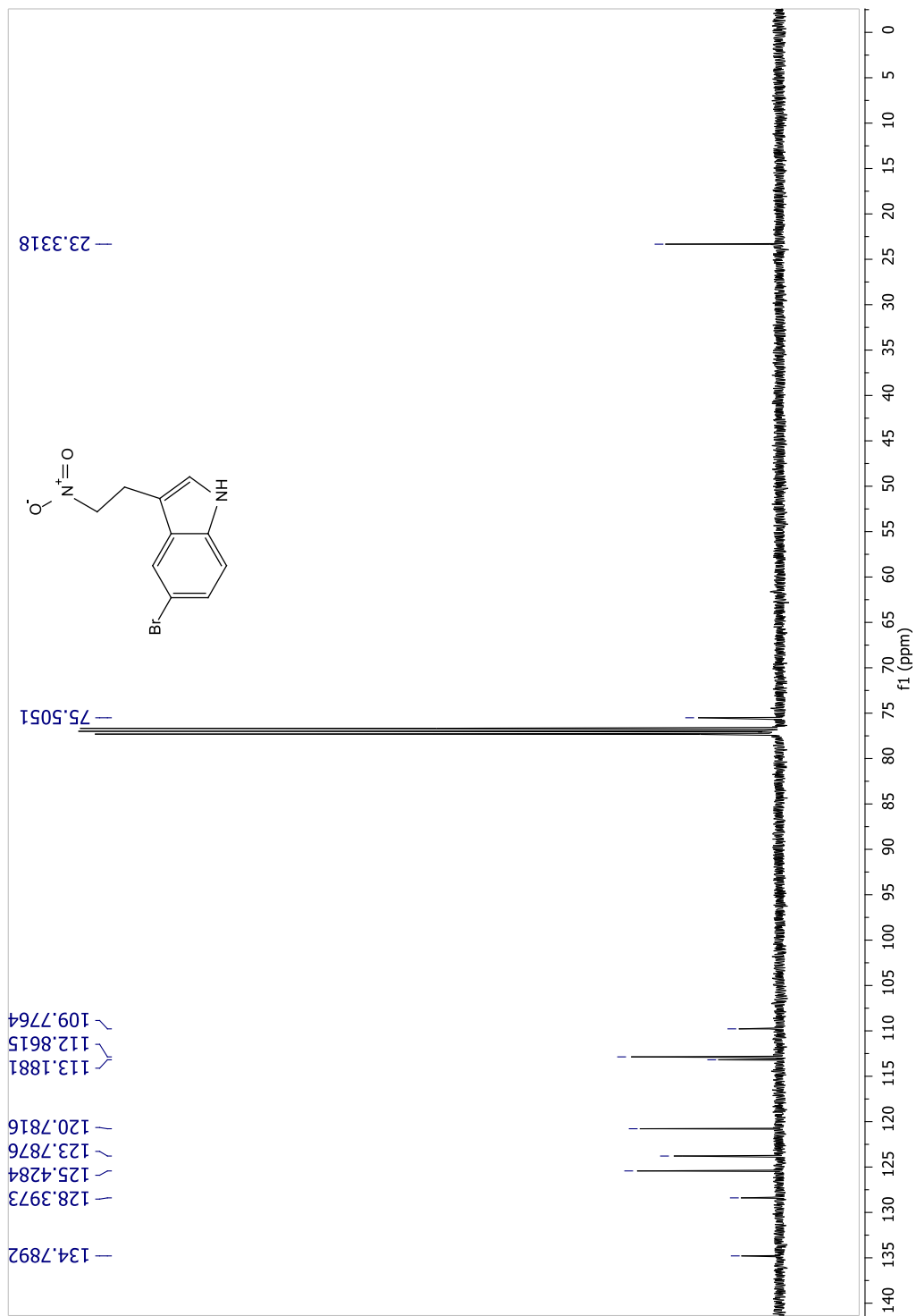
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **15** en DMSO a 400 MHz.



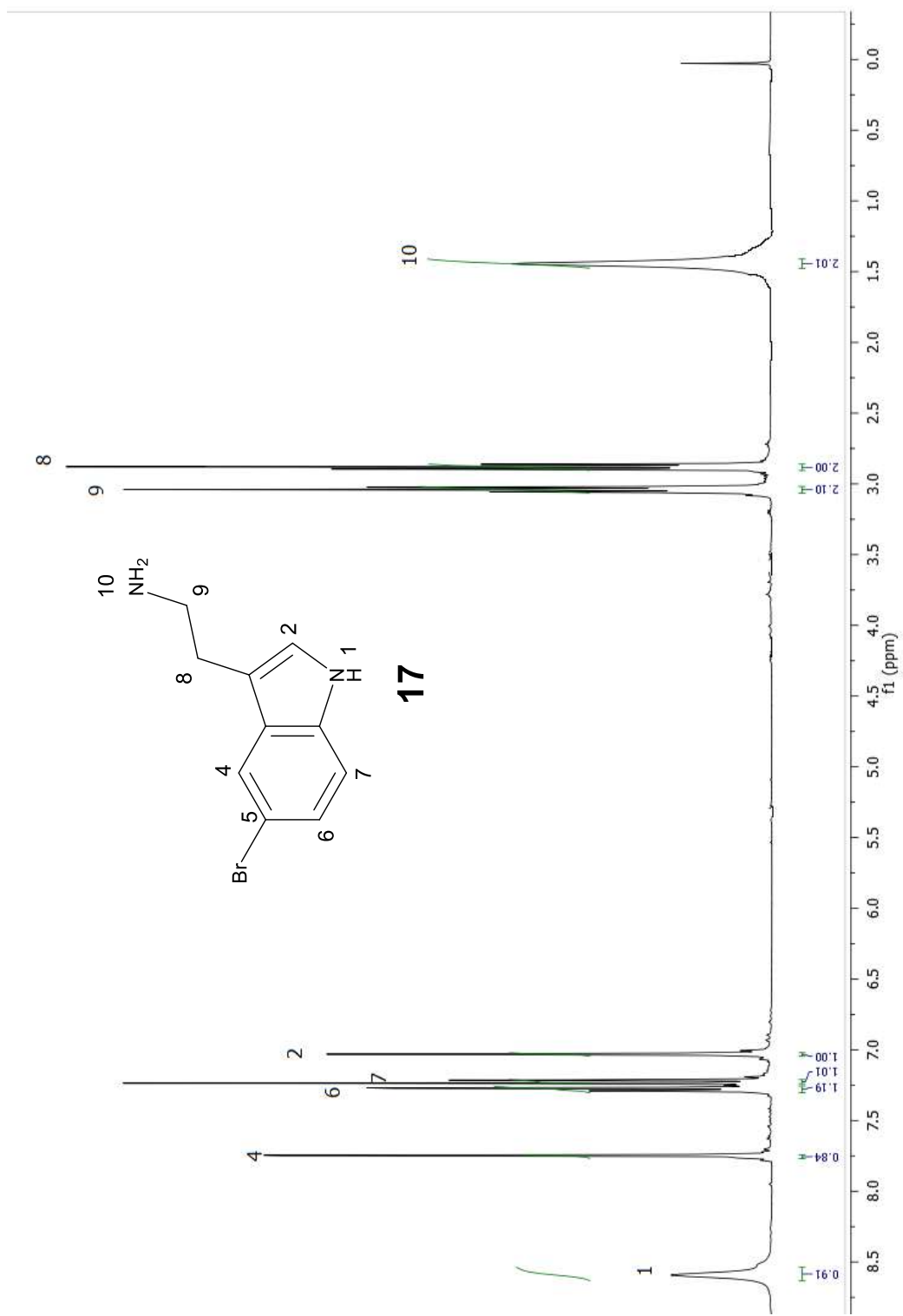
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **15** en DMSO a 100 MHz.



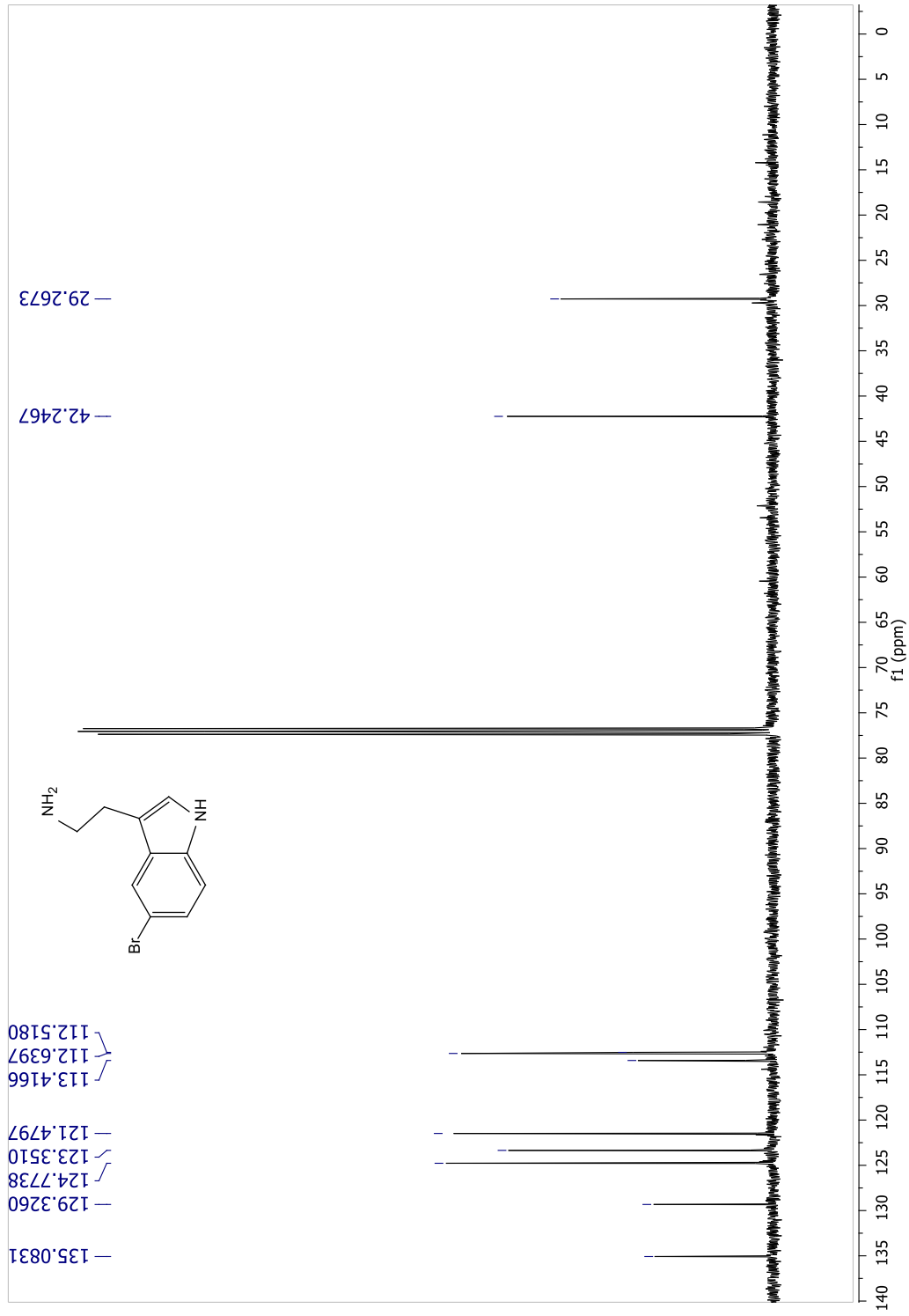
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **16** en CDCl_3 a 400 MHz.



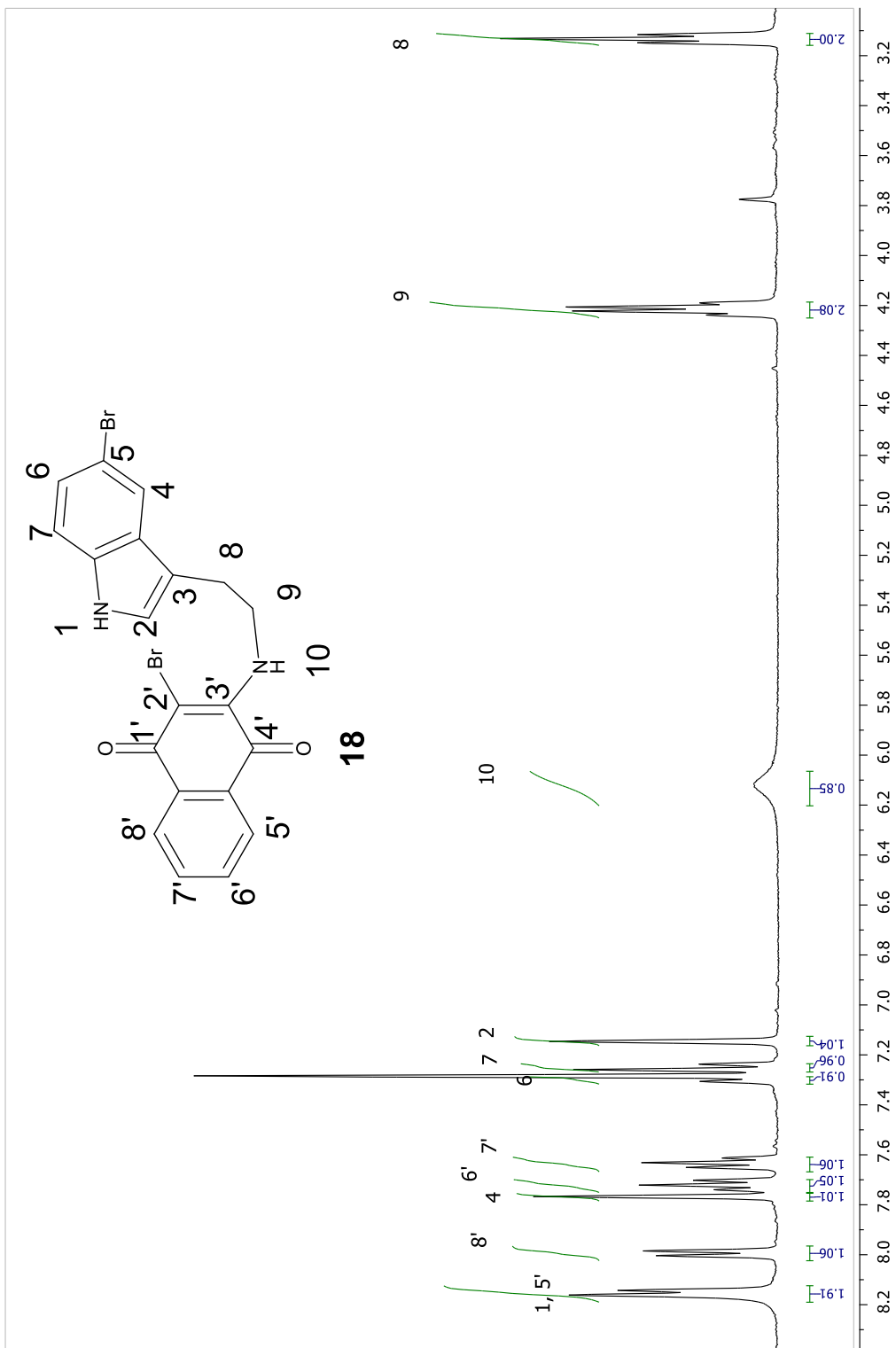
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **16** en CDCl_3 a 100 MHz.



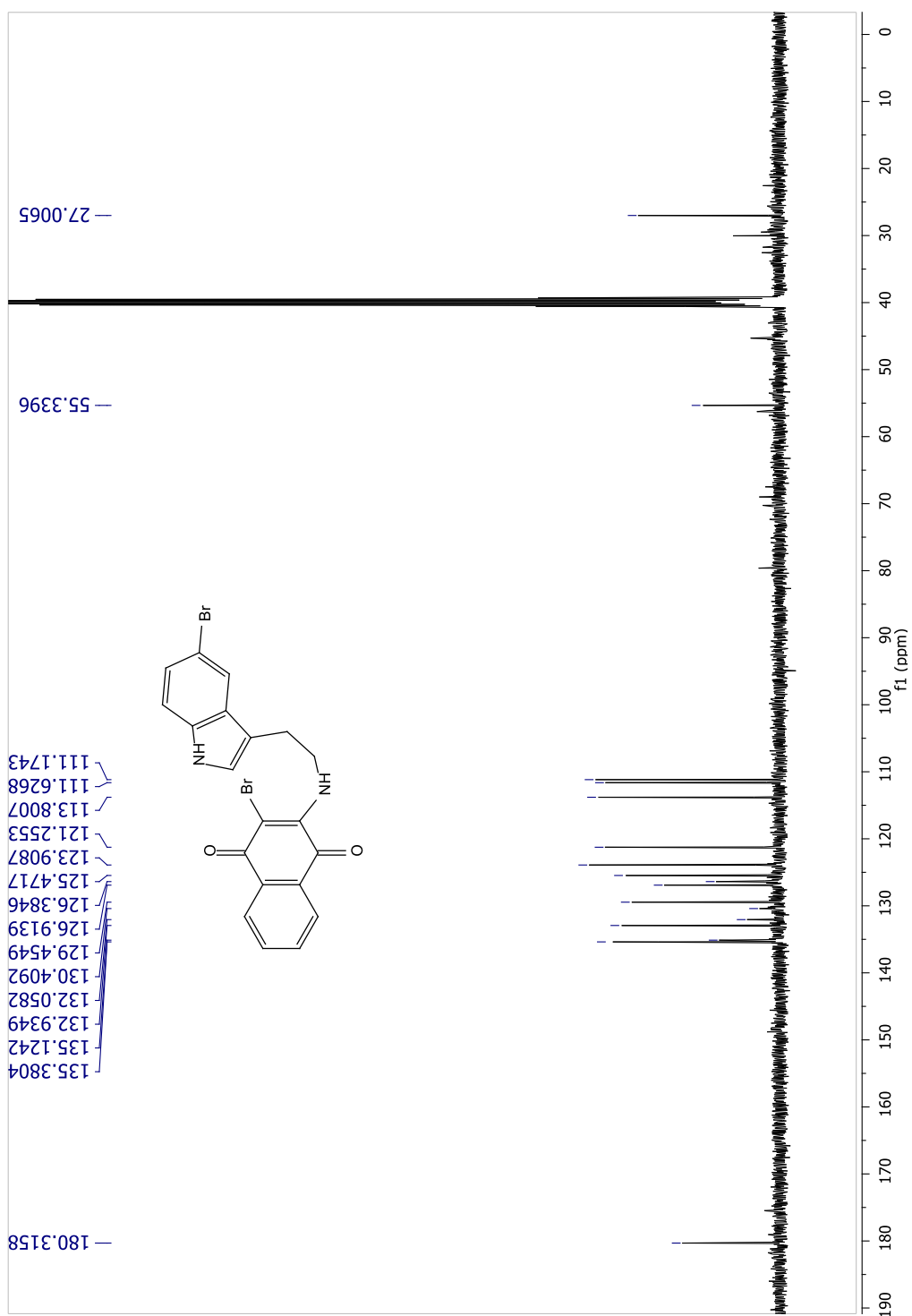
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **17** en CDCl₃ a 400 MHz.



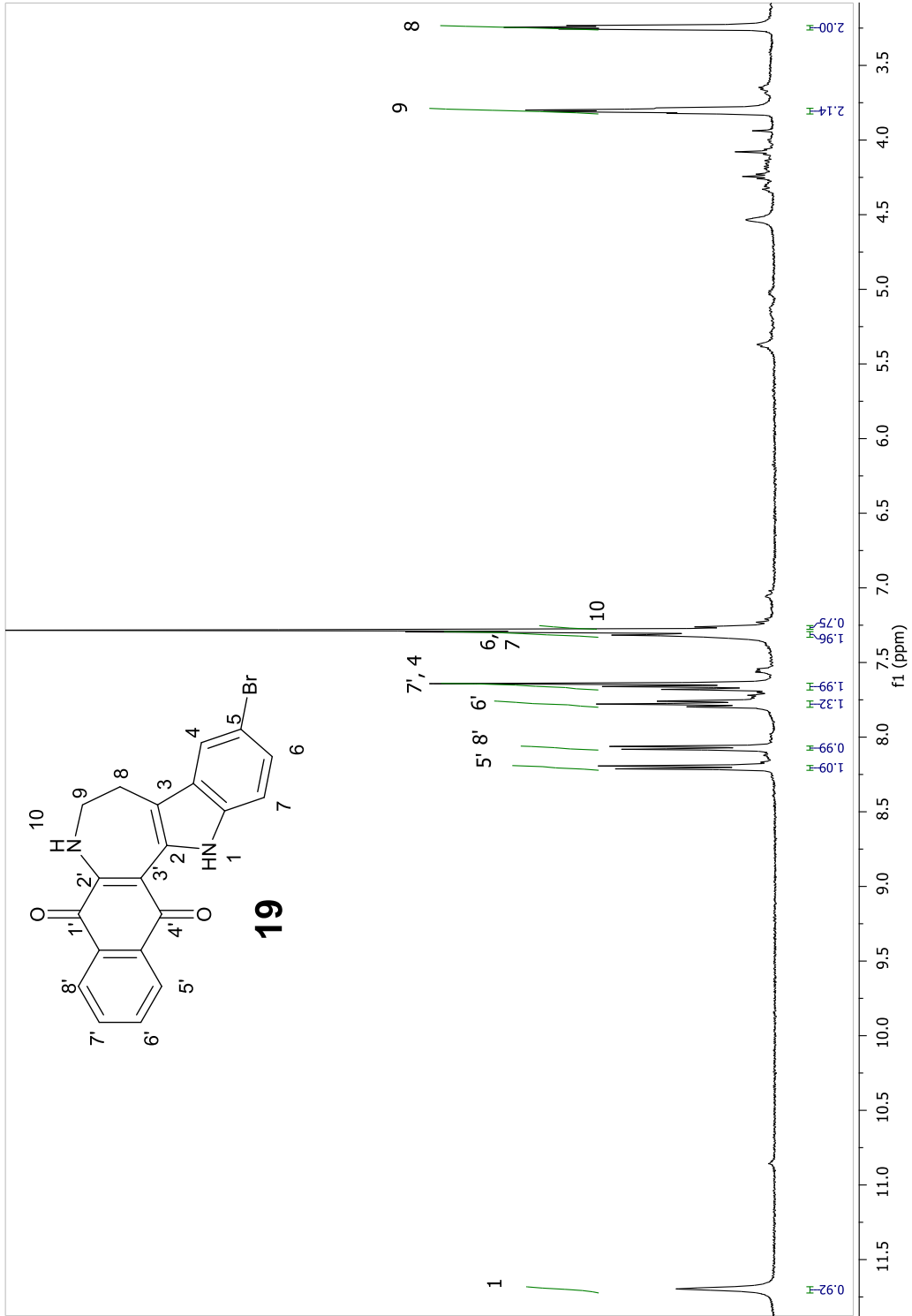
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 17 en CDCl₃ a 100 MHz.



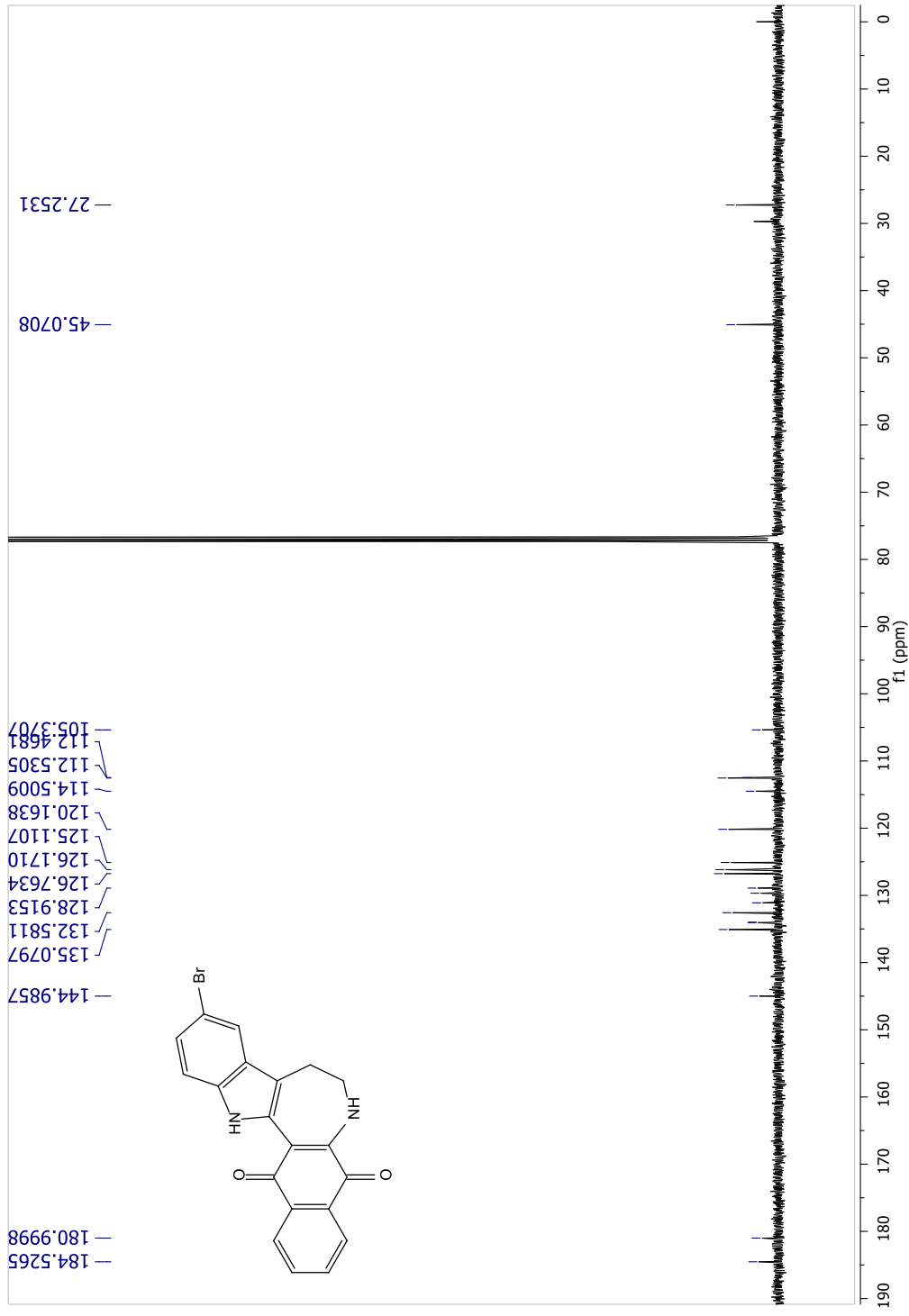
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **18** en CDCl₃ a 400 MHz.



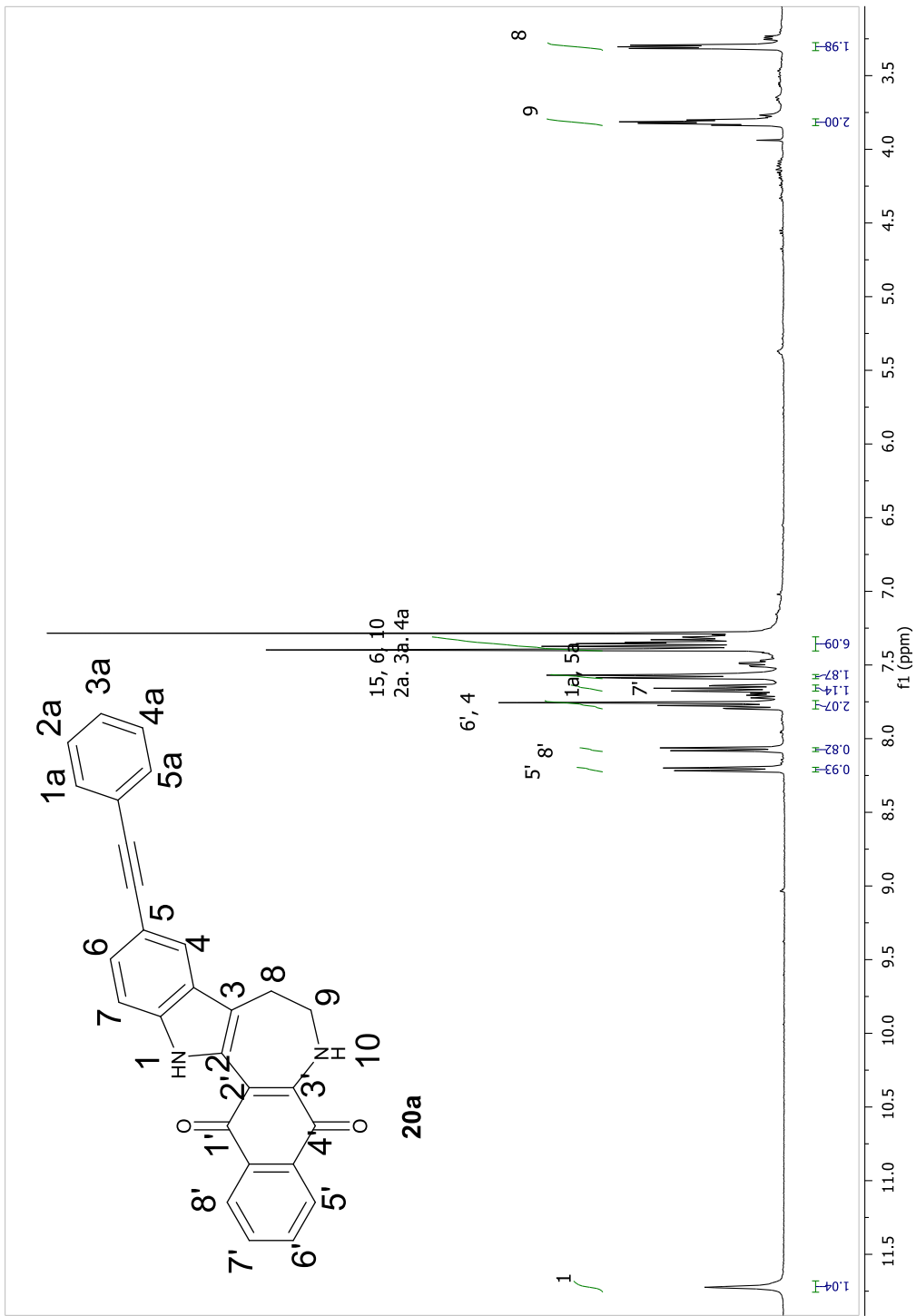
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **18** en DMSO a 100 MHz.



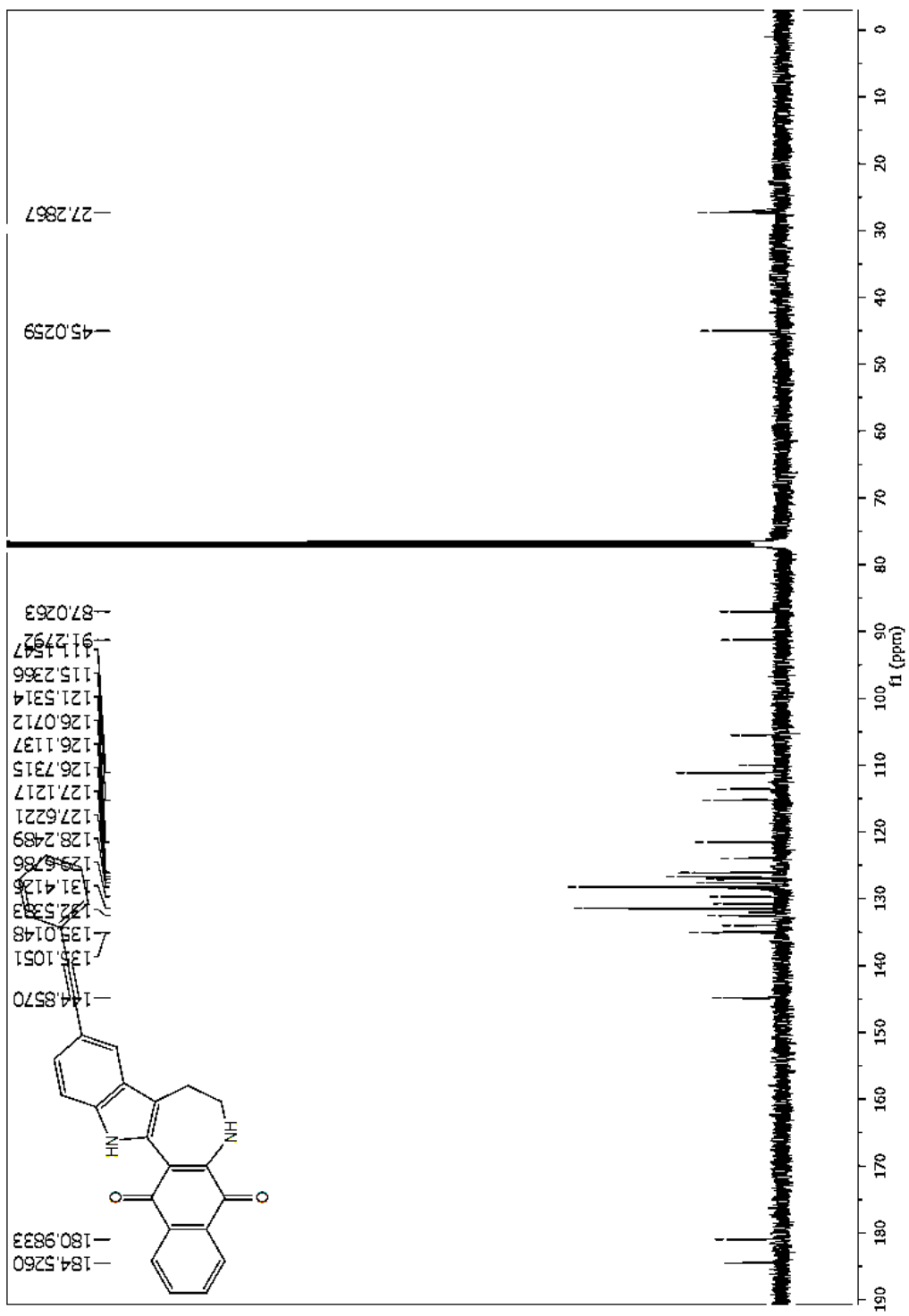
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **19** en CDCl₃ a 400 MHz.



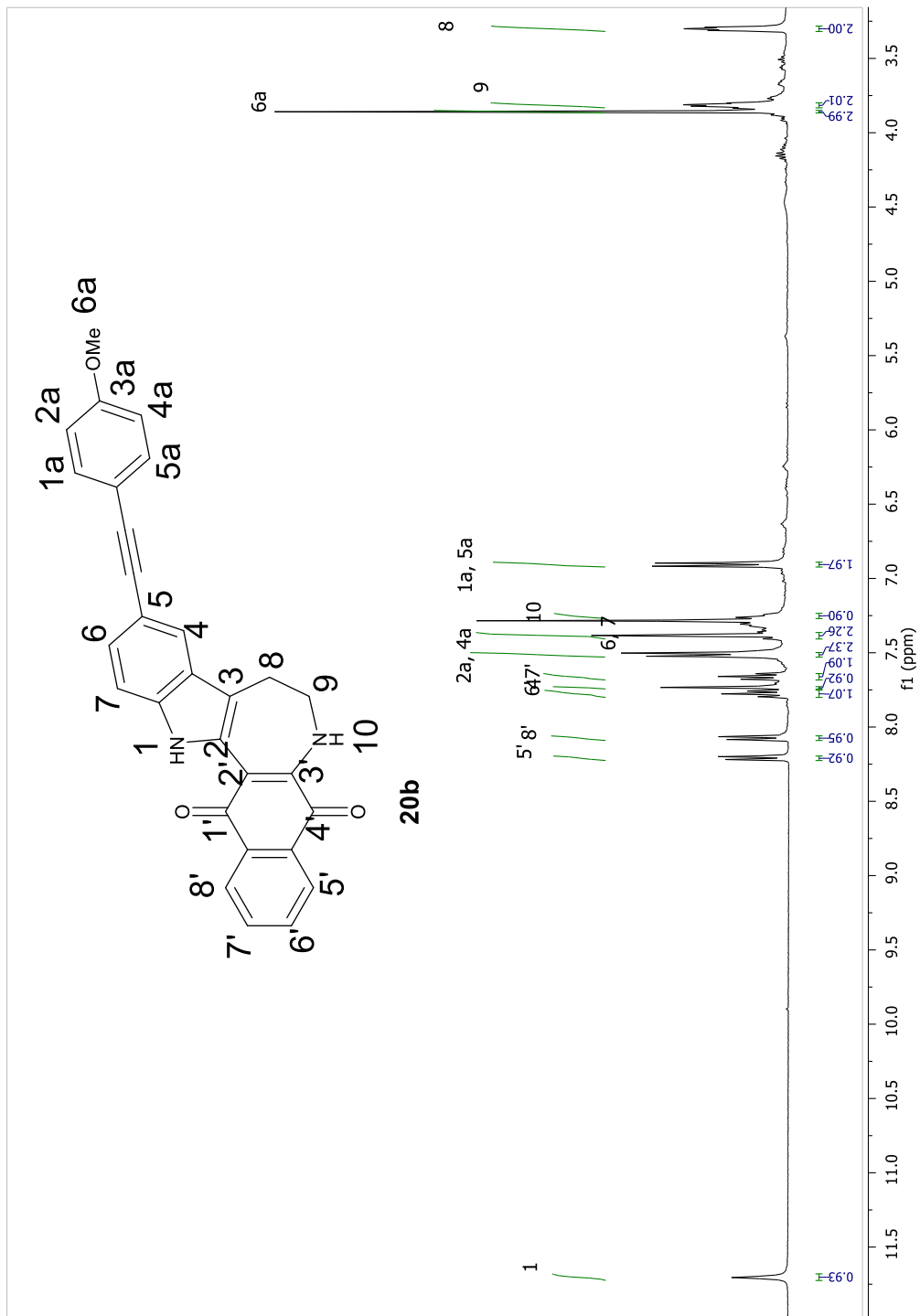
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **19** en CDCl₃ a 100 MHz.



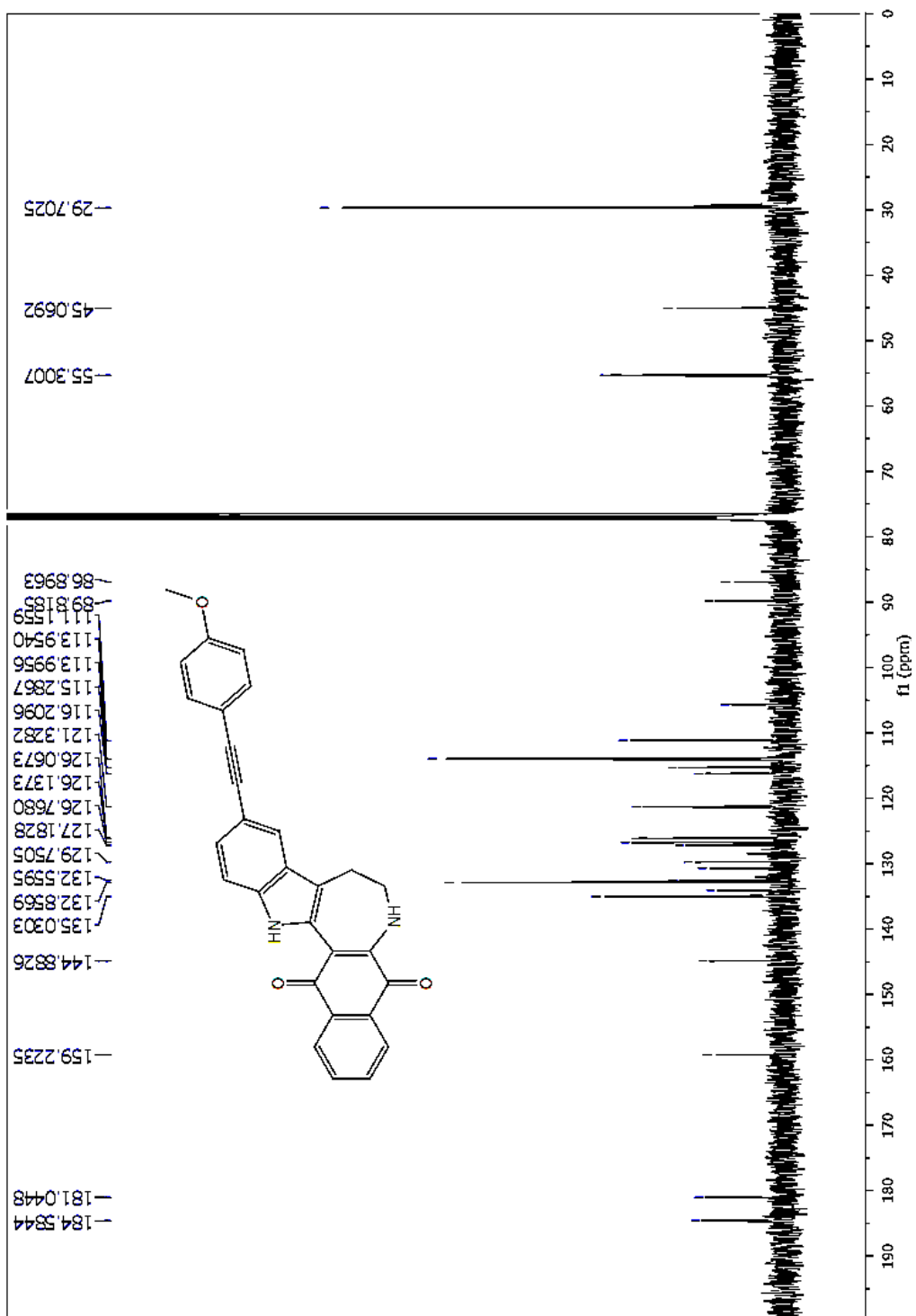
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **20a** en CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **20a** en CDCl_3 a 100 MHz.



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **20b** en CDCl₃ a 400 MHz.



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **20b** en CDCl₃ a 100 MHz.