



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FISICOQUÍMICA

SÍNTESIS DE AMINOJUGLONAS Y CARBAZOLQUINONAS

PAMELA ANDREA ZÚÑIGA HORMAZABAL

Memoria para optar al título de Químico

Profesor patrocinante: Dr. Hernán Pessoa Mahana

Director de Memoria: Dr. Ramiro Araya Maturana

Santiago de Chile, Enero de 2018

Agradecimientos

A mi director de tesis Ramiro, por haberme dado la oportunidad de trabajar en su laboratorio, gracias por el apoyo y ayuda entregado durante este proceso.

A los integrantes de mi comisión, por su tiempo y su guía durante este proceso que fue de gran ayuda para poder concluir esta etapa.

A Max, por haberme ayudado con todas mis dudas durante este proceso, gracias por la disposición que tienes de enseñar.

A mi querida familia por su apoyo incondicional:

Samuel mi alma gemela, el cual estuvo conmigo todo este largo proceso, apoyándome y motivándome en los momentos difíciles, muchas gracias por estar siempre a mí lado.

Mi madre Teresa, porque durante toda mi vida me has apoyado en todas las cosas que me he propuesto, por darme esa confianza infinita y la libertad para tomar mis decisiones, si me equivoqué aprender de mis errores, por enseñarme el valor de estudiar, gracias por todo lo que haces y has hecho por mí.

Mi hermana Dennisse, gracias por estar siempre conmigo, porque sin tu apoyo no habría podido haber comenzado esta etapa, y gracias a ti ahora la estoy concluyendo, gracias por ser mi hermanita.

Mi sobrina Isidora, gracias por tanto amor y ternura que le entregas a mi vida, por acompañarme a todas partes y siempre estar conmigo.

Mi Negrita, mi amada perrita por siempre entender como me siento y darme esa calidez y tranquilidad que solo tu puedes entregar, gracias por el amor infinito que me regalas día a día.

Agradecimientos: **Proyecto FONDECYT N°1140753**

Índice de contenidos

Resumen	vi
Summary	viii
Introducción	10
Quinonas	11
Carbazoles	20
Reacciones asistidas por microondas	29
Investigaciones previas	31
Hipótesis y objetivos	32
Hipótesis:.....	33
Objetivo General:.....	33
Objetivos específicos:.....	33
Resultados y discusión	34
Síntesis de aminoquinonas.....	35
Síntesis de carbazoles.....	41
Espectroscopia ¹ H-RMN.....	42
Conclusiones	55
Parte Experimental	58
Procedimiento general de adición de anilinas a 5-hidroxi-naftalen-1,4-diona (1-9)	59
Procedimiento general de adición de anilinas a 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8 <i>H</i>)-triona.....	59
Procedimiento general de ciclación de quinonas catalizada por Pd(II) (10-18)	60
5-Hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona (1)	60
8-Hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona (2)	61
5-Hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona (3)	61

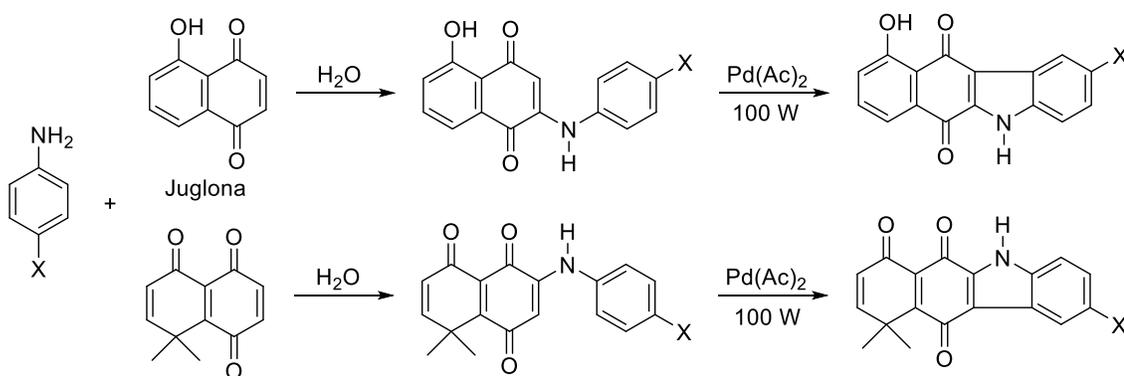
8-Hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona (4)	62
5-Hidroxi-2-(<i>p</i> -tolilamino)naftalen-1,4-diona (5)	62
8-Hidroxi-2-(<i>p</i> -tolilamino)naftalen-1,4-diona (6)	63
2-((4-Fluorofenil)amino)-8-hidroxinaftalen-1,4-diona (7)	63
2-((4-Clorofenil)amino)- 8-hidroxinaftalen-1,4-diona (8).....	63
2-((4-Acetilfenil)amino)-8-hidroxinaftalen-1,4-diona (9)	64
10-Hidroxi-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,11-diona (10).....	64
10-Hidroxi-2-metoxi-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,11-diona (11).....	65
10,10-Dimetil-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,7,11(10 <i>H</i>)-triona (12).....	65
2-Cloro-10,10-dimetil-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,7,11(10 <i>H</i>)-triona (13)	66
2-Bromo-10,10-dimetil-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,7,11(10 <i>H</i>)-triona (14)	66
2-Acetil-10,10-dimetil-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,7,11(10 <i>H</i>)-triona (15)	67
2,10,10-Trimetil-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,7,11(10 <i>H</i>)-triona (16).....	67
2-Fluoro-10,10-trimetil-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-6,7,11(10 <i>H</i>)-triona (17).....	68
Etil10,10-dimetil-6,7,11-trioxo-6,7,10,11-tetrahidro-5 <i>H</i> -benzo[b]carbazol-2- carboxilato (18).....	68
Anexos	69
Espectros de protones aminojuglonas.....	70

Resumen

Los compuestos quinónicos, debido a su diversidad estructural, poseen una amplia variedad de aplicaciones. En la actualidad las más estudiadas están centradas en sus propiedades farmacológicas. En este ámbito, la posibilidad de fusionar el núcleo quinónico con otras moléculas ha generado un gran interés con el propósito de mejorar sus propiedades farmacológicas.

En este trabajo se informa la síntesis y caracterización de una serie de aminoquinonas, obtenidas por adición oxidativa de las correspondientes anilinas a la Juglona, una naftoquinona de origen natural. A partir de estos derivados, y de una serie de aminoquinonas obtenidas en estudios anteriores, se obtuvieron carbazolquinonas tetracíclicas.

La síntesis de las aminoquinonas se realizó utilizando agua como solvente. Las anilinas escogidas presentan sustitución en posición *para*. En la segunda etapa estas aminoquinonas se ciclaron utilizando paladio como catalizador, e irradiación de microondas, para formar los correspondientes carbazoles.



X= H, F, Cl, Br, OMe, COO₂Et, Me, COCH₃

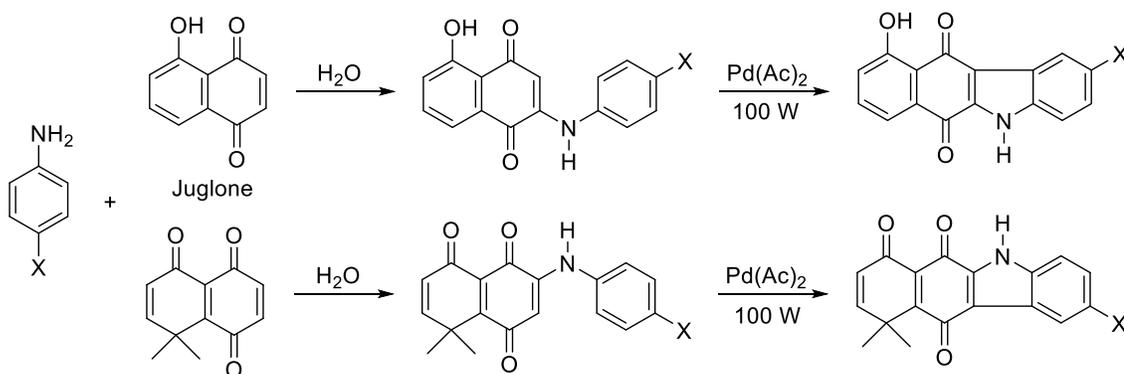
Summary

Synthesis of aminojuglones and carbazolquinones

Given the great structural diversity of the quinone compounds, they exhibit a wide range of applications in different fields. Nowadays, the most studied applications of these compounds are focused on their pharmacological properties. In this context, the possibility of to fuse quinone compounds with other molecules presents a great interest in order to improve their pharmacological properties.

In this thesis, the synthesis and characterization of a series of aminoquinones derived from Juglones, a naturally occurring quinone is reported. The synthesis of the derivatives is carried out by oxidative addition of anilines to Juglone. By reaction of these compounds, and some aminoquinones previously synthesized, novel tetracyclic carbazolequinones, were obtained.

The aminoquinone synthesis was performed using water as reaction solvent. The chosen anilines to carry out the reactions have only *para* substituents. At the second step, the aminoquinones were subsequently cyclized using palladium as catalyzer, under microwave irradiation providing the respective carbazoles.



X = H, F, Cl, Br, OMe, CO₂Et, Me, COCH₃

Introducción

Quinonas

Las quinonas están distribuidas ampliamente en la naturaleza, encontrándose en plantas, hongos y bacterias¹, e incluso en partículas de polvo interestelar². Estos compuestos se caracterizan por su fácil conversión a hidroquinonas (**Figura 1**). Debido a que estas moléculas son altamente conjugadas, presentan colores característicos. Producto de esto, su primera aplicación fue como colorantes. La estructura más importante de los colorantes rojo, obtenidos de las raíces de las diferentes especies de la familia *Rubiaceae*³, presentan estructuras de antraquinona.

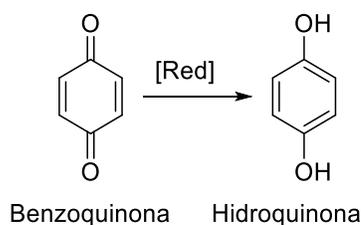


Figura 1

La diversidad estructural de estos compuestos, permite una amplia variedad de aplicaciones. Muchas de estas propiedades resultan de su capacidad de formar el sistema aromático de las hidroquinonas. En muchos casos las quinonas participan en ciclos de óxido-reducción que son esenciales para los organismos vivos. Por esta razón, el estudio de los potenciales de reducción de los sistemas quinona-hidroquinona es objeto de gran interés en investigaciones, tanto teóricas como experimentales.

En la actualidad las principales aplicaciones de los compuestos quinónicos se enfocan en el ámbito de la química de los materiales y la química médica. Un

¹ Meazza, G.; Dayan, F.E.; Wedge, E.; *J. Agric. Food Chem.*, 2003, 51, 3824.

² R. H. Thomson, *Naturally Occuring Quinones IV* Blackie Academic, London, 1997.

³ Ferreira, E. S., Hulme, A. N., McNab, H., and Quye, A. (2004) The natural constituents of historical textile dyes. *Chem Soc Rev* 33, 329-336.

interesante ejemplo del primer campo⁴ de estudio son las propiedades semiconductoras de quinonas sulfo-oxo conjugadas de interés como materiales tecnológicos⁵; además se ha reportado⁶ el uso de derivados de naftoquinona con fracciones dador-aceptor, que también presentan propiedades semiconductoras.

Sin embargo, la aplicación con mayor interés es en la Química Medicinal, debido a las propiedades farmacológicas que poseen estas moléculas, ya sea como compuestos anticáncer, anti-inflamatorias⁷, antimicrobianas^{8,9}, antivirales¹⁰, antifúngicas y antiparasitarias¹¹.

Un ejemplo de quinonas antifúngicas ha sido reportado¹² por nuestro grupo de investigación. La actividad antifúngica de una serie de quinonas tricíclicas frente al hongo fitopatógeno *Botrytis cinérea*, se debe al efecto sobre su cadena de transporte de electrones. Sus actividades son similares a la de productos comerciales como la iprodiona.

Los principales estudios de quinonas, en el ámbito de la farmacología, se deben a su actividad anticáncer, En cuanto a número, estos compuestos son la segunda clase de agentes antitumorales aprobados para uso clínico en los Estados Unidos¹³ y muchos más se encuentran en estudios clínicos y preclínicos¹⁴ dentro

⁴ Lisboa, C.S.; Santos, V.G.; Vaz, B.G.; de Lucas, N.C.; Eberlin, M.N.; Garden, S.J. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 5264.

⁵ Illescas, B.; Martín, N.; Segura, J.L.; Seoane, C.; Ortí, E.; Viruela, P.M.; Viruela, R. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, pp. 5643

⁶ Bando, P.; Martín, N.; Segura, J.L.; Seoane, C.; Ortí, E.; Viruela, P.M.; Viruela, R.; Albert, A.; Cano, F.H.; *J. Org. Chem.* 1994, 59, pp. 4618 – 4629

⁷ Sagnou, M.; Strongilos, A.; Hadjipavlou-Litina, D.; Couladouros, E. A. Synthesis of Novel Benzoquinones with Anti-Inflammatory Activity. *Lett. Drug Des. Discov.*, 2009, 6, 172-177.

⁸ Awino, O.S.; Kiprono, P.C.; Keronei, K.P.; Kaberia, F.; Obala, A.A. Antimicrobial activity of 2,5-dihydroxy-3-methyl-1,4-benzoquinone from *Embelia schimperii*. *Z Naturforsch. C.*, 2008, 63, 47-50.

⁹ Yezerski, A.; Ciccone, C.; Rozitski, J.; Volingavage, B. The effects of a naturally produced benzoquinone on microbes common to flour. *J. Chem. Ecol.*, 2007, 33, 1217-1225.

¹⁰ Bogdanova, N.S.; Pershin, G.N.; Nikolaeva, I.S.; Grinev, A.N.; Shvedov, V.I. Antiviral activity of p-benzoquinone and hydroquinone derivatives. *Farmakol. Toksikol.*, 1970, 33, 488-496.

¹¹ Pinto, A. V., and de Castro, S. L. (2009) The trypanocidal activity of naphthoquinones: a review. *Molecules* 14, 4570-4590.

¹² Mendoza, L., Araya-Maturana, R., Cardona, W., Delgado-Castro, T., García, C., Lagos C.; Cotoras, M. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 10080.

¹³ Liu, K. C.; Li, J.; Sakya, S., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2004, 4, 1105-1125.

¹⁴ Asche, C., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2005, 5, 449-476.

de la amplia variedad de quinonas utilizadas para tratar algún tipo de cáncer, se pueden mencionar los siguientes ejemplos: la mitoxantrona y la ametantrona (**Figura 2**), dos antraquinonas relacionadas estructuralmente. La primera de estas antraquinonas, se ha usado en el manejo clínico de leucemias y linfomas, pero ambas se han combinado para el tratamiento de cáncer avanzado de ovario y mamas¹⁵.

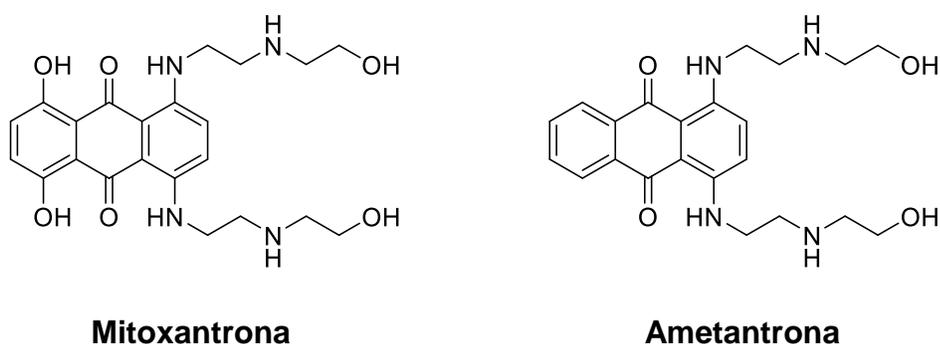


Figura 2

Otro ejemplo de quinona antitumoral es la 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, una quinona semisintética, inhibidora de la proteína del shock térmico de 90 kDa (Hsp90), la cual ha sido reconocida como un importante blanco farmacológico en cáncer.

Existe una variedad de mecanismos para explicar la actividad de las quinonas como agentes antitumorales. Entre ellos podemos encontrar intercalación del ADN¹⁶, daño al ADN inducido por radicales libres¹⁷, inhibición de enzimas¹⁸ e inducción de apoptosis¹⁹, entre otros.

¹⁵ Bolton, J.L.; Trush, M.A.; Penning, T.M.; Dryhurst, G.; Monks, T.J. *Chem. Res. Toxicol.* 2000, 13, 135.

¹⁶ Asche, C.; Frank, W.; Albert, A.; Kucklaender, U. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 819.

¹⁷ O'Hara, K. A.; Wu, X.; Patel, D.; Liang, H.; Yalowich, J.; Chen, N.; Goodfellow, V.; Adedayo, O.; Dmitrienko, G. I.; Hasinoff, B. B. *Free Radic. Biol. Med.* 2007, 43, 1132.

¹⁸ Reigan, P.; Colucci, M. A.; Seigel, D.; Chilloux, A.; Moody, C. J.; Ross, D. *Biochemistry* 2007, 46, 5941.

¹⁹ Sagar, S.; Green, I. R. *Cancer Lett.* 2009, 285, 43.

Un ejemplo de mecanismo antitumoral de las quinonas corresponde a la inhibición de la fosfatasa Cdc25B²⁰. Una fosfatasa es una enzima que remueve grupos fosfatos, a través de una hidrólisis catalítica del enlace fosfoéster presente en sus sustratos. Esta acción es opuesta a la de las quinonas, las cuales catalizan la fosforilación. Las fosfatasa se clasifican comúnmente en 2 tipos: fosfatasa específicas de serina/treonina (PS/TP) y fosfatasa específicas de tirosina (PTP). Por ejemplo, se ha encontrado que los derivados de la quinolinquinona (**Figura 3**) actúan como inhibidores de la Cdc25B¹⁹.

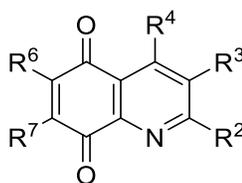


Figura 3

Existen numerosas quinonas de origen natural, muchas de ellas desempeñan papeles vitales en la bioquímica de las células, entre las más destacadas se encuentran: la ubiquinona o coenzima Q (**Figura 4**), esta quinona interviene en el transporte de electrones de las células²¹, y la vitaminas K, las cuales son un importante factor en la coagulación sanguínea²², dentro de las vitaminas K se encuentran: filoquinona o vitamina K1 (**Figura 5**), presente en plantas verdes; menaquinona o vitamina K2 (**Figura 5**), que se produce en la flora intestinal; y menadiona o vitamina K3 (**Figura 5**), esta última es origen sintético.

²⁰ Cossy, J., Belotti, D., Brisson, M., Skoko, J.J., Wipf, P., Lazo, J.S. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 6283.

²¹ Crane, F.L., Hotefi, Y., Lester, R.L. and Widman, C. (1957) *Biochim. Biophys Acta* 25, 220-221.

²² Mann KG. *Biochemistry and physiology of blood coagulation. Thromb. Haemost.* 1999; 82 (2): 165 - 74

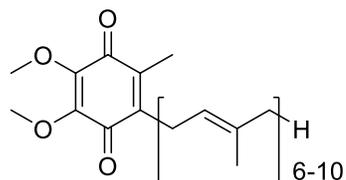
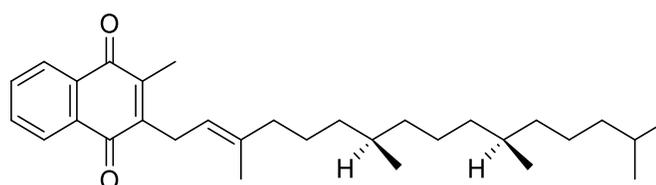
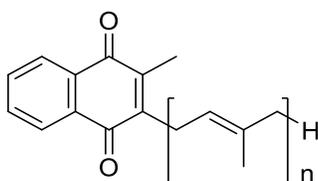


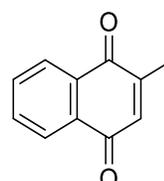
Figura 4



Filoquinona



Menaquinona



Menadiona

Figura 5

Dentro de las quinonas de origen natural hay algunas que actualmente se destacan por poseer actividades farmacológicas de gran interés en la actualidad^{23,24}, entre las cuales podemos nombrar: lapachol, lawsona y juglona.

El lapachol o 2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)naftalen-1,4-diona (**Figura 6**), es una naftoquinona extraída de la corteza de diversas especies de plantas del

²³ Viola Klaus, Tobias Hartmann, Juan Gambini, Peter Graf, Wilhelm Stahl, Andrea Hartwig, Lars-Oliver Klotz. 1,4-Naphthoquinones as inducers of oxidative damage and stress signaling in HaCaT human keratinocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 496 (2010) 93–100.

²⁴ Sunita Salunke-Gawali, Eulália Pereira, Umar Ali Dar, Sujit Bhand. Metal complexes of hydroxynaphthoquinones: Lawsone, bis-lawsona, lapachol, plumbagin and juglone. *Journal of Molecular Structure* 1148 (2017) 435-458.

género *Tabebuia* (familia *Bignoneaceae*)^{25,26}. Entre ellos, se encuentra *Tabebuia ochracea*, que se conoce en Brasil como "ipe amarelo" y es distribuido ampliamente en el país, desde el Amazonas hasta el Paraná²⁷. Se ha atribuido un gran número de actividades terapéuticas al lapachol y sus derivados: prevención contra penetración de la piel de cercaria *Schistosoma mansoni*^{28,29}, los efectos Contra *Biomphalaria glabrata*³⁰, bacterias, hongos^{31,32}, enterovirus³³, *Trypanosoma cruzi*^{34,35,36} y la actividad antipalúdica que implica los estudios eritrocíticos de *Plasmodium falciparum*³⁷. También tiene propiedades antiinflamatorias³⁸, analgésicas³⁹, antipsoriaticas⁴⁰, y antineoplásicas^{41,42}.

²⁵ Rao KV. Quinone natural products: streptonigrin (NSC-45383), and lapachol (NSC-11905) structure-activity relationships. *Cancer Chemo Rep* 1974;4:11–7

²⁶ Linardi MCF, Oliveira MM, Sampaio MRP. A lapachol derivative active against mouse lymphocytic leukemia P-388. *J Med Chem* 1975;18:1159–61.

²⁷ Gentry AH. *Flora Neotropica: Bignoneaceae: Part. II (Tubet-eromeae)*. New York: The New York Botanical Garden, 1992. p.226–30.

²⁸ Austin FG. *Schistosoma mansoni* chemoprophylaxis with dietary lapachol. *Am J Trop Med Hyg* 1974;23:412–9.

²⁹ Pinto AV, Pinto MCR, Gilbert B. Schistosomiasis mansoni: blockage of cercarial skin penetration by chemical agents: I. Naphthoquinones, and derivatives. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977;71:133–5.

³⁰ Santos AF, Ferraz APL, Pinto AV, et al. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-3-alkyl-1,4 naphthoquinones and derivatives. *Int J Parasitol* 2000;30:1199–202.

³¹ Guiraud P, Steiman R, Campos-Takaki GM, Seigle-Murandi F, Simeon de Buochberg M. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol, and beta-lapachone. *Planta Med* 1994;60:373–4.

³² Binutu OA, Adesogan KE, Okogun JL. Antibacterial and antifungal compounds of *Kigelia pinnata*. *Planta Med* 1996;62:352–3.

³³ Lagrota MHC, Wigg MD, Aguiar ANS, Pinto AV, Pinto MCR. Antiviral activity of naphthoquinones. I. Lapachol derivatives against enteroviruses. *Rev Lat-Amer Microbiol* 1987;29:15–20.

³⁴ Pinto AV, Pinto MCR, Gilbert B. Activity of some naphthoquinones on blood stream forms of *Trypanosoma cruzi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:60–70.

³⁵ Chiari E, Oliveira AB, Raslan DS, et al. Screening in vitro of natural products against blood forms of *Trypanosoma cruzi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:372–4.

³⁶ Duarte DS, Dolabela MF, Salas CE, et al. Chemical characterization and biological activity of *Masfadyena unguis-cati* (Bignoneaceae). *J Pharm Pharmacol* 2000;52:347–52.

³⁷ Carvalho LH, Rocha EMM, Raslan DS, Oliveira AB, Krettli AU. In vitro activity of natural and synthetic naphthoquinones against erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. *Braz J Med Biol Res* 1998; 21:485–7.

³⁸ Almeida ER. Antiinflammatory action of lapachol. *J Ethnopharmacol* 1990; 29:239–41.

³⁹ Grazziotin JD, Schapoval EES, Chaves CG. Phytochemical and analgesic investigation of *Tabebuia chrysotricha*. *J Ethnopharmacol* 1992; 36:249–51.

⁴⁰ Muller K, Sellmer A, Wiegrebe W. Potential antipsoriatic agents: lapachol compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *J Nat Prod* 1999; 62:1134–6.

⁴¹ Houghton PJ, Photiou A, Uddin S, et al. Activity of extracts of *Kigelia pinnata* against melanoma and renal carcinoma cell. *Planta Med* 1994; 60:430–3.

⁴² Dinnen RD, Ebisuzaki K. The search for novel anticancer agents: a differentiation-based assay and analysis of a folklore product. *Anti-cancer Res* 1997; 17:1027–33.

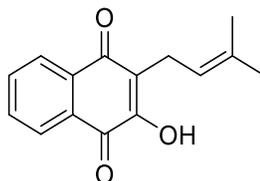


Figura 6

La lawsona o 2-hidroxinaftalen-1,4-diona (**Figura 7**), también conocida como ácido hennotánico, es una naftoquinona que está presente en la planta *Lawsonia inermis* L. (*Lythraceae*), popularmente llamada como 'Mehndi' o 'Henna', es famosa por su propósito cosmético, también es conocida por sus propiedades medicinales desde tiempos antiguos. Dentro de las propiedades medicinales que se le han atribuido se encuentran: antimicrobianas y antimicóticas por efecto curtidor⁴³, antioxidante⁴⁴, inmunomodulador⁴⁵, analgésico y anti inflamatorio⁴⁶, además es precursor de la síntesis de fármacos contra el cáncer, junto con atovaquona, lapachol y dicloroalilo. Se ha informado que la lawsona en conjunto con la juglona poseen actividad inhibidora *in vitro* sobre HCT-15 (células humanas de cáncer de colon), mediante el bloqueo de la fase S del ciclo celular⁴⁷, sugiriendo una potencial actividad anticancer. La lawsona también tiene uso en criminología para la identificación de huellas dactilares⁴⁸. Sin embargo, hay un creciente uso de este compuesto como fotosensibilizador para la fabricación de

⁴³ O. Habbal, S.S. Hasson, A.H. El-Hag, Z. Al-Mahrooqi, N. Al-Hashmi, Z. Al-Bimani, M.S. Al-Balushi, A.A. Al-Jabri, Antibacterial activity of lawsonia inermis linn (Henna) against pseudomonas aeruginosa, Asian Pac. J. Trop. Biomed. 1 (3) (2011) 173–176.

⁴⁴ B.A. Hsouna, M.G. Culioli, Y. Blache, S. Jaoua, Antioxidant constituents from lawsonia inermis leaves: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity, Food Chem. 125 (1) (2011) 193–200.

⁴⁵ R.M. Botros, A.B. Farid, T.M. Galal, M.A.A. Mohamed, Antioxidant and immunomodulatory constituents of henna leaves, Z. Naturforsch. 59 c (2004) 468–476.

⁴⁶ N. Luthfun, M. Shirajum, M. Shabnam, I. Monirul, C. Habibullah, U.C. Aktar, N. Nazmun, Evaluation of analgesic, anti-inflammatory and CNS depressant activities of methanolic extract of Lawsonia inermis barks in mice, Avicenna J. Phytomed. 4 (4) (2014) 287–296.

⁴⁷ R. Pradhan, P. Dandawate, A. Vyas, S. Padhye, B. Biersack, R. Schobert, A. Ahmad, F.H. Sarkar, From body art to anticancer activities: perspectives on medicinal properties of henna, Curr. Drug Targets 13 (2012) 1777–1798.

⁴⁸ Z.S. Khan, S. Nasreen, Phytochemical analysis, antifungal activity and mode of action of methanol extracts from plants against pathogens, J. Agric. Technol. 6 (4) (2010) 793–805.

celdas solares sensibilizadas por colorantes (DSSC)⁴⁹ y formulación de filtros ultravioleta en pantallas solares⁵⁰, debido la gran cantidad de aplicaciones que presenta esta molécula, ha aumentado el número de publicaciones anuales sobre su aislamiento, caracterización y síntesis en laboratorio⁵¹.

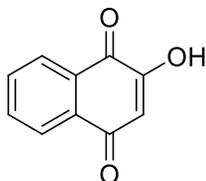


Figura 7

La juglona (5-hidroxinaftalen-1,4-diona) (**Figura 8**), está presente en la raíz, hojas, corteza y nueces de las plantas de la familia *juglandoceae*, particularmente en el nogal negro (*Juglans nigra*), se ha demostrado que la juglona le entrega el efecto alelopático, el cual afecta al crecimiento de otras especies, actuando como plaguicida o herbicida⁵².

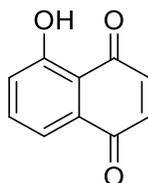


Figura 8

Este compuesto fue sintetizado por primera vez en 1887 por Bornthsen y Semper⁵³, quienes caracterizaron a la juglona como un sólido amarillo, con un punto de fusión de 155°C, ligeramente soluble en agua caliente.

⁴⁹ Ananth, S.; Vivek, P.; Arumanayagam, T.; Murugakoothan, P. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2014, 128, 420.

⁵⁰ Elavarasan, S.; Gopalakrishnan, M. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2014, 133, 1.

⁵¹ López López, Lluvia Itzel; Nery Flores, Sendar Daniel; Silva Belmares, Sonia Yesenia and Sáez Galindo, Aidé. Naftoquinonas: propiedades biológicas y síntesis de lawsona y derivados. Vitae. 2014, 21, 248-258.

⁵² Jesaitia, R. O.. and Krsntr, A., J. Chen. Educ., 49, 436 (19721).

⁵³ Bernthesen, A., and Semper, A., Ber. Deut. Chem. Ges., 20, 934 (1887).

La juglona presenta una amplia variedad de actividades farmacológicas entre las cuales se encuentran las siguientes: antibacteriana, antifúngica, antiinflamatorias y antitumorales^{54,55}. Recientemente se ha demostrado su efecto antitumoral para los siguientes tipos de cáncer: pulmón, gástrico e intestinal^{56,57,58}.

El mecanismo de acción de la juglona en la actividad antitumoral aún no está claro, pero se ha sugerido que este tipo de compuestos inducen la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS)^{59,60,61}, lo que provoca daño en el ADN, proteínas y lípidos, conduciendo a la muerte celular⁶². Las células tumorales al ser más sensibles a altos niveles de especies reactivas de oxígeno, se especula que la juglona puede ser utilizado en la sensibilización de las células cancerosas en la aplicación de quimioterapia⁶³.

Por otro lado, la juglona ha sido investigada por el programa nacional de toxicología de Estados Unidos como un producto natural potencialmente tóxico. Las naftoquinonas poseen varios efectos peligrosos *in vivo* incluyendo

⁵⁴ L.O. Klotz, X. Hou, C. Jacob, 1,4-naphthoquinones: from oxidative damage to cellular and inter-cellular signaling, *Molecules* 19 (2014) 14902-14918.

⁵⁵ J. Wang, Y. Cheng, R. Wu, D. Jiang, B. Bai, D. Tan, T. Yan, X. Sun, Q. Zhang, Z. Wu, Antibacterial Activity of Juglone against *Staphylococcus aureus*: From Apparent to Proteomic, *International journal of molecular sciences* 17 (2016).

⁵⁶ M. Redaelli, C. Mucignat-Caretta, A.A. Isse, A. Gennaro, R. Pezzani, R. Pasquale, V. Pavan, M. Crisma, G. Ribaldo, G. Zagotto, New naphthoquinone derivatives against glioma cells, *European journal of medicinal chemistry* 96 (2015) 458-466.

⁵⁷ S. Sugie, K. Okamoto, K.M. Rahman, T. Tanaka, K. Kawai, J. Yamahara, H. Mori, Inhibitory effects of plumbagin and juglone on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats, *Cancer letters* 127 (1998) 177-183.

⁵⁸ X.B. Zhang, C.L. Zou, Y.X. Duan, F. Wu, G. Li, Activity guided isolation and modification of juglone from *Juglans regia* as potent cytotoxic agent against lung cancer cell lines, *BMC Complement Altern Med* 15 (2015) 396.

⁵⁹ B.K. Aithal, M.R. Kumar, B.N. Rao, N. Udupa, B.S. Rao, Juglone, a naphthoquinone from walnut, exerts cytotoxic and genotoxic effects against cultured melanoma tumor cells, *Cell Biol Int* 33 (2009) 1039-1049.

⁶⁰ D. Meskelevicius, K. Sidlauskas, R. Bagdonaviciute, J. Liobikas, D. Majiene, Juglone exerts cytotoxic, anti-proliferative and anti-invasive effects on Glioblastoma multiforme in a cell culture model, *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* (2016).

⁶¹ P. Seshadri, A. Rajaram, R. Rajaram, Plumbagin and juglone induce caspase-3-dependent apoptosis involving the mitochondria through ROS generation in human peripheral blood lymphocytes, *Free radical biology & medicine* 51 (2011) 2090-2107.

⁶² M.L. Circu, T.Y. Aw, Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis, *Free radical biology & medicine* 48 (2010) 749-762.

⁶³ D. Trachootham, J. Alexandre, P. Huang, Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach, *Nat Rev Drug Discov* 8 (2009) 579-591.

citotoxicidad aguda e inmuno toxicidad. Además, se ha demostrado que la juglona actúa como un típico desacoplante de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, alterando el metabolismo energético ⁶⁴.

Carbazoles

Son una clase de compuestos heterocíclicos nitrogenados que se encuentran comúnmente en la naturaleza⁶⁵.

Fueron descritos por primera vez en 1872, por Groebe y Glaser, el compuesto que describieron fue el 9*H*-carbazol (**Figura 9**), el cual obtuvieron a partir del destilado de alquitrán de hulla ^{66,67}.

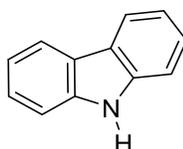


Figura 9

Sin embargo el interés por estos compuestos comenzó 90 años después de que fueran descritos, debido al descubrimiento de que el 3-formil-1-metoxicarbazol (**Figura 10**) poseía actividad antimicrobiana^{68,69,70}, este compuesto, también conocido como murrayamina, ha sido aislado de la planta *Murraya koenigii*⁵⁹. Lo anterior generó que se presentara un fuerte aumento del interés tanto químico como biológico por los carbazoles.

⁶⁴ S.C. Saling, J.F. Comar, M.S. Mito, R.M. Peralta, A. Bracht, Actions of juglone on energy metabolism in the rat liver, *Toxicology and applied pharmacology* 257 (2011) 319-327.

⁶⁵ A.F.Pozharskii, A.T. Soldatenkov, A.R.Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, John wily & Sons, Chichester, 1997.

⁶⁶ Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* 2002, 102, 4303.

⁶⁷ Graebe, C.; Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1872, 5, 12

⁶⁸ Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Sci. Cult.* 1964, 30, 445.

⁶⁹ Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron* 1965, 21, 681.

⁷⁰ Das, K. C.; Chakraborty, D. P.; Bose, P. K. *Experientia* 1965, 21, 340.

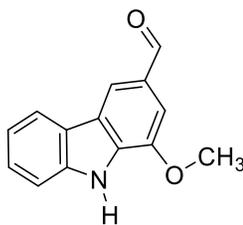


Figura 10

En la actualidad se ha demostrado que los carbazoles poseen una gran variedad de actividades biológicas, entre ellas están: antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiinflamatoria y antitumoral⁷¹. Además, las moléculas de carbazol, debido a su estructura, presentan una intensa fluorescencia junto con una alta fosforescencia por exposición a la luz ultravioleta⁷².

Debido a la característica de fluorescer son muy importantes como componentes de sensores de fluorescencia, siendo de interés para el diseño de marcadores fluorescentes de células de cáncer⁷³.

Los carbazoles están tomando cada vez más importancia como nuevos materiales, luego que se descubriera que el compuesto poli(N-vinilcarbazol) poseía propiedades fotoconductoras. Desde entonces se han descrito otras propiedades tecnológicas relevantes para los derivados de carbazol, entre ellas como cromóforos con óptica no lineal y fotorrefractivo⁷⁴.

Desde su primera descripción, hasta el descubrimiento de sus diversas aplicaciones farmacológicas se han reportado una amplia variedad de rutas

⁷¹ Vellaisamy Sridharan, M. Atonia Martín, y J. Carlos Menéndez. Acid-Free Synthesis of Carbazolequinones by Intermolecular Pd-Catalyzed, Microwave-Assisted Oxidative Biaryl Coupling Reactions-Efficient Synthesis of Murrayafoline A, 2-Methoxy-3-methylcarbazole, and Glycozolidine. *Eur.J. Org. Chem.*, (2009), 4614-4621.

⁷² Chakraborty, D. P.; Roy, S. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G. W., Steglich, W., Tamm, C., Eds.; Springer-Verlag: Wien, Austria, 2003; Vol. 85, p 125.

⁷³ Chan, C.C.; Kuo, I. K.; Lin, J.J.; Lu, Y.-C.; Chen, C.-T.; Back, H.-T.; Lou, P.-J.; Chang, T.-C. *Chem. Biodivers.* 2004, 1, 1337.

⁷⁴ Vellaisamy Sridharan, M. Atonia Martín, y J. Carlos Menéndez. Synthesis of Oxygenated Carbazoles by Palladium-Mediated Oxidative Double C-H Activation of Diarylamines Assisted by Microwave Irradiation. *SYNLETT*(2006),15, 2375-2378.

sintéticas para la obtención de carbazoles^{57-67,75}. Siendo probablemente la forma más fácil de síntesis, la construcción del anillo nitrogenado central por ciclación de bifenilos, con un sustituyente nitrogenado en la posición orto, o diarilamina⁷⁶. De esta variedad de rutas sintéticas para la obtención de carbazoles, las más utilizadas y reportadas hasta el momento son las siguientes:

1. Síntesis de Fischer-Borsche:

Una gran cantidad de carbazoles ha sido preparada mediante este procedimiento, utilizando una de las siguientes alternativas: La primera consiste en la condensación de ciclohexanona **1.1** con fenilhidrazina **1.2** para formar una arilhidrazona **1.3**, a este producto se le aplican las condiciones de ciclación de Fischer-Borsche obteniendo así 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles **1.4**. Esta reacción implica una protonación, la formación de un enlace C-C, a través de una transposición sigmatrópica [3,3] y la eliminación de amoníaco, finalmente el 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol **1.4** se aromatiza por deshidrogenación usando paladio sobre carbono generando el carbazol **1.5** (**Esquema 1**)^{77,78}. Otra alternativa es formar la hidrazona **2.3** mediante reacción Jopp-Klinge acompañada de una condensación retro-Claisen de la 2-formilciclohexanona **2.1** y la sal de arildiazonio. Luego se aplica ciclación de Fischer-Borsche al producto **2.3** seguida de desoxigenación de **2.4** para obtener **1.4** (**Esquema 2**)⁷⁹.

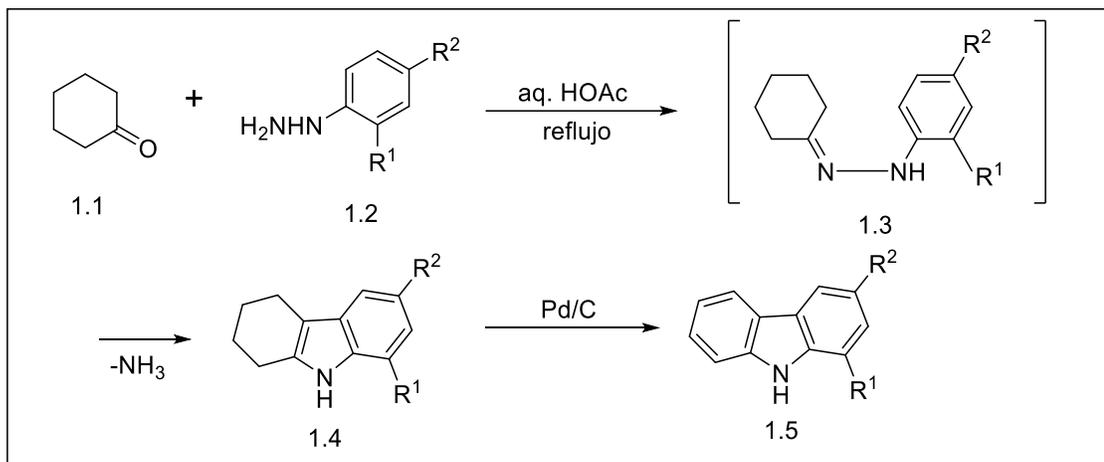
⁷⁵ Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Amsterdam, 2008; Vol. 65, p 1.

⁷⁶ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47,6338.

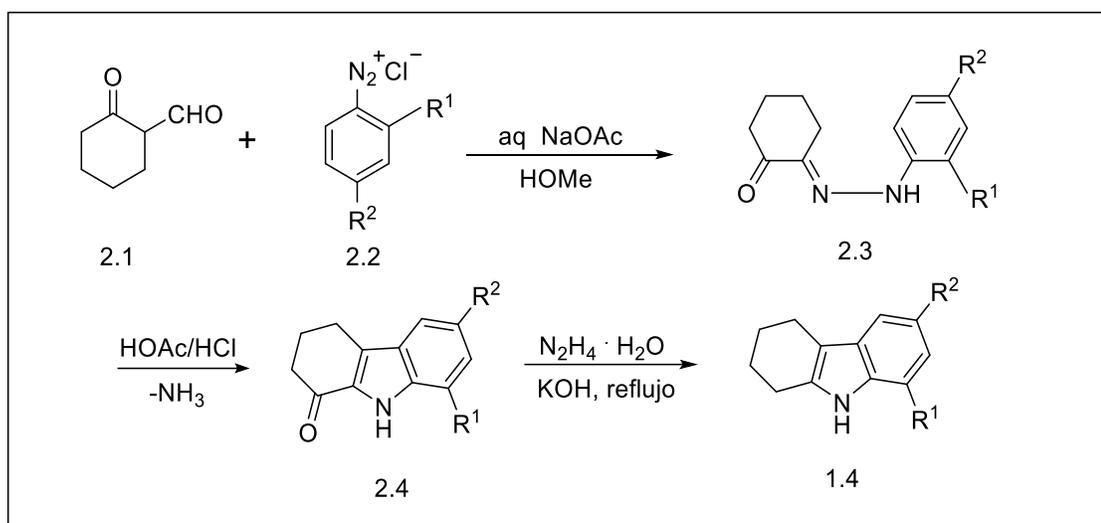
⁷⁷ Robinson, R. *Chem. Rev.* 1963, 63, 373.

⁷⁸ Robinson, R. *Chem. Rev.* 1969, 69, 227.

⁷⁹ Japp, F. R.; Klingemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887, 20, 2942, 3942, 3398.



Esquema 1



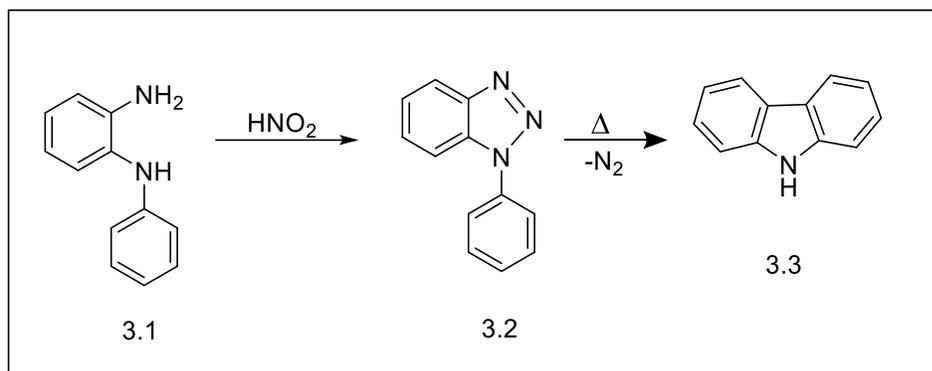
Esquema 2

2. Síntesis de Graebe-Ulmann:

Esta metodología consiste en la termólisis del 1-fenilbenzotriazol **3.2** (no sustituido) para originar el carbazol **3.3** (**Esquema 3**)⁸⁰, la cual procede de forma cuantitativa, sin embargo, es muy sensible a la presencia y naturaleza de sustituyentes. Hasta el momento no se conoce exactamente el mecanismo de

⁸⁰ Li, J. J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry; Wiley:Hoboken, NJ, 2005, p 132.

esta reacción. El producto de partida (1-fenilbenzotriazol **3.2**) se obtiene por la diazotación de la *N*-fenilbenceno-1,2-diamina **3.1**.



Esquema 3

3. Síntesis de Cadogan:

Consiste en una ciclación desoxigenativa de *o*-nitrobifenilos **4.1** que lleva a los carbazoles **4.2**, usando trietil fosfito a reflujo⁸¹ (**Esquema 4**). La primera vez que se realizó esta reacción se utilizó oxalato de hierro en cantidades estequiométricas a 200°C esto fue realizado por Waterman y Vivian^{82,83}, sin embargo, el oxalato de hierro fue sustituido por fosfato de trietilo ya que este reactivo tiene tolerancia a una amplia variedad de sustituyentes presentes en el compuesto *o*-nitrobifenilos. El mecanismo aceptado para esta reacción involucra la desoxigenación del grupo nitro con compuestos de fósforo, la cual es secuencial hasta formar un átomo de nitrógeno reactivo deficiente de electrones seguida de una ciclación directa⁸⁴. Sin embargo, la gran desventaja que presenta esta reacción es la generación de residuos de fosforo. Recientemente se está utilizando monóxido de carbono o trietilfosfina como agentes reductores en

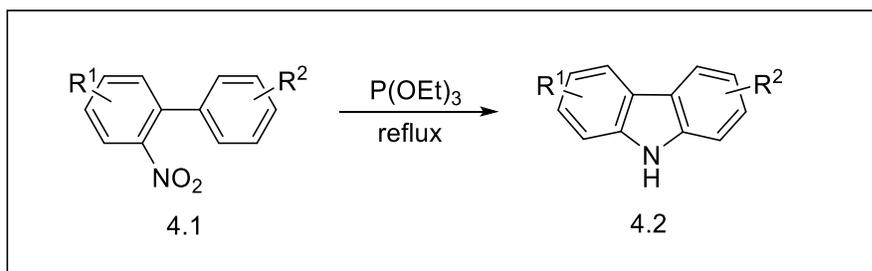
⁸¹ Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R.J. G. J. Chem. Soc. 1965, 4831.

⁸² Waterman, H. C.; Vivian, D. L. U.S. Patent 2292808, 1942.

⁸³ Waterman, H. C.; Vivian, D. L. J. Org. Chem. 1949, 14, 289.

⁸⁴ Söderberg, B. C. G. Curr. Org. Chem. 2000, 4, 727.

cantidades estequiométricas para llevar a cabo esta síntesis de manera más eficiente ⁸⁵.



Esquema 4

4. Ciclación de carbazoles catalizada por paladio.

La ciclo-deshidrogenación de diarilaminas es el método de síntesis más práctico y versátil para la formación de carbazoles. En sus inicios esta reacción fue obtenida fotoquímica y térmicamente en presencia, de yodo elemental (350°C) o platino (500°C), vía formación de radicales libres, utilizando peróxido de benzoilo en cloroformo o metales activados tales como níquel Raney desgasificado o paladio sobre carbono. Sin embargo, la mayoría de estos métodos dan rendimientos moderados y en algunos casos condiciones extremas de reacción⁸⁶.

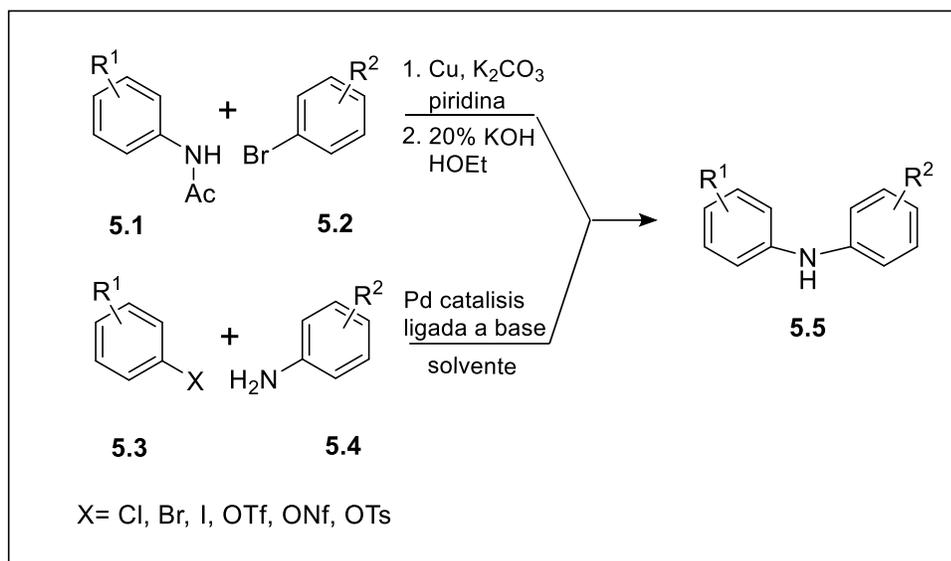
La diarilamina de partida puede ser sintetizada por dos métodos, uno clásico por acoplamiento de Ullman-Goldberg donde la amida **5.1** reacciona con bromobenceno **5.2**⁸⁷, seguida de una hidrólisis alcalina para generar la diarilamina **5.5** (**Esquema 5**), o un método no tan tradicional que es la aminación de Buchwald-Hortwing catalizada por paladio metálico, donde haluros de arilo **5.3** reaccionan con arilaminas **5.4** proporcionando directamente la diarilamina **5.5**

⁸⁵ Freeman, A. W.; Urvoy, M.; Criswell, M. E. J. *Org. Chem.* 2005, 70, 5014.

⁸⁶ Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Amsterdam, 2008; Vol. 65, p 1.

⁸⁷ Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5400.

con altos rendimientos y condiciones suaves de reacción, siendo este último el método preferido para la formación de este tipo de compuestos^{88,89}.



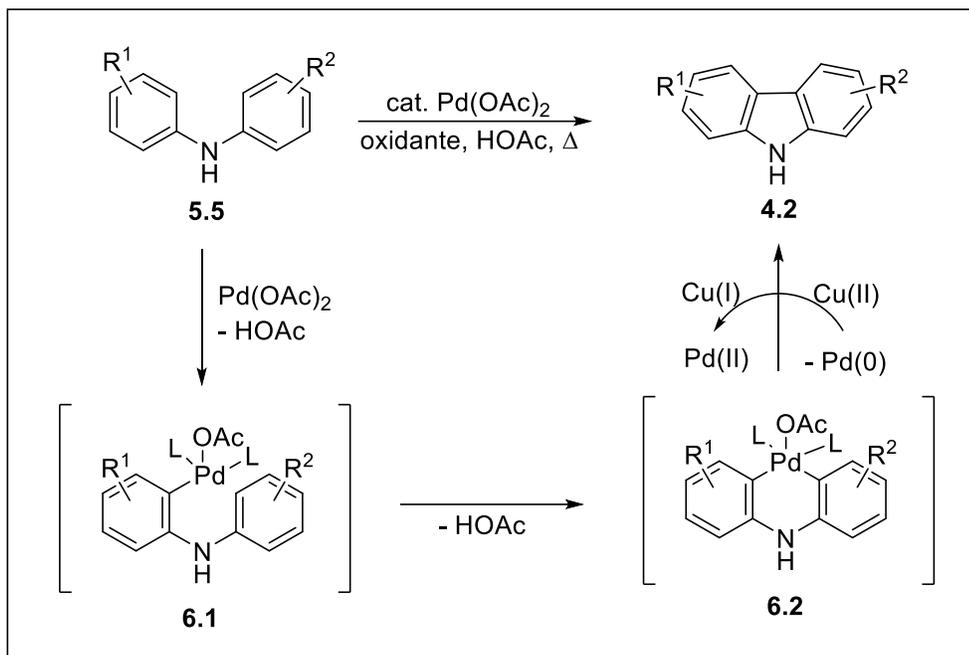
Esquema 5

La ciclación oxidativa de la diarilamina **5.5** catalizada por paladio (II) para obtener el carbazol **4.2**, fue descrita por primera vez por Åkerman y colaboradores⁹⁰ en 1975. Se cree que esta reacción se inicia por un ataque electrofílico de la especie de paladio (II) formando el complejo de paladio **6.1**, seguido de la ciclación al ciclopaladio **6.2**, luego ocurre la eliminación reductiva del ciclopaladio **6.2** para formar el enlace C-C central del esqueleto del carbazol (**Esquema 6**). Esta reacción se puede realizar con una amplia gama de sustituyentes, pero requiere de cantidades estequiométricas de acetato de paladio (II), incluso un exceso (hasta 2 equivalentes) en el caso de que la diarilaminas posean sustituyentes aceptores de electrones.

⁸⁸ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 6338.

⁸⁹ Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6653.

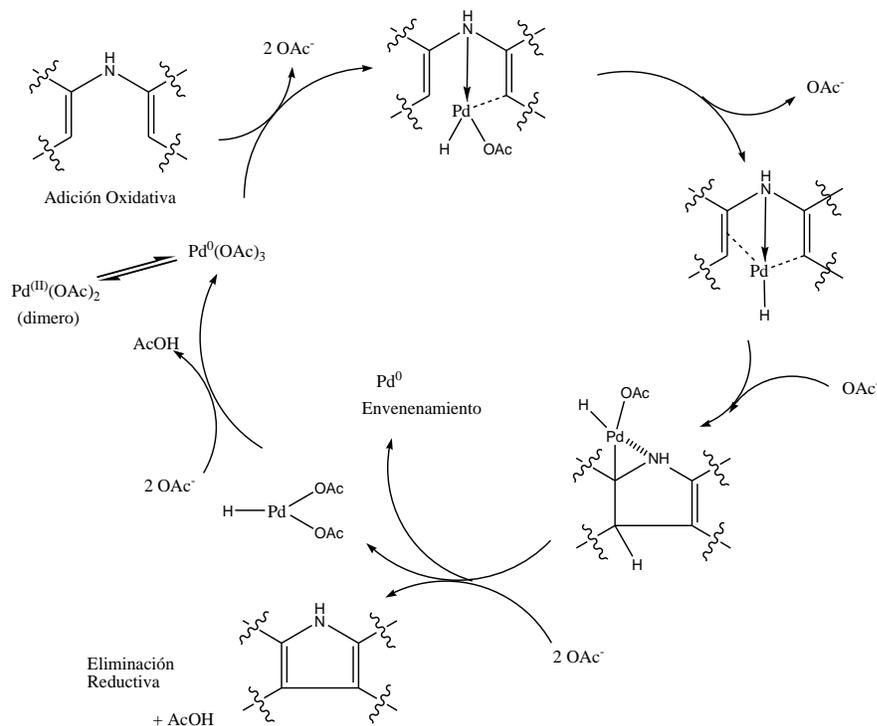
⁹⁰ Åkerman, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1365.



Esquema 6

En un trabajo anterior acerca de síntesis de carbazoles⁹¹ se propuso un esquema que sigue las mismas etapas y reacciones propuestas en el **Esquema 6** pero es más detallado (**Esquema 7**).

⁹¹ Clavijo, G. Tesis de Químico 2013, Fac. de Cs. Químicas y Farm., Universidad de Chile



Esquema 7

Knölker y sus compañeros demostraron que la reacción se vuelve catalítica cuando el paladio se reoxida desde paladio (0) a paladio (II) usando acetato de cobre (II).⁹² Desde ese momento se ha comenzado a usar varios co-oxidantes alternativos.

Se han informado otros métodos de síntesis de carbazoles utilizando paladio, tal como el de Larock^{93,94}. El cual posteriormente, fue extendido por Ackerman y Althammer^{95,96}.

En la actualidad se ha combinado el uso de paladio con la irradiación de microondas. Debido a la gran variedad de carbazoles sintetizados usando metodologías con paladio, sumado a que la síntesis asistida con microondas, es

⁹² Forke, R.; Krahl, M. P.; Däbritz, F.; Jäger, A.; Knölker, H.-J. *Synlett* 2008, 1870.

⁹³ Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* 2004, 6, 3739.

⁹⁴ Liu, Z.; Larock, R. C. *Tetrahedron* 2007, 63, 347.

⁹⁵ Ackermann, L.; Althammer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 1627.

⁹⁶ Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P. *Synthesis* 2009, 3493.

una técnica óptima, ya que si se implementa con éxito puede disminuir los tiempos de reacción considerablemente y aumentar los rendimientos, de esta manera se obtendría una síntesis de carbazoles más rápida y eficiente. Otra ventaja del uso de microondas se debe a que es una metodología favorable para el medio ambiente, ya que las reacciones se pueden hacer con una mínima cantidad de solvente o en algunos casos sin él. Es el caso del trabajo de Menéndez y col. que han publicado varios estudios utilizando paladio y microondas para la síntesis de carbazoles^{71,74}.

Reacciones asistidas por microondas

En los años 80 fue utilizado por primera vez el calentamiento por microondas en reacciones químicas, usando un microondas de tipo doméstico. En este equipo al, no poseer control de temperatura y presión, se obtenía como resultado reacciones violentas debido al calentamiento incontrolado de los solventes orgánicos^{97,98}. En los años 90 se implementaron síntesis en ausencia de ellos⁹⁹.

En la actualidad la tecnología de los equipos de microondas ha evolucionado enormemente, se han diseñado especialmente para síntesis, pudiéndose controlar la presión, temperatura y tiempo. Hay equipos que pueden hacer más de una reacción a la vez, además si es necesario se pueden aplicar diferentes atmosferas inertes si así lo requiere la reacción. Actualmente, los sistemas de síntesis orgánica de microondas se han vuelto totalmente automáticos, combinándose con la tecnología de robótica, lo que permite procesamientos secuenciales paralelos y automatizados.

⁹⁷ R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 279–282.

⁹⁸ R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4945–4958.

⁹⁹ A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Math_, *Synthesis* 1998, 1213–1234; R. S. Varma, *Green Chem.* 1999, 43–55; M. Kidawi, *Pure Appl. Chem.* 2001, 73, 147–151; R. S. Varma, *Pure Appl. Chem.* 2001, 73, 193–198; R. S. Varma, *Tetrahedron.* 2002, 58, 1235–1255; R. S. Varma, *Advances in Green Chemistry: Chemical Syntheses Using Microwave Irradiation*, Kavitha Printers, Bangalore, 2002.

Desde las primeras síntesis asistidas por microondas hasta la actualidad, se ha demostrado que los tiempos de reacción disminuyen considerablemente en comparación con reacciones calentadas tradicionalmente. Esto ocurre ya que el calentamiento tradicional es un método ineficiente que genera un sobrecalentamiento local, que puede llevar a la descomposición de reactivos y productos, esto se debe a que la transferencia de calor al ser por convección y conducción no es homogénea. En cambio, el calentamiento por microondas es más eficiente, ya que el mecanismo de calefacción de las microondas es un calentamiento dieléctrico^{100,101}, el cual depende de la capacidad específica del material, el cual absorbe las microondas y las convierte en calor, proporcionando un calentamiento homogéneo para toda la materia presente en la reacción.

Para entender mejor el calentamiento dieléctrico debemos saber que las microondas son ondas electromagnéticas que poseen dos componentes, una es el campo eléctrico y la otra el campo magnético (**Figura 11**), siendo la primera componente la más importante para la interacción onda/materia. La componente eléctrica provoca calentamiento por dos mecanismos polarización dipolar y conducción iónica.

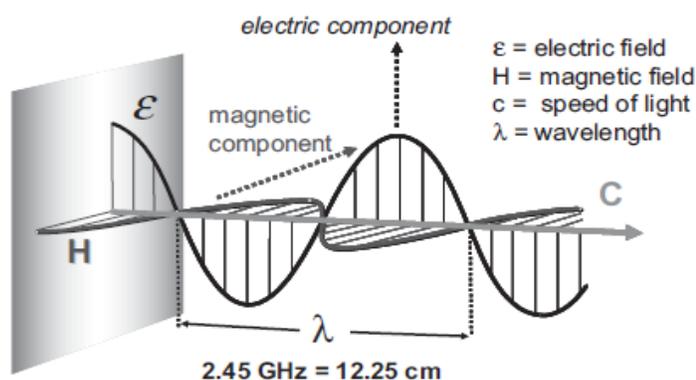


Figura 11

¹⁰⁰ D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, Chem. Soc. Rev. 1991, 20, 1–47.

¹⁰¹ C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, Chem. Soc. Rev. 1998, 27, 213–223.

Las características de calentamiento de un material dependen de sus propiedades dieléctricas. La capacidad de una sustancia específica para convertir la energía electromagnética en calor a una frecuencia y temperatura está determinada por la tangente de pérdida.

La síntesis asistida por microondas no solo disminuye el tiempo de reacción, además reduce reacciones secundarias y mejora la reproducibilidad.

Cabe señalar que es posible considerar esta técnica como una herramienta de la química verde, debido a las pequeñas o nulas cantidades de solventes que se utilizan en las reacciones.

Investigaciones previas

Desde hace algunos años, nuestro grupo de investigación se ha enfocado en el estudio de los compuestos quinónicos debido a sus interesantes propiedades farmacológicas, así como la colaboración con otros grupos del área médica y biológica, ha permitido determinar la actividad antitumoral y antifúngica de algunos productos preparados en nuestro laboratorio; un ejemplo es la 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona. A partir de esta quinona, se sintetizó una serie de aminoquinonas mediante una adición oxidativa de aminas, los compuestos obtenidos se probaron frente a células de cáncer. De esta misma serie de aminoquinonas 5 de ellas fueron utilizadas para formar carbazoles. Se espera que más adelante se puedan probar estos últimos compuestos frente a células de cáncer u otra de sus posibles propiedades farmacológicas.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis:

En base a los antecedentes entregados y a los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación se plantea la siguiente hipótesis:

Por reacción de la 5-hidroxinaftalen-1,4-diona (juglona) con una serie de anilinas para-sustituídas, es posible obtener carbazolquinonas tetracíclicas a través de reacciones de acoplamiento oxidativo de la anilina a la juglona, seguida de reacción de ciclación asistida por microondas utilizando paladio (II).

Objetivo General:

Síntesis y caracterización espectroscópica de una serie de aminojuglonas. A partir de esta serie de compuestos, además de una serie de aminoquinonas cuyo núcleo común es 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona, se obtendrán carbazolquinonas *tetracíclicas*.

Se utilizarán anilinas con diferentes sustituyentes en posición *para* del anillo aromático, con el objetivo de estudiar, mediante resonancia magnética nuclear, la influencia de la transferencia electrónica que ejerce el anillo aromático sobre el núcleo quinónico.

Se espera que con los productos sintetizados se realicen ensayos biológicos frente a células neoplásicas.

Objetivos específicos:

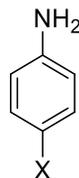
- Sintetizar una nueva serie de aminoquinonas por acoplamiento oxidativo de quinonas con anilinas *para*-sustituídas.
- Ciclación de aminojuglona y aminoquinonas, usando irradiación de microondas y acetato de paladio (II).
- Estudio de la transferencia de carga desde el anillo aromático al sistema quinónico, mediante la incorporación de diferentes sustituyentes en posición *para* del anillo aromático.

Resultados y discusión

Síntesis de aminoquinonas

La síntesis de las aminoquinonas a partir de la 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona, se realizó por adición oxidativa de una serie de anilinas 4-substituídas a la quinona usando una metodología ya descrita. En esta metodología la reacción se realiza en agua a temperatura ambiente con agitación. Las anilinas utilizadas, que aparecen en la **tabla 1**, exceptuando la 4-metoxianilina, fueron seleccionadas tomando en cuenta que, en una segunda etapa, los productos serán sometidos a reacciones de ciclación para obtener carbazoles. Antecedentes previos, indicaban que la formación de los carbazoles se ve favorecida al utilizar anilinas sin sustituyentes, o con ellos en posición *para*.

Tabla 1. Aminas utilizadas en la síntesis de aminoquinonas.



X	Nombre de la amina
H	Anilina
F	4-fluoroanilina
Cl	4-cloroanilina
Br	4-bromoanilina
Me	<i>p</i> -toluidina
OMe	4-metoxianilina
COCH ₃	4-aminoacetofenona
CO ₂ Et	Etil 4-aminobenzoato

En el caso de la síntesis de aminoquinonas a partir de juglona, se optimizaron las condiciones de reacción por completo. Se espera que la adición de la anilina a la juglona, sea mediante adición oxidativa, de la misma forma que las

aminoquinonas mencionadas anteriormente. Las anilinas utilizadas son las que aparecen en la **tabla 1**, exceptuando 4-bromoanilina y Etil 4-aminobenzoato. Como la juglona posee dos carbonos electrofílicos, susceptibles del ataque de la anilina (**Figura 12**), se determinó la electrofilia local de estos carbonos a partir de la función de Fukui, encontrándose que el carbono 2 es más electrofílico. Los cálculos fueron realizados por el Doctor Maximiliano Martínez-Cifuentes, el cual los llevo a cabo usando el programa Gaussian 09. Las estructuras de las moléculas fueron optimizadas sin restricciones. No se encontraron frecuencias imaginarias para las estructuras optimizadas, garantizando que corresponden a un mínimo verdadero de la respectiva superficie de energía potencial. La función de Fukui condensada electrofílica fue obtenida utilizando una metodología descrita en la literatura^{102,103}.

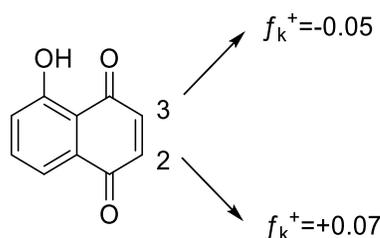


Figura 12.- Carbonos electrofílicos de la juglona.

Al utilizar las condiciones realizadas anteriormente en nuestro laboratorio¹⁰⁴, en la reacción con anilina, se observó que la reacción no se completaba aún con 48 horas de agitación a temperatura ambiente. Al elevar la temperatura a 50 °C, se consiguió que la quinona inicial reaccionara completamente en 24 horas. Se probaron estas condiciones de reacción para la síntesis de toda la serie de compuestos, sin embargo, en aquellos casos donde se utilizó anilinas con

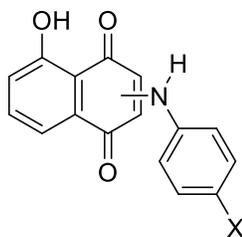
¹⁰² W. Yang, W.J. Mortier, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 5708–5711.

¹⁰³ L.R. Domingo, P. Perez, J.A. Saez, RSC Adv. 2013, 3, 1486–1494.

¹⁰⁴ Maximiliano Martínez-Cifuentes, Graciela Clavijo-Allancan, Carolina Di Vaggio-Conejeros, Boris Weiss-López, and Ramiro Araya-Maturana. On-Water Reactivity and Regioselectivity of Quinones in C-N Coupling with Amines: Experimental and Theoretical Study. Aust. J. Chem. 2013, 67(2) 217-224.

sustituyentes atractores de electrones, se observó que la reacción tarda cuatro veces más (**tabla 2**).

Tabla 2. Tiempo de reacción para la obtención de las aminojuglonas.



X	Tiempo de reacción
H	24 h
OMe	24 h
Me	24 h
F	96 h
Cl	96 h
COCH ₃	96 h

La diferencia de tiempo necesaria para llevar a cabo la síntesis de aminojuglona se debe al efecto que presentan los diferentes sustituyentes sobre la nucleofilia de la anilina, los sustituyentes electro dadores aumentan la nucleofilia de la anilina y por el contrario los sustituyentes electro atractores disminuyen la nucleofilia de la anilina. Debido a esto es que podemos apreciar que la reacción de la juglona con las anilinas con sustituyentes electro dadores metoxilo, metilo y sin sustituyentes (aminojuglonas 1-6) se demoran 24 horas, y aquellas con sustituyentes electro atractores flúor, cloro y acetilo (aminojuglonas 7-9) se demoran 96 horas.

La capacidad nucleofílica de la anilina no tan solo afecta al tiempo que se tarda en llevar a cabo la reacción, sino que también afecta el rendimiento de estas. Mientras mayor sea nucleofilidad de la anilina, más se favorecerá la reacción, por

lo tanto, mayor es el rendimiento que deberíamos obtener de aminojuglonas. Es por esto que al poseer la anilina grupos electro dadores la nucleofilia de estas debería aumentar, lo que significa que favorece la reacción y se esperaría buenos rendimientos. De forma contraria si la anilina posee grupos electros atractores la nucleofilia disminuirá desfavoreciendo la reacción, y sus rendimientos pueden ser bajos.

De las 6 reacciones que se hicieron para sintetizar aminojuglonas el efecto que los sustituyentes tienen en la nucleofilia de las anilinas, no solo vemos que afecta a los rendimientos, sino que también podemos apreciar que se ve afectada la selectividad, en el caso de las anilinas con sustituyentes electro dadores o sin sustituyentes, se obtuvieron dos productos, es decir, regioisómeros. La probabilidad de que se formaran regioisómeros eran altas debido a que la juglona es una molécula asimétrica, sin embargo, como se señaló anteriormente la juglona posee un carbono más electrófilo que otro, siendo el carbono dos el más electrofílico (**Figura 13**), y en el caso de los sustituyentes electro dadores de las anilinas seleccionadas, de los dos productos obtenidos la anilina que se unió al carbono dos fueron los que se obtuvieron mejores rendimientos (**tabla 3**).

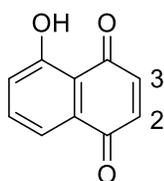
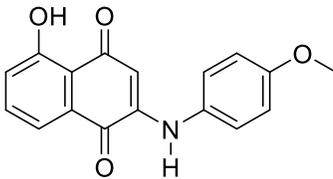
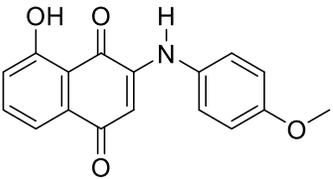
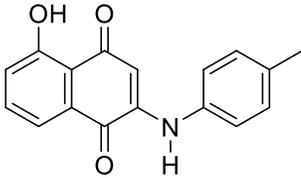
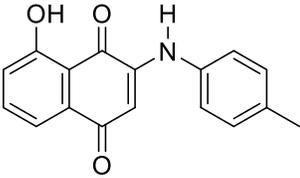
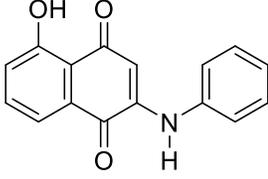
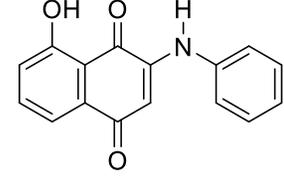
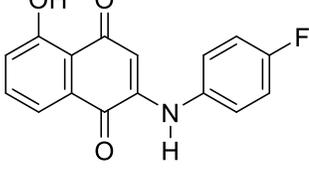
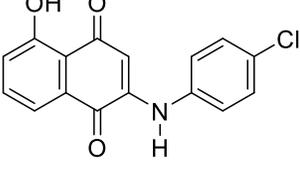
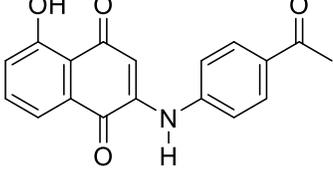


Figura 13

Si analizamos caso a caso, las aminojuglonas obtenidas a partir de la anilina con sustituyente metoxilo al ser la más nucleofila deberían obtenerse los mejores rendimientos, de lo cual podemos ver que en este caso los rendimientos para ambos regioisómeros fueron buenos de (**tabla 3**, moléculas 1 y 2), pero uno de estos productos tuvo un mayor rendimiento como se mencionó anteriormente.

Tabla 3. Rendimientos aminojuglonas.

Aminojuglona	Rendimiento	Aminojuglona	Rendimiento
(1) 	51%	(2) 	30%
(3) 	31%	(4) 	10%
(5) 	63%	(6) 	8%
(7) 	10%	(8) 	44%
(9) 	35%		

La misma tendencia se muestra en las aminojuglonas obtenidas de la anilina con sustituyente metilo (**tabla 3**, moléculas 2 y 3), pero los rendimientos no fueron tan buenos como el caso anterior de la anilina con sustituyente metoxilo.

Sin embargo, en el caso de anilina sin sustituyentes, aunque se obtienen ambos regioisómeros, el rendimiento de uno es mucho mayor que el otro (**tabla 3**, molécula 4 y 5).

En el caso de las aminojuglonas obtenidas a partir de anilinas con sustituyentes electro atractores, solo se obtuvieron un isómero, es decir, en estos casos no se generaron los regioisómeros, indicando que, con anilinas menos reactivas, la reacción es más selectiva. Lo más interesante es que estas aminojuglonas obtenidas son aquellas en la cual la anilina se unió al carbono menos electrofílico, el carbono 3 de la juglona (**Figura 13**), esto quiere decir que las anilinas menos nucleófilas se unen a la juglona en su carbono menos electrofílico.

Los rendimientos de las aminojuglonas formadas a partir de anilina con sustituyentes electro atractores (**tabla 3**, moléculas 7,8 y 9) se esperaba que fueran muy bajos, pero lo que sucede es que solo uno de estos tres productos cumplió con lo que se espera, y es el caso de la aminojuglona con sustituyente flúor que solo se obtuvo un 10% de rendimiento, sin embargo, esto se esperaba para la aminojuglona con sustituyente acetilo, ya que, al ser la anilina menos nucleófilas debido al sustituyente acetilo que es el más electro atractor de los tres, pero como podemos ver el a **tabla 3** su rendimiento fue de 35% muy por sobre el obtenido de la aminojuglona con sustituyente flúor. Aunque los rendimientos de las aminojuglonas con sustituyente electro atractores no sobrepasan a los rendimientos de las aminojuglonas con sustituyente electro dadores, no fueron tan bajos como podría esperarse y se da una relación muy interesante, a lo mejor sus rendimientos no son tan bajos debido a que se unieron las anilinas menos nucleófilas con el carbono de la juglona menos electrofílico y esto hace que esta reacción sea más selectiva.

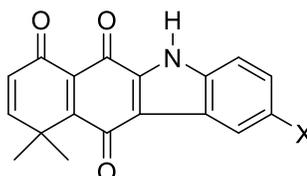
Los isómeros pudieron ser separados por cromatografía en columna de gel de sílice, usando mezclas de acetato de etilo/hexano como eluyente.

Síntesis de carbazoles

De acuerdo a los antecedentes mencionados en la introducción^{71,74,81-95} y al trabajo previo de síntesis de carbazoles realizado anteriormente⁹¹, las condiciones óptimas de síntesis de los carbazoles consisten en el uso de acetato de paladio, en atmósfera inerte, a ebullición en ácido acético. Como al momento de realizar esta investigación ya se contaba con un equipo de microondas para síntesis, se procedió a optimizar una nueva metodología.

Las pruebas que se realizaron consistieron en utilizar las dos rutas sintéticas propuestas por Menéndez y colaboradores^{71,74}, la primera solo utilizó acetato de paladio como catalizador en ácido acético glacial por una hora y 100 W a una temperatura de 100°C, y en la segunda prueba se utilizó acetato de paladio como catalizador, y acetato de cobre como co-oxidante en DMF por una hora a 100 W y a una temperatura de 100°C, de estas dos metodologías la que mejor funcionó fue la primera, obteniendo buenos resultados. Si analizamos las mejoras obtenidas al utilizar el equipo de microondas en comparación con la metodología anteriormente utilizada, en primer lugar, el tiempo de reacción se reduce de 4 horas a solo 1, disminuyendo de manera considerable. Los rendimientos en comparación con la otra metodología mejoran bastante, en el caso de los carbazoles formados de la aminoquinona sintetizada de la quinona 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona, los rendimientos son variados y no muestran ninguna tendencia que se pueda atribuir a la naturaleza de sustituyente (ya sea electro dador o tractor), el carbazol obtenido con mayor rendimiento es el que no presenta sustituyentes con un 54,4% y el que presenta un menor rendimiento es el carbazol con ester y bromo como sustituyente con un 22% (ver **tabla 4**).

Tabla 4. Rendimientos de carbazoles formados de la aminoquinona obtenidas a partir de la quinona 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona.



Sustituyente	%Rendimiento
H	54%
Me	33%
F	45%
Cl	43%
Br	22%
COCH ₃	34%
CO ₂ Et	22%

Sin embargo, los mayores rendimientos se pueden apreciar mejor en los carbazoles formados de las aminojuglona, aunque solo se pudo obtener dos compuestos, estos obtuvieron rendimientos de 79 y 97%.

Espectroscopia ¹H-RMN

De los análisis ¹H-RMN se puede apreciar que los compuestos quinónicos sintetizados, aminojuglona y carbazoles, presentan gran similitud en sus espectros. Sin embargo, hay señales características que varían notablemente, y esta variación está relacionada con la naturaleza del sustituyente que posee el anillo aromático de la amina proveniente de la anilina.

En el caso de las aminojuglonas sintetizadas, los desplazamientos químicos de las señales aromáticas son muy similares a lo largo del grupo de compuestos sintetizados, pero los desplazamientos de las señales que varían son, el protón

del carbono 3 (**Figura 14** o **Figura 15**), el protón del grupo amino y finalmente el protón del grupo hidroxilo que poseen las aminojuglonas.

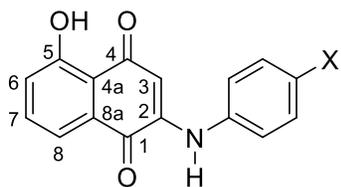


Figura 14

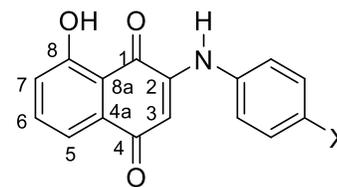


Figura 15

Si analizamos las señales según la posición en que se une la amina a la juglona, la señal que presenta una mayor variación y con la cual podemos identificar donde se une la anilina a la juglona es la señal del grupo hidroxilo. Sin embargo, la interpretación de la señal de este protón dependerá de varios factores, si hablamos del grupo hidroxilo de la aminojuglona debemos señalar que este protón se encuentra quelado al grupo carbonilo cercano, lo que podemos ver la **Figura 16**, esto que significa que este protón está formando un enlace de hidrogeno con el carbonilo, cuando se forma este enlace el protón del grupo hidroxilo tiene que repartir su densidad electrónica quedando más expuesto al campo magnético, este genera un efecto desapantallador apreciándose la señal de este protón a campo más bajo o a mayor ppm.

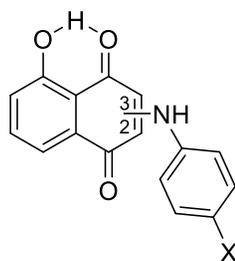
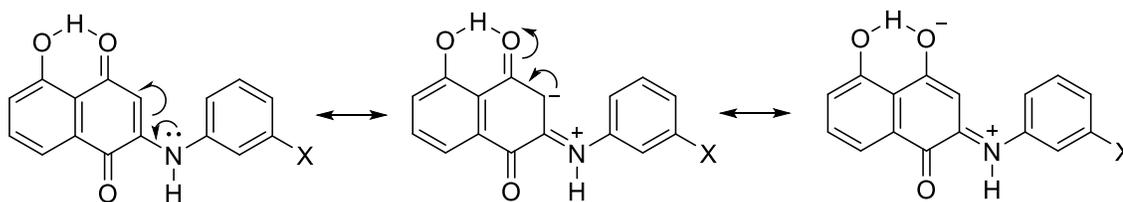


Figura 16

Con el análisis anterior solo quedo claro por qué el protón del grupo sale más desapantallado faltando el análisis de cómo podemos identificar en que carbono se une la anilina a la juglona. Esto también se puede explicar con el protón del

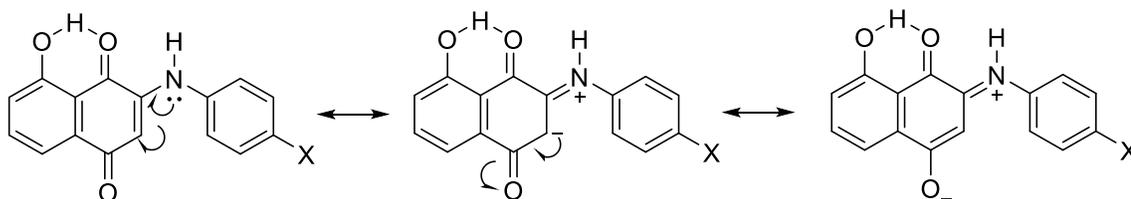
grupo hidroxilo, en el carbono que se une la anilina a la juglona ya sea el carbono dos o tres (se puede ver en la **Figura 12, 13 o 16**) puede generar que la densidad electrónica del carbonilo que esta quelado al grupo hidroxilo cambie, y esto provoca que este protón salga a campo alto, menor ppm o a campo bajo mayor ppm.

El primer efecto que analizaremos será el del carbono más electrofílico de la juglona, que es el carbono dos (ver **Figura 12,13 o 16**), al unirse en este carbono la anilina podemos ver en el **esquema 8** el efecto resonante que la anilina tiene con el carbonilo que esta quelado al grupo hidroxilo, lo afecta directamente y provocando que la densidad de carga aumente en este carbonilo, al aumentar la densidad de carga de este carbonilo se genera que tenga más fuerza para atraer la densidad de carga del protón del grupo hidroxilo, esto produce que este protón se desapantalle más de lo que ya estaba al estar quelado con este carbonilo por lo tanto saldría a campo más bajo o a mayor ppm.



Esquema 8

Analizando el caso de que la anilina se una al carbono 3 de la juglona (ver **Figura 12,13 o 16**), el efecto que tiene la anilina sobre el carbonilo con el que se encuentra quelado el protón del grupo hidroxilo se puede ver en el **esquema 9**, este caso el efecto resonante de la anilina no se está afectando al carbonilo que esta quelado al protón del grupo hidroxilo, se está afectado al otro carbonilo que posee la molécula, al ocurrir esto la densidad electrónica del carbonilo en interés no se ve afectado por la unión de la anilina a la juglona, de esta manera solo está presente el efecto desapantallante que se provoca al quelarse el protón del grupo hidroxilo con el carbonilo.



Esquema 9

Según los espectros realizados, se obtuvieron aminojuglonas con un desplazamiento del protón del grupo hidroxilo en $\delta 13$ ppm y otros en $\delta 11$ ppm, si aplicamos el análisis realizado anteriormente podemos decir que las aminojuglonas en las cuales el protón del grupo hidroxilo aparece a campo más bajo o a mayor ppm que sería la señal del $\delta 13$ ppm, la anilina se está uniendo al carbono dos de la juglona formando la aminojuglona (1) (**Figura 14**).

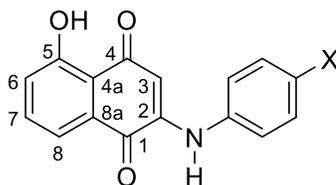


Figura 14

Siguiendo el mismo análisis si la señal del protón del grupo hidroxilo sale a campo más alto es decir a menor ppm, que sería la señal en $\delta 11$ ppm, la anilina se está uniendo al carbono 3 de la juglona (**Figura 15**), obteniéndose la aminojuglona (2).

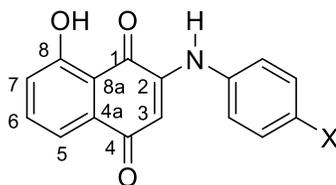


Figura 15

Analizando el efecto de los diferentes sustituyentes de la anilina sobre los protones de la aminojuglona, las señales que presentan variación son las siguientes: carbono 3, grupo amino, y grupo hidroxilo (**tabla 3**). Para interpretar el efecto que tiene los sustituyentes sobre las señales de estos protones, debemos explicar cómo pueden llegar a afectar a estas señales, este efecto será un efecto por resonancia si es que la resonancia llega a este protón, dependerá de la posición en el anillo aromático y del tipo de sustituyente ya sea atractor o dador de electrones, como todas las anilinas utilizadas tiene el sustituyente en para o no presentan sustituyente, no dependerá en este caso de la posición, pero si dependerá del tipo de sustituyente, si es sustituyente es un dador de electrones estos entregan densidad electrónica, provocando un efecto de apantallamiento lo que significa que la señal debería aparecer a campo más alto es decir a menor ppm, si el sustituyente es electro atractor, atrae la densidad electrónica produciendo que señal aparezca a campo más bajo o a mayor ppm.

Tabla 3. Desplazamiento de los protones del carbono 3, amino, hidroxilo de las aminojuglonas sintetizadas

X	3-H	NH	OH
H (1)	6.00	9.60	13.06
H (2)	6.38	9.60	11.57
Me (5)	5.94	9.56	13.11
Me (6)	6.31	9.66	11.57
OMe (3)	5.84	9.54	13.17
OMe (4)	6.18	9.67	11.57
Ac (9)	6.33	9.47	11.53
F (7)	5.93	9.27	11.53
Cl (8)	6.07	9.33	11.54

Si analizamos el efecto de los sustituyentes sobre el protón del grupo hidroxilo de las aminojuglonas, como se mencionó anteriormente las aminojuglonas obtenidas tenían la señal de este protón en δ 13 ppm y otros en δ 11 ppm, y también se explicó el porqué de esto, pero el sustituyente de la anilina también puede afectar a este protón, si analizamos las aminojuglonas (1) (**Figura 14**) las que tienen sustituyentes electro dadores y cuya anilina se una al carbono dos de la juglona (**Figura 17**), podemos ver que el efecto es contrario a lo esperado a mayor efecto electro dador la señal del protón del hidroxilo aparece a campo más bajo, a mayor ppm, esto quiere decir que el efecto resonante no está llegando al protón del grupo hidroxilo sino está afectando a otra parte de la molécula, la cual puede ser el carbonilo que esta quelado al grupo hidroxilo, si se le está entregando mayor densidad electrónica a este carbonilo, este con mayor polarizabilidad le disminuye densidad electrónica al protón del grupo hidroxilo saliendo a campo más bajo o mayor ppm, y explicaría que a mayor efecto electro dador del sustituyente aumenta más la densidad de carga del grupo carbonilo y el protón sale a mayor ppm.

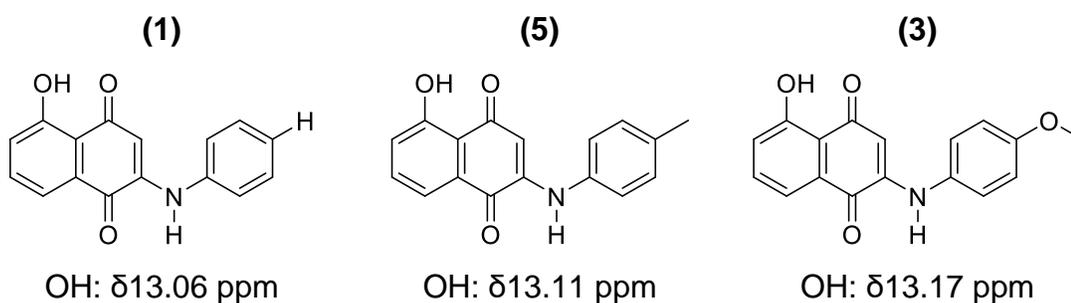


Figura 17

En el caso de las aminojuglonas (2) (**Figura 15**) formadas de la unión de la anilina en el carbono tres de la juglona, cuyo protón del grupo hidroxilo sale aproximadamente en δ 11 ppm, de estas aminojuglonas tenemos sustituyentes electro atractores y dadores, sin embargo, en el caso de las aminojuglonas con sustituyentes electro dadores o sin sustituyentes (**Figura 18**) no presentan una variación, lo que significa que el efecto de resonancia no está llegando al protón

del hidroxilo o al carbonilo que esta quedado a este, que pueda afectar el desplazamiento de este protón.

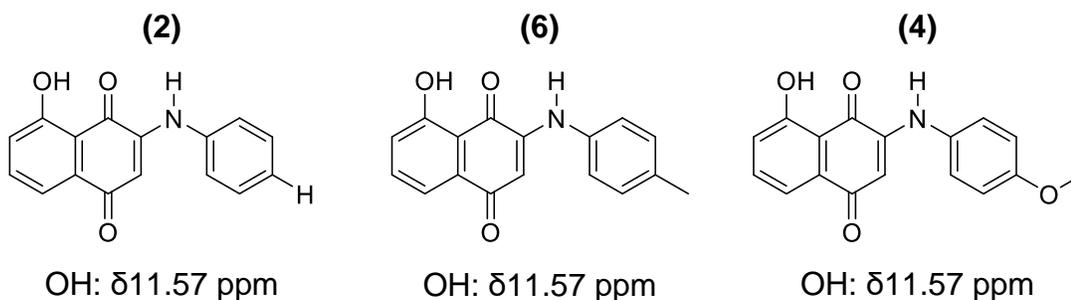


Figura 18

En el caso de los aminojuglonas con sustituyente electro atractores (**Figura 19**), tampoco muestran un gran variación en el protón del grupo hidroxilo por efecto del sustituyente ya sea mayor o menor su efecto electro atractor, lo cual se puede deber a lo mismo que explicamos en el caso de los sustituyentes electro dadores, el efecto resonante no afecta el protón del grupo hidroxilo o al carbonilo quelado a este, lo que significa que no genera un efecto en el desplazamiento de este protón, pero si se presenta un variación muy leve ente los sustituyentes electro dadores y electro atractores de δ 11.57 ppm a δ 11.53 ppm, pero es muy pequeña.

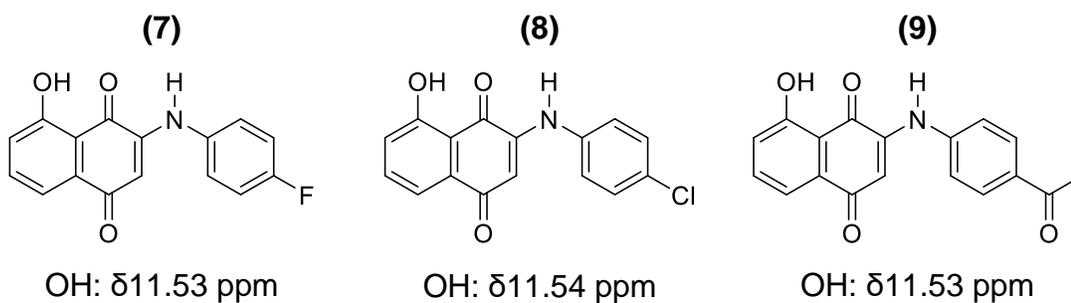


Figura 19

El siguiente protón que analizaremos es el protón del carbono 3 de las aminojuglonas sintetizadas (**Figura 14 y 15**), este protón es de un doble enlaces, y se verá afectado por el sustituyente si su efecto resonante llega a él.

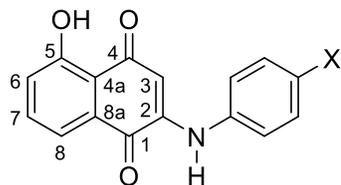


Figura 14

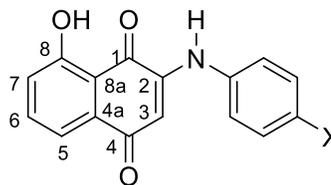


Figura 15

Como se explicó para el protón del hidroxilo, si las aminojuglonas (1), el efecto resonante llega hasta el carbonilo que está quelado al grupo hidroxilo, por lo tanto llega hasta el protón del carbono 3, si el sustituyente es electro dador debería aumentar la densidad electrónica de este protón saliendo a campo alto o a menor ppm, y en este caso se cumple lo esperado como se muestra en la **Figura 20** que a medida que aumenta el efecto electro dador la señal del protón del carbono 3 aparece a menor ppm es decir a campo más alto.

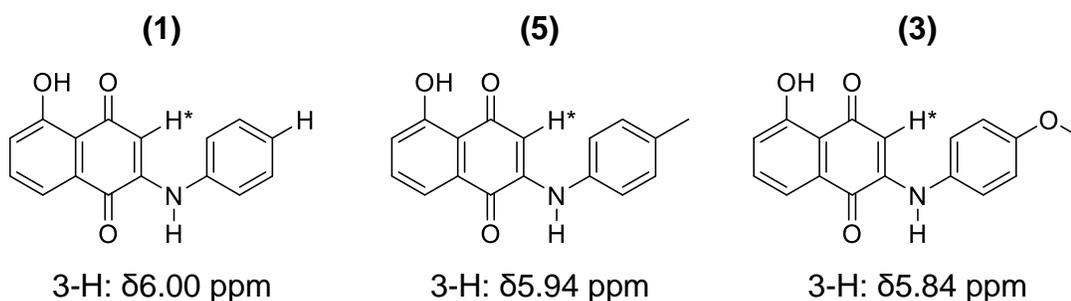


Figura 20

En el caso de aminojuglonas (2), el efecto resonante del sustituyente llega hasta el carbonilo que no está quelado al protón hidroxilo, es decir el carbonilo opuesto como aparece en el **esquema 9**, por lo que el efecto resonante llega al carbono 3 de la amino juglona y el efecto del sustituyente afectará de la misma forma que las aminojuglonas analizadas en el párrafo anterior, para estas aminojuglonas igual que las anteriores los sustituyentes electro dadores a medida que aumenta este efecto, el desplazamiento del protón se va a campo más alto es decir menor ppm (**Figura 21**).

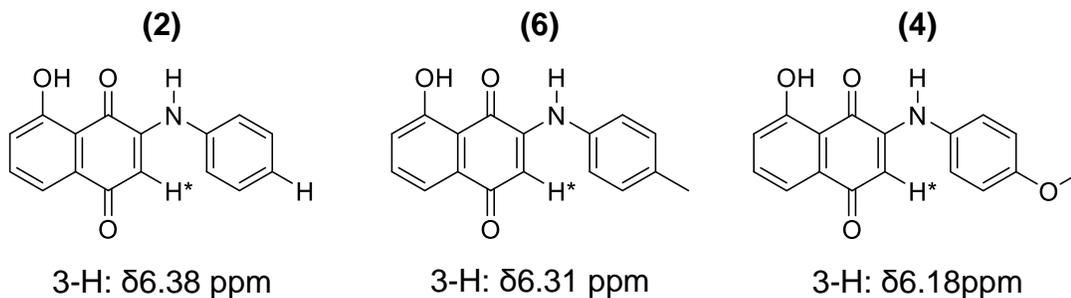


Figura 21

Lo más interesante es que los sustituyentes electro atractores también siguen el efecto esperado, aparecen a campo más bajo, mayor ppm, a medida que sea mayor su efecto electro atractor (**Esquema 22**). Sin embargo, el desplazamiento de este protón aparece a campo más alto, menor ppm que en el caso anterior y se esperaría que al ser electro atractores la señal de este protón aparezca a campo más bajo que la de los electro dadores, lo que se puede interpretar como que el efecto resonante atractor no es tan fuerte como el dador.

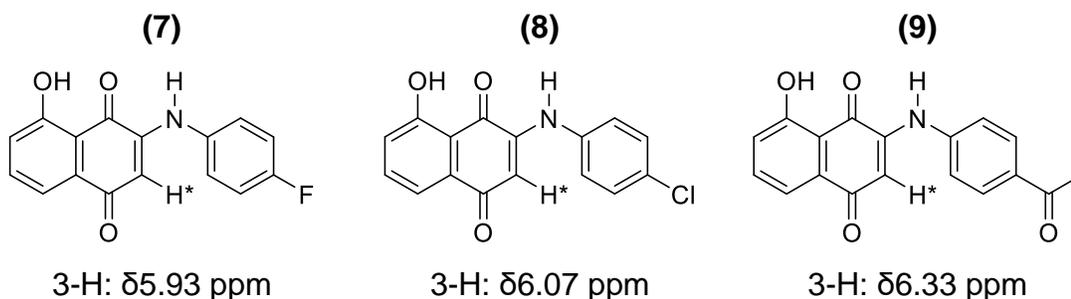


Figura 22

El protón del grupo amino de las aminojuglonas, sigue la misma tendencia en sus desplazamientos que el protón del carbono 3, para las aminojuglonas (1), en el caso se los sustituyentes electro dadores, partiendo de la aminojuglona sin sustituyente, a medida que aumenta el efecto electro dador aumenta la densidad electrónica de este protón, saliendo a campo más alto o menor ppm (**Figura 23**), es importante señalar que el desplazamiento, aunque presenta la tendencia explicada, es muy leve.

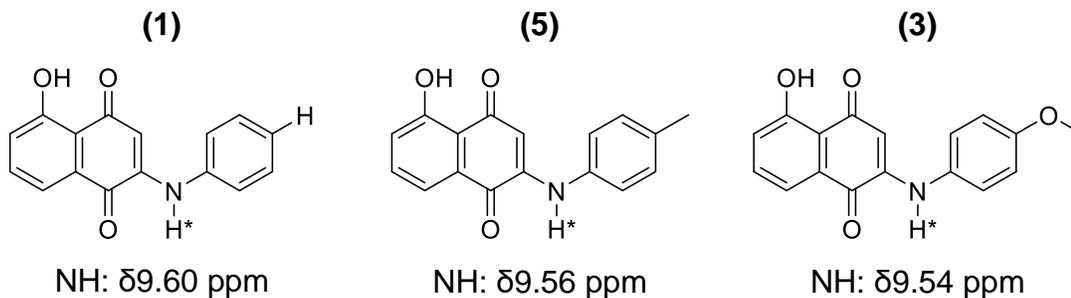


Figura 23

En el caso de las aminojuglonas (2), la que poseen sustituyentes electro dadores o sin sustituyentes se ve el efecto contrario al de las aminojuglonas (1), a mayor efecto electro dador el protón se desplaza a campo más bajo o a menor ppm (**Figura 24**), lo que sugiere una disminución de la densidad electrónica de este protón, que puede ser si el nitrógeno atrae su densidad electrónico, generando el desapantallamiento, y eso puede suceder si por efecto de la resonancia, el nitrógeno del grupo amino de la molécula aumenta su densidad electrónica.

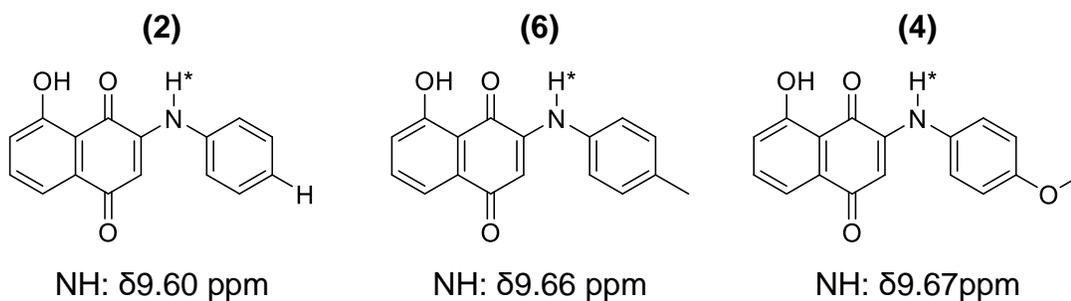


Figura 24

Los sustituyentes electro atractores si presentaran el efecto esperado, a medida que aumenta su efecto electro atractor disminuye la densidad de carga del protón del grupo amino de la molécula, generándose un efecto desapantallante, que provoca el desplazamiento de este protón a campo más bajo o mayor ppm (**Figura 25**). Lo más destacable es que este protón para el caso de los sustituyentes electro atractores cumplen con la tendencia esperada, pero la señal de este protón sale a campo más alto que la de los sustituyentes electro dadores.

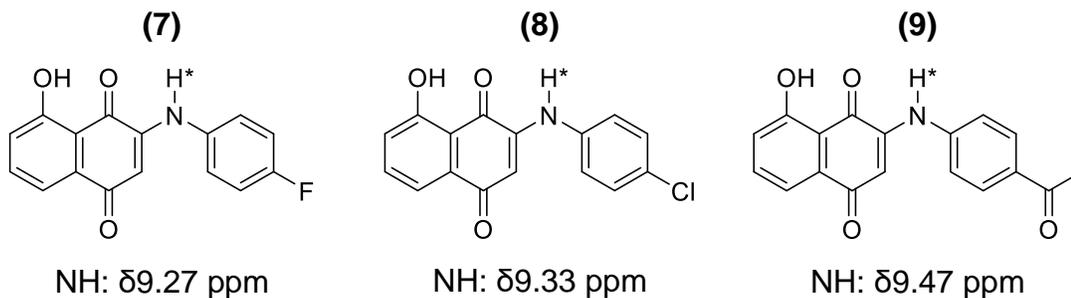


Figura 25

Si analizamos los ^1H -RMN de los carbazoles, lo más importante para ver si se llevó a cabo la reacción y si se generó la ciclación, es la desaparición del protón del doble enlace, para los carbazoles a partir de la aminojuglona el protón que debe desaparecer es el que aparece marcado en la **Figura 26** y para los carbazoles formados a partir de la otra aminoquinona seleccionada obtenida de la quinona 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona que aparece en la **Figura 27**. Si no aparece la señal de este protón se puede afirmar que se formó el carbazol.

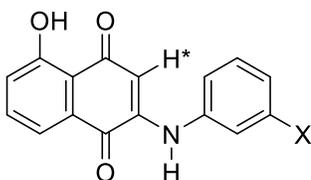


Figura 26

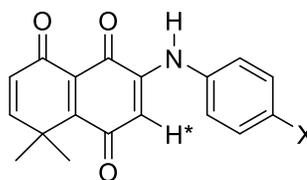


Figura 27

Los protones que se pueden analizar en el caso de los carbazoles obtenidos de las aminojuglona, los cuales pueden presentar variación en su desplazamiento por efecto del sustituyente serían el protón del grupo amino y el protón del grupo hidroxilo, sin embargo, como solo se obtuvieron dos compuestos no se pueden realizar un análisis concluyente del efecto de los sustituyentes sobre estas señales.

En el caso de los carbazoles obtenidos de las aminoquinonas formadas a partir de la quinona 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona, la señal que podemos analizar para ver como varía el desplazamiento del protón cuando variamos sustituyentes

sería la señal del protón del grupo amino (**Figura 27**), estos desplazamientos aparecen en la **tabla 4**.

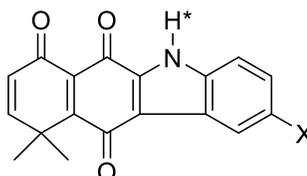


Figura 27

Tabla 4. Desplazamiento del protón del grupo amino de los carbazoles.

Sustituyente	δ ppm
H	12.09
Me	12.69
F	13.05
Cl	13.10
Br	13.47
COCH ₃	13.18
CO ₂ Et	13.19

Los sustituyentes electro dadores como vimos en el análisis de los espectros de las aminojuglonas, aumentan la densidad electrónica de un protón siempre que su efecto resonante llegue al protón a analizar, como el protón de interés es el del grupo amino que está unido al anillo aromático el efecto resonante puede llegar a él. Al aumentar la densidad electrónica la señal de este protón debería salir a campo más alto es decir menor ppm, como en esta serie de carbazoles solo tenemos un sustituyente electro dador, el cual sale a campo más alto menor ppm que los sustituyentes electro atractores, sin embargo, el protón del grupo amino que sale a campo más alto es el del carbazol sin sustituyente.

Los sustituyentes electro atractores debido a que generan una disminución de la densidad electrónica del protón del grupo amino, esto provoca un

desapantallamiento, es decir que las señales salgan a mayor ppm, y mientras mayor sea su efecto atractor aumenta este desapantallamiento, se cumple esta tendencia para la mayoría de los sustituyentes electro atractores, pero el sustituyente bromo, presenta un mayor desapantallamiento saliéndose de esta tendencia.

Conclusiones

• Se sintetizaron 9 aminojuglonas, mediante adición oxidativa de la anilina *para*-sustituídas a la juglona, se realizó en medio acuoso con agitación a 50°C por 24 a 96 horas dependiendo del tipo de sustituyente que posea la anilina (dador o atractor de electrones). Las aminojuglonas sintetizadas fueron las siguientes con sus respectivos rendimientos:

- (1) 5-hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona, 63%.
- (2) 8-hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona, 8%.
- (3) 5-hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona, 51%.
- (4) 8-hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona, 30%.
- (5) 5-hidroxi-2-(*p*-tolilamino)naftalen-1,4-diona, 31%.
- (6) 8-hidroxi-2-(*p*-tolilamino)naftalen-1,4-diona, 10%.
- (7) 2-((4-fluorofenil)amino)-8-hidroxi-naftalen-1,4-diona, 10%.
- (8) 2-((4-clorofenil)amino)-8-hidroxi-naftalen-1,4-diona, 44%.
- (9) 2-((4-acetilfenil)amino)-8-hidroxi-naftalen-1,4-diona, 35%.

• Se sintetizaron 9 carbazoles a partir de aminojuglona y aminoquinonas, mediante reacción asistida por microondas con acetato de paladio, en ácido acético glacial a una temperatura de 100°C y 100 W por una hora. Los carbazoles sintetizados son los siguientes con sus respectivos rendimientos:

- (10) 10-hidroxi-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona, 79%.
- (11) 10-hidroxi-2-metoxi-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona, 97%.
- (12) 10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona, 54%.
- (13) 2-cloro-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona, 43%.
- (14) 2-bromo-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona, 22%.
- (15) 2-acetil-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona, 34%.
- (16) 2,10,10-trimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona, 33%.
- (17) 2-fluoro-10,10-trimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona, 45%.
- (18) Etil 10,10-dimetil-6,7,11-trioxi-6,7,10,11-tetrahidro-5H-benzo[b]carbazol-2-carboxilato, 22%.

- Se describieron los efectos de los sustituyentes en los desplazamientos químicos de los espectros de resonancia magnética nuclear para las series de aminojuglonas y carabazoles sintetizadas. En los cuales se demostraron que los sustituyentes ya sea atractores o dadores, tienen un efecto significativo en los desplazamientos de los protones, este es un efecto por resonancia el cual se transfiere a través del grupo amino, no solo afecta al protón que se analiza en cuestión, sino que también puede afectar a otra parte de la molécula, afectando indirectamente al protón como es el caso del grupo hidroxilo en las aminojuglonas.

Parte Experimental

Todos los sustratos fueron adquiridos a proveedores comerciales y utilizados sin previa purificación. Acetato de etilo, hexano y DCM fueron destilados previos a su utilización. Se utilizó agua destilada provista por la facultad. Los productos fueron purificados utilizando cromatografía de columna flash usando gel de sílica 60, 0.040-0.063 mm. Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN fueron registrados a 600,23 y 150,93 MHz respectivamente, en un espectrómetro Bruker Avance III HD 600 equipado con una criosonda, utilizando $\text{DMSO}-d_6$ como solvente, estos análisis fueron realizados, en España, en la Universidad de La Laguna, en algunos casos espectros ^1H -RMN fueron registrados 300 MHz en un espectrómetro Bruker AVANCE DRX 300, el laboratorio CEPEDQ de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. Los desplazamientos químicos son reportados como partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano como referencia para ^1H -RMN y relativos a la señal de resonancia central del DMSO ($\delta = 163.2, 34.9, 29.8$ ppm) para las señales de ^{13}C -RMN. Los puntos de fusión no están corregidos y fueron medidos usando un Electrothermal, los espectros IR fueron realizados en un espectrofotómetro FT-IR.

Procedimiento general de adición de anilinas a 5-hidroxinaftalen-1,4-diona (1-9)

1 eq. de juglona y 1/2 eq. de anilina en agua (40 mL) se mantienen con agitación enérgica durante 24 o 96 horas a 50°C , el tiempo dependerá de la anilina. Posteriormente se sónica por 10 minutos, y se extrae con tres porciones de 30 mL de acetato de etilo utilizando un embudo de decantación, la fracción orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente se filtra y evapora en un evaporador rotatorio. Finalmente se purifica mediante cromatografía en columna flash, obteniéndose la aminojuglona correspondiente.

Procedimiento general de adición de anilinas a 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona

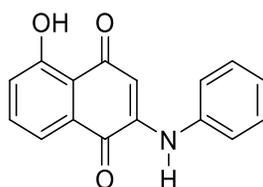
1 eq. de 8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona y 1/2 eq. de anilina en agua (20 mL) se mantienen con agitación enérgica durante 24 hrs. Posteriormente se extrae con tres porciones de 30 mL de acetato de etilo utilizando un embudo de decantación, la

fracción orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente se filtra y evapora en un evaporador rotatorio. Finalmente se purifica mediante cromatografía en columna flash, obteniéndose la aminoquinona correspondiente.

Procedimiento general de ciclación de quinonas catalizada por Pd(II) (10-18)

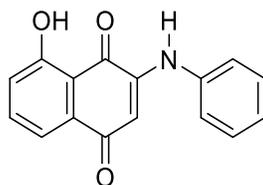
En un tubo cerrado de microondas de 10 mL, se colocan 1 equivalente de aminoquinona y 1 equivalente de Pd(OAc)₂ disueltos en 6 mL de ácido acético glacial. La mezcla se calienta a 100°C, y se irradia con microondas de 150 Watt de potencia por una hora. Luego la mezcla es neutralizada con una solución de carbonato de potasio. La solución resultante se filtra y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna flash utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente.

5-Hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona (1)



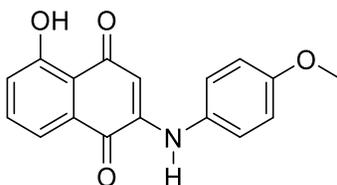
La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 107 mg de anilina (1,15 mmol) permite obtener 192 mg del producto **1** puro (63%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 6.00(s, 1H, 3-H), 7.27(tt, *J*₁ = 7.5Hz, *J*₂ = 1Hz, 1H, 4'-H), 7.32(dd, *J*₁ = 8Hz, *J*₂ = 1Hz, 1H, 7-H), 7.40(dd, *J*₁ = 7.5Hz, *J*₂ = 1Hz, 2H, 2'- y 6'-H), 7.47(t, *J* = 7.5Hz, 2H, 3'- y 5'-H), 7.60(dd, *J*₁ = 8Hz, *J*₂ = 1Hz, 1H, 5-H), 7.66(t, *J* = 8Hz, 1H, 6-H), 9.60(s, 1H, NH), 13.06(s, 1H, OH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 101,04; 114,73; 119,26; 124,54; 125,59; 126,34; 129,86; 131,04; 135,21; 138,07; 147,97; 160,46; 181,31; 189,53. P.F.: 248-250°C (d). M+ calc. 265.0739 encontrado 265,0741.

8-Hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona (2)



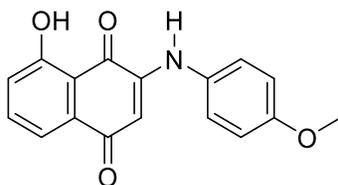
La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 107 mg de anilina (1,15 mmol) permite obtener 25 mg del producto **2** puro (8%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.38(s, 1H, 3-H), 7.27(tt, $J_1 = 7.5\text{Hz}$, $J_2 = 1\text{Hz}$, 1H, 4'-H), 7.32(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 1\text{Hz}$, 1H, 7-H), 7.40(dd, $J_1 = 7.5\text{Hz}$, $J_2 = 1\text{Hz}$, 2H, 2'- y 6'-H), 7.47(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H, 3'- y 5'-H), 7.60(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 1\text{Hz}$, 1H, 5-H), 7.66(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, 6-H), 9.60(s, 1H, NH), 11.57(s, 1H, OH). P.F.:245-247°C (d).

5-Hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona (3)



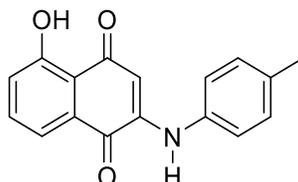
La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 157 mg 4-metoxianilina (1,15 mmol) permite obtener 181 mg de producto **3** puro (51%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 3.79(s, 3H, OCH₃), 5.84(s, 1H, 3-H), 7.04(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H, 2' and 6'-H), 7.32(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 3H, 3', 5' and 7-H), 7.60(d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.64(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, 6-H), 9.54(s, 1H, NH), 13.17(s, 1H, OH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 55,82; 100,18; 114,81; 115,06; 119,16; 125,58; 126,28; 130,60; 131,05; 135,02; 148,54; 157,77; 160,49; 181,38; 189,18. P.F.: 220-221°C (d). M+ calc. 295,0845 encontrado 295,0847.

8-Hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona (4)



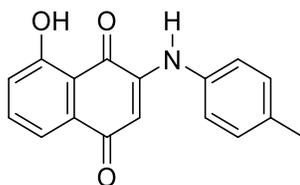
La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 157 mg 4-metoxianilina (1,15 mmol) permite obtener 106 mg de producto **4** puro (30%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.84(s, 3H, OCH₃), 6.18(s, 1H), 6.95(m, 1H), 7.19(m, 3H), 7.63(m, 1H), 9.67(s, 1H, NH), 11.57(s, 1H, OH). P.F.: 218-220°C (d).

5-Hidroxi-2-(*p*-tolilamino)naftalen-1,4-diona (5)



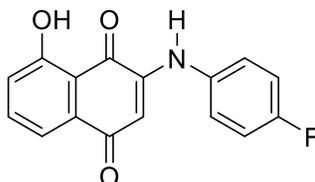
La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 122 mg de *p*-toluidina (1,15 mmol) permite obtener 99 mg de producto **5** (31%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 2.33(s, 3H, -CH₃), 5.94(s, 1H, 3-H), 7.28(sa, 4H, *J* = 9Hz, 2', 3', 4' and 5'-H), 7.32(dd, *J*₁ = 8Hz, *J*₂ = 1Hz, 1H, 7-H), 7.60(dd, *J*₁ = 8Hz, *J*₂ = 1Hz, 5-H), 7.65(t, *J* = 8Hz, 1H, 6-H), 9.56(s, 1H, NH), 13.11(s, 1H, OH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 21,08; 100,69; 114,77, 119,21; 124,50; 125,57; 130,29; 131,04; 135,11; 135,41; 135,79; 148,12; 160,47; 181,35, 189,36. P.F.:213-215°C (d). M+ calc. 279,0895 encontrado 279,0888.

8-Hidroxi-2-(*p*-tolilamino)naftalen-1,4-diona (**6**)



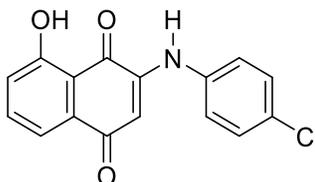
La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 122 mg de *p*-toluidina (1,15 mmol) permite obtener 32 mg de producto **6** (10%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.37(s, 3H, -CH₃), 6.31(s, 1H), 7.19(m, 5H), 7.64(t, 1H), 9.66(s, 1H, NH), 11.57(s, 1H, OH). P.F.: 212-214°C (d).

2-((4-Fluorofenil)amino)-8-hidroxi-naftalen-1,4-diona (**7**)



La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 157 mg 4-fluoranilina (1,15 mmol) permite obtener 32 mg de producto **7** (10%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 5.93(s, 1H, 3-H), 7.26(dd, *J*₁ = 8Hz, *J*₂ = 1Hz, 1H, 7-H), 7.30(d, *J* = 9Hz, 2H, 2' and 6'-H), 7.42(dd, *J*₁ = 9Hz, *J*₂ = 5Hz, 2H, 3' and 5'-H), 7.47(dd, *J*₁ = 8Hz, *J*₂ = 1Hz, 1H, 6'-H), 7.74(dd, *J*₁ = 8Hz, *J*₂ = 7.5Hz, 1H, 6-H), 9.27(s, 1H, NH), 11.53(s, 1H, OH). P.F.: 240-242°C (d). M⁺ calc. 283.0645 encontrado 283.0650.

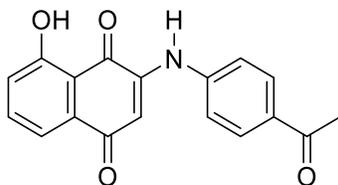
2-((4-Clorofenil)amino)-8-hidroxi-naftalen-1,4-diona (**8**)



La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 146 mg de 4-cloroanilina (1,15 mmol) permite obtener 131 mg de producto **8** (44%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:5). ¹H-NMR (300 MHz,

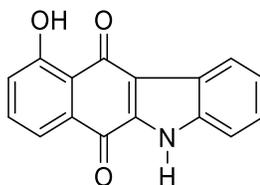
DMSO) δ 6.07(s, 1H), 7.27(dd, $J_1 = 9.42$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 7.47(m, 5H), 7.74(m, 1H), 9.33(s, 1H, NH), 11.54(s, 1H, OH). P.F.:253-255°C (d).

2-((4-Acetilfenil)amino)-8-hidroxinaftalen-1,4-diona (9)



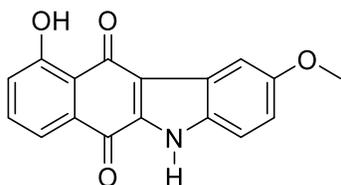
La reacción de 400 mg de juglona (2,29 mmol) con 154 mg 1-(4-aminofenil)etan-1-ona (1,15 mmol) permite obtener 123 mg de producto **9** (35%), purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:3). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ : 2.58(s, 3H, CH₃CO), 6.33(s, 1H, 3-H), 7.30(dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H, 7-H), 7.50(dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H, 5-H), 7.56(d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2' and 6'-H), 7.76(dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 8.02(d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3' and 5'-H), 9.47(s, 1H, NH), 11.53(s, 1H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO) δ 27,06; 105,00; 114,83; 118,17; 122,73; 123,03; 130,12; 133,19; 138,03; 143,25; 145,55; 160,95; 182,85; 185,72; 197,12 P.F.:243-246°C (d). M⁺ calc. 307,0845 encontrado 307,0855.

10-Hidroxi-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (10)



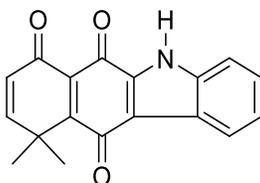
La reacción de 70 mg de 8-hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona (**1**) (0,26 mmol) con 58 mg acetato de paladio (0,26 mmol) permite obtener 54 mg de producto **10** (79%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.29 (d, $J =$, 1H) 7.38 (t, $J =$, 1H), 7.47 (t, $J =$, 1H), 7.61 (dd, $J =$, 1H), 7.65 (d, $J =$, 1H), 7.74 (t, $J =$, 1H), 8.19 (d, $J =$, 1H), 12.07 (s, 1H, NH), 13.15 (s, 1H, OH),. $^{13}\text{CNMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 114.41, 116.03, 118.30, 119.30, 122.82. 124.04, 124.45, 124.64, 127.77, 134.96, 137.19, 137.34, 138.99, 161.68, 180.14, 183.10. P.F.: 295-297°C.

10-Hidroxi-2-metoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (11)



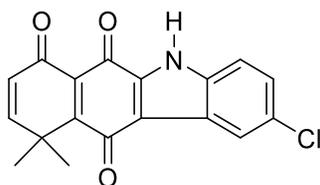
La reacción de 50 mg de 8-hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona (**3**) (0,17 mmol) con 38 mg acetato de paladio (0,17 mmol) permite obtener 49,6 mg de producto **11** (97%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 7.10 (dd, *J*=, 1H), 7.27 (dd, *J*=, 1H), 7.50 (d, *J*=, 1H), 7.57 (d, *J*=, 1H), 7.63 (dd, *J*=, 1H), 7.73 (t, *J*=, 1H), 12.13 (s, 1H, NH), 13.09 (s, 1H, OH). P.F.: 292-294°C.

10,10-Dimetil-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,7,11(10*H*)-triona (12)



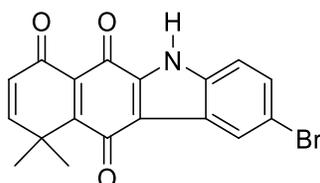
La reacción de 60 mg de 3-anilina-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (0,18 mmol) con 41 mg con acetato de paladio (0,18 mmol) permite obtener 32 mg de producto **12** (54,4%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 1.62 (s, 6H, 2XCH₃), 6.26 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 8-H), 7.01 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 9-H), 7.35 (t, *J* = 8 Hz, 1H, 3-H), 7.42 (dd, *J*₁ = 8 Hz, 1H, 2-H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 1-H), 8.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H, 1-H), 12.90 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 26.68 (2XCH₃), 114.39, 116.62, 122.41, 123.91, 124.57, 127.04, 127.12, 130.27, 135.68, 138.17, 158.60, 158.99, 178.12, 183.14, 183.65. IR(KBr): 3237, 1683, 741 cm⁻¹. IR(KBr): 3237, 1683, 741 cm⁻¹. P.F.: 297-299 °C. M+ calc. 291.0895 encontrada 291.0894.

2-Cloro-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona (13)



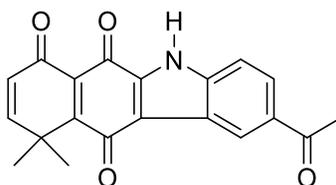
La reacción de 180 mg de 3-((4-clorofenil)amino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,548 mmol) con 123 mg con acetato de paladio (0,548 mmol) permite obtener 77 mg de producto **13** (43%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 1.61 (s, 6H, 2XCH₃), 6.26 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 8-H), 7.02 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 9-H), 7.44 (dd, *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, 3-H), 7.58 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 4-H), 8.06 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 1-H), 13.10 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 26.62 (2XCH₃), 115.96, 116.19, 121.27, 124.79, 127.04, 127.25, 129.08, 130.38, 136.61, 136.69, 158.61, 158.91, 177.93, 182.96, 183.56. P.F.: 248-250°C. M⁺ calc. 325.0506 encontrada 325.0495.

2-Bromo-10,10-dimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona (14)



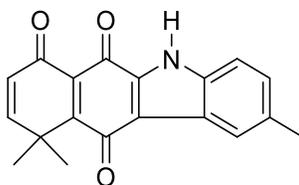
La reacción de 139 mg de 3-((4-bromofenil)amino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,374 mmol) con 84 mg con acetato de paladio (0,374 mmol) permite obtener 31 mg de producto **14** (22,3%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 1.61 (s, 6H, 2XCH₃), 6.27(d, *J* = 10 Hz, 1H, 8-H), 7.02 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 9-H), 7.53 (d, *J* = 9 Hz, 1H, 4-H), 7.56 (dd, *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, 3-H), 8.22 (d, *J* = 2Hz, 1H, 1-H), 13.47(s, 1H, NH) ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 26.63, 115.79, 116.52, 117.12, 124.36, 125.37, 127.05, 129.77, 130.39, 136.47, 136.83, 158.60, 158.89, 178.93, 182.99, 183.54. IR: 3220, 1690, 817 cm⁻¹. P.F.: 272-274°C. M⁺ calc. 369.0001 encontrada 368.9987.

2-Acetil-10,10-dimetil-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,7,11(10*H*)-triona (15)



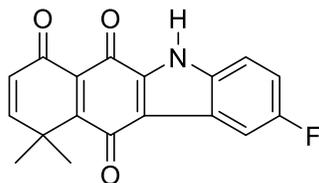
La reacción de 139 mg de 3-((4-acetilfenil)amino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8*H*)-triona (0,415 mmol) con 93 mg con acetato de paladio (0,415 mmol) permite obtener 47 mg de producto **15** (34%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 1.63(s, 6H, 2XCH₃), 2.67(s, 3H, CH₃CO), 6.28(d, *J* = 10 Hz, 8-H), 7.02(d, *J* = 10 Hz, 9-H), 7.64(d, *J* = 9Hz, 1H, 4-H), 8.00(dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 9 Hz, 1H, 3-H), 8.70(d, *J* = 2 Hz, 1H, 1-H), 13.19 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 26.63, 27.25, 114.43, 117.45, 123.43, 123.95, 126.54, 127.05, 130.26, 133.28, 137.25, 140.45, 158.66, 158.81, 177.95, 183.23, 183.56. P.F.: 252-254°C. M+ calc. 333.1001 encontrada 333.0995.

2,10,10-Trimetil-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,7,11(10*H*)-triona (16)



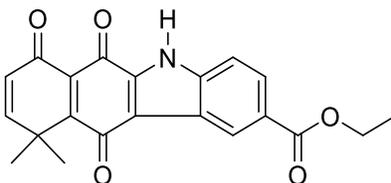
La reacción de 54 mg de 8,8-dimetil-3-[(2-metilfenil)amino]naftalen-1,4,5(8*H*)-triona (0,176 mmol) con 39,5 mg con acetato de paladio (0,176 mmol) permite obtener 18 mg de producto **16** (33%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 1.62 (s, 6H, 2XCH₃), 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 6.24 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 8-H), 6.99 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 9-H), 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H, 3-H), 7.44 (d, *J* = 8Hz, 1H, 4-H), 7.90 (s, 1H, 1-H), 12.69(s, 1H, NH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) δ 21.75, 26.68, 114.65, 116.27, 121.69, 124.68, 127.04, 128.52, 130.40, 133.78, 136.70, 137.66, 158.56, 159.25, 178.43, 182.55, 183.81. P.F.: 291-293 °C. M+ calc. 305.1052 encontrada 305.1046.

2-Fluoro-10,10-trimetil-5H-benzo[b]carbazol-6,7,11(10H)-triona (17)



La reacción 220 mg de 3-((4-fluorofenil)amino)-8,8-dimetilnaftalen-1,4,5(8H)-triona (0,7 mmol) con 151 mg con acetato de paladio (0,7 mmol) obteniendo 97 mg de producto **17** (45%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ 1.61 (s, 6H, 2XCH₃), 6.26 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 8-H), 7.01 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 9-H), 7.31 (ddd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, $J_3 = 3$ Hz, 1H, 3-H), 7.59 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H, 4-H), 7.77 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H, 1-H), 13.05 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO) δ 26.63, 106.78, 106.95, 115.84, 116.01, 116.13, 116.19, 116.60, 116.64, 124.29, 124.36, 127.03, 130.42, 134.89, 137.00, 158.62, 159.00, 159.30, 160.88, 177.89, 182.89, 183.60. P.F.: 251-253°C. M+ calc. 309.0801 encontrada 309.0790.

Etil 10,10-dimetil-6,7,11-trioxo-6,7,10,11-tetrahidro-5H-benzo[b]carbazol-2-carboxilato (18)

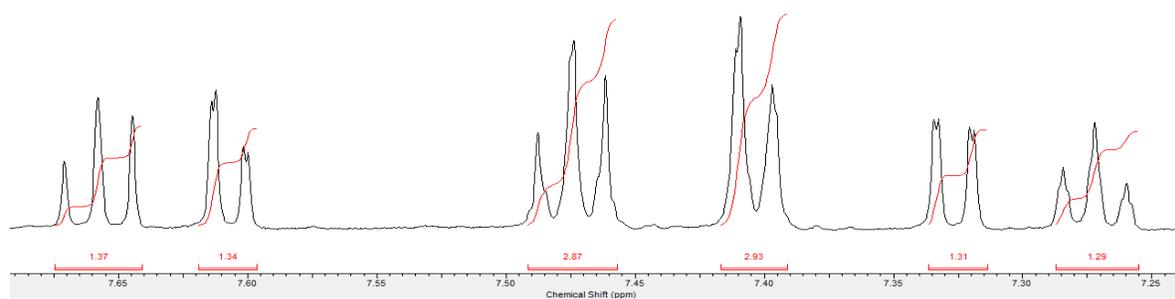
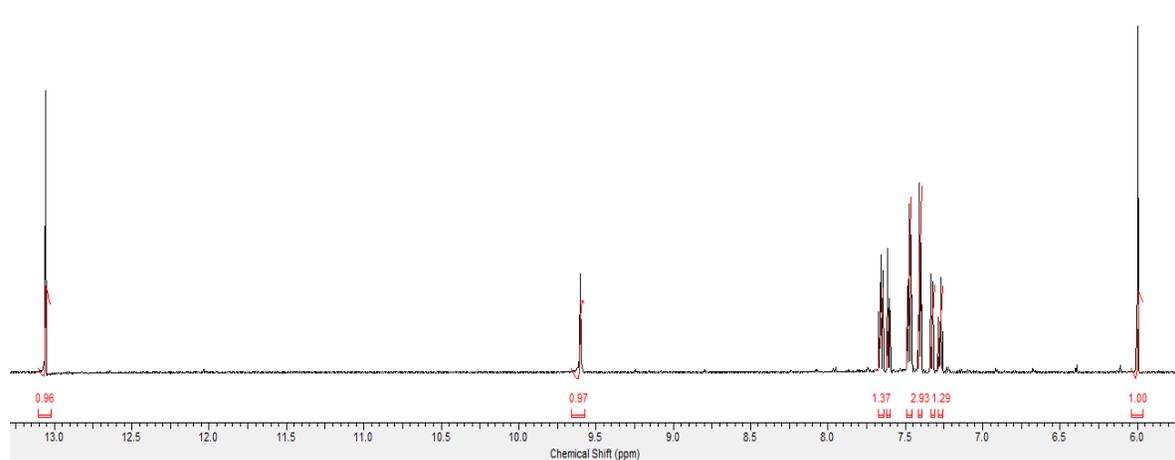


La reacción de 200 mg de etil 4-((5,5-dimetil-1,4,8-tetrahidronaftalen-2-il)amino)benzoato (0,53 mmol) con 119 mg con acetato de paladio (0,53 mmol) permite obtener 44 mg de producto **18** (22%) purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente EtOAc-Hexano (1:1). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ 1.36 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.61 (s, 6H), 4.35 (q, $J=7$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=9$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.18 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO) δ 15.46, 27.77, 30.52, 61.75, 115.20, 118.38, 124.46, 125.80, 127.00, 128.07, 131.20, 137.86, 141.58, 159.21, 167.23, 174.23, 178.88, 183.88, 184.31. IR: 3263, 1687, 1278 cm^{-1} . P.F.: 265-267°C.

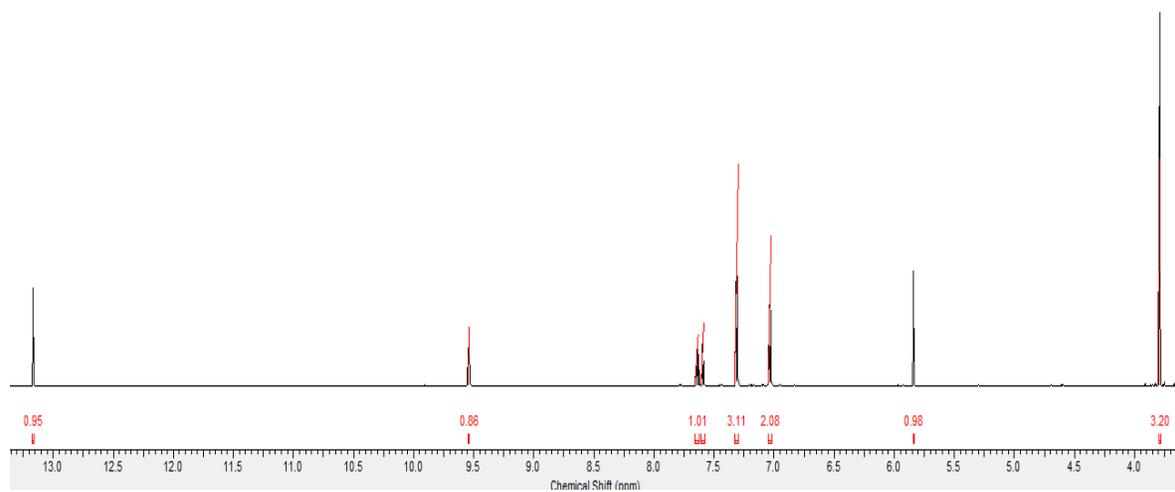
Anexos

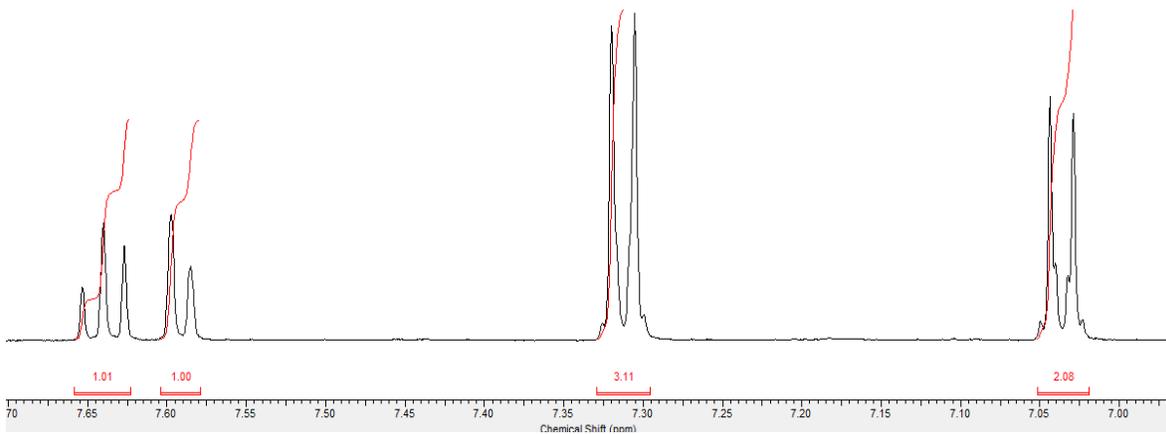
Espectros de protones aminojuglonas

(1) 5-hidroxi-2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona

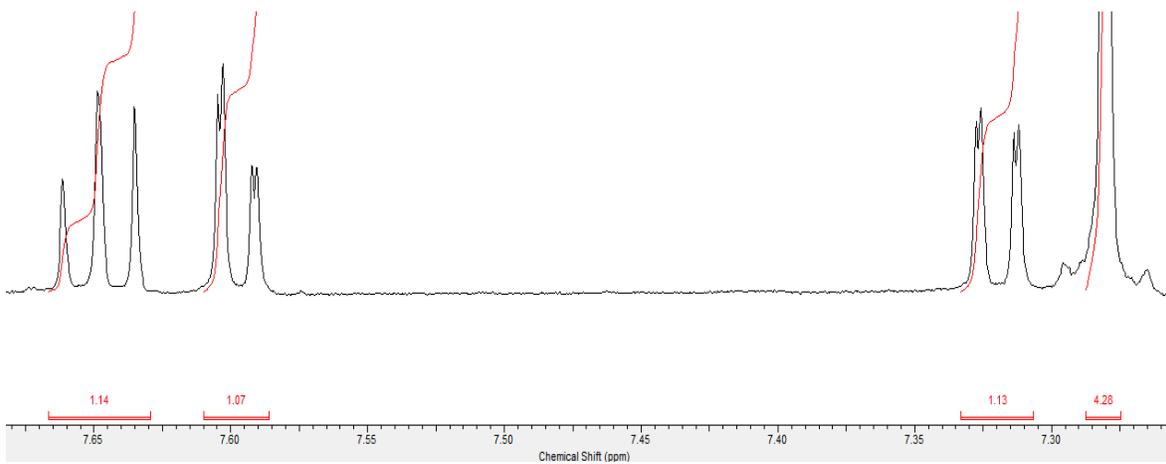
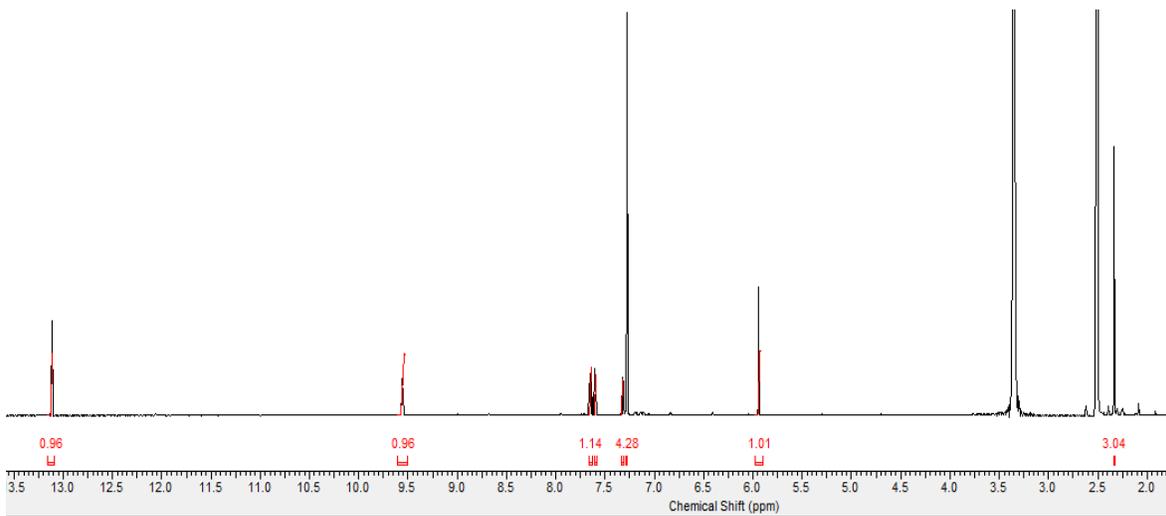


(3) 5-hidroxi-2-((4-metoxifenil)amino)naftalen-1,4-diona

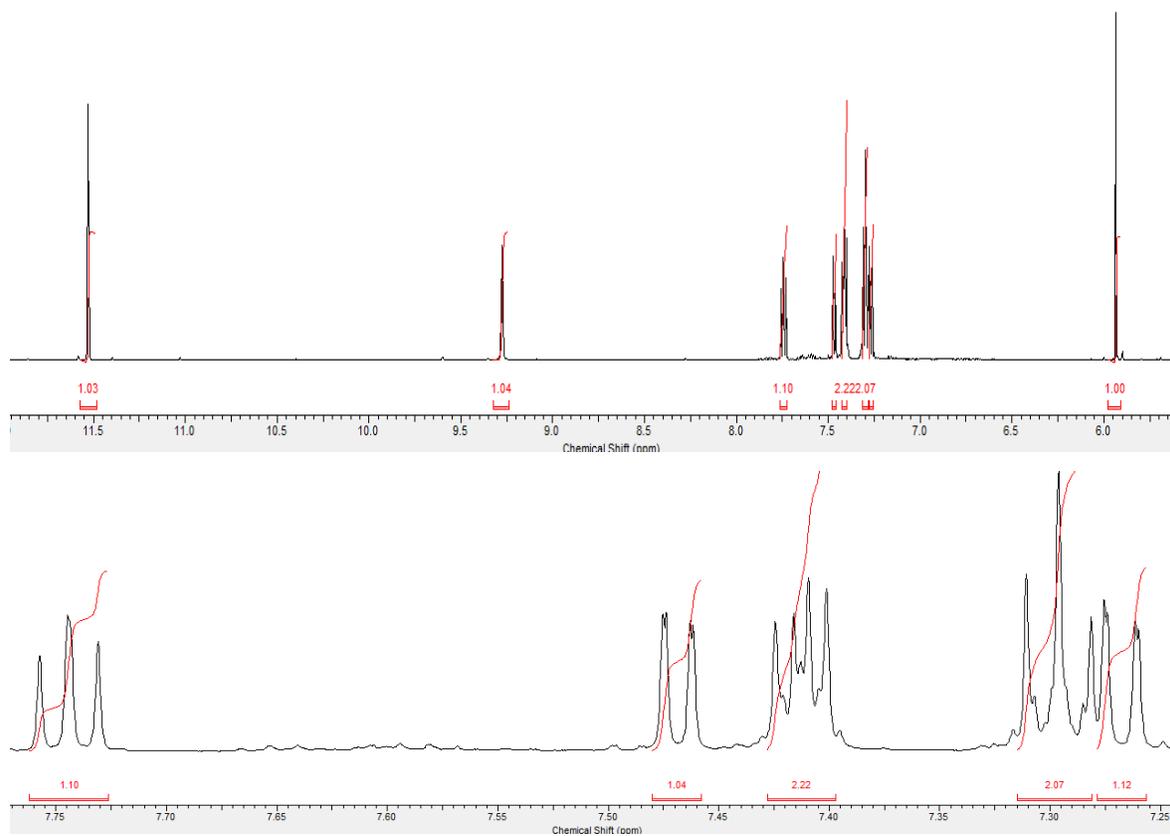




(5) 5-hidroxi-2-(p-tolilamino)naftalen-1,4-diona



(7) 2-((4-fluorofenil)amino)-8-hidroxi-naftalen-1,4-diona



(9) 2-((4-acetilfenil)amino)-8-hidroxi-naftalen-1,4-diona

