



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“Aminación de 1,4-naftoquinona y su aplicación en la síntesis de
benzo[*b*]carbazoldionas”**

TESIS

que para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Presenta

QFB. Juan Alberto López de León

Asesora de tesis

D.C. Claudia Araceli Contreras Celedón

Morelia, Mich. Febrero de 2021



UMSNH

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

Programa de Maestría en Ciencias químicas

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis y Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la Doctora en Ciencias Claudia Araceli Contreras Celedón.



Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada, la cual fue esencial para la culminación del presente proyecto en tiempo y forma.

***“Aminación de 1,4-naftoquinona y su aplicación en
la síntesis de benzo[b]carbazoldionas”***

Agradecimientos

En primer lugar y de manera especial quiero agradecer a mi asesora, la D.C. Claudia Araceli Contreras Celedón por darme la oportunidad de realizar esta Tesis de Maestría en su grupo de investigación, por apoyarme y compartir conmigo sus conocimientos que fueron indispensables en cada etapa en el desarrollo de este proyecto.

De igual forma a mi comité tutorial conformado por el D.Q. Carlos Jesús Cortés García, D.C. Luis Chacón García, D.C. Pedro Navarro Santos y D.C. Manuel Arroyo Albíter les agradezco la disposición y las atenciones brindadas.

Quiero agradecer infinitamente a todas las personas que me brindaron su apoyo, que de una forma u otra contribuyó a que todo esto fuera posible, a mi familia y amigos, cada uno de ellos sabe lo especial que son y lo importante que es el recibir cada palabra y consejos.

A ti Juan, que tienes muchas cosas por mejorar, pero siéntete feliz porque has aprendido muchas otras cosas, espero cada día superes tus miedos que aún permanecen y puedas desarrollarte profesionalmente siempre acompañado de responsabilidad y ética profesional donde sea que te expandas.

Índice

	página
Índice de esquemas	ix
Índice de figuras	x
Índice de tablas	xi
Compuestos sintetizados	xii
Abreviaturas y acrónimos	xiv
Resumen	xvi
Abstract	xvii
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Carbazoles	3
2.2. Síntesis de carbazoles 1 , carbazol-1,4-quinonas 2 y 5H-benzo[b]carbazol-6,11-dionas 3	6
2.2.1. Síntesis de carbazoles 1	6
2.2.2. Síntesis de carbazol-1,4-quinonas 2	8
2.2.3. Síntesis de 5H-benzo[b]carbazol-6,11-dionas 3	9
2.3. Naftoquinonas	17
2.3.1. 2-Amino-1,4-Naftoquinona	19
2.3.2. Síntesis de 2-amino-1,4-Naftoquinonas	20
2.4. Disolventes eutécticos profundos como medio de reacción	21
3. Hipótesis	24
4. Objetivos	24
4.1. Objetivo general	24
4.2. Objetivos particulares	24
4.2.1. Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de aminación	24
4.2.2. Optimización de las condiciones de reacción	24
4.2.3. Síntesis de derivados de 2-arilamino-1,4-naftoquinona	25

4.2.4. Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de ciclación.	25
4.2.5. Optimización de las condiciones de reacción	26
5. Resultados y discusión	26
5.1. Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de aminación	26
5.2. Optimización de las condiciones de reacción	29
5.3. Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de ciclación	34
5.4. Optimización de las condiciones de reacción	35
5.5. Alquilación de 5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,11-dionas.	37
5.6. Reacción de ciclación oxidativa intramolecular en derivados de 2-arilamino-1,4-naftoquinona	40
6. Conclusiones	45
7. Parte experimental	46
7.1. Métodos generales	46
7.2. Procedimientos generales de síntesis	47
7.2.1. Preparación de los DES	47
7.2.2. Reacción de aminación de la naftoquinona	48
7.2.3. Reacción de ciclación oxidativa intramolecular en DES	49
7.2.4. Reacción de alquilación	49
7.3. Datos espectroscópicos de productos sintetizados	50
8. Anexos	56

Índice de esquemas

	página
Esquema 1. Diferentes rutas sintéticas de carbazoles 1 .	7
Esquema 2. Análisis retrosintético de carbazol-1,4-quinonas 2 .	9
Esquema 3. Síntesis a través de acilación selectiva de Friedel-Crafts.	10
Esquema 4. Síntesis por oxidación de alcoholes.	10
Esquema 5. Síntesis por adición nucleofílica en β -cetoalcoholes.	11
Esquema 6. Síntesis a partir de nitrobenzaldehído.	12
Esquema 7. Síntesis a través de cicloadición aniónica [4+2].	12
Esquema 8. Síntesis vía ciclación intramolecular.	13
Esquema 9. Síntesis a partir de indenona.	13
Esquema 10. Síntesis vía ciclación catalizada por paladio.	14
Esquema 11. Síntesis a través de arilación oxidativa de naftoquinonas.	14
Esquema 12. Síntesis a través de ciclodeshidrogenación.	15
Esquema 13. Síntesis catalizada por Rh(III).	15
Esquema 14. Síntesis a través de arino formado <i>in situ</i> .	16
Esquema 15. Síntesis a través de arilación catalizada por paladio.	16
Esquema 16. Síntesis utilizando ácidos borónicos y Ni o Mn.	17
Esquema 17. Algunos métodos sintéticos de 2-amino-1,4-naftoquinona.	21
Esquema 18. Reacción de aminación de 1,4-naftoquinona en DES.	27
Esquema 19. Resultados de la reacción de aminación.	33
Esquema 20. Reacción de alquilación.	37
Esquema 21. Mecanismo propuesto para la ciclación oxidativa del compuesto 3g .	44

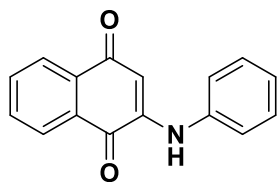
Índice de figuras

	página
Figura 1. Flores y arbustos de Murraya.	4
Figura 2. Estructuras base de carbazol y derivados.	4
Figura 3. Productos naturales con estructura naftoquinona fusionada con pirrol.	5
Figura 4. Estructura de vitamina K1 y K2.	18
Figura 5. 2-amino-1,4-naftoquinonas presentes en productos naturales.	20
Figura 6. Diagrama de fase de DES.	22
Figura 7. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) del compuesto 3a .	31
Figura 8. Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) de compuesto 3a .	31
Figura 9. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) de compuesto 5a .	39
Figura 10. Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) de compuesto 5a .	39

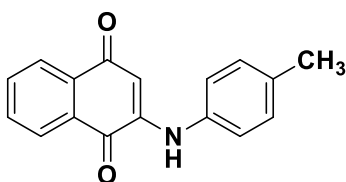
Índice de tablas

	página
Tabla 1. Disolventes eutécticos sintetizados	26
Tabla 2. Optimización de condiciones de reacción	29
Tabla 3. Síntesis de 4a en diferentes DES	34
Tabla 4. Optimización de condiciones de reacción para la síntesis de producto 4a	36

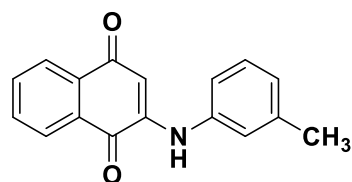
Compuestos sintetizados



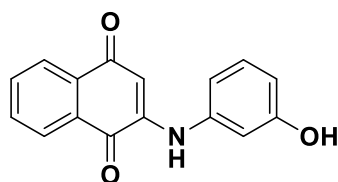
3a



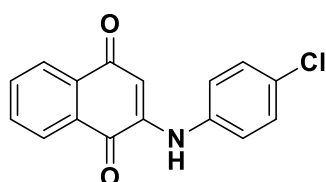
3b



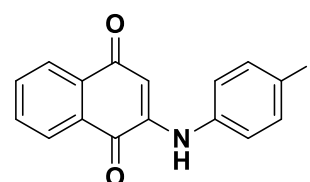
3c



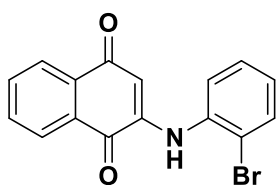
3d



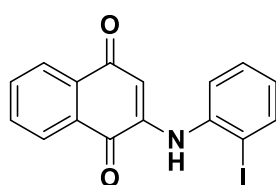
3e



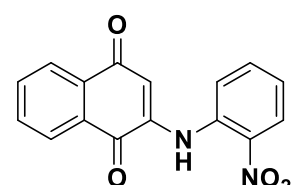
3f



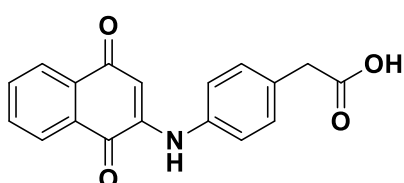
3g



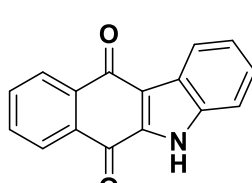
3h



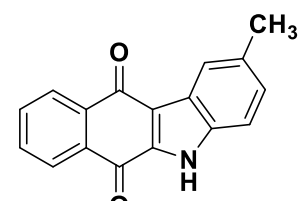
3i



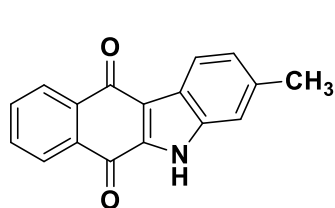
3j



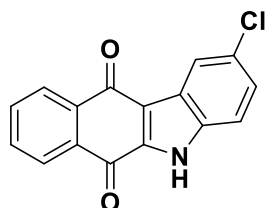
4a



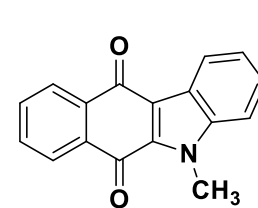
4b



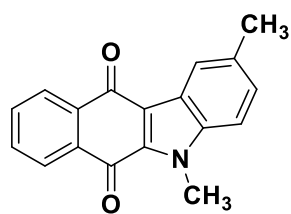
4c



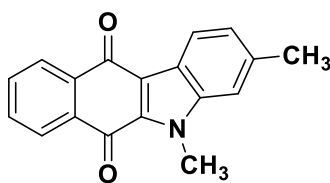
4d



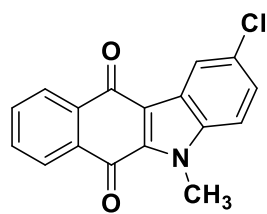
5a



5b



5c



5d

Abreviaturas y acrónimos

AcOEt	acetato de etilo
CC	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
CDCl₃	cloroformo deuterado
ChCl	cloruro de colina
COV	compuestos orgánicos volátiles
DES	disolventes eutécticos profundos (por sus siglas en inglés)
Equiv.	equivalente
h	hora
HBA	aceptor de puentes de hidrógeno (por sus siglas en inglés)
HBD	donador de puentes de hidrógeno (por sus siglas en inglés)
Hz	hertzios
IL	líquidos iónicos
J	constante de acoplamiento
mg	miligramo
MHz	megahertz
mL	mililitros
mmol	milimol
ppm	partes por millón
PVK	polivinilcarbazol
p-TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
t.a.	temperatura ambiente
TBAP	perclorato de tetrabutilamonio (por sus siglas en inglés)
RMN-¹H	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN-¹³C	resonancia magnética nuclear de carbono
HRMS	masas de alta resolución (por sus siglas en inglés)

Resumen

En esta Tesis se propone una nueva estrategia de síntesis para la obtención de heterociclos benzofusionados en una reacción de dos pasos, partiendo de la 1,4-naftoquinona como materia prima a la cual se le realiza una reacción de aminación y posterior una ciclación oxidativa intramolecular bajo catálisis de paladio evitando el uso de compuestos orgánicos volátiles (COV) como disolventes y en cambio utilizando como medio de reacción un disolvente eutéctico profundo (DES) el cual presenta ventajas importantes al tratarse de disolventes químicamente verdes debido a su biodegradabilidad y reutilización entre otras características.

Palabras claves: química verde, disolventes eutécticos profundos, acoplamiento oxidativo, ciclación intramolecular.

Abstract

In this Thesis, a new synthetic strategy to obtain benzofused heterocycles in two-step reaction is proposed. This strategy begins with 1,4-naphthoquinone as raw material to which an amination reaction and subsequent intramolecular oxidative cyclization under palladium catalysis was performed, avoiding the use of volatile organic compounds (VOC) as solvents and instead using a deep eutectic solvent (DES) as reaction medium, which presents important advantages as they are chemically green solvents due to their biodegradability and reusability among other characteristics.

1. Introducción

El impacto ambiental que tienen las industrias sobre el medio ambiente y los recursos naturales ha sido considerable a tal grado que se ha convertido en uno de los grandes problemas que nos enfrentamos actualmente a nivel mundial, muchos de los procesos industriales actuales siguen utilizando reactivos y disolventes tóxicos y peligrosos o utilizan catalizadores en cantidades estequiométricas, es por ello que la química actual tiene un reto muy importante tanto en los laboratorios como en la industria y es el innovar procesos y desarrollar protocolos que permitan reducir el uso de sustancias peligrosas así también con los residuos que se genera.

La mayoría de las reacciones en química orgánica sintética llevadas a cabo en procesos industriales y en laboratorios de investigación usan disolventes orgánicos volátiles, debido a que permiten disolver una amplia gama de compuestos orgánicos y pueden ser eliminados fácilmente gracias a su volatilidad. Sin embargo, los disolventes orgánicos son a menudo tóxicos, inflamables, no reciclables y, además, poseen capacidades caloríficas bajas.

Por lo que en este proyecto de tesis se propone una estrategia de síntesis en la obtención de heterociclos benzofusionados mediante una reacción de ciclación oxidativa intramolecular utilizando un disolvente eutéctico profundo (DES) como medio de reacción, que representa una estrategia de gran interés, puesto que aún no ha sido explorada anteriormente y no hay informes en la literatura hasta el momento realizados en estos tipos de disolventes.

La formación de enlaces C-C y C-heteroátomo normalmente se ha llevado a cabo a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, las cuales son metodologías de suma importancia en la química orgánica moderna, habiéndose convertido en métodos indispensables para los químicos sintéticos. Desde el descubrimiento de la reacción de Heck al término de la década de los años sesenta,¹ se ha venido desarrollando una gran cantidad de reacciones de homoacoplamiento y acoplamiento catalizadas por metales de transición. Dentro de

¹ a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518 b) Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320

este tipo de reacciones hay una de especial interés y se encuentra entre los procesos más populares en la síntesis orgánica, las reacciones de acoplamiento por activación C-H catalizadas por paladio, ya que son reacciones donde el sustrato electrofílico no porta algún grupo saliente comúnmente usado y sin embargo se produce la activación de un enlace C-H que normalmente se encuentra situado en las proximidades de un grupo activante heteroatómico. Esto conduce a reacciones orgánicas útiles y han sido empleadas en infinidad de aplicaciones sintéticas, con un importante interés para la industria química y farmacéutica.

Este método se considera el más sostenible y directo para construir ya que evita el uso de reactivos organometálicos preformados que pueden ser sensibles al aire y a la humedad, caros y a menudo tóxicos. No obstante, una de las grandes desventajas que sigue habiendo en este tipo de reacciones de acoplamiento es el uso de disolventes altamente polares y tóxicos como puede ser la *N*, *N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona y *N*, *N*-dimetilacetamida, es por ello que la elección del mejor disolvente sigue siendo un desafío para los químicos.

Se ha descubierto recientemente algunas alternativas para llevar a cabo este tipo de reacciones, se ha llegado a usar carbonatos de dialquilos², polietilenglicol³, y agua⁴ que se han empleado con éxito como disolventes para reacciones de acoplamiento por medio de activación C-H catalizadas por paladio. Otras alternativas que han surgido recientemente es el uso de líquidos iónicos que se ha demostrado su uso en estas reacciones que por demostrar que poseen una baja presión de vapor y pueden disolver reactivos orgánicos polares y compuestos inorgánicos, desafortunadamente, estos líquidos demostraron ser tóxicos y resultaron bajos en biocompatibilidad debido a su baja biodegradabilidad⁵. Además, su síntesis requiere procesos que implican el uso de disolventes orgánicos

² a) Hfaiedh, A.; Yuan, K.; Ben Ammar, H.; Ben Hassine, B.; Soulé, J. F.; Doucet, H. *ChemSusChem*. **2015**, *8*, 1794

³ Fischmeister, C.; Doucet, H. *Green Chem*. **2011**, *13*, 741

⁴ a) Duan, L.; Fu, R.; Zhang, B.; Shi, W.; Chen, S.; Wan, Y. *ACS Catal*. **2016**, *6*, 1062 b) Huang, Y.-B.; Shen, M.; Wang, X.; Huang, P.; Chen, R.; Lin, Z.-J.; Cao, R. *J. Catal*. **2016**, *333*, 1 c) Cho, B. S.; Bae, H. J.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 5302 d) Xu, Z.; Xu, Y.; Lu, H.; Yang, T.; Lin, X.; Shao, L.; Ren, F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2616

⁵ T.P.T. Pham, C.-W. Cho, Y.-S. Yun *Water Res*. **2010**, *44*, 352

comunes; por lo tanto, incluso si estos líquidos tienen muchas ventajas en comparación con los disolventes orgánicos típicos, todavía tienen algunas desventajas con el cuidado del medio ambiente.

2. Antecedentes

2.1 Carbazoles

Los carbazoles **1** son una clase importante de compuestos heterocíclicos nitrogenados que están muy extendidos en la naturaleza y que han tenido aplicaciones útiles. Desde el aislamiento de carbazol en 1872 por Graebe,⁶ y más tarde la descripción del aislamiento y las propiedades antimicrobianas de la murrayanina, un alcaloide carbazol natural de *Murraya koenigii Spreng*⁷ se ha mostrado un gran interés en las características estructurales y las actividades farmacológicas de estos productos naturales. La estructura del carbazol **1** se encuentra en una amplia gama de compuestos que poseen un diverso conjunto de actividades farmacológicas, incluidas las antitumorales y antibacterianas, antiparasitarios, antifúngicos, antiinflamatorios y en tratamientos para trastornos neurológicos.⁸

La unidad de carbazoloquinona **2** es una característica estructural importante de los productos naturales aislados de la familia de las rutáceas (cítricos), siendo el género *Murraya* de arbustos con flores el que proporciona el mayor número de estos compuestos. Las plantas de *Murraya* también se han utilizado en la medicina tradicional para tratar dolencias tan variadas como el dolor agudo, fiebres, la decoloración de la piel e incluso las mordeduras de animales, otra aplicación de *Murraya* es como agentes saborizantes de comida.⁹

⁶ Graebe C. Ueber. *Ber Deut Chem Ges* **1872**, 5, 376

⁷ Chakraborty DP, Barman BK, Bose PK. *Tetrahedron* **1965**, 21, 681

⁸ (a) Nandy BC, Gupta AK, Mittal A, Vyas V. *J Biomed Pharm Res.* **2014**, 3, 42 (b) Gluszynska A. *Eur J Med Chem.* **2015**, 94, 405

⁹ Gupta, S. P.; Pande, M. S.; Ingale, S. J. *Asian J. Chem.* **2005**, 17, 2783



Figura 1. Flores y arbustos de *Murraya*.

En cuanto a las 5*H*-Benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas **3** (Figura 2) son compuestos sintéticos que se conocen desde hace tiempo,¹⁰ y cuyo átomo de nitrógeno se ha relacionado con la actividad biológica, como anticancerígeno y antileucémico. Además, son similares a las quinonas de elipticina, que presentan una actividad citotóxica contra las líneas celulares HeLa. Adicionalmente, los compuestos que contienen una subunidad planar de 2-fenil-1,4-naftoquinona facilitan la interacción con los ácidos nucleicos y, por lo tanto, impiden que desempeñen su función en la replicación y recombinación de esos ácidos.

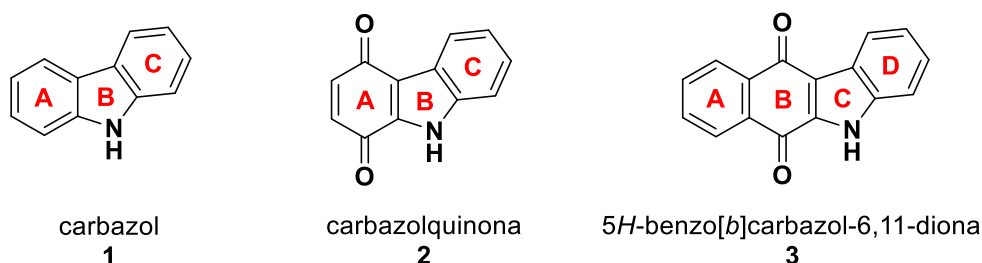


Figura 2. Estructuras base de carbazol y derivados.

Las naftoquinonas fusionadas a pirroles exhiben un amplio abanico de propiedades medicinales como anticancerígeno, antiinflamatorio, antiproliferativo

¹⁰ Taylor, D. A.; Mehdi Baradarani, M.; Martínez, S. J.; Joule, J. A. *J. Chem. Res., Synop.* **1979**, 387; *J. Chem. Res., Miniprint* **1979**, 4801.

contra keratinocitos, antigénico y antiviral. La uthamicina B y bhimamcina D son productos naturales que exhiben propiedades antibióticas, la molécula A, muestra mayor actividad citotóxica que la doxorubicina o etopósido, fármacos utilizados en quimioterapia (Figura 3).

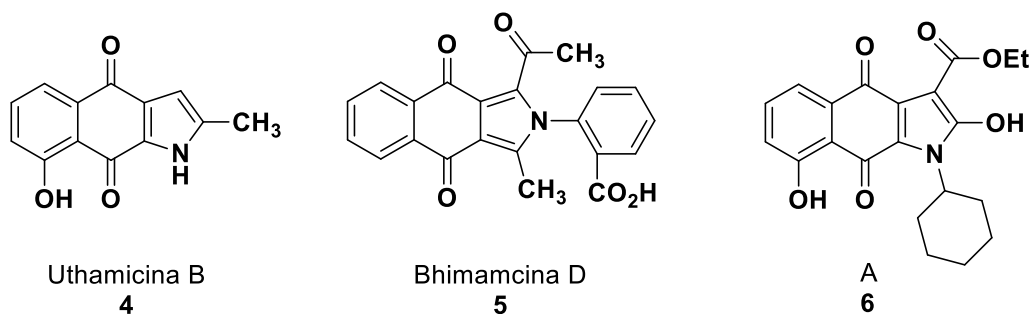


Figura 3. Productos naturales con estructura naftoquinona fusionada con pirrol.

Por otra parte, los derivados del carbazol han atraído la atención en cuanto a sus propiedades eléctricas y ópticas.¹¹ Las aplicaciones de los derivados del carbazol incluyen, por ejemplo, su uso en diodos emisores de luz,¹² materiales fotorrefractivos,¹³ sensores ópticos,¹⁴ como interruptor fluorescente,¹⁵ o como componentes de células solares sensibilizadas por colorante.¹⁶ Por ejemplo, los

¹¹ (a) Shao H, Chen X, Wang Z, Lu P. *J Lumin* **2007**, 127, 349. (b) Wu J-Y, Pan Y-L, Zhang X-J, Sun T, Tian Y-P, Yang J-X, et al. *Inorg Chim Acta* **2007**, 360, 2083. (c) Blouin N, Leclerc M. *Acc Chem Res* **2008**, 41, 1110. (d) Lellouche J-P, Koner RR, Ghosh S. *Rev Chem Eng* **2013**, 29, 413. (e) Bahy A, Chemli M, Hassine BB. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4026. (f) Kong L, Wang Z, Zhao J, Xu J. *Int J Electrochem Sci.* **2015**, 10, 982. (g) Adhikari RM, Neckers DC, Shah BK. *J Org Chem* **2009**, 74, 3341. (h) Kirkus M, Simokaitiene J, Grazulevicius JV, Jankauskas V. *Synth Met* **2010**, 160, 750. (i) Asiri AM, Khan SA, Al-Amoudi MS, Alamry KA. *Bull Korean Chem Soc* **2012**, 33, 1900. (j) Sigwalt P, Wegner G, Morin J-F, Leclerc M, Ades D, Siove A. *Macromol Rapid Commun* **2005**, 26, 761. (k) Zhang L, Zhou J, Zhang L. *Macromol Chem Phys* **2012**, 213, 57 (l) Zhang Q, Zhu W, Fang M, Yin F, Li C. *Spectrochim Acta, Part A* **2015**, 135, 379.

¹² (a) Bagnich SA, Rudnick A, Schroegel P, Stroehriegel P, Koehler A. *Philos Trans R Soc A* **2015**, 373, 1 (b) Lee CW, Lee JY. *Dyes Pigm* **2014**, 103, 34 (c) Thomas KRJ, Lin JT, Tao Y-T, Ko C-W. *J Am Chem Soc* **2001**, 123, 9404 (d) Fu H-Y, Wu H-R, Hou X-Y, Xiao F, Shao B-X. *Synth Met* **2006**, 156, 809

¹³ (a) McGrath JE, Rasmussen L, Shultz AR, Shobha HK, Sankarapandian M, Glass T, et al. *Polymer* **2006**, 47, 4042 (b) Zhang Y, Wada T, Sasabe H. *J Mater Chem* **1998**, 8, 809

¹⁴ (a) Li P, Zhao Y, Yao L, Nie H, Zhang M. *Sens Actuators, B* **2014**, 191, 332 (b) Ortyl J, Galica M, Popielarz R, Bogdal D. *Pol J Chem Technol* **2014**, 16, 75

¹⁵ Illos RA, Shamir D, Shimon LJW, Zilbermann I, Bittner S. *Tetrahedron Lett* **2006**, 47, 5543

¹⁶ (a) Ooyama Y, Shimada Y, Inoue S, Nagano T, Fujikawa Y, Komaguchi K, et al. *New J Chem* **2011**, 35, 111 (b) Ooyama Y, Harima Y. *Eur J Org Chem* **2009**, 2903 (c) Kim D, Lee JK, Kang SO, Ko J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1913 (d) Li J, Grimsdale AC. *Chem Soc Rev* **2010**, 39, 2399 (e) Li J, Dierschke F, Wu J, Grimsdale AC.

polivinilcarbazoles (PVK)₄ han sido ampliamente utilizados en materiales fotorrefractivos y xerografía. Recientemente, algunos poli-2,7-carbazoles se han utilizado en células solares de polímeros. También se utilizan ampliamente en los diodos orgánicos emisores de luz verde, roja y blanca. Las propiedades moleculares y ópticas de los carbazoles puede ser diseñada mediante modificaciones estructurales en el C-2, posiciones -3, -6, -7, y -9.¹⁷ Así, algunas posiciones de benzo[a]-, benzo[c]-, e indolo de los carbazoles [3,2-b] se han utilizado como plataformas moleculares para materiales luminiscentes, transportadores de agujeros y anfitriones en la emisión de luz orgánica.¹⁸ En los últimos años, los ligandos que contienen carbazol se han encontrado efectivos como receptores de aniones.¹⁹

2.2 Síntesis de carbazoles 1, carbazol-1,4-quinonas 2 y 5H-benzo[b]carbazol-6,11-dionas 3

2.2.1 Síntesis de carbazoles 1

Desde su descubrimiento, han surgido numerosos métodos de síntesis para su obtención. Inicialmente, algunos de ellos involucraban la deshidrogenación de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazoles. Las primeras síntesis para obtener carbazoles fue la construcción de anillo central de pirrol a través de la ciclación de bifenilos con sustituyente nitrogenado en posición orto o arilaminas. Otros métodos tradicionales, ha sido la síntesis por medio de la reacción de inserción de nitrenos, indolización de Fischer, reacciones de cicloadición de Diels-Alder, etc.

Más recientemente, se han descrito procedimientos sintéticos que utilizan condiciones de reacción más suaves. Algunos de estos métodos producen carbazoles en excelentes rendimientos y utilizando materias primas que son

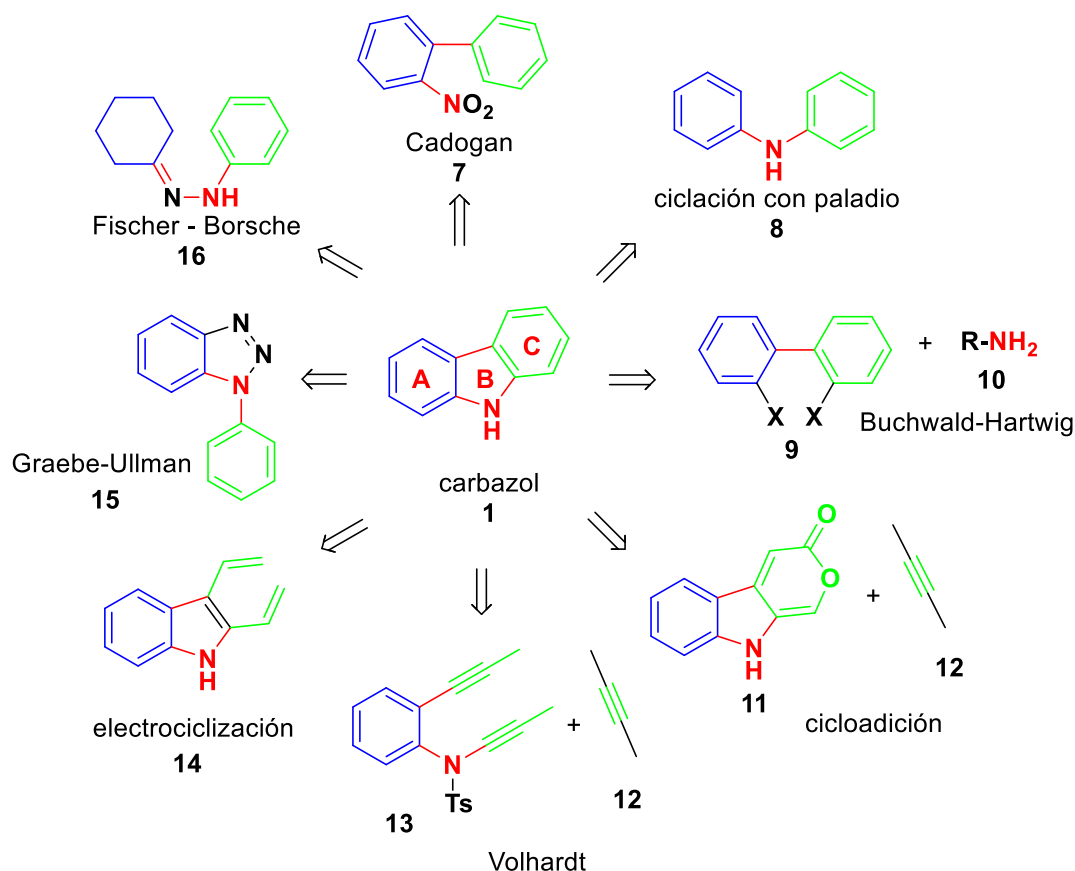
Mueller K. *J Mater Chem* **2006**, 16, 96

¹⁷ Adhikari, R. M.; Neckers, D. C.; Shah, B. K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3341

¹⁸ (a) Tsuchimoto, T.; Matsubayashi, H.; Kaneko, M.; Nagase, Y.; Miyamura, T.; Shirakawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15823. (b) Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14228.

¹⁹ Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3501

comercialmente disponibles o que pueden ser preparadas fácilmente. Estas secuencias sintéticas involucran la formación de enlaces C-C y C-N a través de metales de transición, ciclotrimerización, benzanulación, reacciones de acoplamiento, cierre de anillos por medio de metatesis, entre otras. Algunas de estas estrategias presentan avances relacionados con la regioquímica y eficiencia de las reacciones (Esquema 1).²⁰ Todas estas reacciones, describen 2 rutas diferentes: a) formación del anillo A o C a partir de derivados de indol y b) formación del anillo B a partir de derivados de benceno



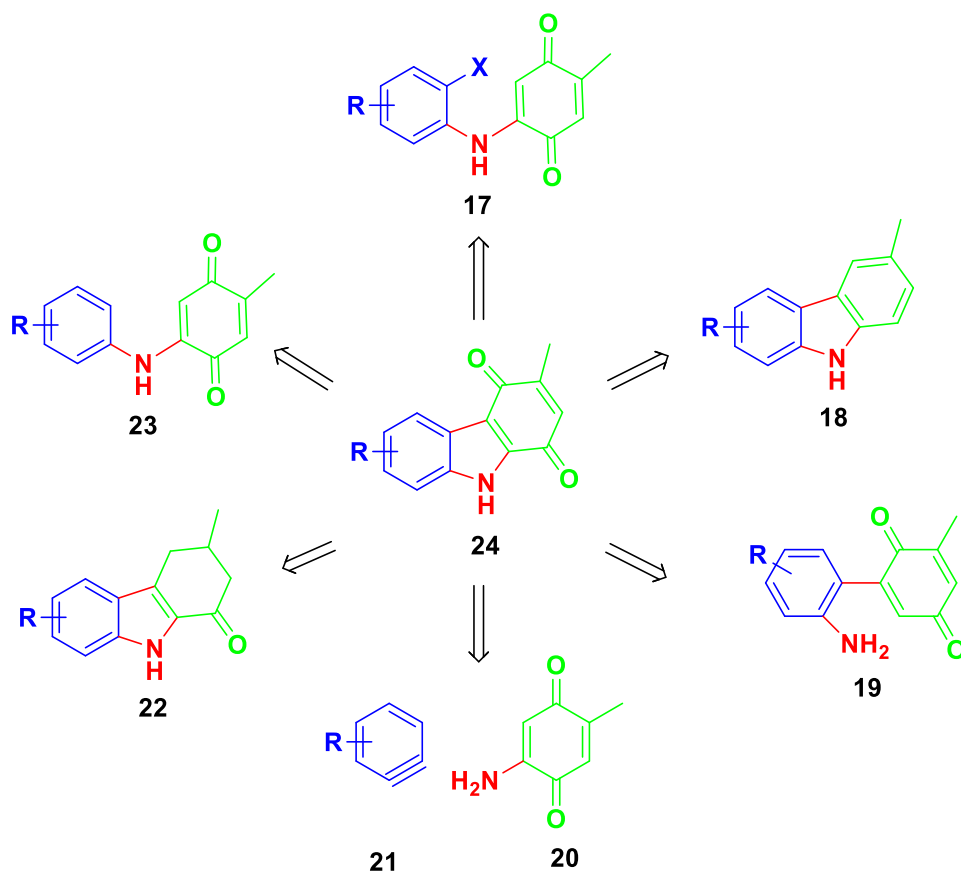
Esquema 1. Diferentes rutas sintéticas de carbazoles 1.

²⁰ (a) Lim, B.-Y.; Choi, M.-K.; Cho, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6015 (b) Li, J. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Wiley: Hoboken, NJ, **2005**, p 132 (c) Peng, H.; Chen, X.; Chen, Y.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5725 (d) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2535 (e) Gensch, T.; Rönnefahrt, M.; Czerwonka, R.; Jäger, A.; Kataeva, O.; Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 770 (f) Yoshida, K.; Hayashi, K.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4762 (g) Knölker, H.-J.; Wolpert, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5317 (h) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3281

2.2.2 Síntesis de carbazol-1,4-quinonas 2

Las carbazolquinonas se clasifican en 2 grupos dependiendo de la posición de la quinona en el anillo A del núcleo carbazol, por lo que se pueden tener carbazol-1,4-quinona **2** y carbazol-3,4-quinona. Los métodos de síntesis para la obtención de la carbazol-1,4-quinona **2** involucran diferentes condiciones, por ejemplo, la reacción catalizada por un complejo de Fe que en una secuencia de 8 pasos genera la carbazol-1,4-quinona **2** con un rendimiento total del 46%. En otros reportes, se describe la reacción de ciclación oxidativa catalizada por paladio de las correspondientes arilamino-1,4-benzoquinonas para obtener el carbazol **2** con un rendimiento del 64% después de varias etapas de reacción. En otro caso, se ha utilizado la sustitución electrofílica aromática en la cual también se requiere de un rearrreglo regioselectivo de Claisen, lactonización, ciclación catalizada por ácido para la formación del anillo A y finalmente una reacción de fotooxidación en presencia de oxígeno para dar un 13% del carbazol **2** esperado.

En el esquema 2, se muestran las desconexiones más utilizadas en la síntesis de carbazol-1,4-quinonas.

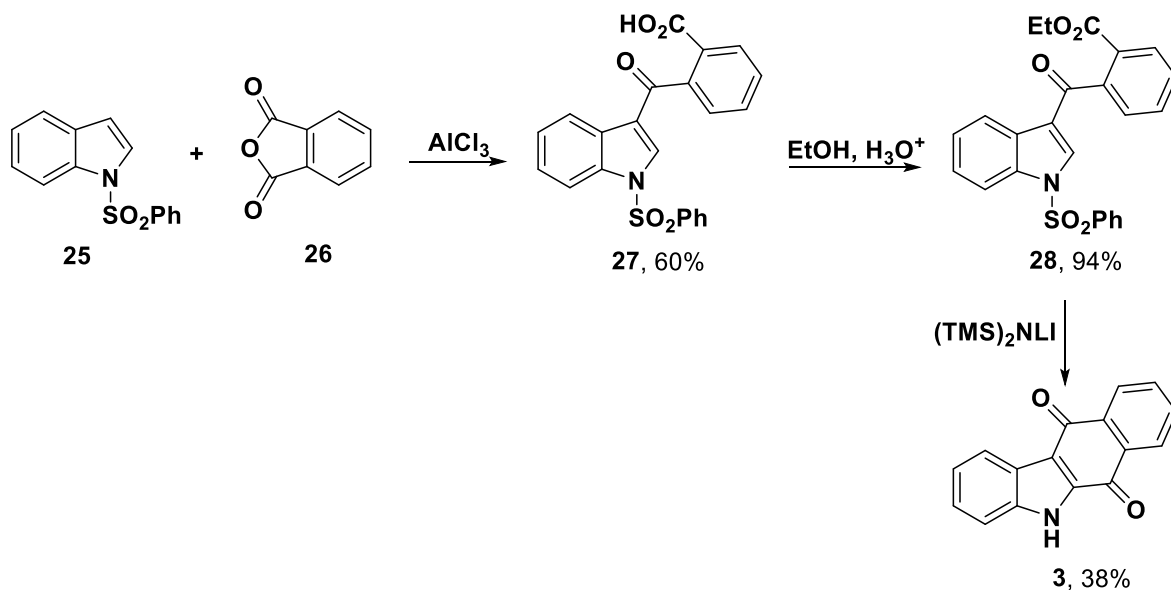


Esquema 2. Análisis retrosintético de carbazol-1, 4-quinonas **2**.

2.2.3 Síntesis de 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas **3**

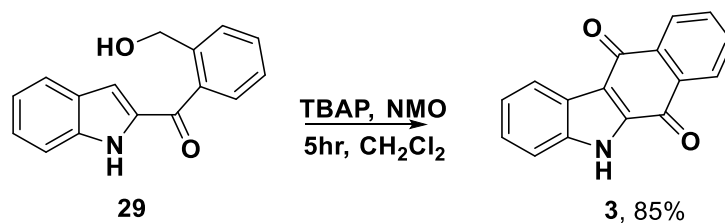
Aunque recientemente se han descrito algunos métodos para la síntesis de 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas **3**, normalmente se basan en indoles o arilaminas adecuadamente funcionalizadas como precursores, llevando a cabo la formación de un enlace C-C o C-N a la vez mediante una reacción de acoplamiento cruzado y formar el núcleo de carbazolquinona. Estos métodos tienen varios inconvenientes, como el uso de metales de transición en concentraciones equimolares, reactivos altamente tóxicos, además de condiciones de reacción drásticas. A continuación, se describen algunos procedimientos empleados en la síntesis del anillo de 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas **3**.

En 1985 Gribble describió la reacción de acilación Friedel-Crafts regioselectiva en la posición 3 del indol N-protegido por reacción con anídrido ftálico y tras una reacción de ciclación intramolecular a través del amiduro de litio de trimetilsilano obtuvo el compuesto **3** en 38% (Esquema 3).²¹



Esquema 3. Síntesis a través de acilación selectiva de Friedel-Crafts.

En 1987 Griffith, describió un procedimiento para llevar a cabo la oxidación de alcoholes, en estos ensayos utilizó TBAP y NMO, donde obtuvo el producto **3** en uno de sus ensayos en un rendimiento del 85% (Esquema 4).²²

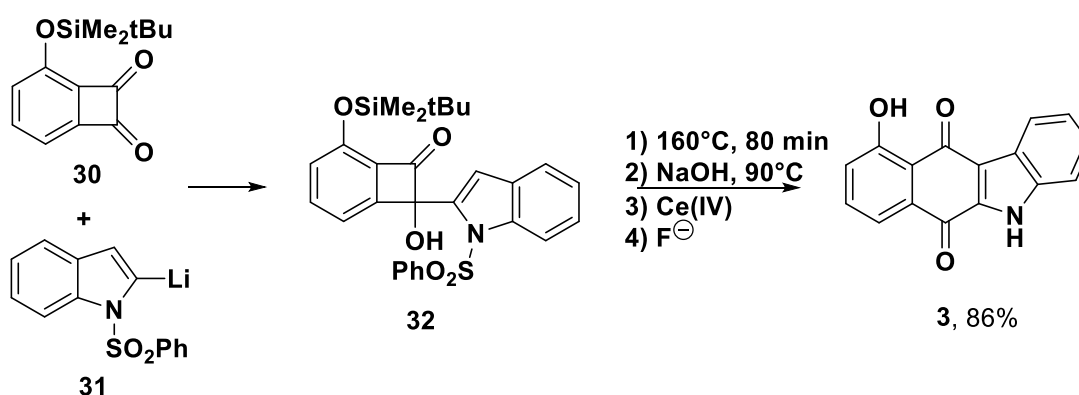


Esquema 4. Síntesis por oxidación de alcoholes.

²¹ Ketcha, D. M.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451

²² Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, *21*, 1625

También, Liebeskind describió en 1989 un método por el cual se favorece la conversión de ciclobutendionas y benzociclobutendionas en quinonas funcionalizadas. El primer paso fue una adición nucleofílica de la sal de litio del indol N-protegido a la ciclobutendiona, para formar el β -cetoalcohol que bajo condiciones de calentamiento a 160°C en xileno y bajo atmósfera abierta se favorece un rearrreglo y después de un proceso de oxidación forma el anillo de quinona fusionado (Esquema 5).²³

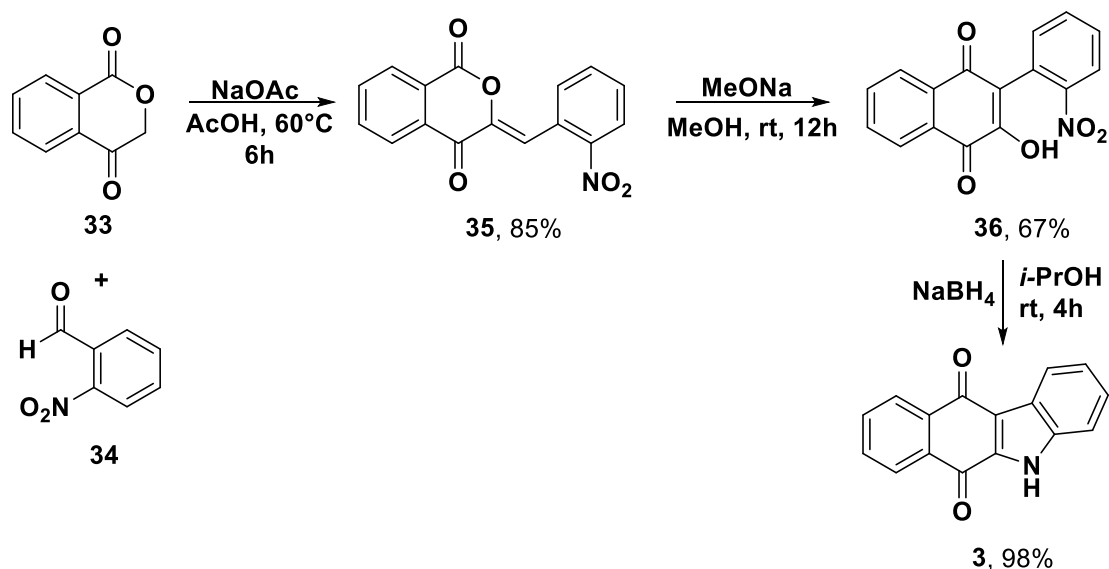


Esquema 5. Síntesis por adición nucleofílica en *b*-cetoalcoholes.

En 2002 Estévez y su grupo describieron una metodología que involucró la reacción de acoplamiento de isocroman-1,4-diona con nitrobenzaldehído para formar la benzilidenisocroman-1,4-diona. Posteriormente se llevó a cabo una reacción de rearrreglo bajo condiciones básicas para formar la 3-aril-2-hidroxi-1,4-naftoquinona la cual fue convertida en 3 por reducción con NaBH₄ en isopropanol a temperatura ambiente (Esquema 6).²⁴

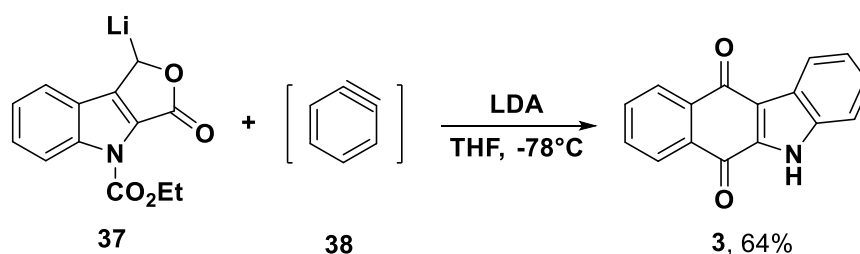
²³ Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3053

²⁴ Barcia, J. C.; Cruces, J.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; Castedo, L. *Tet. Lett.* **2002**, 43, 5141



Esquema 6. Síntesis a partir de nitrobenzaldehído.

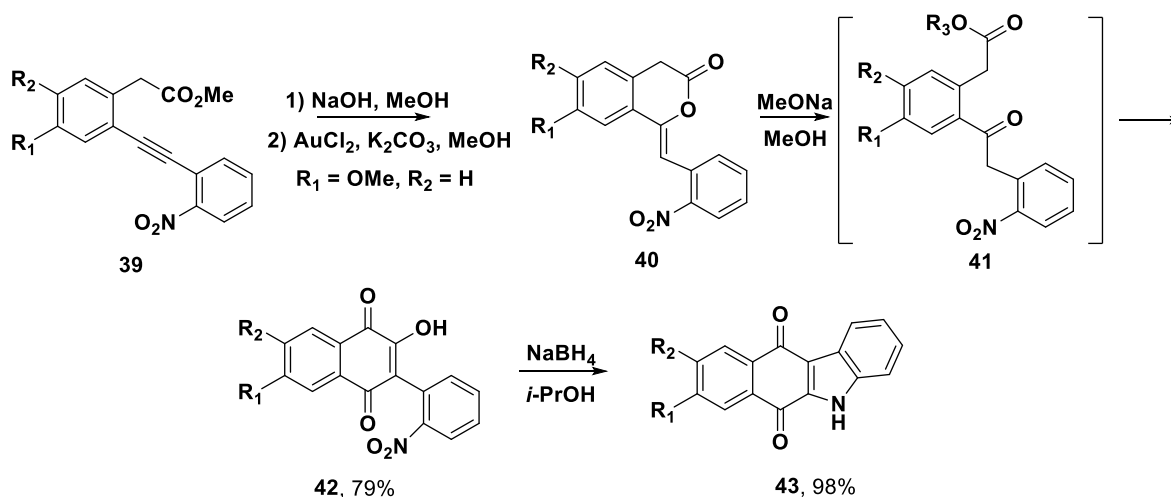
En otros trabajos, se ha descrito la reacción de cicloadición aniónica [4+2] de furoindolonas con arinos para obtener anillos aromáticos fusionados e incluyendo a compuestos heterocíclicos fusionados a quinonas. Este es una secuencia sintética que incluye varios pasos, bajo condiciones de reacción drásticas y con rendimientos moderados (Esquema 7).²⁵



Esquema 7. Síntesis a través de cicloadición aniónica [4+2].

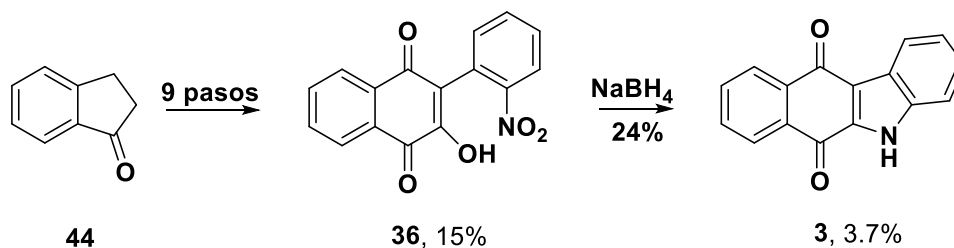
²⁵ Mal, D.; Senapati, B. K.; Pahari, P. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3768

En 2009 Salas y su equipo, describieron una síntesis regioespecífica de benzocarbazol vía una reacción de ciclación intramolecular catalizada por oro y posterior reacción de Plieninger, para obtener el compuesto **3** (Esquema 8).²⁶



Esquema 8. Síntesis vía ciclación intramolecular.

En otros casos, se han desarrollado algunos métodos en los que las 2-(2-nitrofenil)-1,4-naftoquinonas, se utilizan como intermediarios para obtener de manera diferente el sistema de benzo[*b*]carbazol- 6,11-dionas en rendimientos muy bajos (Esquema 9).²⁷

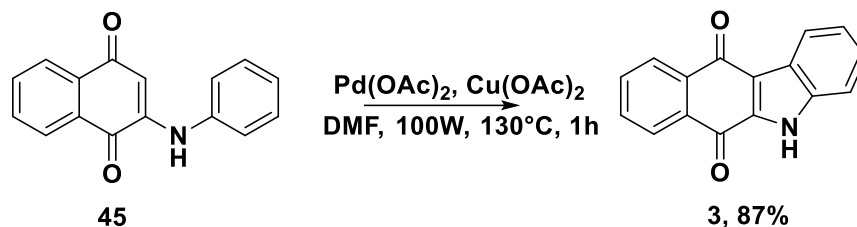


Esquema 9. Síntesis a partir de indenona.

²⁶ Salas, C. O.; Reboredo, F. J.; Estevez, J. C.; Tapia, R. A.; Estevez, J. *Synlett* **2009**, 3107

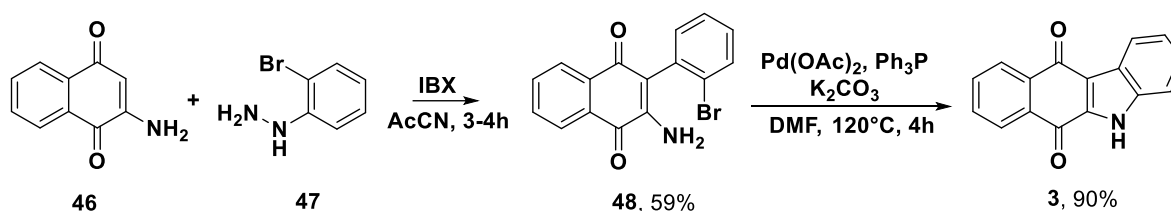
²⁷ Fernández, M. *Synthesis* **2009**, 18, 3051

Menéndez en 2009 describió un procedimiento que involucró una reacción de ciclación de 2-arylamo-1,4-naftoquinona promovida por paladio. Este método requirió de radiación microondas por 1 hora a 130°C (Esquema 10).²⁸



Esquema 10. Síntesis vía ciclación catalizada por paladio.

En 2014, se describió la reacción de arilación oxidativa de naftoquinonas a través de ácido o-iodoxybenzoico con arilhidrazinas, posteriormente tras una reacción de ciclación oxidativa catalizada por paladio y medio básico se obtuvo el compuesto **3** con un rendimiento del 90% (Esquema 11).²⁹



Esquema 11. Síntesis a través de arilación oxidativa de naftoquinonas.

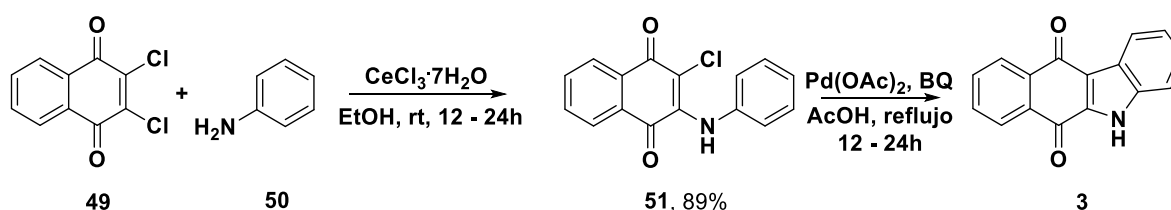
También en 2014, Salas y su grupo describieron una metodología para la obtención de 5H-benzo[b]carbazol-6,11-dionas **3**.³⁰ Se describió la adición de anilina a la dicloronaftoquinona en presencia de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalizador ácido

²⁸ Sridharan, V.; Martín, M. A.; Menéndez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4614

²⁹ Patil, P.; Nimonkar, A.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2331

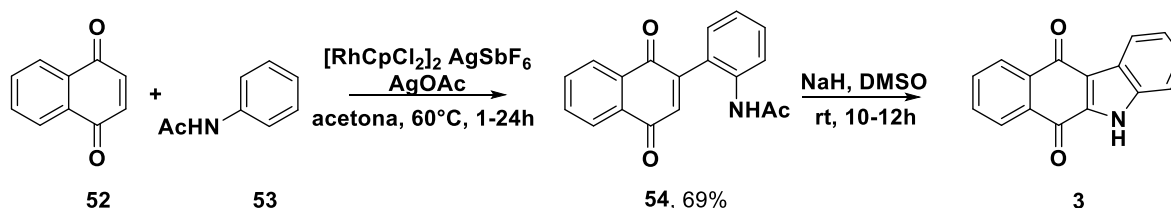
³⁰ Sieveking, I.; Thomas, P.; Estévez, J. C.; Quiñones, N.; Cuéllar, M. A.; Villena, J.; Espinosa-Bustos, C.; Fierro, A.; Tapia, R. A.; Maya, J. D.; López-Muñoz, R.; Cassels, B. K.; Estévez, R. J.; Salas, C. O. *Bioorg. & Med. Chem.* **2014**, 22, 4609

de Lewis. La reacción posterior de ciclodeshidrogenación se llevó a cabo en presencia de cantidades equimolares de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y BQ (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis a través de ciclodeshidrogenación.

En 2015, el grupo de Hong describió una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por $\text{Rh}(\text{III})$ para la formación directa de enlaces C-H/C-H de quinonas con arenos, donde se obtuvo el producto de acoplamiento con un rendimiento moderado del 69%, posteriormente se llevó a cabo la ciclación intramolecular en presencia de base para formar 3 (Esquema 13).³¹

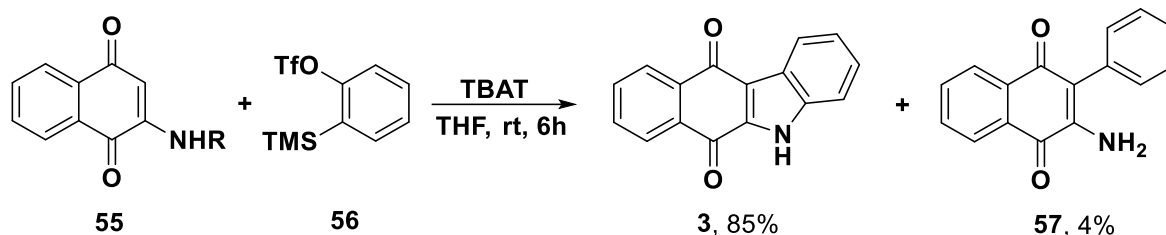


Esquema 13. Síntesis catalizada por $\text{Rh}(\text{III})$.

En 2016, He exploró la posibilidad de una reacción en cascada a través de un arino formado *in situ* del β -trimetilsilil-triflato y un agente fluorado, lo que permitió la reacción con la 1,4-naftoquinona, donde se obtuvieron 2 productos principales, uno el compuesto 3 con un rendimiento del 89% y la naftoquinona arilada sin haberse ciclado en sólo un 4% (Esquema 14).³²

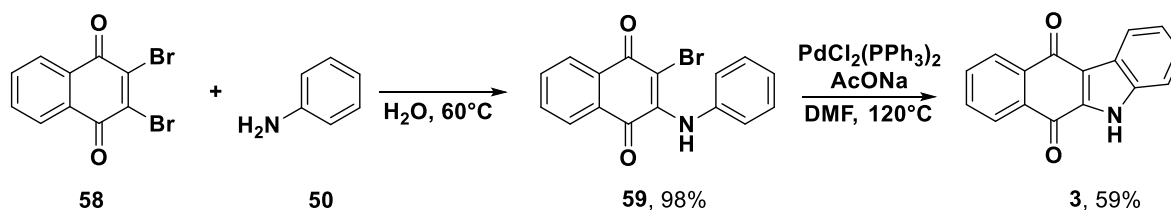
³¹ Moon, Y.; Jeong, Y.; Kooka, D.; Hong, S. *Org. & Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3918

³² Jian Guo, J.; Chaithanya Kiran, I. N.; Reddy, S.; Gao, J.; Tang, M.; Liu, Y.; He, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2499



Esquema 14. Síntesis a través de arino formado *in situ*.

En 2017 el grupo de Samanta describió la síntesis de **3** a través de una arilación C-H catalizada por paladio después de una adición de anilina a la 1,4-naftoquinona en medio acuoso. Sin embargo, se observó que la presencia de sustituyentes en el anillo de la anilina, así como la presencia de aminas heterocíclicas no favorecían que la reacción de adición se pudiera dar. Así, también se observó que anilinas sustituidas en *orto* daban bajos rendimientos comparados con los sustituyentes en *meta* y *para* (Esquema 15).³³

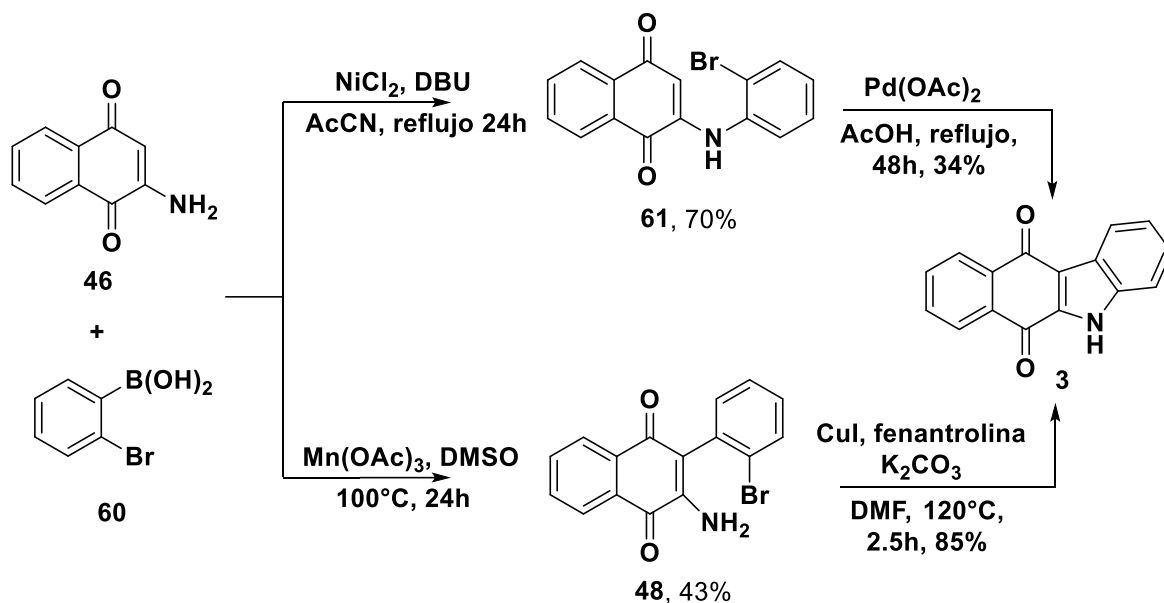


Esquema 15. Síntesis a través de arilación catalizada por paladio.

Ilangovan desarrolló en 2018 un método de C y N arilación selectivas utilizando metales de transición como Mn y Ni con ácidos borónicos y 2-amino-1,4-naftoquinona. En presencia de $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, tiene lugar la C-arilación en la

³³ Mandal, A.; Mondal, S. K.; Jana, A.; Manna, S. K.; Ali, S. A.; Samanta, S. J. *Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 2529

posición 3 de la 2-amino-1,4-naftoquinona, mientras que en presencia de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, se dá exclusivamente la N-arilación (Esquema 16).³⁴



Esquema 16. Síntesis utilizando ácidos borónicos y Ni o Mn.

Por otro lado, los metales de transición como Rh, Pd, Cu y Co han sido utilizados en nuevos métodos sintéticos, además de algunos otros catalizadores heterogéneos como yodo y catálisis ácida se han utilizado en el paso clave de la síntesis de carbazol.³⁵ Las rutas sintéticas inducidas por luz visible también han hecho notables contribuciones a los protocolos de síntesis de carbazol.

2.3 Naftoquinonas

Las naftoquinonas son compuestos químicos coloreados que existen en la naturaleza como metabolitos secundarios o productos orgánicos que no están

³⁴ Ashok, P.; Ilangoan, A. *Tet. Lett.* **2018**, 59, 438

³⁵ (a) Jiang, Q.; Duan-Mu, D.; Zhong, W.; Chen, H.; Yan, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 1903 (b) Monguchi, Y.; Okami, H.; Ichikawa, T.; Nozaki, K.; Maejima, T.; Oumi, Y.; Sawama, Y.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3145 (c) Takamatsu, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2892 (d) Naykode, M. S.; Humne, V. T.; Lokhande, P. D. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2392 (e) Chen, S.; Jiang, P.; Wang, P.; Pei, Y.; Huang, H.; Xiao, F.; Deng, G.-J. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3121

directamente involucrados en el crecimiento o el desarrollo de las plantas. Generalmente, los metabolitos secundarios juegan un papel vital en la adaptación ambiental, los mecanismos de defensa y la fotoprotección. Descubiertas por primera vez como un componente principal de las plantas utilizadas en medicina tradicional en varios países asiáticos, las naftoquinonas han despertado un considerable interés entre los químicos debido a sus propiedades antibacterianas, antifúngicas, antitumorales e insecticidas. El diverso conjunto de actividades farmacológicas que muestra esta pequeña molécula la hace muy atractiva como bloque de construcción en la síntesis de fármacos novedosos.

A finales de la década de 1920, el bioquímico danés Henrik Dam descubrió la vitamina K1 y la vitamina K2, lo que marcó una nueva era en el desarrollo de 1,4-naftoquinonas como agentes terapéuticos. Estas dos vitaminas son antihemorrágicas y se ocupan de las enzimas que intervienen en la coagulación de la sangre. En la actualidad, se sigue investigando sobre la vitamina K, ya que hay indicios de que interviene en la homeóstasis del calcio, en la inhibición de la calcificación de las paredes de los vasos sanguíneos, facilita la mineralización de los huesos y participa en la renovación de tejido y del control del crecimiento celular, entre otros numerosos efectos, también se sugiere que pueden jugar un papel importante en el tratamiento de la osteoporosis y el Alzheimer (Figura 4).

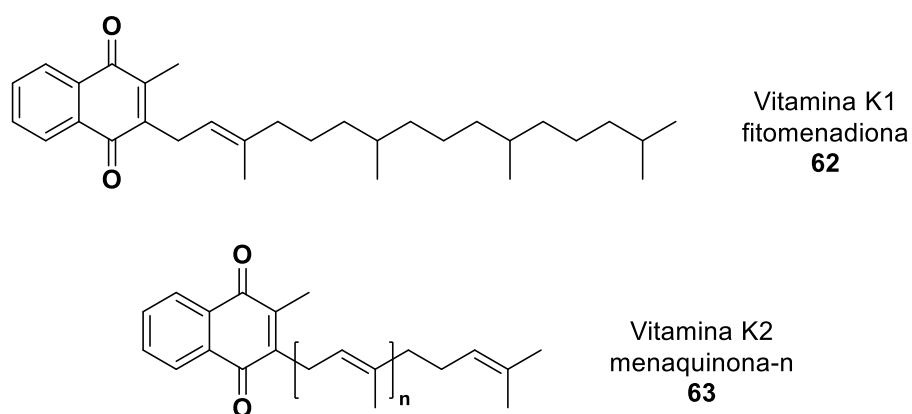


Figura 4. Estructura de vitamina K1 y K2.

Las quinonas son capaces de aceptar uno o dos electrones para formar el correspondiente anión radical ($Q^{\cdot-}$) y el dianión hidroquinona (Q^{2-}). Estas especies

interactúan con moléculas celulares cruciales como el oxígeno, el ADN y las proteínas, alterando y posiblemente controlando su actividad biológica.³⁶ Las moléculas orgánicas que contienen una fracción de naftoquinona son importantes en una amplia variedad de actividades biológicas. Muchas de esas moléculas se utilizan en la industria farmacéutica como agentes contra la tuberculosis, el paludismo, las infecciones bacterianas y el crecimiento de tumores, en la agricultura para combatir las larvas, infestaciones de moluscos y como herbicidas y fungicidas.³⁷

2.3.1 2-Amino-1-4-Naftoquinona

Las estructuras de estos compuestos son muy diversas, poseen de 2 a 5 anillos fusionados, por ejemplo, las higrocinas A and B, las cuales se aislaron de *Streptomyces hygroscopicus* ATC25293 durante la purificación de agentes inmunosupresores,³⁸ benzo[b]fenantridinas, un subgrupo de antibióticos anguciclinas como la jadomicina,³⁹ la griffithazanona A y la azaantracentriona, que fueron aislados del extracto etanólico de las raíces de la planta *G. griffithii*.⁴⁰ Estos compuestos tienen algunas características estructurales importantes, como la presencia del bloque 2-aminonaftoquinona. Se sabe que la presencia del átomo de nitrógeno, permite modular los efectos del sustituyente sobre las propiedades electrónicas de la quinona (Figura 5). En los últimos años, se han sintetizado varias series de 2-aminonaftoquinona como benzocarbazolquinonas y compuestos heterocíclicos relacionados como indazolilnaftoquinonas y benzoquinolinequinonas. La mayoría de estos compuestos mostraron valores de IC_{50} micromolares contra varias series de células tumorales.⁴¹

³⁶ Brunmark, A.; Cadenas, E. *Free Radical Biol. Med.* **1988**, 7, 435

³⁷ Verma, R. P. *Med. Chem.* **2006**, 6, 489

³⁸ Rohr, J.; Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 103

³⁹ Zheng, J. T.; Rix, U.; Zhao, L. X.; Mattingly, C.; Adams, V.; Chen, Q.; Rohr, J.; Yang, K. Q. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 405

⁴⁰ Zhang, Y. J.; Kong, M.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1050

⁴¹ (a) Salas, C. O.; Reboledo, F. J.; Estevez, J. C.; Tapia, R. A.; Estevez, R. J. *Synlett* **2009**, 3107. (b) Salas, C.; Tapia, R. A.; Ciudad, K.; Armstrong, V.; Orellana, M.; Kemmerling, U.; Ferreira, J.; Maya, J. D.; Morello, A.

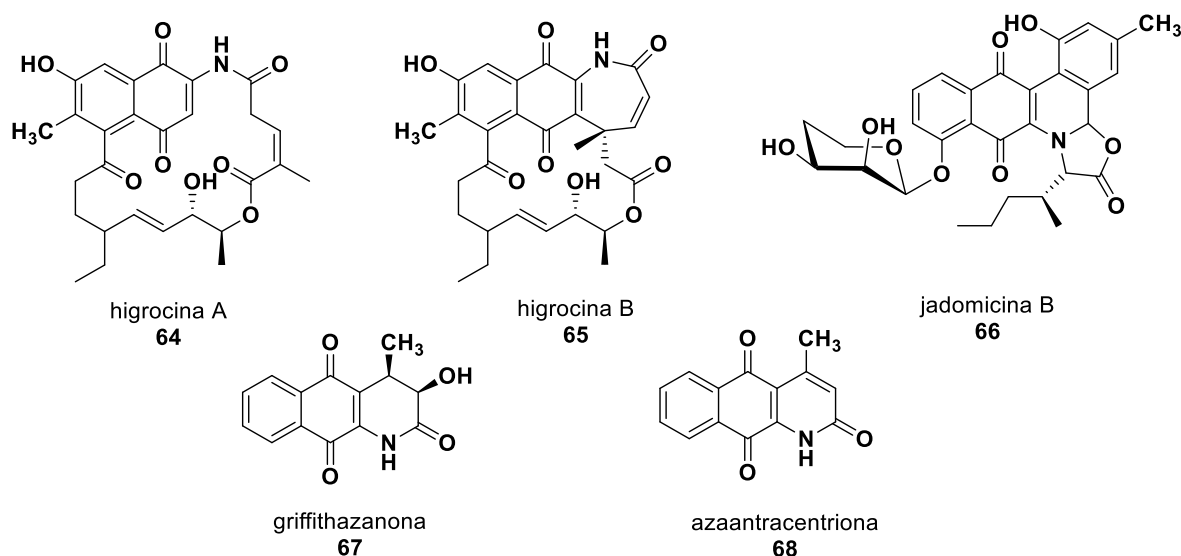


Figura 5. 2-amino-1,4-naftoquinonas presentes en productos naturales.

2.3.2 Síntesis de 2-amino-1,4-Naftoquinonas

En general, las 1,4-naftoquinonas-2-aminosustituídas se pueden preparar mediante la adición nucleofílica 1,4 de aminas a naftoquinonas en presencia de catalizadores como $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,⁴² FeCl_3 y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$,⁴³ I_2 ,⁴⁴ y $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$.⁴⁵ También, la sustitución nucleofílica de halógenos por aminas en 1,4-naftoquinonas-2-halogenadas permite la obtención de 2-amino-1,4-naftoquinonas sustituidas (Esquema 17).⁴⁶

Bioorg. Med. Chem. **2008**, *16*, 668. (c) Valderrama, J. A.; Gonzalez, M. F.; Pessoa-Mahana, D.; Tapia, R. A.; Fillion, H.; Pautet, F.; Rodriguez, J. A.; Theoduloz, C.; Schmeda-Hirschmann, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5003. (d) Sarciron, M. E.; Terreux, R.; Prieto, Y.; Cortes, M.; Cuellar, M. A.; Tapia, R. A.; Domard, M.; Walchshofer, N.; Petavy, A. F. *Parasite* **2005**, *12*, 251. (e) Tapia, R. A.; Salas, C.; Morello, A.; Maya, J. D.; Toro-Labbe, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2451.

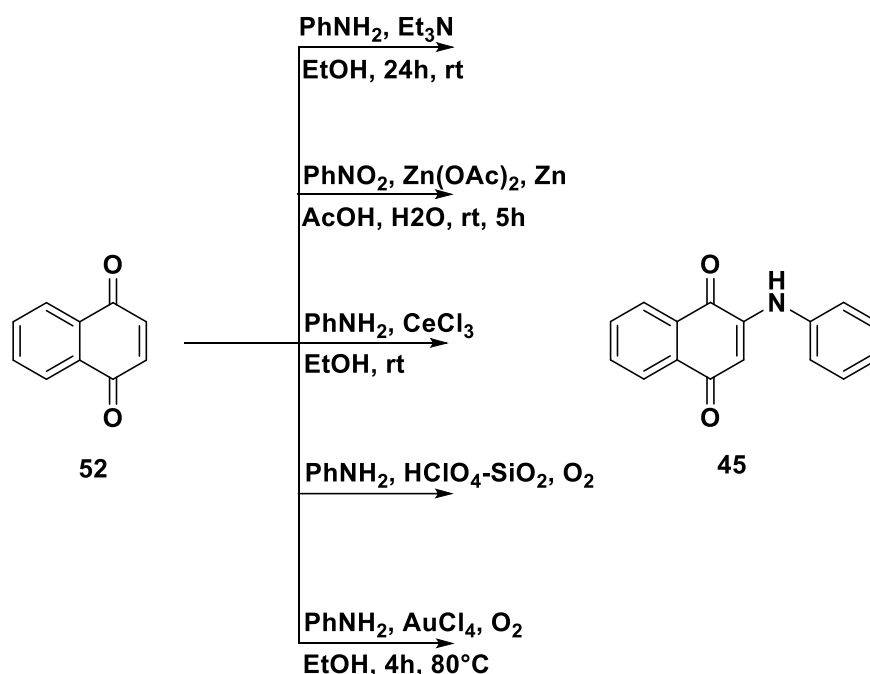
⁴² Leyva, E.; López, L. I.; Loredó-Carrillo, S. E.; Rodríguez-Kessler, M.; Montes-Rojas, A. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 94.

⁴³ (a) Leyva, E.; Baines, K. M.; Espinosa-González, C. G.; Magaldi Lara, D. A.; Loredó-Carrillo, S. E.; De Luna Méndez, T. A.; López, L. I. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *180*, 152. (b) da Silva Lisboa, C.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5264.

⁴⁴ Huang, H.-M.; Li, Y.-J.; Dai, Y.-P.; Yu, W.-B.; Ye, Q.; Gao, J.-R. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 34.

⁴⁵ Sharma, U.; Katoch, D.; Sood, S.; Kumar, N.; Singh, B.; Thakur, A.; Gulati, A. *Indian J. Chem.* **2013**, *52B*, 1431.

⁴⁶ (a) Couladouros, E. A.; Plyta, A. F.; Papageorgiou, V. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3031. (b) Leyva, E.; Baines,



Esquema 17. Algunos métodos sintéticos de 2-amino-1,4-naftoquinona.

Recientemente, se ha publicado la reducción de nitrobenzeno y su posterior reacción de adición a la 1,4-naftoquinona en presencia de Zn(OAc)_2 , AcOH y agua como disolvente.⁴⁷

2.4 Disolventes eutécticos profundos como medio de reacción

Los DES son un grupo relativamente nuevo de disolventes, utilizados en la última década como una alternativa económica y amigable con el medio ambiente a los IL y disolventes orgánicos comunes derivados de petróleo. Los DES son una mezcla de dos o más componentes en las proporciones que permiten alcanzar el punto eutéctico o punto de fusión más bajo (Figura 6), aumentando en forma significativa el rango de temperatura en que la mezcla se mantiene líquida.⁴⁸

K. M.; Espinosa-González, C. G.; López, L. I.; Magaldi-Lara, D. A.; Leyva, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5248.

⁴⁷ Chena, X.-L.; Donga, Y.; Hec, S.; Zhangc, R.; Zhanga, H.; Tangd, L.; Zhanga, X.-M.; Wang, J.-Y. *Synlett*, **2019**, *30*, 615

⁴⁸ (a) Alonso, D.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Gómez Lucas, C.; Guillena, G.; Marset, X.; Pastor, I.; Ramón,

Aprovechando esta propiedad, en 2003 Abbot estudió por primera vez la mezcla ChCl:Urea (1:2) como disolvente, acuñando entonces el termino DES, para describir mezclas eutécticas con puntos de fusión mucho más bajos que los de sus componentes puros. Como ejemplo, la mezcla ChCl:Urea en una relación molar 1:2 tiene un punto de fusión de 12°C, que es considerablemente menor que el de sus componentes puros (ChCl = 302°C, Urea=133°C).⁴⁹

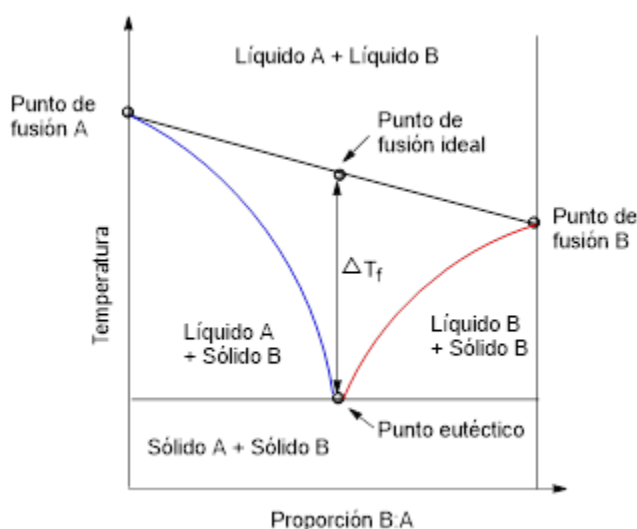


Figura 6. Diagrama de fase de DES.

El descenso en el punto de fusión de una mezcla se da en función de las interacciones entre sus componentes, a diferencia de los IL formados por interacciones iónicas, los DES se forman por interacciones de tipo puente de hidrógeno, por lo cual, para formar estas mezclas se requiere de un donador y un aceptor de puentes de hidrógeno (HBD y HBA) que pueden ser ácidos y bases de Brønsted o Lewis en las relaciones molares adecuadas. Esto nos da una gama enorme de posibles DES, sin embargo, los más ampliamente estudiados se preparan a base de sales cuaternarias de amonio, con especial énfasis en el ChCl,

D.; Iñíguez, D.; Saavedra, B. *An. Quím.* **2018**, 114, 79 (b) Espino, M.; Fernández, M. A.; Gómez, F. J. V.; Silva, M. F. *Trends Anal. Chem.* **2016**, 76, 126

⁴⁹ Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. *Chem. Commun.* **2003**, 1, 70

por su uso práctico al ser una sal inocua, barata, biodegradable y de fácil adquisición.

El termino DES engloba una gran variedad de mezclas eutécticas, cada una con propiedades fisicoquímicas diferentes según sus componentes, sin embargo, se pueden mencionar algunas características comunes a la mayoría de los DES; son relativamente económicos, fáciles de preparar y se utilizan sin purificación previa, generalmente son mezclas viscosas, altamente polares y permiten la solubilidad de un gran número de compuestos orgánicos, presentan una baja presión de vapor, son estables en un amplio rango de temperatura, no son inflamables, poseen una alta conductividad iónica, no son tóxicos y algunos son biodegradables y reutilizables.⁵⁰ Estas características han permitido diversificar su uso y ahora se conocen varias aplicaciones, en electroquímica,⁵¹ catálisis, síntesis orgánica,⁵² síntesis de polímeros,⁵³ purificaciones y procesos de extracción.⁵⁴ Los procesos de extracción se facilitan debido a que los DES no son miscibles con algunos disolventes orgánicos menos polares. Siendo los DES un grupo relativamente nuevo de disolventes no convencionales, se conoce poco de su estructura y de las interacciones que pudieran surgir con las materias primas, esto último resulta de especial interés dado que algunos DES parecen actuar como catalizadores, a la fecha existen pocos estudios respecto a la estructura interna de los DES, y debido a la gran variedad de mezclas posibles, poco se puede generalizar al respecto. Sin duda el DES más estudiado es el conformado por ChCl:Urea (1:2) también llamado relina y se ha descrito como un red formada por fuertes interacciones de tipo puente de hidrógeno.

⁵⁰ Fernández, M. Á.; Boiteux, J.; Espino, M.; Gomez, F. J. V.; Silva, M. F. *Anal. Chim. Acta* **2018**, 1038, 1

⁵¹ Vukmirovic, M. B.; Adzic, R. R.; Akolkar, R. *J. Phys. Chem. B* **2020**, DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c02735

⁵² Shen, C.; Wang, X.; Zhu, Y.; Jiao, J.; Bao, S.; Kou, P.; Hongyi, P.; Li, Y.; Fu, Y. *Ind. Crop. Prod.* **2020**, 152, 112517

⁵³ Ndizeye, N.; Suriyanarayanan, S.; Nicholls, I. A. *Polym. Chem.* **2019**, 10, 5289

⁵⁴ Razboršek, M. I.; Ivanović, M.; Krajnc, P.; Kolar, M. *Molecules* **2020**, 25, 1619

3. Hipótesis

Las 2-amino-1,4-naftoquinonas son materias primas en la construcción de anillos benzofusionados como las benzocarbozolidonas en presencia de DES como disolvente.

4. Objetivos

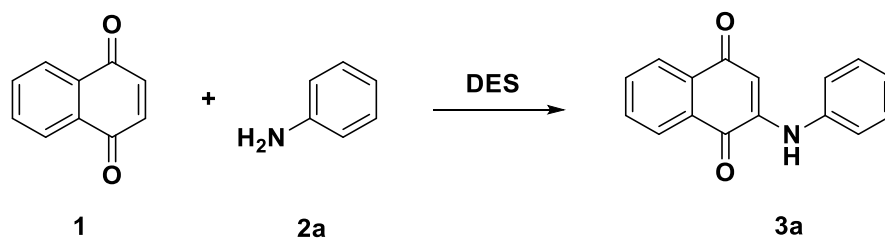
4.1 Objetivo general

Desarrollar un proceso de síntesis de derivados de benzocarbazoldiona a partir de la 2-amino-1,4-naftoquinona obtenida a partir de 1,4-naftoquinona y arilaminas sustituidas empleando como disolvente una mezcla eutéctica.

4.2 Objetivos particulares:

4.2.1 Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de aminación

Explorar diferentes mezclas eutécticas para utilizarlos como medios de reacción, en donde se llevará a cabo la reacción de aminación de la naftoquinona utilizando como modelo la anilina **2a** y la naftoquinona **1**.



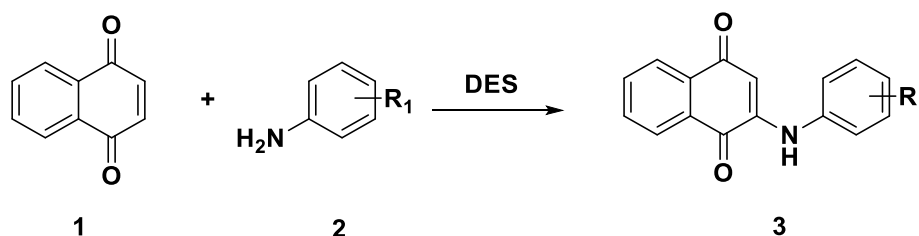
4.2.2 Optimización de las condiciones de reacción

Buscar condiciones de reacción óptimas para la obtención de 2-fenilamino-1,4-naftoquinona **3a** en el mejor DES de acuerdo al objetivo anterior, por lo que se

evaluará la temperatura, tiempo y rendimiento del producto de adición **3a** y proporción molar de las materias primas **1** y **2a**. Se comparará la eficacia del proceso en DES frente a los resultados de síntesis en disolventes orgánicos comunes ya descritos en la literatura.

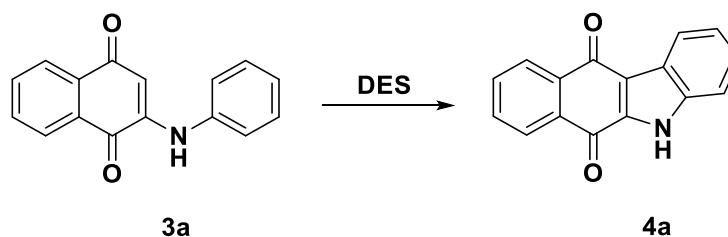
4.2.3 Síntesis de derivados de 2-amilamino-1,4-naftoquinona

Con las condiciones óptimas de reacción definidas en los dos objetivos anteriores, se llevará a cabo la síntesis de derivados de 2-amilamino-1,4-naftoquinona utilizando arilaminas sustituidas con diferentes grupos funcionales.



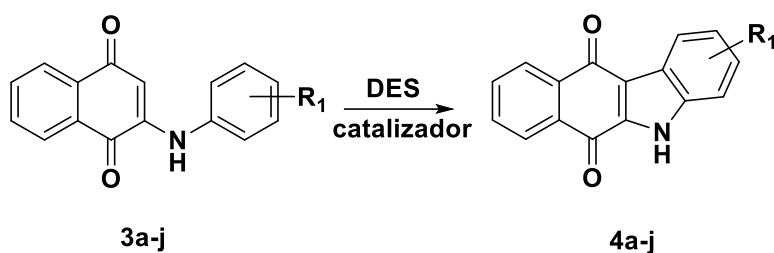
4.2.4 Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de ciclación

Se explorarán diferentes DES para utilizarlos como medios de reacción, en donde se llevará a cabo la reacción de ciclación intramolecular de 2-fenilamino-1,4-naftoquinona **3a** para la síntesis de 5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona **4a**



4.2.5 Optimización de las condiciones de reacción

Buscar condiciones de reacción óptimas para la obtención de 5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona en el DES elegido, por lo que se evaluará la temperatura, tiempo, catalizador, ligando y rendimiento del producto cíclico **4a-j** y comprar los resultados frente a los procedimientos descritos en la literatura.



5. Resultados y discusión

5.1 Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de aminación

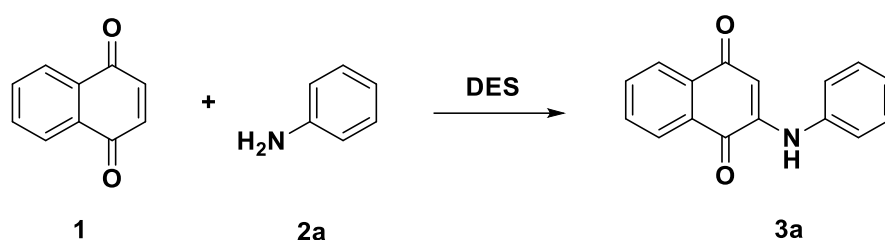
En este proyecto de tesis se inició por sintetizar diferentes disolventes eutécticos para ser usadas como medio de reacción. Se estudiaron 4 diferentes DES, cada una sintetizada a diferentes temperaturas como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Disolventes eutécticos sintetizados.

DES	HBA/HBD	Relación Molar	Temperatura T(°C)
1	ChCl/Urea	1:2	60
2	ChCl/ZnCl ₂	1:2	130
3	ChCl/Ácido Tartárico	1:2	130
4	ChCl/ <i>p</i> -TsOH	1:1	120

En todos los casos la mezcla resultante fue homogénea, transparente, incolora y además con una viscosidad alta, que corresponde a una de las principales propiedades de este tipo de mezclas que se describe en las publicaciones utilizadas como referencia para su preparación.

Una vez obtenidos los diferentes DES, se prosiguió con experimentar para ver cuál de ellos resultaba ser el disolvente ideal para la reacción modelo, se determinó usar 100 mg (1 equiv.) de 1,4-naftoquinona **1** y 59 mg (1 equiv.) de anilina **2a** para la reacción de aminación (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción de aminación de 1,4-naftoquinona en DES.

En el primer ensayo se usó ChCl/Urea como disolvente, la reacción se realizó mediante agitación magnética a temperatura ambiente, a los 20 minutos de reacción se observó un incremento drástico de la viscosidad por lo que fue imposible lograr la agitación, por CCF se observó la formación de 3 productos en pequeñas cantidades además se observó la presencia mayoritaria de las materias primas sin reaccionar, debido a que la mezcla de reacción no se llevaba una agitación magnética uniforme se decidió incrementar a temperatura a 50°C, debido a esto se logró mejorar la agitación, a los 30 minutos se tomó CCF se observó una disminución de las materias primas y el incremento en la formación de los 3 productos observados anteriormente, el mayoritario poseía una coloración roja intensa lográndose observar a simple vista en CCF. Se purificó a través de percolación en sílica gel obteniendo 17 mg (11%) del producto **3a** puro, fue caracterizado por RMN- ^1H (CDCl_3) y RMN- ^{13}C (CDCl_3).

El siguiente DES utilizado fue ChCl/ ZnCl_2 , esta mezcla presentaba una mayor viscosidad por lo que se usó una temperatura arriba de los 90°C para lograr una

agitación uniforme, se dispuso a realizar entonces a 90°C la reacción modelo, a los 15 minutos de adicionar las materias primas hubo un incremento de viscosidad del DES la cual dificultó la manipulación de la reacción, se observó por CCF la casi desaparición de la anilina y no se observó la presencia de naftoquinona formándose también 5 subproductos de los cuales el producto de adición fue encontrado en cantidades trazas, en este ensayo la mezcla $\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$ no nos dio los resultados esperados.

En el tercer ensayo se usó $\text{ChCl}/\text{Ácido tartárico}$ como disolvente, esta mezcla tuvo características similares al DES $\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$ en cuanto a su viscosidad, a los 70°C se realizó el ensayo de la reacción modelo, después de 15 minutos de reacción se tomó CCF y se observó la formación de 5 subproductos muy parecido al resultado obtenido en el ensayo realizado con $\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$ como disolvente, por lo que también el producto de adición de interés fue encontrado en cantidades trazas.

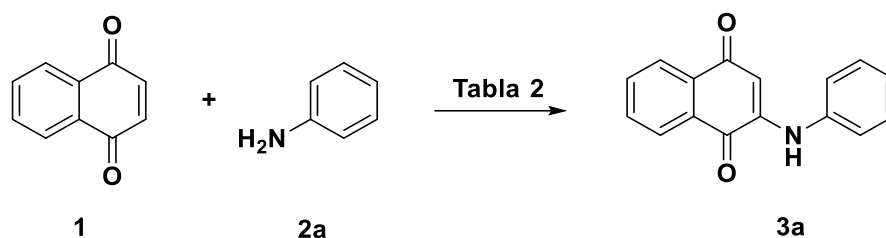
El cuarto DES utilizado fue $\text{ChCl}/p\text{-TsOH}$, en este caso la reacción modelo se realizó a temperatura ambiente con agitación magnética, al adicionar los reactivos se observó un incremento de la viscosidad de la misma manera cuando se usó el DES ChCl/Urea , por lo que también impidió la agitación magnética, a los 15 minutos se tomó CCF y se observaron 2 productos formados y materias primas sin reaccionar, se incrementó la temperatura a 50°C y se logró de esta manera una agitación uniforme y a los 30 minutos de reacción se observó por CCF la formación de un producto mayoritario y dos subproductos de los cuales el mayoritario fue el producto de adición, además de la casi desaparición de la anilina y la ausencia de naftoquinona, se purificó a través de percolación obteniendo 33 mg (21%) del producto **3a** puro en forma de polvo rojo-oscuro muy fino.

Basados en estos resultados, de los 4 sistemas de DES utilizados solo el DES $\text{ChCl}/p\text{-TsOH}$ demostró ser el mejor para la obtención del producto de adición con un rendimiento mayor a los demás DES, por lo que se eligió este sistema como el mejor disolvente para la reacción de aminación de la naftoquinona.

5.2 Optimización de las condiciones de reacción

Una vez determinado el mejor disolvente DES para la reacción de aminación de la 1,4-naftoquinona **1** se continuó evaluando algunas variables como temperatura, tiempo, presencia de agua y rendimiento obtenido del producto **3a**, los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Optimización de condiciones de reacción.



Entrada	Anilina 2a (Equiv.)	H ₂ O (mL)	Temperatura (°C)	3a (% rendimiento)
1	1	-	t.a.	Trazas
2	1	-	50	21
3	1	-	70	Trazas
4	1.5	-	50	37
5	2	-	50	60
6	2	0.1	50	45

En todos los ensayos donde se mantuvo constante el uso de 1 equiv. de naftoquinona **1** fueron monitoreados por CCF durante todo el proceso, en primer lugar, se evaluó la temperatura. En el experimento 1 se observó a 1 hora de reacción muy poca formación de producto **3a** además de observar la presencia de las materias primas **1** y **2a**, por lo que se prolongó el tiempo de reacción. Después de 24 horas no se observó la presencia materias primas, pero sí la formación de muchos subproductos y el producto **3a** en cantidades trazas en este caso los resultados no fueron favorables. En los experimentos 2 y 3 se decidió incrementar la temperatura, en estos dos ensayos se obtuvo un mejor resultado cuando la

reacción se hizo a 50°C que en la reacción realizada a 70°C donde se observó la formación de muchos subproductos y el producto **3a** en cantidades trazas por lo que se decidió continuar empleando 50°C en la reacción.

Lo siguiente fue variar la concentración de anilina en los experimentos 4 y 5 donde se observó resultados positivos. En los dos casos hubo un incremento del rendimiento, no obstante, cuando se usaron 2 equiv. de anilina el rendimiento fue mucho mayor, logrando alcanzar un 60% de rendimiento, por otra parte la viscosidad de la mezcla de reacción fue mucho mayor a la de los experimentos anteriores, llegando al punto de no lograr la agitación, por lo que en el experimento 6 se decidió adicionar 0.1 mL de H₂O a la mezcla observándose con esto una reducción de la viscosidad del DES pero a la par dándonos un resultado negativo ya que hubo una disminución considerable del rendimiento, por lo que se optó no adicionar agua al DES.

Por lo tanto en este apartado se obtuvo las condiciones de reacción óptimas usando DES ChCl/*p*-TsOH como disolvente a una temperatura de 50°C y agitación con 2 equiv. de anilina **2a** y 1 equiv. de naftoquinona **1** para la síntesis de 2-fenilamino-1,4-naftoquinona **3a**, el cual se analizó por RMN-¹H (CDCl₃) mostrado en la figura 7; donde se mostró una señal singulete con un δ = 6.43 ppm que integra para 1H que corresponde al hidrogeno α al carbonilo, una señal triplete con un δ = 7.22 ppm que integra para 1H aromático, una señal doblete con un δ = 7.28 ppm que integra para 2H aromáticos, una señal triplete con un δ = 7.43 ppm que integra para 2H aromáticos, una señal singulete con un δ = 7.58 que integra para 1H que corresponde al N-H, una señal triplete con un δ = 7.67 ppm que integra para 1H aromático, una señal triple con un δ = 7.77 ppm que integra para 1H y una señal triplete con un δ = 8.12 ppm que integra para 2H aromáticos. El espectro de RMN-¹³C (CDCl₃) (Figura 8) mostró señales típicas de los carbonilos con un δ = 183.90 ppm y 182.03 ppm confirmando la presencia de dos carbonilos en la estructura y en la zona de aromáticos se observan 12 señales de los cuales dos pares de señales son equivalentes por lo que tendrán el mismo valor de desplazamiento químico.

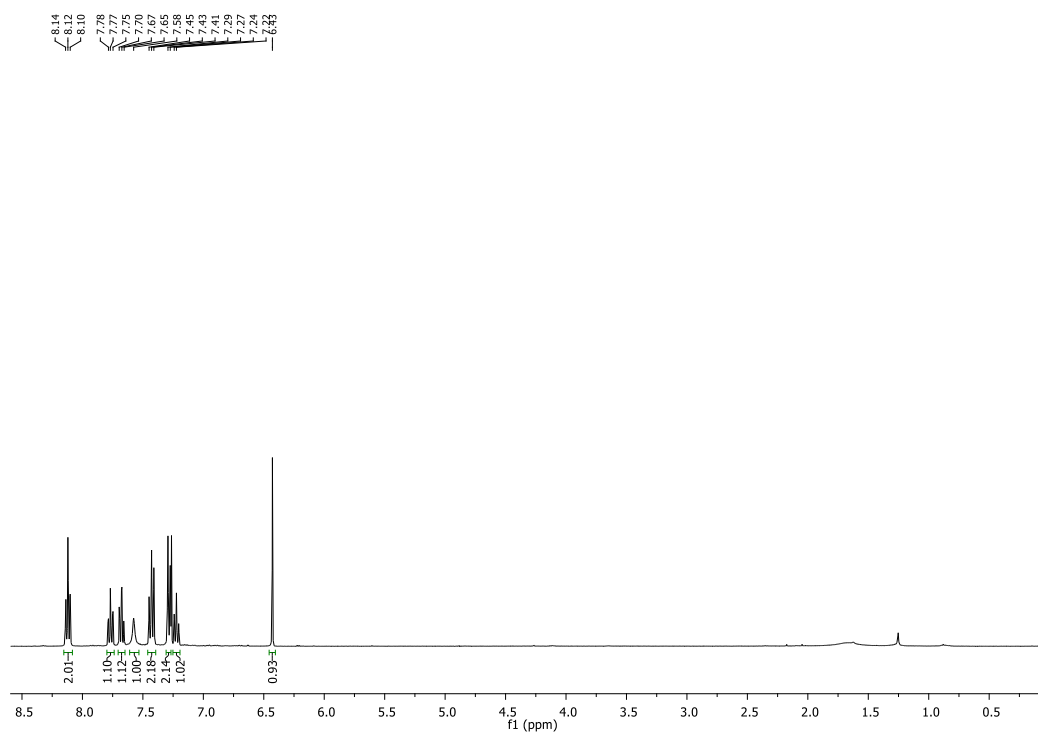


Figura 7. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) del compuesto **3a**.

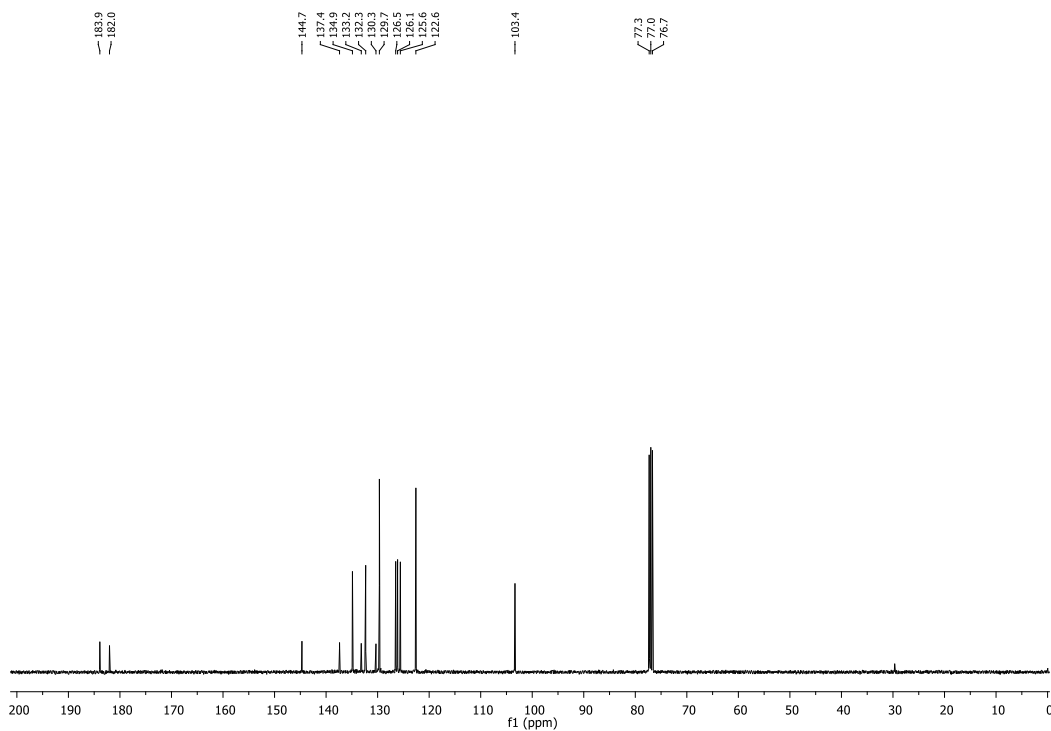
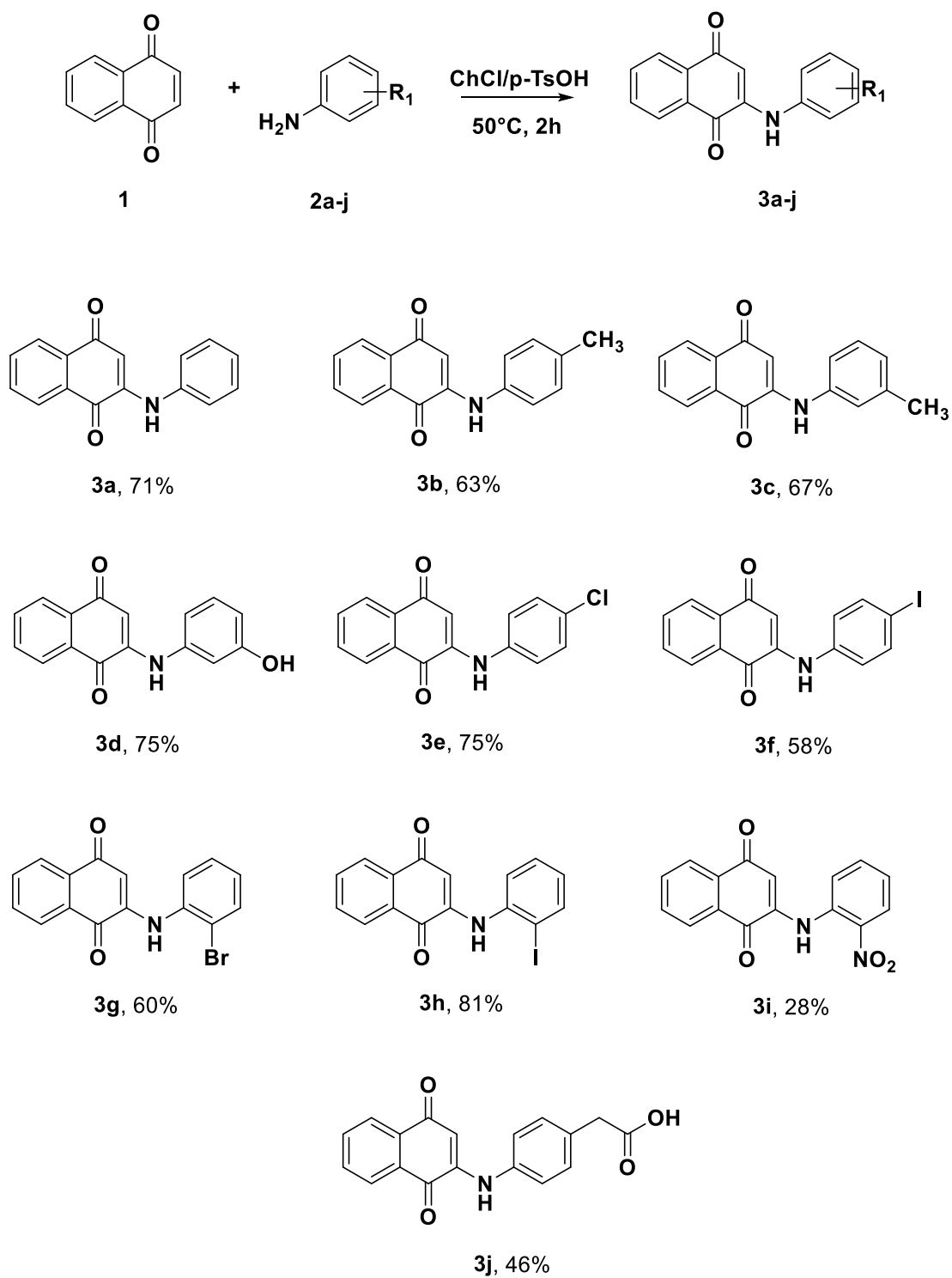


Figura 8. Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) del compuesto **3a**.

Continuamos el trabajo, realizando la obtención de 2-arilamino-1,4-naftoquinona sustituidas con grupos con diferentes grupos funcionales. Los resultados se muestran en el Esquema 19.

Para comparar los resultados obtenidos utilizando DES como medio de reacción, decidimos realizar estas mismas reacciones utilizando metanol como disolvente. En estos casos, los rendimientos fueron muy parecidos a los obtenidos por DES.

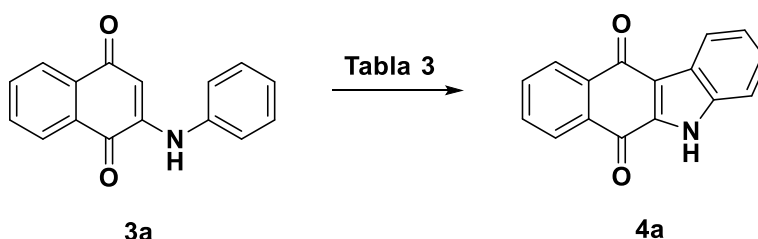


Esquema 19. Resultados de la reacción de aminación.

5.3 Elección del mejor disolvente eutéctico para la reacción de ciclación

Para la síntesis de benzocarbazoldionas **4** se inició con el estudio del DES más adecuado para la reacción de ciclación intramolecular a través de una activación C-H, la cual podría requerir de un catalizador de paladio para poderse llevar a cabo. Se realizó una serie de experimentos en los 4 tipos de DES sintetizados y descritos anteriormente en este proyecto y para estos ensayos se usó el producto **3a** como materia prima, los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Síntesis de **4a** en diferentes DES.



Entrada	DES	Pd(OAc) ₂ (equiv.)	Temperatura (°C)	4a (% rendimiento)
1	ChCl/Urea	-	130	n.d. ^a
2	ChCl/ZnCl ₂	-	130	n.d. ^a
3	ChCl/Ácido Tartárico	-	130	n.d. ^a
4	ChCl/ <i>p</i> -TsOH	-	130	n.d. ^a
5	ChCl/Urea	1	120	Trazas
6	ChCl/ZnCl ₂	1	120	22
7	ChCl/Ácido Tartárico	1	120	Trazas
8	ChCl/ <i>p</i> -TsOH	1	120	43

^a No detectado

Los resultados obtenidos en estos ensayos demostraron que la reacción de ciclación intramolecular no fue posible en ausencia de Pd(OAc)₂ (Entrada 1-4), por lo que se decidió experimentar con los 4 diferentes DES en presencia de 1 equiv.

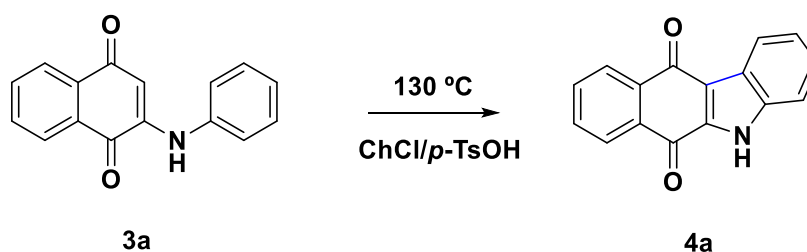
de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Primeramente se realizó a 80°C en agitación magnética, en todos los casos se observó un ligero incremento de viscosidad al adicionar el producto **3a** en los diferentes DES, a 1 hora de reacción se tomaron CCF y no hubo formación de producto, por lo que se incrementó la temperatura a 100°C dejándolo reaccionar por 1 hora más, nuevamente por CCF no se observó producto formado, finalmente la temperatura se incrementó nuevamente a 120°C y se les dejó reaccionar por 1 hora más, en CCF reveló la formación de un producto aunque también la presencia de materia prima sin reaccionar por lo que se continuo la reacción hasta cumplir las 3 horas. En este punto el experimento 8 fue el más prometedor y fue el elegido para reacciones posteriores debido a que al cumplir las 3 horas se observó por CCF la ausencia de la materia prima **3a** y la formación de un único producto, se hizo la adición de agua y acetato de etilo para la extracción pero el proceso se dificultó mucho debido a que se formaba una emulsión bastante adherente a las superficies del matraz, además en el proceso de filtración en celite evidenció que el producto formado fue bastante insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes usados en el laboratorio, debido a que el producto sólido se retenía en el filtro de celite, por lo que se usó diclorometano que fue el disolvente en el que mayormente fue soluble. Se obtuvo 43% de rendimiento del producto **4a** puro, sin embargo, el rendimiento obtenido después del aislamiento del producto no correspondía según lo observado en CCF ya que de esta manera no se observó la formación de subproductos, es decir, se observó la formación de un solo producto además de la ausencia total de la materia prima, esto nos llevó a plantear en realizar una optimización del proceso de extracción donde se cree que ocurre la pérdida de producto.

5.4 Optimización de las condiciones de reacción

Después de haber elegido el DES más adecuado $\text{ChCl}/p\text{TsOH}$ a 130°C , continuamos con la búsqueda de las condiciones para obtener el producto ciclado **4**. Los resultados obtenidos mostraron algunas desventajas en las condiciones de reacción utilizadas, por ejemplo, en el experimento 8 (Tabla 3), fue necesario utilizar

un gran exceso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, debido a que durante el curso de la reacción el $\text{Pd}(\text{II})$ se reduce a $\text{Pd}(0)$, por lo que se requiere del uso de un agente oxidante para regenerar el $\text{Pd}(\text{II})$ durante el ciclo catalítico. El uso de acetato de cobre (II) utilizado con este fin fué demostrado en reacciones de ciclodeshidrogenación estudiadas por Knölker,⁵⁵ y ha sido explorado más a fondo por otros grupos recientemente.⁵⁶ Con este precedente en mente, se emprendió la optimización de la activación C-H de en presencia de diferentes catalizadores de paladio (II) y cobre (II).

Tabla 4. Optimización de condiciones de reacción para la síntesis de producto **4a**.



Entrada	Catalizador (1 eq)	Cocatalizador	Ligando (1 eq)	4a (% rendimiento)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	-	43
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	JohnPhos	n.d. ^a
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	$\text{P}(\text{Cy})_3$	trazas
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	-	-	n.d. ^a
5	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	-	-	n.d. ^a
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	-	n.d. ^a
7	PdCl_2	-	-	n.d. ^a
8	PdCl_2	CuCl_2	-	n.d. ^a
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.5 eq)	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 eq)	-	51

⁵⁵ (a) Knölker, H.-J.; O'Sullivan, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1695 (b) Knölker, H.-J.; O'Sullivan, N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10893 (c) Knölker, H.-J.; Fröhner, W.; Reddy, K. R. *Synthesis* **2002**, 557

⁵⁶ (a) Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14560 (b) Li, B.-J.; Tian, S.-L.; Fang, Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1115 (c) Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7603

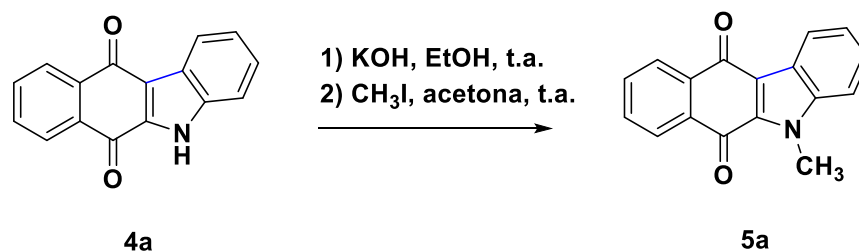
10	Pd(OAc) ₂ (0.2 eq)	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	-	64
11	Pd(OAc) ₂ (0.2 eq)	Cu(OAc) ₂ (2 eq)	-	87
12	Pd(OAc) ₂ (0.1 eq)	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	-	Trazas
13	Pd(OAc) ₂ (0.1 eq)	Cu(OAc) ₂ (2 eq)	-	40

^a No detectado

Los resultados de estos ensayos, muestran que cuando se utilizó Pd(OAc)₂ y Cu(OAc)₂ como cocatalizador en los experimentos 9 a 13 se observaron buenos rendimientos en la obtención del producto ciclado **4**. El proceso de extracción se optimizó, adicionando 0.5 mL de H₂O a la mezcla de reacción y 2 mL de AcOEt, la mezcla se agitó por 10 minutos a 60°C y finalmente se separó la fase orgánica, este proceso se repitió tres veces, una vez evaporado el AcOEt se llevó a cabo una percolación para obtener el producto **4a** puro, el cual se obtuvo con un rendimiento del 87% (86 mg, 0.35 mmol) en el caso del experimento 11.

5.5 Alquilación de 5H-benzo[b]carbazol-6,11-dionas.

Una vez obtenido el producto **4a** no fue posible caracterizarlo por RMN-¹H y RMN-¹³C a la perfección ya que fue sumamente insoluble en disolventes orgánicos comunes usados para este fin y el espectro de resonancia mostró señales muy débiles, dificultando la visualización de los protones y carbonos presentes en la molécula, por lo que para poder caracterizarlo se realizó una reacción de N-metilación usando condiciones clásicas de metilación descritas en la literatura.



Esquema 20. Reacción de alquilación.

De esta manera, a partir de 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona **4a** (86 mg, 0.35 mmol) usando condiciones clásicas de alquilación se observó en la reacción por CCF la desaparición completa de la materia prima y la formación de un único producto. Se realizó una percolación para su purificación y se obtuvieron 83 mg (91%) del producto sólido amarillo naranja, soluble en cloroformo y diclorometano, el cual se analizó por RMN-¹H (CDCl₃) mostrado en la Figura 9, donde se observó una señal singlete con un δ = 4.21 ppm que integra para 3H y correspondiente al N-CH₃, una señal triplete con un δ = 7.36 ppm que integra para 1H aromático, una señal multiplete con un δ = 7.42 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos, una señal multiplete con un δ = 7.68 ppm que integra para 2H aromáticos, una señal doblete con un δ = 8.12 ppm que integra para 1H aromático, una señal doblete con un δ = 8.18 ppm que integra para 1H aromático y una señal doblete con un δ = 8.41 ppm que integra para 1H aromático. En el espectro de RMN-¹³C (CDCl₃) mostrado en la figura 10 se observaron señales típicas de los carbonilos en 180.98 ppm y 179.10 ppm confirmando la presencia de dos carbonilos en la estructura y 31.98 ppm correspondiente al carbono de N-CH₃ del producto **5a**.

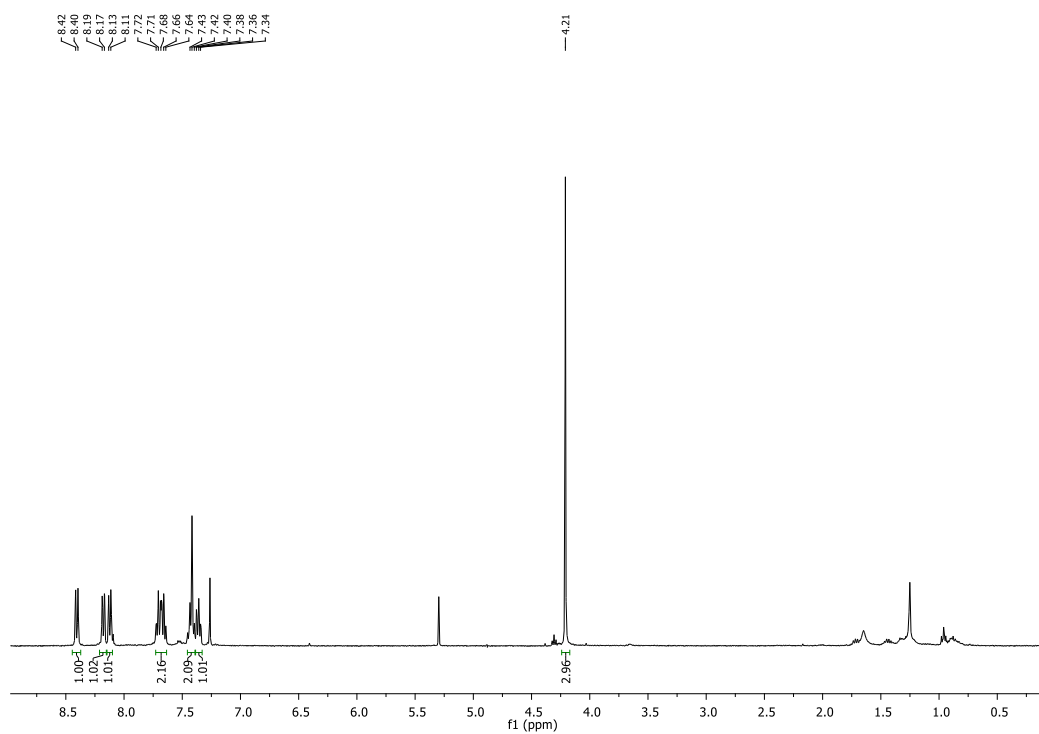


Figura 9. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) del compuesto **5a**.

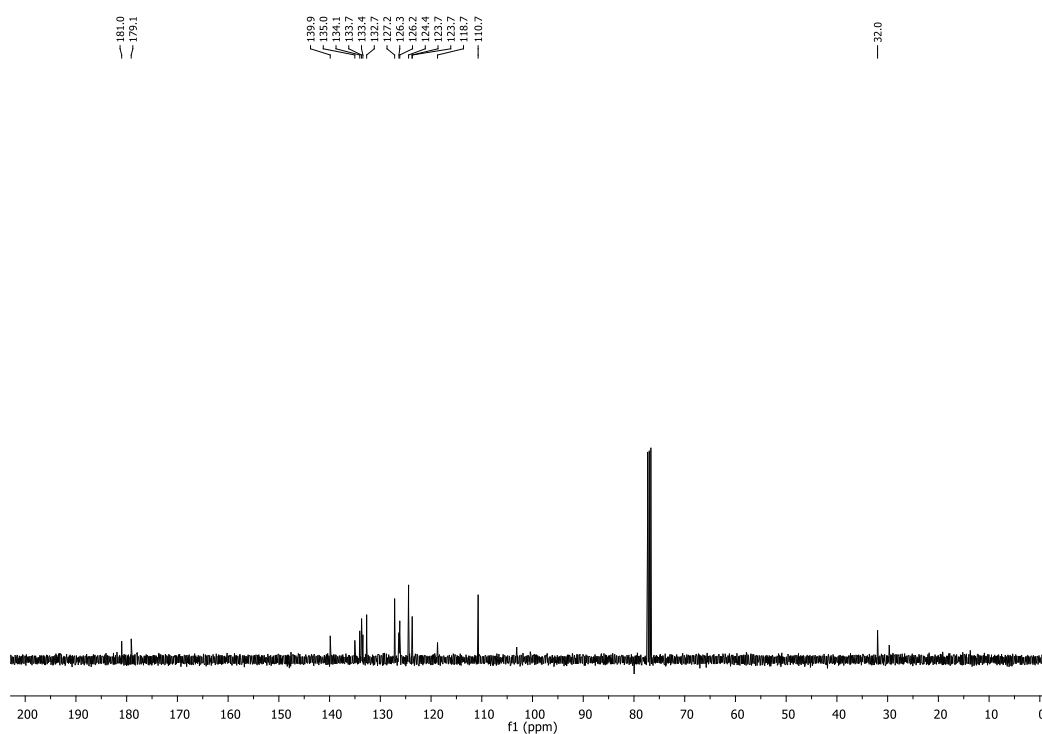
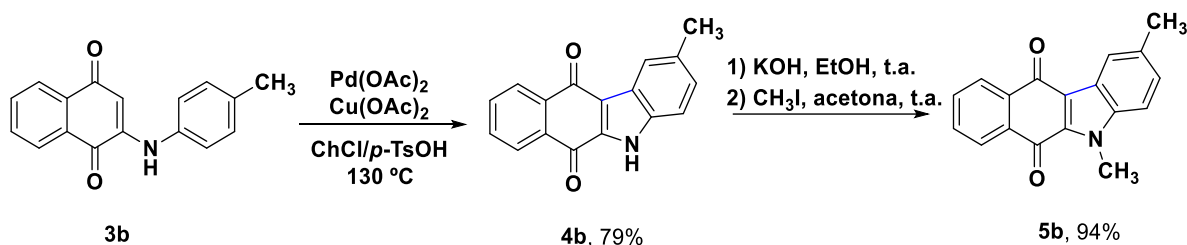


Figura 10. Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) del compuesto **5a**.

5.6 Reacción de ciclación oxidativa intramolecular en derivados de 2-arilamino-1,4-naftoquinona

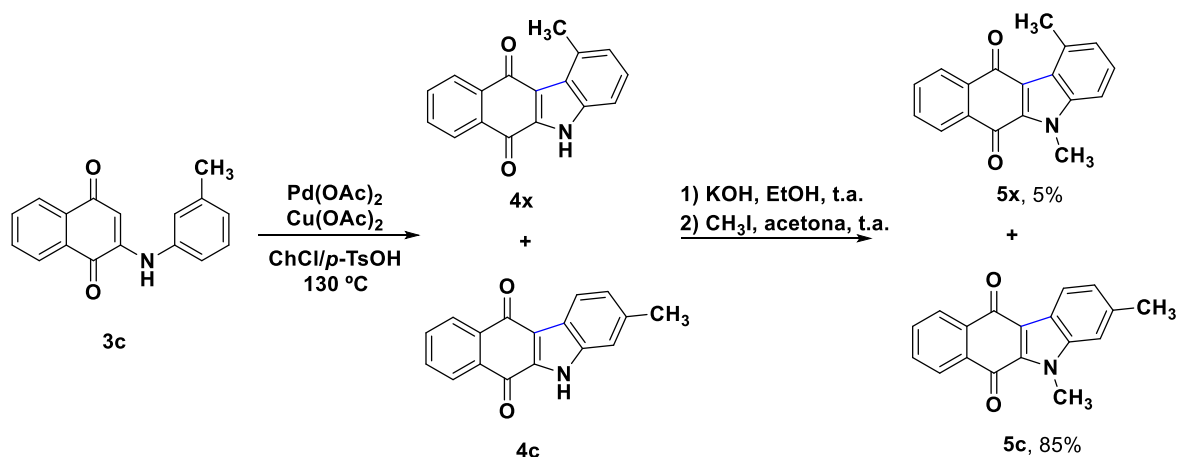
A continuación, se evaluó el efecto de los diferentes sustituyentes de los derivados de 2 arilamino-1,4-naftoquinona. Para el caso de 2-(4-metilfenil)amino-1,4-naftoquinona **3b** se usó las mismas condiciones de reacción ya optimizadas y a 1 hora se tomó CCF observando la formación de un producto fluorescente bajo radiación UV a 365nm y con una polaridad mayor a la materia prima, aunque también se observó la presencia de materia prima por lo que la reacción se continuó hasta cumplir 2 horas, tiempo en el que la materia prima se consumió por completo e incrementó la concentración del producto esperado. Se adicionaron 0.5 mL de agua y 2 mL de AcOEt a la mezcla de reacción y se mantuvo a 60°C y con agitación magnética durante 10 minutos, posteriormente, se separó la fase orgánica y el proceso se repitió 3 veces. Se evaporó el disolvente y al residuo resultante se realizó lavados con metanol a temperatura ambiente, obteniendo así 78 mg (79%) del producto **4b** como un sólido amarillo naranja. Debido a su insolubilidad no se logró caracterizar adecuadamente por RMN-¹H y RMN-¹³C por lo que se optó en realizar nuevamente una reacción de metilación con las mismas condiciones de reacción mostrados en el esquema 20, mediante el cual se obtuvo 77 mg (94%) de producto sólido amarillo que fue caracterizado por RMN-¹H (CDCl₃) y RMN-¹³C (CDCl₃) confirmando la estructura **5b**.



Para el caso de 2-(3-metilfenil)amino-1,4-naftoquinona **3c** se observó el mismo tiempo de reacción que en el caso anterior, pero además se observó por CCF la formación de dos productos al término de la reacción, dado que la materia de partida **3c** tiene dos posiciones reactivas para el acoplamiento se puede formar

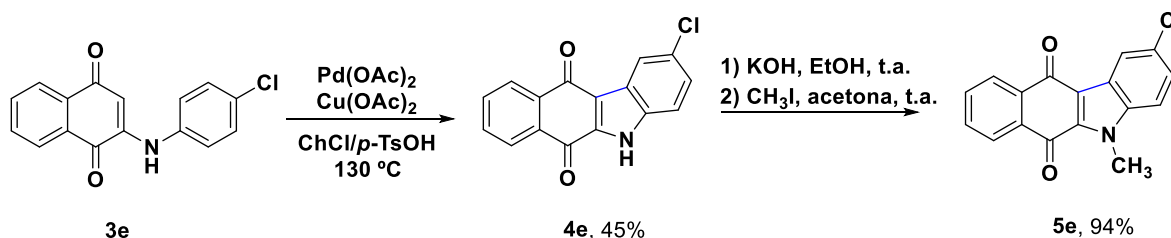
dos productos regioisoméricos. Una vez habiéndose consumido la materia prima, se adicionaron 0.5 mL de agua y 2 mL de acetato de etilo a la mezcla de reacción y se mantuvo a 60°C y agitación por 10 minutos. Se separó la fase orgánica y el proceso se repitió 3 veces. Después de su evaporación del AcOEt, el crudo de reacción se filtró sobre celite, obteniendo 66 mg (67 %) de un sólido amarillo el cual nuevamente resultó ser insoluble en los disolventes deuterados comunes, por lo que no fue posible la caracterización por RMN-¹H y RMN-¹³C, por lo que fue necesario realizar la reacción de N-metilación.

Una vez hecha el proceso de metilación con las condiciones que se muestran en el esquema 20 se obtuvo un sólido amarillo naranja soluble en diclorometano y cloroformo. En CCF el crudo de esta reacción muestra la presencia de 2 productos, los cuales se separaron a través de cromatografía en columna usando como eluyente mezclas de hexano:AcOEt. Se obtuvo 60 mg (85 %) del producto mayoritario y se caracterizó por RMN-¹H (CDCl₃) y RMN-¹³C (CDCl₃) y se confirmó que correspondía a la estructura **5c**, por otro lado la estructura **5x** no fue posible su caracterización por RMN-¹H y RMN-¹³C debido a que se dificultó obtener una cantidad necesaria para el equipo de resonancia magnética nuclear.



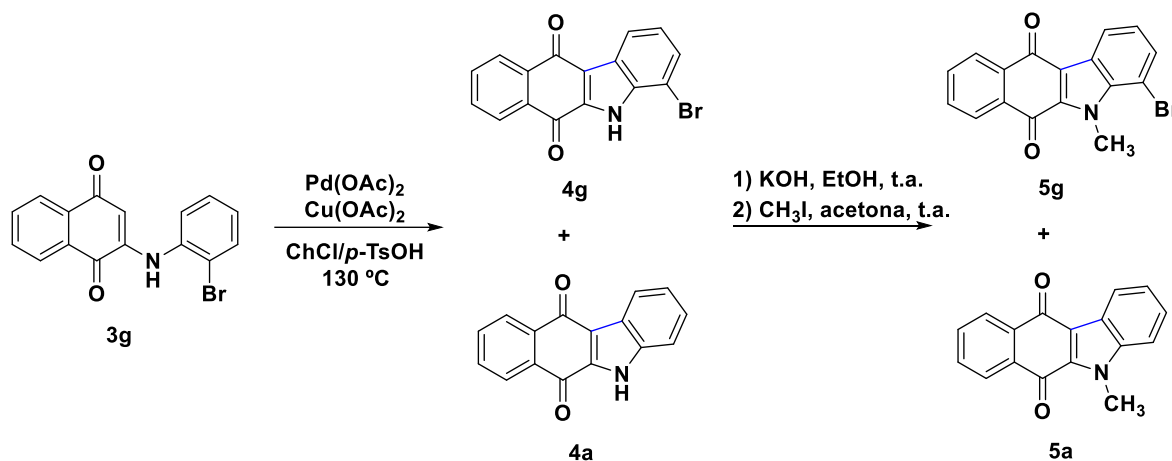
Para el compuesto **3e** se usó las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente, sin embargo requirió un tiempo de reacción más prolongado ya que a las 3 horas de reacción se observó por CCF la presencia de materia prima aun sin

reaccionar además de la presencia de un único producto de reacción. Después de 24 horas se observó por CCF la desaparición completa de la materia prima y la formación de un solo producto fluorescente bajo radiación UV a 365nm. Para la extracción del producto se adicionaron 0.5 mL de agua y 2 mL de AcOEt a la mezcla de reacción manteniéndola a 60°C y en agitación magnética por 10 minutos. Se separó la fase orgánica y este proceso se repitió 4 veces. El AcOEt se evaporó y al residuo se realizó lavados con metanol se obtuvo de esta forma 45 mg (45%) de un sólido amarillo el cual presentó una solubilidad mucho menor que los productos obtenidos anteriormente, lo que dificultó más su caracterización, por lo que se realizó la reacción de N-metilación con las condiciones ya descritas anteriormente (esquema 20). Después de su purificación por medio de una percolación se obtuvo 44 mg (94%) del producto metilado **5e**.

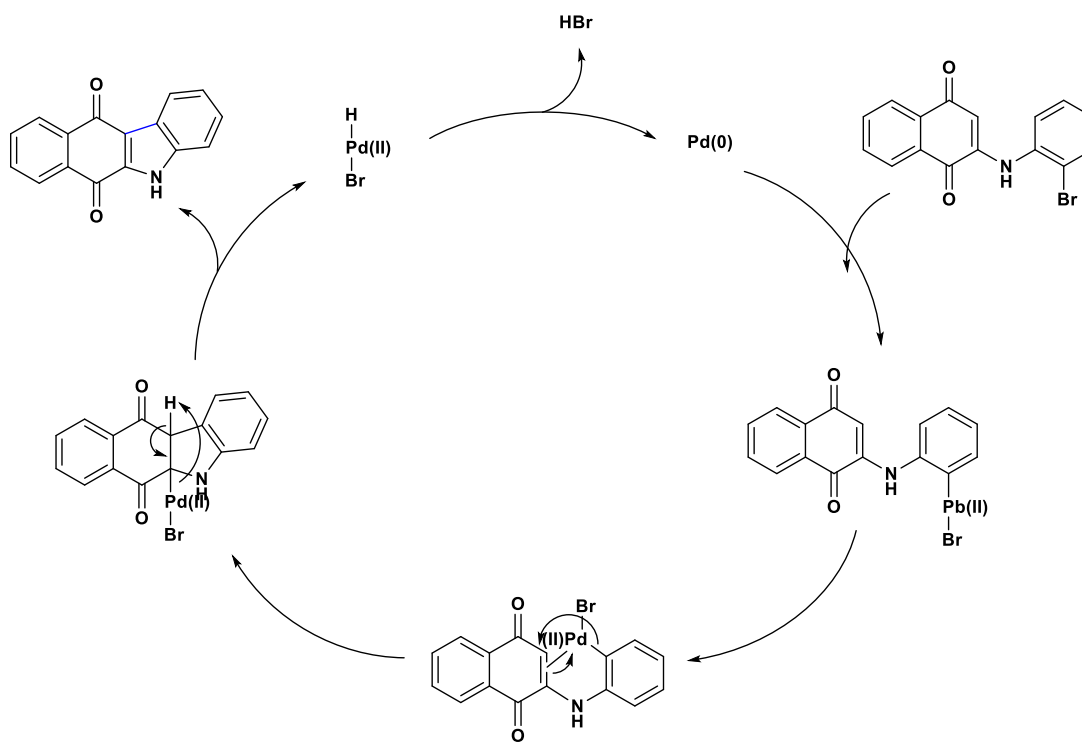


En el caso de la ciclación de 2-(2-bromofenil)amino-1,4-naftoquinona era posible la obtención de dos productos **4g** y **4a**. Bajo las condiciones de reacción utilizadas y transcurridas 3 horas, se observó por CCF la presencia de dos productos formados, también se observó materia prima sin reaccionar, por lo que se dejó reaccionar por 18 horas. Nuevamente, se adicionaron 0.5 mL de agua y 2 mL de AcOEt manteniendo una temperatura de 60°C y después 10 minutos, se evaporó el disolvente y el residuo resultante fue lavado con metanol, mediante el cual se obtuvo 34 mg (34%), la separación y purificación de estos productos por cromatografía en columna fue imposible debido a su baja solubilidad en los disolventes utilizados, por lo tanto, a esta mezcla de productos se realizó también una reacción de N-metilación con las mismas condiciones descritas anteriormente (esquema 20). Una vez hecha la reacción de N-metilación se observaron por CCF dos productos menos polares que los productos de partida. Se llevó a cabo la

purificación por cromatografía en columna usando como eluyente mezclas de hexano:AcOEt, mediante el cual se obtuvo 22 mg (63 %) del producto mayoritario y se caracterizó por RMN- ^1H (CDCl_3) y RMN- ^{13}C (CDCl_3).



La espectrometría del compuesto mayoritario tanto de ^1H y ^{13}C mostró señales características para el compuesto **5a** lo que sugiere que la reacción procede por medio de un mecanismo parecido a la reacción de Heck, por lo que se cree que la reacción se lleva a cabo mediante el mecanismo mostrado en el esquema 21: en primer lugar se inicia con una adición oxidativa en la que se inserta el paladio en el halogenuro, a continuación ocurre una coordinación del paladio al doble enlace de la 1,4-naftoquinona, posteriormente se da una carbopaladación donde el anillo aromático sobre el Pd migra hacia uno de los carbonos del doble enlace coordinado y el paladio pasa hacia el otro carbono del doble enlace, finalmente, la liberación del grupo orgánico ocurre por medio de la β -eliminación de hidruro el cual regenera el doble enlace.



Esquema 21. Mecanismo propuesto para la ciclación oxidativa del compuesto **3g**.

Cabe mencionar que, aunque el objetivo principal de este trabajo de tesis fue planeado en realizar la reacción de adición de aminas aromáticas sustituidas a la 1,4-naftoquinona y una vez obtenido estos productos de adición realizar con ellos la reacción de ciclación que diera lugar a diversas benzo[*b*]carbazoldionas, esto no pudo cumplirse en su totalidad debido a la contingencia sanitaria por la cual estamos pasando. Por lo que, debido a los resultados obtenidos en este trabajo, es posible llevar a cabo posteriormente la síntesis del resto de los sistemas heterocíclicos benzofusionados utilizando las metodologías sintéticas planeadas en este trabajo.

6. Conclusiones

Se cumplieron los objetivos planeados en este trabajo de tesis, ya que fue posible llevar a cabo la adición de aminas aromáticas a 1,4-naftoquinonas utilizando DES como medio de reacción. Además, se logró la utilización de las aminonaftoquinonas obtenidas como precursores en la síntesis de benzo[b]carbazoldionas, logrando desarrollar una nueva estrategia de síntesis utilizando DES como medio de reacción, por lo que lo hace un procedimiento totalmente nuevo como alternativa al uso de los disolventes volátiles comunes.

Pese a que en la reacción de aminación de la 1,4-naftoquinona en DES los rendimientos son muy parecidos a los realizados en disolventes volátiles comunes, este ofrece muchas ventajas desde el punto de vista ecológico y que resulta de suma importancia para una producción a gran escala.

Generalmente los DES son mezclas viscosas y altamente polares lo que permite la solubilidad de un gran número de compuestos orgánicos, pero con ello surgió un problema en el proceso, específicamente en la etapa de aislamiento de los compuestos sintetizados, dándonos complicaciones, al no poder extraer eficientemente los productos sintetizados, ya que estos disolventes no convencionales son relativamente nuevos, se conoce poco y hay poca información de las interacciones que pudieran surgir con los compuestos integrados al sistema.

A pesar de ello, la reacción de ciclación intramolecular oxidativa catalizada por paladio fue enormemente favorecida, se logró disminuir la cantidad de paladio y largos tiempos de reacción en muchos procesos reportados en la literatura. En nuestro caso, el utilizar DES como disolvente se observaron ventajas importantes en el proceso de ciclación como pueden ser que son estables en un amplio rango de temperatura, no son inflamables, lo que lo hace más seguro para este tipo de reacciones, son biodegradables y posiblemente reutilizables por lo que este procedimiento de síntesis aporta aún más al desarrollo de nuevas estrategias de síntesis con un enfoque más comprometido con el medio ambiente.

7. Parte experimental

7.1 Métodos generales

Las reacciones se llevaron a cabo según la temperatura indicada en cada caso. Para alcanzar las temperaturas en las reacciones realizadas se emplearon calentadores de baños de arena con agitación magnética modelo MS-H280-Pro con sensor de temperatura con precisión de $\pm 1^\circ\text{C}$.

Todos los reactivos empleados fueron adquiridos de la casa comercial Sigma-Aldrich de Merck y se utilizaron sin ser purificadas. Los disolventes orgánicos empleados fueron utilizados sin previa destilación. Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos se determinaron empleado el método de Fisher-Johns.

El progreso de las reacciones y la detección de productos obtenidos fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (CCF), se usaron placas de gel de sílice (sílica gel 60 F₂₅₄) con soporte de aluminio de 0.2 mm de espesor, se empleó como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo en diferentes proporciones, las placas fueron reveladas empleando vapores de yodo y radiación ultravioleta (UV) a 254 nm y 365 nm. La separación y purificación de los productos obtenidos se llevaron a cabo mediante cromatografía en columna usando gel de sílice E. Merck (230-400 mesh ASTM) y como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo en diferentes proporciones.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono se realizaron en un equipo Mercury 400 (400 MHz en ^1H y 101 MHz en ^{13}C). Se utilizaron CDCl_3 como disolvente a menos que se indique lo contrario también se tomaron como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica en las abreviaturas correspondientes (s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete, dd: doble doblete, etc). Los multipletes se definen con el valor δ de su punto medio

El porcentaje de rendimiento en cada una de las reacciones es el que se obtuvo después de purificar el crudo de reacción a menos de que se indique otra cosa.

7.2 Procedimientos generales de síntesis

7.2.1 Preparación de los DES

- Preparación del DES: Cloruro de colina / ácido *p*-toluensulfónico

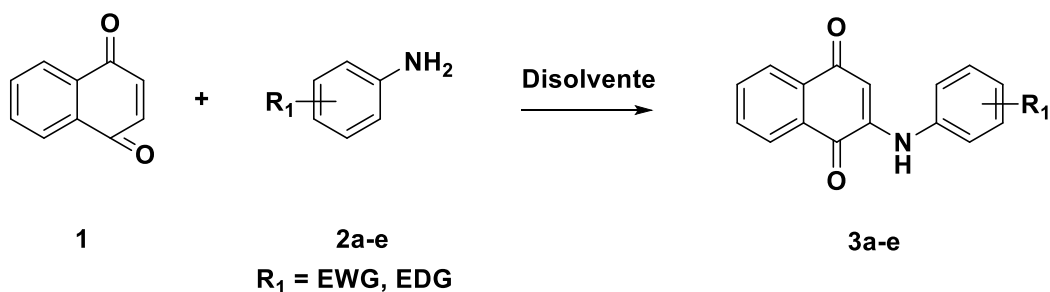
En un matraz de reacción se pesa 1 equivalente de cloruro de colina (250 mg, 1.79 mmol) y se adiciona 1 equivalente de ácido *p*-toluensulfónico (340 mg, 1.79 mmol), el matraz fue calentado a 120°C en agitación magnética durante 10 minutos. Se obtiene una mezcla líquida homogénea e incolora.

Se empleó la misma metodología para la preparación de los 4 DES, variando únicamente los donadores de enlace de hidrógeno (HBD). En la tabla se describe las proporciones y las temperaturas usadas en cada caso. Se preparó aproximadamente 1 mL de la mezcla por reacción.

Tabla 1. Disolventes eutécticos sintetizados.

DES	HBA/HBD	Relación Molar	Preparación T(°C)
1	ChCl/Urea	1:2	60
2	ChCl/ZnCl ₂	1:2	130
3	ChCl/Ácido Tartárico	1:2	130
4	ChCl/ <i>p</i> -TsOH	1:1	120

7.2.2 Reacción de aminación de la naftoquinona



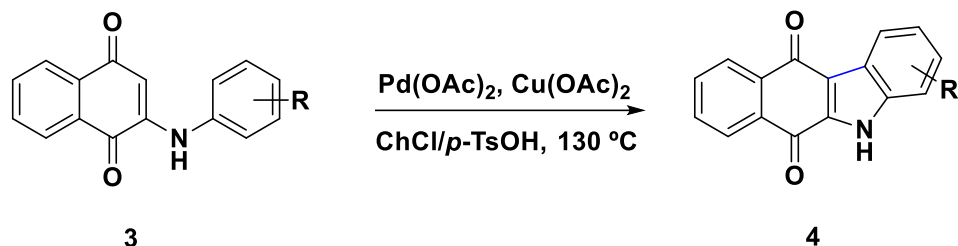
a) Reacción de aminación en DES.

Una vez preparada el DES ChCl/*p*-TsOH con las descripciones mencionadas anteriormente, a una temperatura de 50°C en agitación magnética se adicionó 1 equivalente de 1,4-naftoquinona (100 mg, 0.63 mmol) y 1 equivalente de anilina (59 mg, 0.63 mmol), la reacción se llevó a cabo mediante agitación magnética durante 2 horas. A temperatura ambiente se adicionó agua y acetato de etilo, la fase orgánica fue extraída, secada con Na₂SO₄, filtrada y cristalizada por evaporación lenta, finalmente se realizó lavados con metanol para obtener un producto sólido rojo puro.

b) Reacción de aminación en metanol.

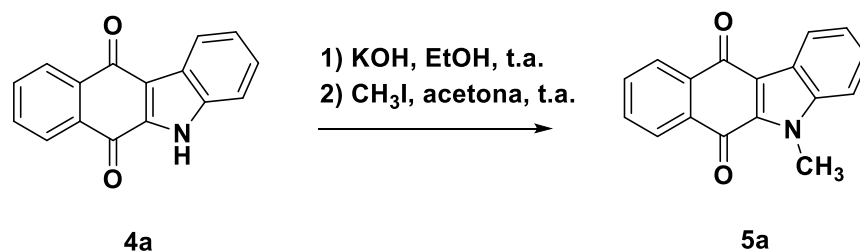
En un matraz de reacción de 5 mL se disolvió 1 equivalente de 1,4-naftoquinona (100 mg, 0.63 mmol) en metanol y fue calentada a 60°C, se adicionó 1 equivalente de anilina (59 mg, 0.63 mmol), la reacción se llevó a cabo mediante agitación magnética durante 4 horas. El metanol fue evaporado en su totalidad y el producto fue cristalizado con acetato de etilo y lavados con metanol para obtener un compuesto sólido rojo puro.

7.2.3 Reacción de ciclación oxidativa intramolecular en DES.



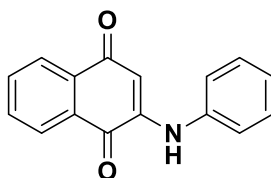
Una vez preparada el DES $\text{ChCl}/p\text{-TsOH}$ con las descripciones mencionadas anteriormente se adicionó 1 equivalente de 2-(fenil)amino-1,4-naftoquinona **3a** (100 mg, 0.4 mmol), 0.2 equivalentes de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18 mg, 0.08 mmol) y 2 equivalentes de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (160 mg, 0.8 mmol) la temperatura se mantuvo en 130°C en agitación magnética durante 3 horas. Finalmente se redujo la temperatura a 60°C se adicionó 3 gotas de agua y el producto fue extraída con AcOEt (3x3mL), fue evaporada y lavada con metanol para obtener el producto **2a** como un sólido amarillo-naranja.

7.2.4 Reacción de alquilación



Se disolvió 5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (86 mg, 0.35 mmol) en 2 mL de etanol, se adicionó 3 equiv. de KOH (68 mg, 1.21 mmol) y mediante agitación magnética a temperatura ambiente se mezcló hasta su disolución completa, el etanol fue evaporado y el residuo se disolvió con 2 mL de acetona, se adicionó posteriormente 2.5 equiv de yoduro de metilo (144 mg, 1.01 mmol), manteniendo la temperatura ambiente y con agitación magnética la reacción se realizó por 6 horas. El producto obtenido se purificó mediante una percolación sobre gel de sílice, se obtuvo un producto sólido amarillo-naranja.

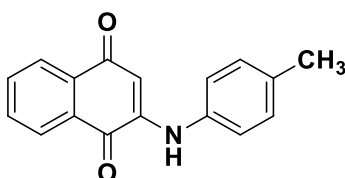
7.3 Datos espectroscópicos de productos sintetizados.



3a

2-(fenil)amino-1,4-naftoquinona

Rendimiento:	71%
Apariencia:	Sólido rojo
Punto de fusión:	190°C
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	8.12 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H)
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	183.9, 182.0, 144.6, 137.3, 134.8, 133.1, 132.3, 130.3, 129.6, 126.4, 126.1, 125.5, 122.5, 103.3

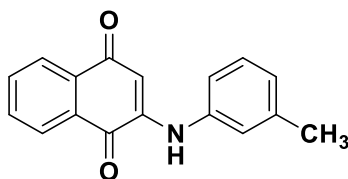


3b

2-(4-metilfenil)amino-1,4-naftoquinona

Rendimiento:	63%
Apariencia:	Sólido rojo
Punto de fusión:	198°C
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	8.11 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 2H), 7.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54

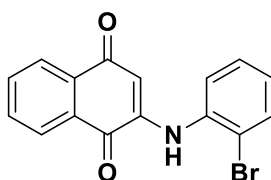
	(s, 1H), 7.20 (dd, $J = 23.0, 8.2$ Hz, 4H), 6.36 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	183.7, 182.0, 144.9, 135.5, 134.8, 134.6, 133.2, 132.2, 130.3, 130.1, 126.4, 126.0, 122.6, 102.9, 20.9



3c

2-(3-metilfenil)amino-1,4-naftoquinona

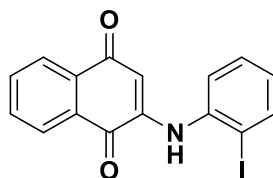
Rendimiento:	67%
Apariencia:	Cristales muy finos rojos
Punto de fusión:	190°C
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	183.9, 182.0, 144.6, 139.7, 137.2, 134.8, 133.1, 132.2, 130.3, 129.4, 126.4, 126.3, 126.0, 123.0, 119.5, 103.2, 21.4



3g

2-(2-Bromo)amino-1,4-naftoquinona

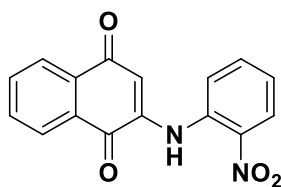
Rendimiento:	60%
Apariencia:	Sólido naranja-rojizo
Punto de fusión:	238°C
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)	8.12 (dd, <i>J</i> = 15.4, 7.3 Hz, 2H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 12.1, 7.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H)
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm)	184.0, 181.6, 144.0, 135.7, 134.9, 133.6, 132.9, 132.5, 130.3, 128.4, 126.5, 126.5, 126.1, 123.3, 117.9, 104.1



3h

2-(2-Iodo)amino-1,4-naftoquinona

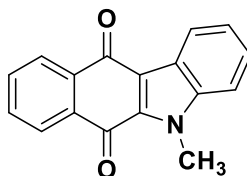
Rendimiento:	81%
Apariencia:	Sólido naranja
Punto de fusión:	156°C
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)	8.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.26 (s, 1H)
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm)	183.9, 181.5, 144.4, 140.0, 138.5, 134.9, 133.0, 132.5, 130.3, 129.3, 127.3, 126.5, 126.1, 123.7, 103.8, 94.5



3i

2-(2-nitro)amino-1,4-naftoquinona

Rendimiento:	28%
Apariencia:	Sólido naranja-rojizo
Punto de fusión:	202°C
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	10.05 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 3H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H)
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	184.3, 181.1, 143.1, 135.1, 134.9, 134.5, 133.0, 132.5, 130.3, 126.9, 126.2, 123.7, 122.0, 107.3

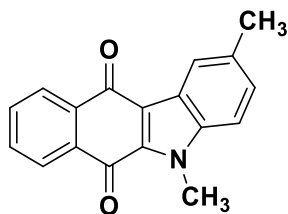


4a

5-metil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona

Rendimiento:	79%
Apariencia:	Sólido amarillo-naranja
Punto de fusión:	205°C
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	8.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H)

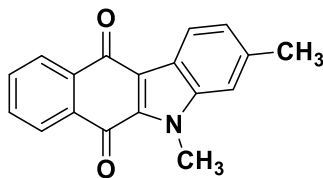
¹³ C NMR (101 MHZ, CDCl ₃) δ (ppm)	180.9, 179.1, 139.8, 135.0, 134.0, 133.6, 133.4, 132.6, 127.1, 126.3, 126.1, 124.4, 123.7, 123.7, 118.7, 110.7, 31.9
---	--



4b

2,5-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona

Rendimiento:	74%
Apariencia:	Sólido amarillo-naranja
Punto de fusión:	249°C
¹ H NMR (400 MHZ, CDCl ₃) δ (ppm)	8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
¹³ C NMR (101 MHZ, CDCl ₃) δ (ppm)	181.1, 179.1, 138.5, 134.5, 134.1, 133.6, 133.5, 132.6, 129.2, 126.3, 126.2, 124.1, 123.0, 123.0, 118.2, 110.4, 32.0, 21.5

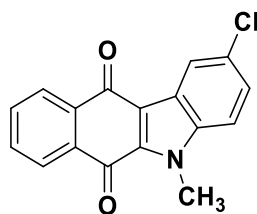


4c

3,5-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona

Rendimiento:	60%
Apariencia:	Sólido amarillo-naranja

Punto de fusión:	225°C
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	180.9, 178.7, 140.3, 137.7, 134.6, 133.9, 133.5, 132.5, 126.5, 126.2, 126.0, 123.1, 123.1, 121.5, 118.7, 110.3, 31.8, 22.1

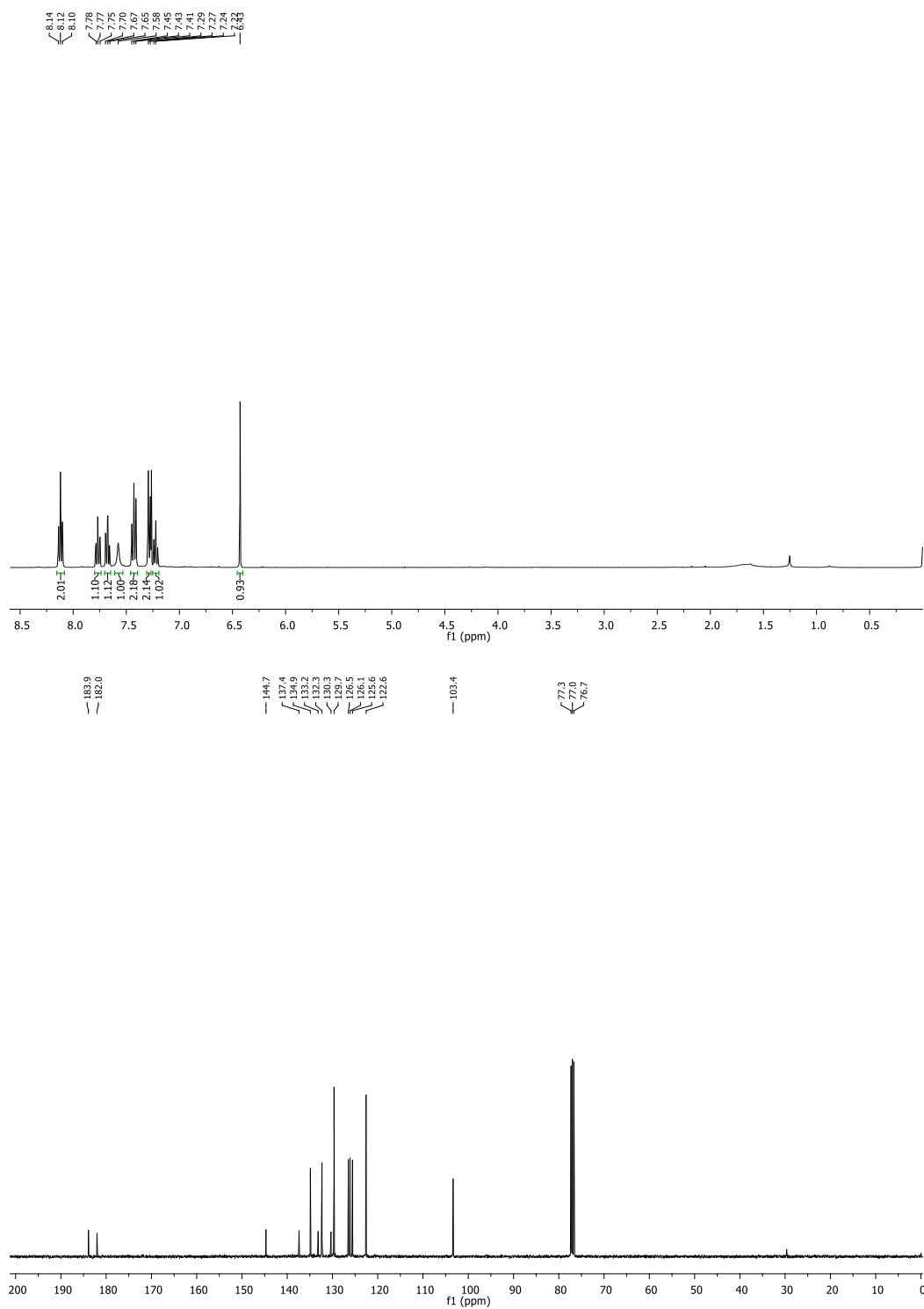


4e

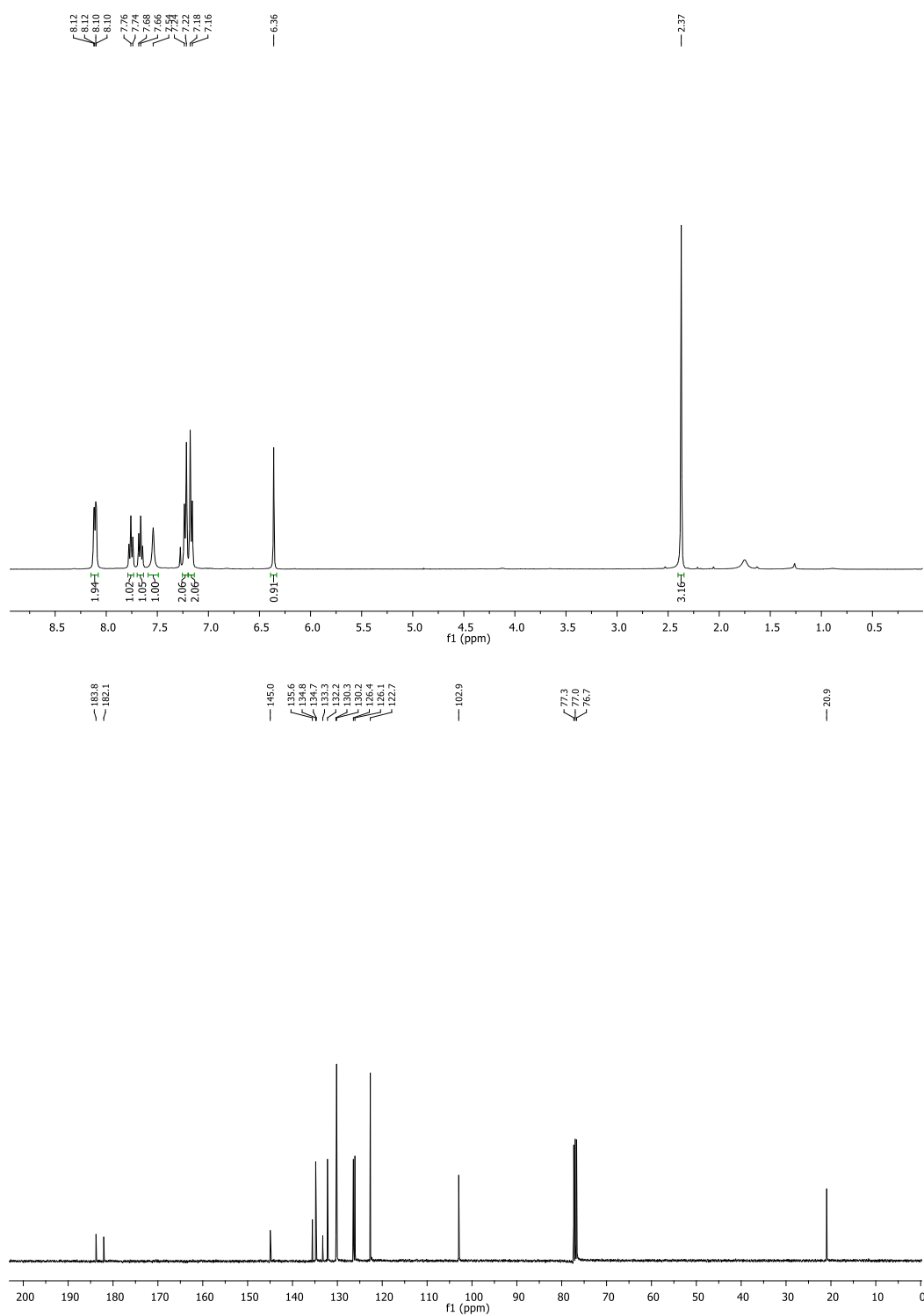
2-cloro-5-metil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona

Rendimiento:	42%
Apariencia:	Sólido amarillo
Punto de fusión:	258°C
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 – 7.64 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H)
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	181.6, 179.0, 134.5, 133.9, 133.5, 132.9, 130.4, 129.6, 127.8, 127.7, 126.5, 126.4, 126.3, 124.5, 123.0, 111.9, 32.2

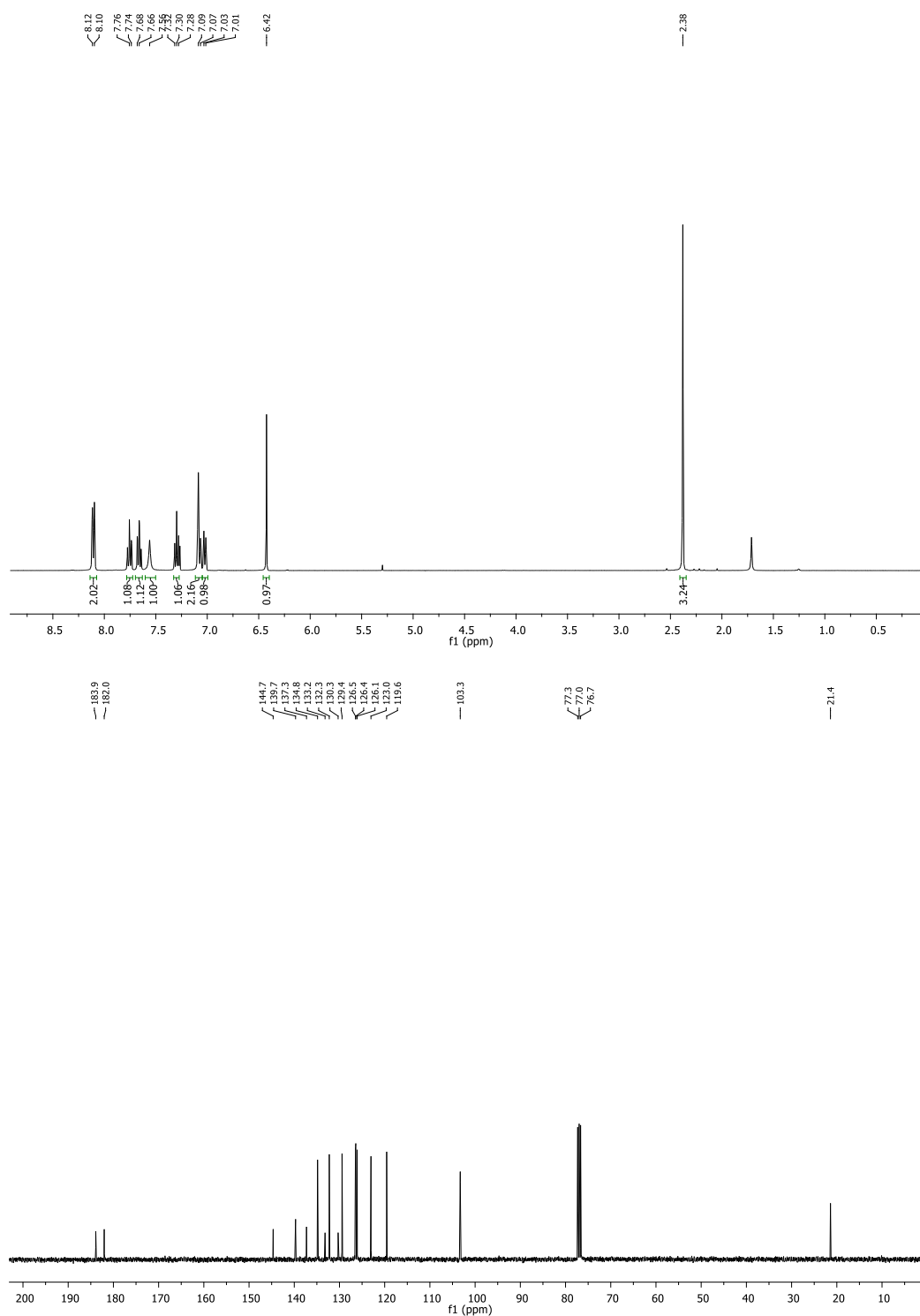
8. Anexos



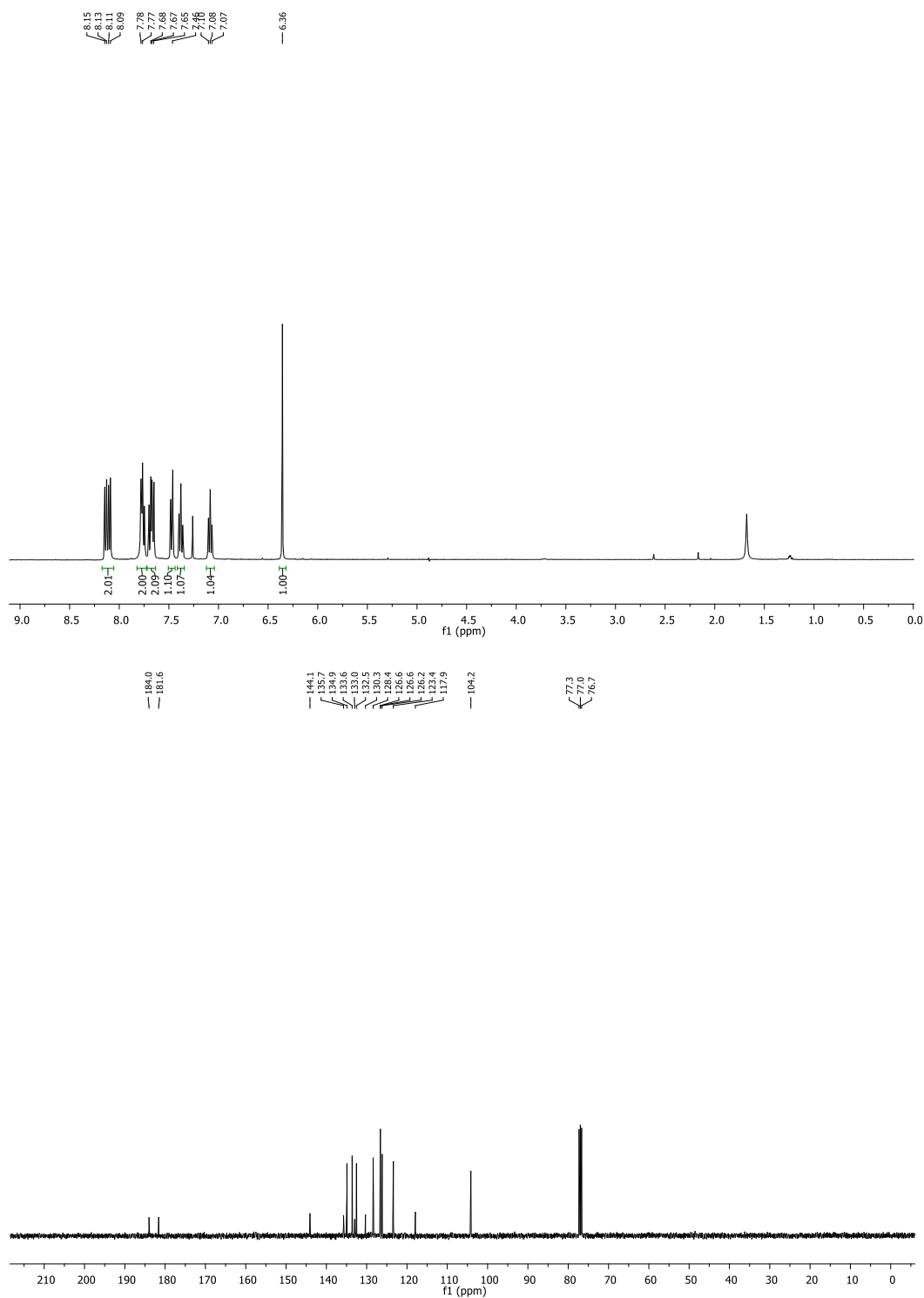
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) de
2-(fenil)amino-1,4-naftoquinona



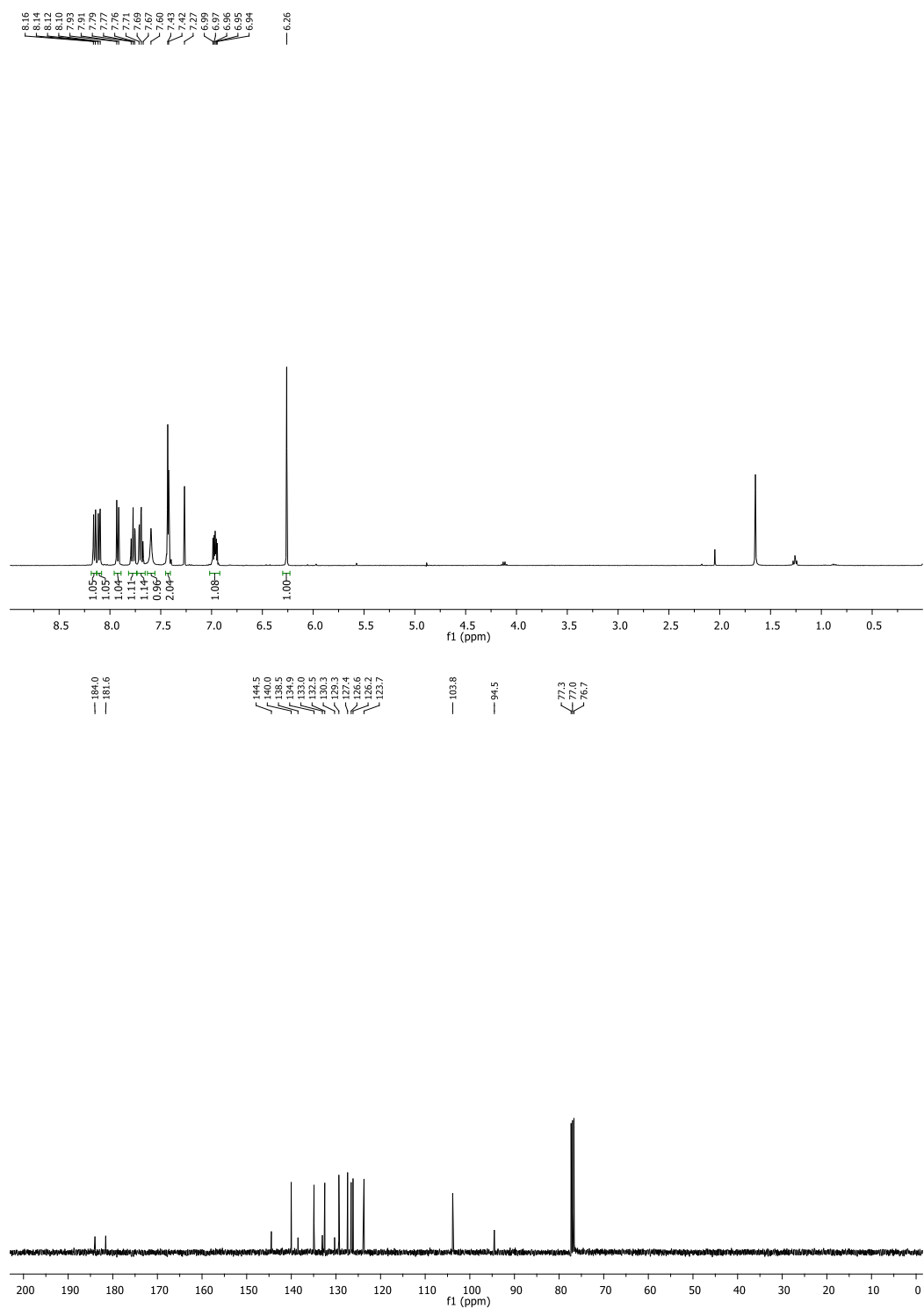
Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) de
2-(4-metilfenil)amino-1,4-naftoquinona



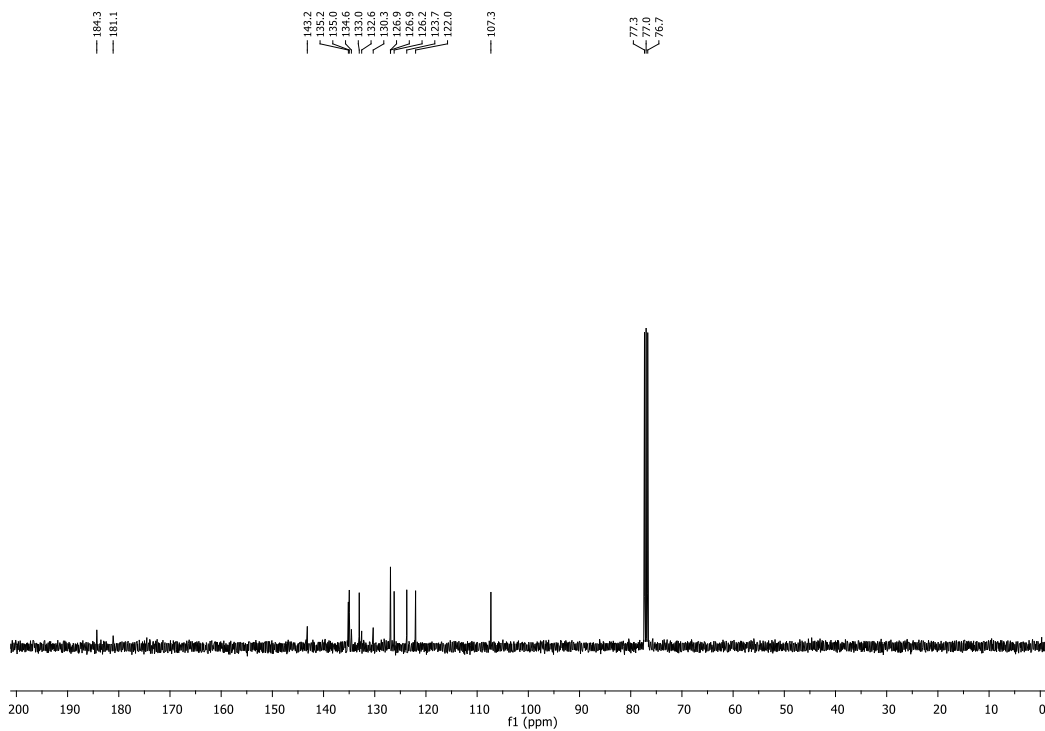
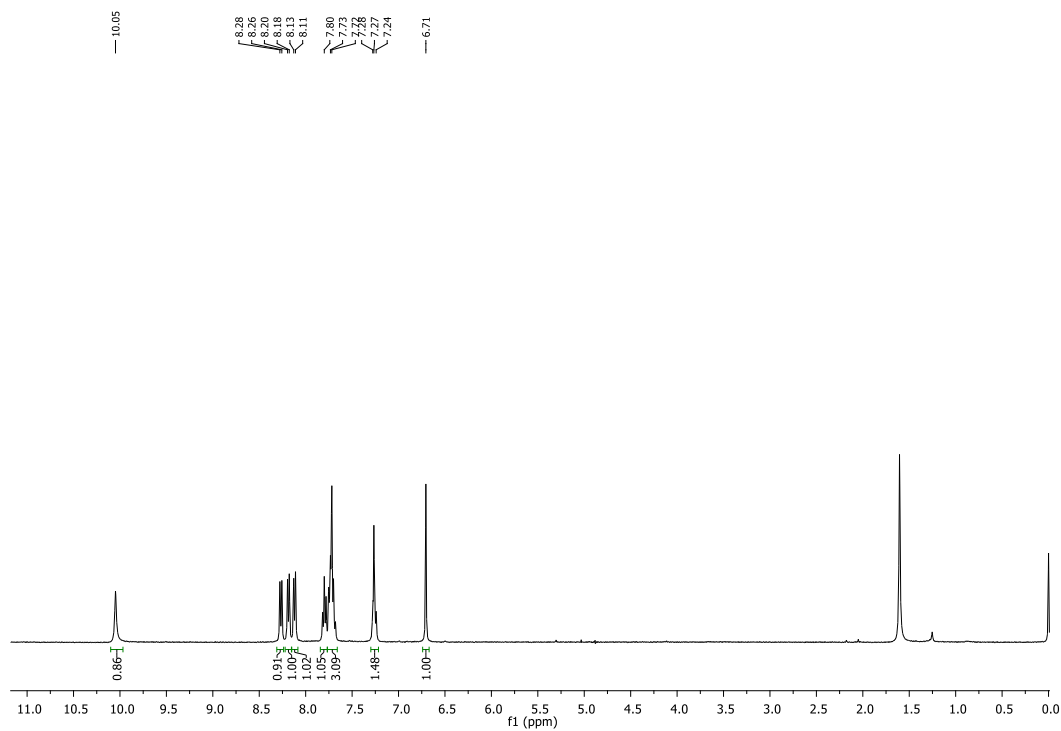
Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) y ¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) de
2-(3-metilfenil)amino-1,4-naftoquinona



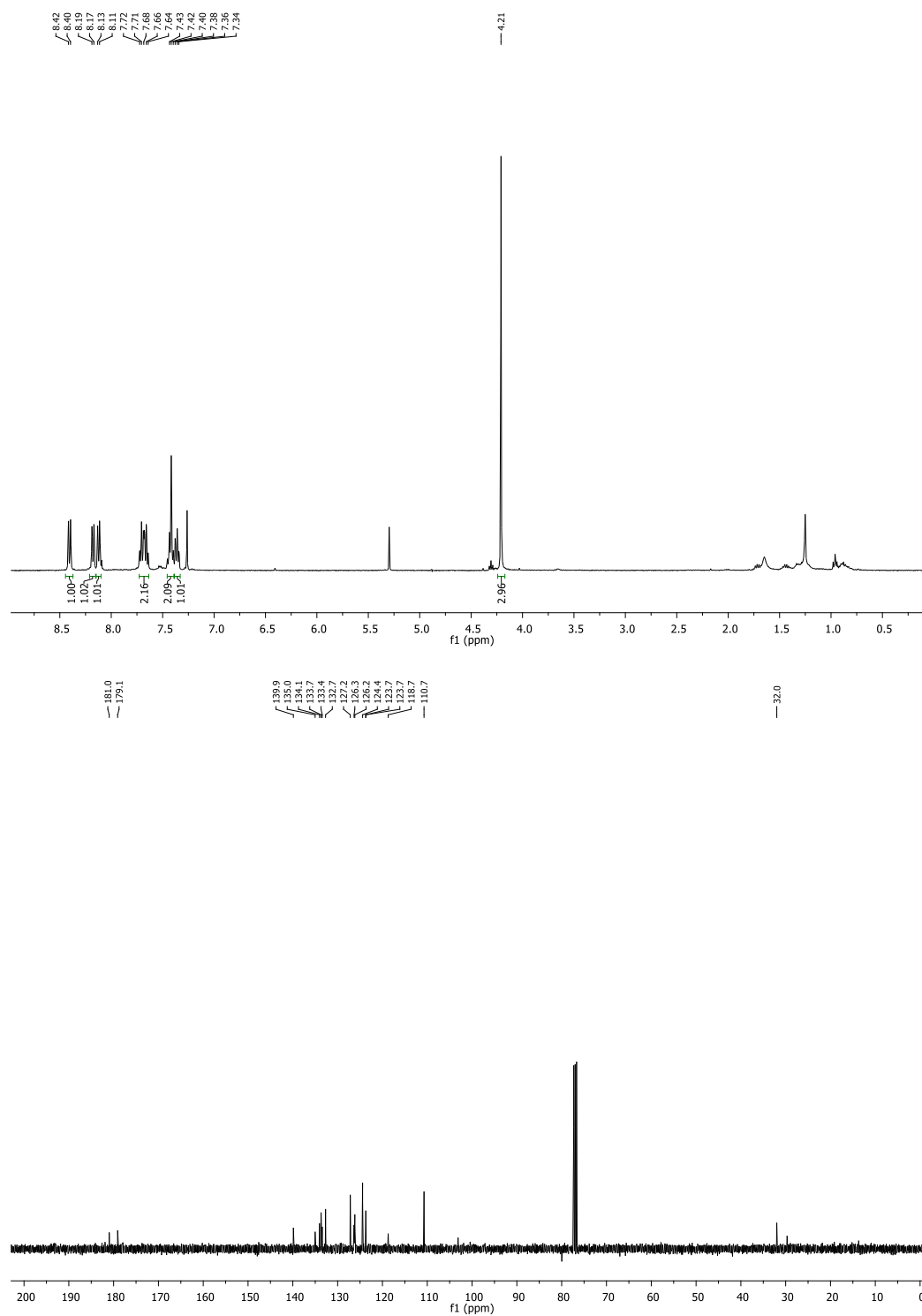
Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) y ¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) de
2-(2-Bromo)amino-1,4-naftoquinona



Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) de
2-(2-yodo)amino-1,4-naftoquinona

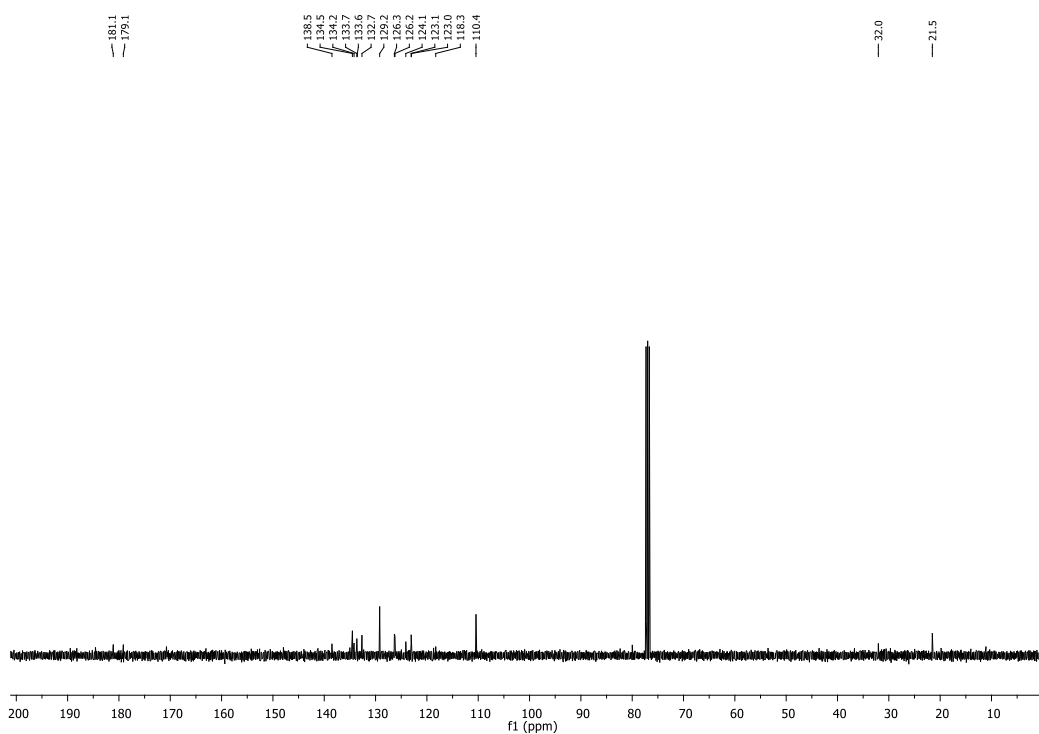
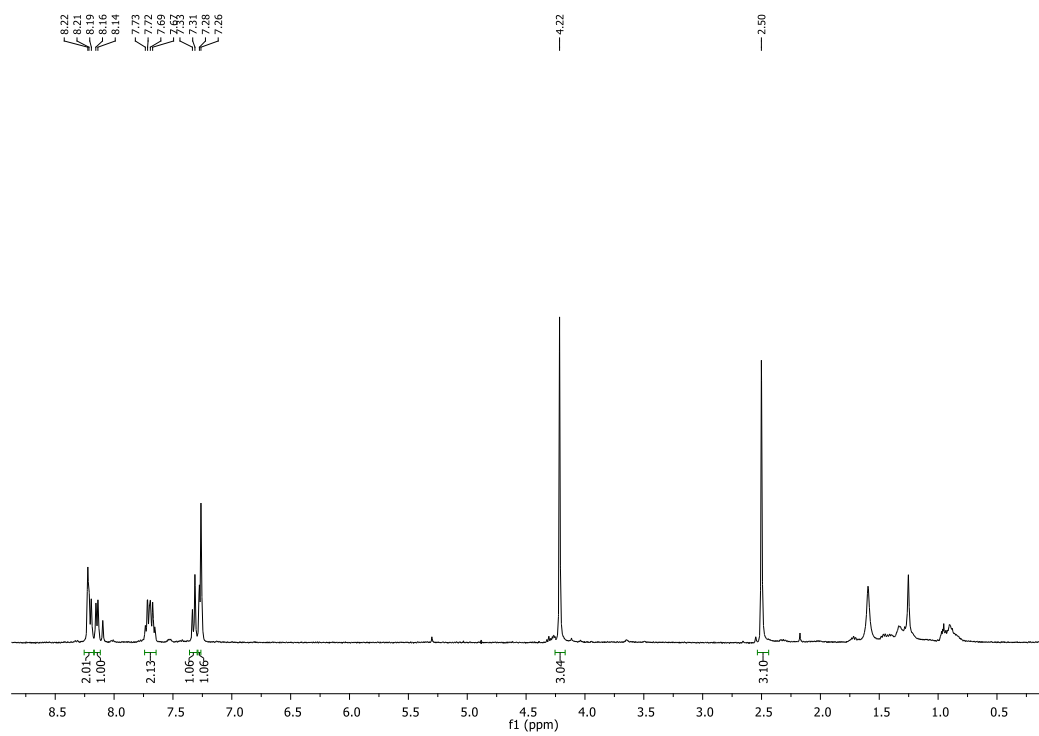


Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 101 MHz) de 2-(2-nitro)amino-1,4-naftoquinona

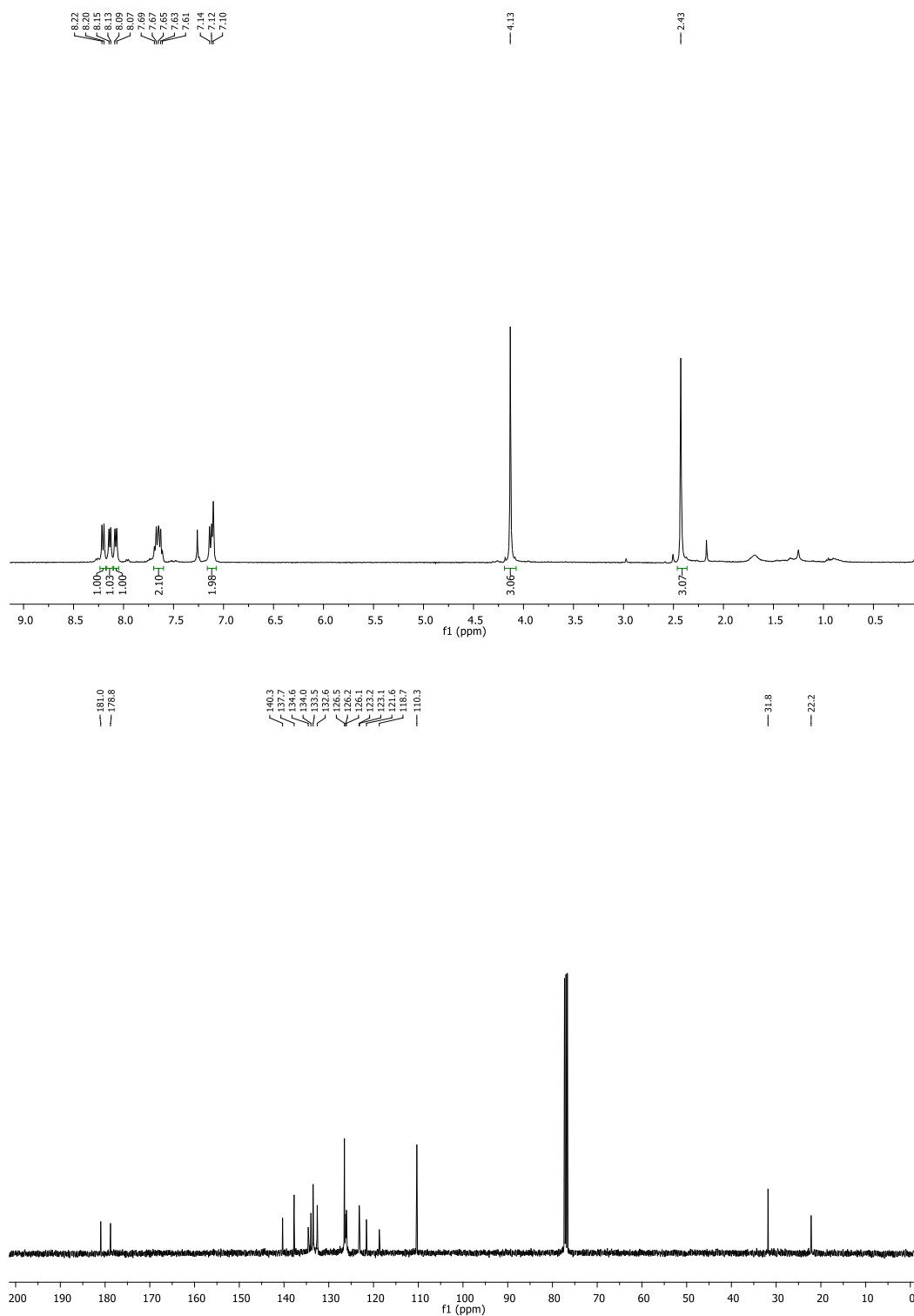


Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) y ¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) de

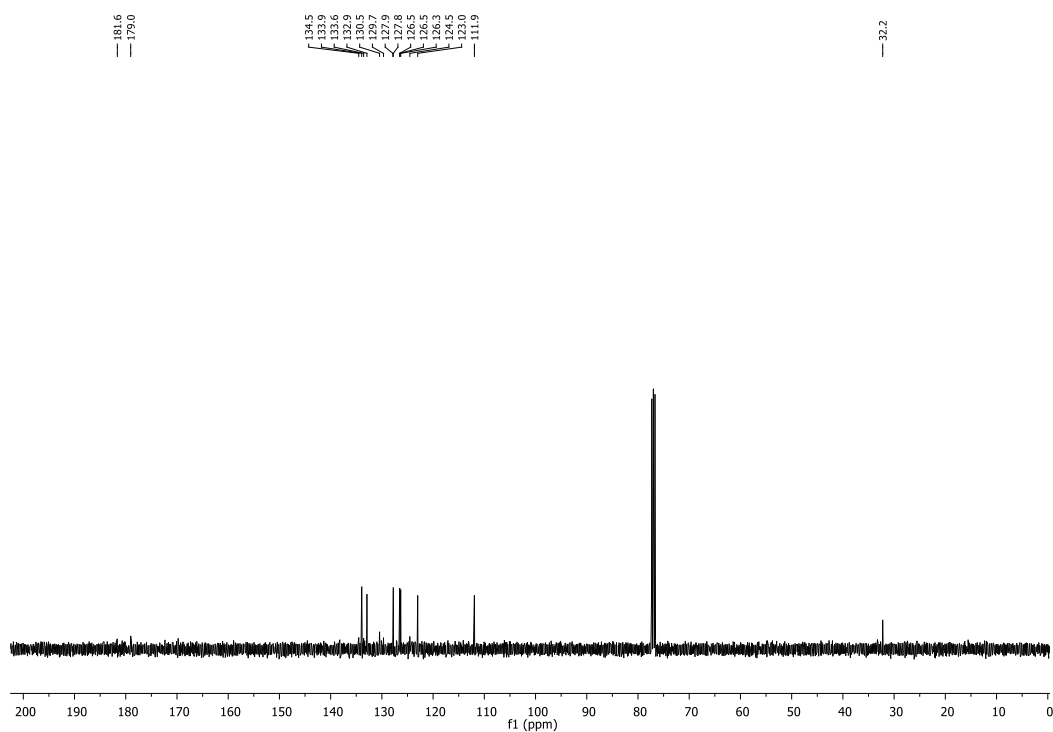
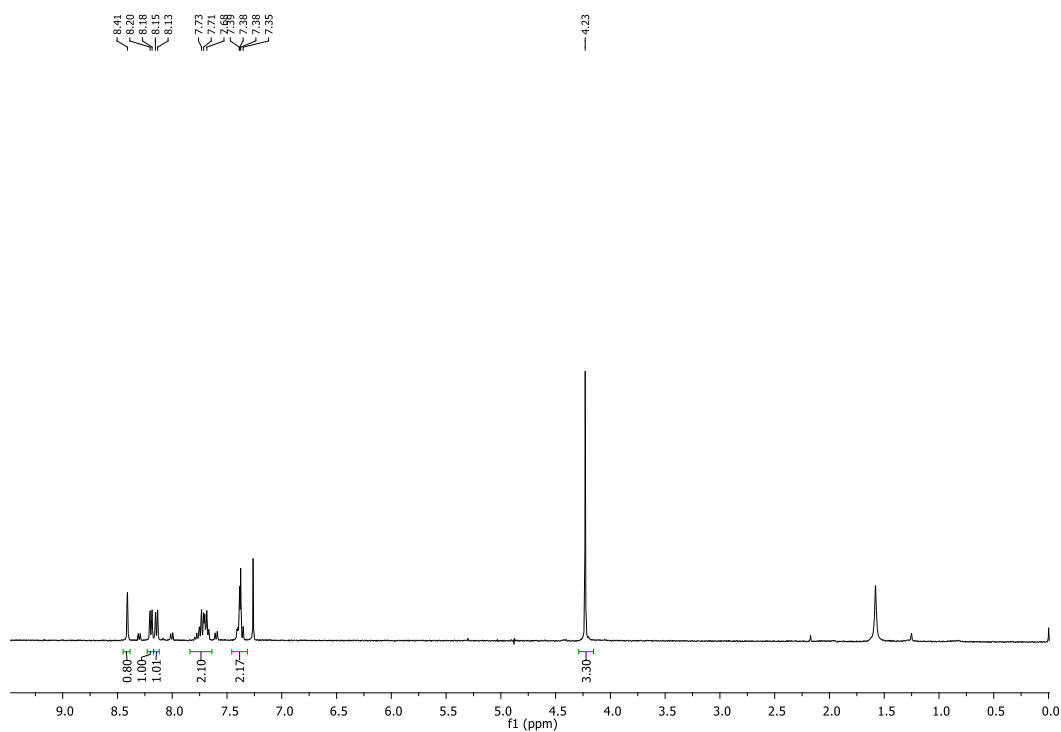
5-metil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona



Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) y ¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) de
2,5-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona



Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) y ¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) de
3,5-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona



Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) y ¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) de

2-cloro-5-metil-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona