



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO**



---

---

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMINO DERIVADOS DE  
NAFTOQUINONAS”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAestrÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA:**

**Q.F.B. LAURA KARINA TRUJILLO ESPINOZA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. ELISA LEYVA RAMOS**

**COMITÉ TUTORIAL**

**DRA. SARAÍ VEGA RODRÍGUEZ**

**DRA. SILVIA ELENA LOREDO CARRILLO**

**San Luis Potosí, S.L.P., Enero 2022**

## CREDITOS INSTITUCIONALES

Esta tesis fue elaborada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la facultad de Ciencias Químicas en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí bajo la dirección de la Dra. Elisa Leyva Ramos y con la colaboración de la Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 520, en el Nivel consolidado. Durante el desarrollo del proyecto de investigación el autor recibió una beca académica otorgada por Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) número 955513.

En base al documento operativo de los Posgrados de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, se declara que Laura Karina Trujillo Espinoza, estudiante de la Maestría en Ciencias Químicas y la Dra. Elisa Leyva Ramos son los autores del trabajo reportado y que asumen la responsabilidad de su contenido. La divulgación de cualquier sección del documento queda supeditada a la aceptación de esta acción por parte de los directores de tesis. Esta divulgación se hará con fines académicos y en todos los casos se deberán dar los créditos correspondientes al CONACyT y a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Se firma el presente documento de común acuerdo en la Ciudad de San Luis Potosí S.L.P El 14 de Enero de 2022.

Q.F.B. Laura Karina Trujillo Espinoza

---

Dra. Elisa Leyva Ramos

---

Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo

---

Dra. Saraí Vega Rodríguez

---



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO**



**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMINO DERIVADOS DE  
NAFTOQUINONAS”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA:**

**Q.F.B. LAURA KARINA TRUJILLO ESPINOZA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. ELISA LEYVA RAMOS**

**COMITÉ TUTORIAL**

**DRA. SARAÍ VEGA RODRÍGUEZ**

**DRA. SILVIA ELENA LOREDO CARRILLO**

**SINODALES**

**DRA. ELISA LEYVA RAMOS**

\_\_\_\_\_

**DRA. SARAÍ VEGA RODRÍGUEZ**

\_\_\_\_\_

**DRA. SILVIA ELENA LOREDO CARRILLO**

\_\_\_\_\_

**San Luis Potosí, S: L. P. Enero 2022**

San Luis Potosí S.L.P.

28 de Noviembre del 2021

**Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas**

**Facultad de Ciencias Químicas/UASLP**

**Presente**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de maestría Q.F.B. Laura Karina Trujillo Espinoza, titulada “Síntesis y caracterización de amino derivados de naftoquinonas”, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes a su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 14 de Enero del año 2022, a las 10:00 am en la Sala Audiovisual adjunta a la Hemeroteca de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

**ATENTAMENTE**

---

Dra. Elisa Leyva Ramos

Director de Tesis

---

Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo

Comité tutorial

---

Dra. Saraí Vega Rodríguez

Comité tutorial



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMINO DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS by Laura Karina Trujillo Espinoza is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License.

## AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Elisa Leyva Ramos por darme la oportunidad de desarrollarme como parte de su grupo de investigación, por su comprensión y por todas las enseñanzas.
- A la Dra. Silvia Loredó y a la Dra. Saraí Vega por su participación y apoyo para la realización de este proyecto.
- A la UASLP y al posgrado en Ciencias Químicas por aceptarme como parte de sus estudiantes.
- A todos los profesores que han formado parte de mi carrera profesional, por compartir sus conocimientos conmigo y siempre ayudarme a seguir adelante.
- A mis amigos y compañeros de la facultad, por todos esos momentos de diversión, por las horas compartidas y por siempre ayudarme en momentos de dificultad. Christian, Diego, Brenda, Saúl, Jaime, Ana.
- A mi gran amiga Johana por siempre estar ahí para escucharme, por compartir siempre juntas nuestros logros y nuestras derrotas, nuestros momentos de felicidad y de tristeza y porque sé que en ella puedo encontrar más que a una amiga, a una hermana.
- A mi abuelita Celia QEPD por siempre inspirarme a lograr mis sueños sin importar lo que la sociedad creyera.
- A mi familia por haberme inculcado los valores que me ayudaron a llegar hasta este momento y por enseñarme que cuando queremos algo en la vida debemos luchar siempre por conseguirlo.
- A Hugo Enrique Flores Orozco por todo el apoyo económico y emocional que me ha brindado desde el inicio de mi carrera profesional, por ser uno de los pilares que me mantuvo adelante y por siempre creer en mí.
- A la señora María Dominga Orozco, Itzel y Erick Flores por el apoyo que siempre me brindaron y por arroparme dentro de su familia.
- A la Maestra Mayra Evelia que me inculco el gusto por la rama de la Química y por ser siempre mi ejemplo a seguir.

- A mis compañeros de trabajo Gabriel, Carla, Hugo, Margarita, Moni, Claudia, Ana, Dulce por siempre apoyarme en los momentos donde el cansancio parecía vencerme y por siempre darme esas palabras de aliento que necesité para poder concluir con este proyecto.
- A todas las personas de mi entorno que contribuyeron indirectamente para que yo pudiera realizar este proyecto.
- A CONACyT por la beca otorgada, pues sin ella no hubiera logrado este sueño.

## RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la síntesis de derivados aminados de naftoquinonas que poseen propiedades farmacológicas de gran interés. Todos los derivados se obtuvieron utilizando síntesis convencional y síntesis asistida por microondas. La caracterización espectroscópica se realizó utilizando varias técnicas como espectroscopia UV-Vis, IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y espectrometría de masas.

Como primera parte del proyecto se sintetizó una serie de derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona sustituidos con grupos flúor en diferentes posiciones, y de esta manera se explicó el efecto que dichos sustituyentes tienen sobre la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares de dos y tres centros. Varios estudios han demostrado que cuando los derivados de naftoquinona presentan puentes de hidrógeno, se observa un efecto positivo en las propiedades biológicas de las moléculas. La espectroscopía IR permite analizar la formación de puentes de hidrógeno por medio de bandas características y sus desplazamientos. La segunda familia de derivados sintetizados fue la 2-fenilamino-3-Cl-1,4-naftoquinona con grupos electrodonadores como sustituyentes, al igual que en el caso anterior se evaluó el efecto que estos grupos ejercen sobre la formación de los puentes de hidrógeno. Cuando los sustituyentes se encuentran en posición cuatro con respecto al grupo amino los rendimientos son mayores.

Utilizando los derivados anteriores mediante termólisis con azida de sodio se obtuvieron los derivados benzo[2,3-b]fenazina-6,11-diona y 2-fenilamino-3-amino-1,4-naftoquinona como productos de reacción, cuando tenemos un sustituyente electrodonador fuerte (-OCH<sub>3</sub>), los rendimientos del derivado benzo[2,3-b]fenazina-6,11-diona se ven favorecidos, ocurriendo lo contrario cuando el sustituyente es un grupo electrodonador débil (CH<sub>3</sub>). Se estudió también la comparación entre los rendimientos obtenidos con las dos metodologías de síntesis utilizadas.

En general, en todas las reacciones que se llevaron a cabo en este estudio, la síntesis asistida con microondas generó mayores rendimientos y menores tiempos.

Palabras Clave: Naftoquinona, fenazina, puente de hidrógeno, termólisis, microondas

## ABSTRACT

In the present study, the synthesis of amino derivatives of naphthoquinones was performed. These derivatives possess pharmacological properties of great interest. All of the derivatives were obtained using conventional synthesis and synthesis assisted by microwave. The spectroscopic characterization was made using different analytical techniques like spectroscopy UV-Vis, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y mass spectrometry.

In the first part of this project a series of derivatives 2-phenylamine-5-hydroxy-1,4-naphthoquinone substituted with fluorine groups at different positions were synthesized. The fluoro substituents have an effect on the formation of intramolecular hydrogen bonds of two or three centers depending on the position they occupy in the aromatic ring. Various studies have demonstrated that when the naphthoquinone derivatives present hydrogen bonds a positive effect is observed on the biological properties of the molecules. IR spectroscopy allows to analyze the formation of the hydrogen bonds by means of the form of their characteristic bands and their displacements.

The second family of derivatives synthesized were the 2-phenylamine-3-Cl-1,4-naphthoquinone with electron donor groups as substituents. As in the previous case, the effects that these groups exercised on the formation of hydrogen bonds was also evaluated. When the substituents are in the four position with respect to the amino group the yields are higher.

Using the aforementioned derivatives, performing thermolysis with sodium azide benzo[2,3-b]phenazine-6,11-diona and 2-phenylamine-3-amino-1,4-naphtoquinone were obtained. Having a strong electron donor (-OCH<sub>3</sub>) as a substituent, the yields of the benzo[2,3-b]phenazine-6,11-diona derivative are favored, the opposite takes place when we have a weak electron donor (CH<sub>3</sub>). A comparison between the yields obtained using conventional heating and microwave irradiation was also performed. In general, in all the reactions performed in this study, the synthesis assisted by microwave generated higher yields and lower reaction times.

Keywords: Naphthoquinone, phenazine, hydrogen bonds, thermolysis, microwave

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	iv
RESUMEN.....	vi
ÍNDICE .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE TABLAS .....	xvi
1. INTRODUCCIÓN.....	- 1 -
2. ANTECEDENTES.....	- 1 -
2.1. Naftoquinonas .....	- 1 -
2.2. Propiedades fisicoquímicas de las naftoquinonas.....	- 4 -
2.2.1. Reacciones de Oxidación - Reducción.....	- 4 -
2.2.2. Formación de puentes de hidrógeno .....	- 5 -
2.3. Propiedades biológicas de las naftoquinonas .....	- 6 -
2.3.1. Propiedades antibacterianas .....	- 6 -
2.3.2. Propiedades antifúngicas.....	- 7 -
2.3.3. Propiedades anticancerígenas .....	- 7 -
2.4. Mecanismos de Oxidación - Reducción de las naftoquinonas.....	- 7 -
2.5. Modificaciones estructurales de las naftoquinonas .....	- 9 -
Fenazinas .....	- 11 -
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	- 15 -
3.1. Justificación .....	- 15 -
3.2. Objetivos .....	- 16 -
3.2.1. Objetivo general .....	- 16 -
3.2.2. Objetivos particulares .....	- 16 -
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	- 18 -
4.1. Reactivos y solventes .....	- 18 -
4.2. Metodología de síntesis .....	- 19 -
4.2.1. Síntesis de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinonas .....	- 19 -
4.2.2. Síntesis de 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas .....	- 20 -
4.2.3. Síntesis de benzo[2,3-b]fenazin-6,11-dionas .....	- 21 -
4.3. Técnicas de caracterización .....	- 25 -
4.3.1. Cromatografía.....	- 25 -
4.3.2. Punto de fusión.....	- 26 -
4.3.3. Espectroscopía infrarrojo .....	- 26 -

4.3.4.	Espectroscopía UV-Vis .....	- 27 -
4.3.5.	Espectrometría de masas .....	- 27 -
4.3.6.	Resonancia magnética nuclear.....	- 28 -
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	- 29 -
5.1.	Síntesis de derivados de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (2F5OHNQ)- 29 -	-
5.1.1.	Caracterización de 3-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (PAN-OH) .....	- 31 -
5.2.	Síntesis de 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas (Cl-PAN's) con reflujo o microondas .....	- 37 -
5.2.1.	Caracterización 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas .....	- 47 -
5.3.	Síntesis de benzo[2,3-b]fenazino-6,11-dionas y 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas .....	- 56 -
5.3.1.	Caracterización de 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas. ....	- 66 -
5.3.2.	Caracterización de benzo[2,3-b]fenazin-6,11-dionas .....	- 69 -
6.	CONCLUSIONES .....	- 72 -
7.	CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCOPICA .....	- 74 -
7.1.	Caracterización de los derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona ( <b>1a-h</b> ) .....	- 74 -
7.2.	Caracterización de los derivados 3-cloro-2-fenilamino-1,4-naftoquinona ( <b>2a-i</b> ) .....	- 81 -
7.3.	Caracterización de los derivados benzo[2,3]-fenazino-6,11-diona (5a-i) .....	- 91 -
7.4.	Caracterización de los derivados 3-amino-2-fenilamino-1,4-naftoquinona ( <b>6a-i</b> ) .....	- 98 -
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	- 107 -
9.	ANEXO 1. ESPECTROS UV-Vis .....	- 116 -
10.	ANEXO 2. ESPECTROS IR.....	- 133 -
11.	ANEXO 3. ESPECTROS DE RMN <sup>1</sup> H.....	- 152 -
12.	ANEXO 4. ESPECTROS RMN <sup>13</sup> C .....	- 170 -
13.	ANEXO 5. ESPECTROS MASAS .....	- 177 -
13.	GLOSARIO .....	- 184 -

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las quinonas según su estructura .....	- 2 -
Figura 2. Estructura de algunas naftoquinonas de origen natural .....	- 3 -
Figura 3. Proceso de electroreducción de la naftoquinona.....	- 5 -
Figura 4. Formación del puente de hidrógeno intramolecular en la juglona.....	- 6 -
Figura 5. Mecanismo de acción de las naftoquinonas.....	- 8 -
Figura 6. Adición y sustitución nucleofílica en las naftoquinonas .....	- 10 -
Figura 7. Estructura de la Fenazina .....	- 11 -
Figura 8. Mapa SAR de las fenazinas .....	- 13 -
Figura 9. Mapa SAR de las benzo[2,3-b]fenazin-6,11-diona .....	- 14 -
Figura 10. Ruta de síntesis de derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona .....	- 19 -
Figura 11. Síntesis de 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas .....	- 20 -
Figura 12. Síntesis de benzo[2,3-b]fenazin-6,11-dionas .....	- 21 -
Figura 13. Estructura de la juglona o 5-hidroxi-1,4-naftoquinona .....	- 29 -
Figura 14. Mecanismo de reacción en la síntesis de derivados de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona.....	- 30 -
Figura 15. Comparación de los espectros UV-Vis de la 2-fenilamino-1,4-naftoquinona y la 5-hidroxi-2-fenilamino-1,4-naftoquinona.....	- 33 -
Figura 16. Espectro IR de la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona .....	- 34 -
Figura 17. Comparación de los espectros IR de los derivados 2-fluor-5-hidroxi-1,4-naftoquinona y 2-(2,5-difluorfenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona.....	- 36 -
Figura 18. Mecanismo de reacción de la DCNQ con anilinas mediante sustitución nucleofílica.....	- 38 -
Figura 19. Efectos de resonancia en las anilinas sustituidas con grupos alcoxi. A) 4-metoxianilina y B) 2,5-dimetoxianilina .....	- 42 -
Figura 20. Productos obtenidos de la reacción de DCNQ con 2,5-dimetoxianilina .....	- 43 -
Figura 21. Mecanismo propuesto para la formación del subproducto 3 ó 3-cloro-2-(2-amino-3-metoxi)-oxibenceno .....	- 43 -
Figura 22. Espectros IR del producto 3-cloro-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona ( <b>2f</b> ) y el subproducto generado 3-cloro-2-(2-amino-4-metoxi)-oxibenceno ( <b>3</b> ).....	- 45 -
Figura 23. Espectro UV-Vis del derivado 2-cloro-3-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona ( <b>2e</b> ) .....	- 48 -
Figura 24. Comparación entre los espectros UV-Vis de varios derivados de CIPAN (orto-metoxi ( <b>2a</b> ), para-metoxi ( <b>2b</b> ), para-etoxi ( <b>2c</b> )).....	- 50 -

Figura 25. Espectro UV-Vis de derivados CIPAN con sustituyentes electrodonadores débiles (orto-metil (2i), meta-metil (2h), para-metil (2g)).....	- 51 -
Figura 26. Espectro IR del derivado (2i) CIPAN orto-metoxi.....	- 52 -
Figura 27. Estructura de la fenilnaftilamina .....	- 52 -
Figura 28. Comparación de puentes de hidrógeno de uno y dos centros.....	- 53 -
Figura 29. Comparación de los espectros IR de los derivados CIPAN para-etoxi (2c) y orto-metoxi (2a).....	- 55 -
Figura 30. Formación de puentes de hidrógeno en el subproducto de 3 .....	- 56 -
Figura 31. Productos formados de la termólisis de Cl-PAN 2a-i con azida de sodio.....	- 58 -
Figura 32. Intermediarios generados en la fotólisis de fenilazida .....	- 62 -
Figura 33. Mecanismo propuesto para la generación de la 5-etoxi-benzo[2,3-b]-fenazina-6,11-diona( <b>5b</b> ) .....	- 64 -
Figura 34. Mecanismo propuesto para la generación de 2-amino-3-(4-metilfenil)-1,4-naftoquinona 6g .....	- 65 -
Figura 35. Espectros UV-Vis de la serie de derivados NH <sub>2</sub> PAN.....	- 66 -
Figura 36. Espectro IR del derivado 2-amino-3-(4-metoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona (6b) .....	- 67 -
Figura 37. Espectro IR del derivado 2-amino-3-(2-metoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona 6a .....	- 68 -
Figura 38. Comparación de los espectros UV-Vis de los derivados de fenazina, benzo[2,3-b]fenazino-2-metoxi-6,11-diona (5a) y la benzo[2,3-b]fenazino-4-metoxi-6,11-diona (5b) .....	- 70 -
Figura 39. Espectros UV-vis de los derivados benzo[2,3-b]fenazino-4-metil-6,11-diona 5g, benzo[2,3-b]fenazino-3-metil-6,11-diona 5h y benzo[2,3-b]fenazino-2-metil-6,11-diona 5i .....	- 70 -
Figura 40. . Espectro IR del derivado benzo[2,3-b]fenazino-2-metoxi-6,11-diona <b>5a</b> ...	- 71 -
Figura 41. Espectro UV-Vis 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1a</b> .....	- 116 -
Figura 42. Espectro UV-Vis 2-(2-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1b</b> .....	- 116 -
Figura 43. Espectro UV-Vis 2-(3-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1c</b> .....	- 117 -
Figura 44. Espectro UV-Vis 2-(2,3-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1e</b> .	- 117 -
Figura 45. Espectro UV-Vis 2-(2,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1f</b> .	- 118 -
Figura 46. Espectro UV-Vis 2-(2,5-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1g</b> .	- 118 -
Figura 47. Espectro UV- Vis 2-(3,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1h</b> .	- 119 -
Figura 48. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2a</b> .....	- 120 -

Figura 49. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2b</b>	- 120 -
Figura 50. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2c</b>	- 121 -
Figura 51. Espectro UV-Vis 2-Cl-3-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2d</b>	- 121 -
Figura 52. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2e</b>	- 122 -
Figura 53. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2f</b>	- 122 -
Figura 54. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2g</b>	- 123 -
Figura 55. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2h</b>	- 123 -
Figura 56. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2i</b>	- 124 -
Figura 57. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2-amino-4-metoxifenoxi)-1,4-naftoquinona ( <b>subproducto 3</b> )	- 124 -
Figura 58. Espectro UV-Vis metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5a</b>	- 125 -
Figura 59. Espectro UV-Vis 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5b</b>	- 125 -
Figura 60. Espectro UV-Vis 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5c</b>	- 126 -
Figura 61. Espectro UV-Vis 2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5e</b>	- 126 -
Figura 62. Espectro UV-Vis 1,4-dimetoxibenzo[b]fenazina-6,11-diona <b>5f</b>	- 127 -
Figura 63. Espectro UV-Vis 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5g</b> (a partir de <b>2g</b> )	- 127 -
Figura 64. Espectro UV-Vis metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5i</b>	- 128 -
Figura 65. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6a</b>	- 128 -
Figura 66. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6b</b>	- 129 -
Figura 67. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6c</b>	- 129 -
Figura 68. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6d</b>	- 130 -
Figura 69. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6e</b>	- 130 -
Figura 70. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6f</b>	- 131 -
Figura 71. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6g</b>	- 131 -
Figura 72. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6h</b>	- 132 -
Figura 73. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6i</b>	- 132 -
Figura 74. Espectro IR 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1a</b>	- 133 -
Figura 75. Espectro IR 2-(2-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1b</b>	- 133 -
Figura 76. Espectro IR 2-(3-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1c</b>	- 134 -
Figura 77. Espectro IR 2-(2,3-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1e</b>	- 134 -
Figura 78. Espectro IR 2-(2,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1f</b>	- 135 -
Figura 79. Espectro IR 2-(2,5-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1g</b>	- 135 -
Figura 80. Espectro IR 2-(3,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1h</b>	- 136 -
Figura 81. Espectro IR 3-Cl-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2a</b>	- 137 -

Figura 82. Espectro IR 3-Cl-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2b</b> .....	- 137 -
Figura 83. Espectro IR 3-Cl-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2c</b> .....	- 138 -
Figura 84. Espectro IR 3-Cl-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2d</b> .....	- 138 -
Figura 85. Espectro IR 3-Cl-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2e</b> .....	- 139 -
Figura 86. Espectro IR 3-Cl-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2f</b> .....	- 139 -
Figura 87. Espectro IR 3-Cl-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2g</b> .....	- 140 -
Figura 88. Espectro IR 3-Cl-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2h</b> .....	- 140 -
Figura 89. Espectro IR 3-Cl-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2i</b> .....	- 141 -
Figura 90. Espectro IR 3-Cl-2-(2-amino-4-metoxifenoxi)-1,4-naftoquinona ( <b>subproducto 3</b> ) .....	- 141 -
Figura 91. Espectro IR metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5a</b> .....	- 142 -
Figura 92. Espectro IR 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5b</b> .....	- 142 -
Figura 93. Espectro IR 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5c</b> (a partir de <b>2c</b> ).....	- 143 -
Figura 94. Espectro IR 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5d</b> (a partir de <b>2d</b> ) .....	- 143 -
Figura 95. Espectro IR 2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5e</b> .....	- 144 -
Figura 96. Espectro IR 1,4-dimetoxibenzo[b]fenazina-6,11-diona <b>5f</b> .....	- 144 -
Figura 97. Espectro IR 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5g</b> (a partir de <b>2g</b> ) .....	- 145 -
Figura 98. Espectro IR 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5h</b> (a partir de <b>2h</b> ) .....	- 145 -
Figura 99. Espectro IR metilbenzo[b]fenazina-6,11-diona <b>5i</b> .....	- 146 -
Figura 100. Espectro IR 3-amino-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6a</b> .....	- 147 -
Figura 101. Espectro IR 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6b</b> .....	- 147 -
Figura 102. Espectro IR 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6c</b> .....	- 148 -
Figura 103. Espectro IR 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6d</b> .....	- 148 -
Figura 104. Espectro IR 3-amino-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6e</b> .....	- 149 -
Figura 105. Espectro IR 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6f</b> .....	- 149 -
Figura 106. Espectro IR 3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6g</b> .....	- 150 -
Figura 107. Espectro IR 3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6h</b> .....	- 150 -
Figura 108. Espectro IR 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6i</b> .....	- 151 -
Figura 109. Espectro RMN <sup>1</sup> H fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1a</b> .....	- 152 -
Figura 110. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1b</b> .....	- 152 -
Figura 111. Espectro RMN <sup>19</sup> F 2-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1<sup>a</sup></b> .....	- 153 -
Figura 112. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1c</b> .....	- 153 -
Figura 113. Espectro RMN <sup>19</sup> F 3-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1c</b> .....	- 154 -
Figura 114. Espectro RMN <sup>1</sup> H 4-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1d</b> .....	- 154 -

Figura 115. Espectro RMN <sup>19</sup> F 4-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1d</b> .....	155 -
Figura 116- Espectro RMN <sup>1</sup> H 2,3-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1e</b> .	155 -
Figura 117. Espectro RMN <sup>19</sup> F 2,3-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1e</b> -	156 -
Figura 118. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1f</b> ..	156 -
Figura 119. Espectro RMN <sup>19</sup> F 2,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1f</b> .	157 -
Figura 120. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2,5-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1g</b> ..	157 -
Figura 121. Espectro RMN <sup>19</sup> F 2,5-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1g</b> .	158 -
Figura 122. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1h</b> ..	158 -
Figura 123. Espectro RMN <sup>19</sup> F 3,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1h</b> .	159 -
Figura 124. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-Cl-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2a</b> .....	159 -
Figura 125. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-Cl-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2b</b> .....	160 -
Figura 126. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-Cl-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2c</b> .	160 -
Figura 127. Espectro RMN <sup>1</sup> H metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5a</b> (a partir de <b>2a</b> ) .	161 -
Figura 128. Espectro RMN <sup>1</sup> H metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5b</b> (a partir de <b>2b</b> ) .	161 -
Figura 129. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5c</b> (a partir de <b>2c</b> ) .	162 -
Figura 130. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5d</b> (a partir de <b>2d</b> ) .	162 -
Figura 131. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5e</b> .....	163 -
Figura 132. Espectro RMN <sup>1</sup> H 1,4-dimetoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5f</b> .....	163 -
Figura 133. Espectro RMN <sup>1</sup> H metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5i</b> .....	164 -
Figura 134. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5h</b> (a partir de <b>2h</b> ) .	164 -
Figura 135. Espectro RMN <sup>1</sup> H 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5g</b> (a partir de <b>2g</b> ) .	165 -
Figura 136. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6b</b> .	165 -
Figura 137. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6a</b> .	166 -
Figura 138. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6c</b> ....	166 -
Figura 139. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6d</b> .....	167 -
Figura 140. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6e</b> .	167 -
Figura 141. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6f</b>	168
-	
Figura 142. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6i</b> .....	168 -
Figura 143. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6h</b> .	169 -
Figura 144. Espectro RMN <sup>1</sup> H 3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6g</b> ....	169 -
Figura 145. Espectro RMN <sup>13</sup> C metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5a</b> .....	170 -
Figura 146. Espectro RMN <sup>13</sup> C 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5b</b> .....	170 -
Figura 147. Espectro RMN <sup>13</sup> C 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5c</b> (a partir de <b>2c</b> )	171 -

Figura 148. Espectro RMN <sup>13</sup> C 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5d</b> (a partir de <b>2d</b> )	- 171 -
Figura 149. Espectro RMN <sup>13</sup> C 2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5e</b>	..... - 172 -
Figura 150. Espectro RMN <sup>13</sup> C metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5i</b>	..... - 172 -
Figura 151. Espectro RMN <sup>13</sup> C 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5h</b> (a partir de <b>2h</b> )	- 173 -
Figura 152. Espectro RMN <sup>13</sup> C 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona <b>5g</b> (a partir de <b>2g</b> )	- 173 -
Figura 153. Espectro RMN <sup>13</sup> C 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6b</b>	- 174 -
Figura 154. Espectro RMN <sup>13</sup> C 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6d</b>	....- 174 -
Figura 155. Espectro RMN <sup>13</sup> C 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6f</b>	.....- 175 -
Figura 156. Espectro RMN <sup>13</sup> C 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6i</b>	...- 175 -
Figura 157. Espectro RMN <sup>13</sup> C 3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6h</b>	...- 176 -
Figura 158. Espectro RMN <sup>13</sup> C 3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6g</b>	...- 176 -
Figura 159. Espectro de Masas de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1a</b>	.....- 177 -
Figura 160. Espectro de Masas de 2-(2-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1b</b>	.....- 177 -
Figura 161. Espectro de Masas de 2-(3-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1</b>	.....- 178 -
Figura 162. Espectro de Masas de 2-(4-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1d</b>	.....- 178 -
Figura 163. Espectro de Masas de 2-(2,3-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1e</b>	.....- 179 -
Figura 164. Espectro de Masas de 2-(2,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1f</b>	.....- 179 -
Figura 165. Espectro de Masas de 2-(2,5-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1g</b>	.....- 180 -
Figura 166. Espectro de Masas de 2-(3,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona <b>1h</b>	.....- 180 -
Figura 167. Espectro de Masas de 3-cloro-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2a</b>	.....- 181 -
Figura 168. Espectro de Masas de 3-cloro-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2b</b>	.....- 181 -
Figura 169. Espectro de Masas de 3-cloro-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>2c</b>	- 182 -
Figura 170. Espectro de Masas de 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona <b>6b</b>	- 182

Figura 171. Espectro de Masas de 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona 5b ..... - 183 -

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Reactivos y solventes.....	- 18 -
Tabla 2. Comparación del calentamiento convencional y el asistido por microondas (54).....	- 25 -
Tabla 3. Rendimientos y anilinas empleadas en la síntesis de derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftodiona. ....	- 31 -
Tabla 4. Comparación de los resultados de la síntesis con reflujo convencional y asistida por MW de la serie 2. ....	- 40 -
Tabla 5. Comparación de la posición de las bandas de los espectros UV-Vis de los derivados de tipo CIPAN .....	- 49 -
Tabla 6. Rendimientos obtenidos de la síntesis de derivados de benzofenazina serie 5, con metodología convencional y microondas.....	- 59 -
Tabla 7. Rendimientos obtenidos en la síntesis de los derivados 2-amino-3-aminofenil-1,4-naftoquinona la serie 6, por metodología convencional como por microondas.....	- 60 -

# 1. INTRODUCCIÓN

Dentro de las numerosas ramas de la química; la química orgánica representa una parte fundamental en el desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos, teniendo como uno de sus objetivos la construcción y síntesis de una gran cantidad de moléculas orgánicas, buscando que estas tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para aumentar su actividad biológica. En términos generales, la síntesis orgánica se encarga de encontrar la mejor ruta para llegar a una molécula objetivo, con ciertas propiedades químicas y biológicas, por lo que resulta de gran interés para la comunidad científica. Esto se logra apoyándose en diversas herramientas como lo son la química computacional, el análisis retrosintético y fuentes alternas de energía como microondas, ultrasonido e infrarrojo, que mejoran en gran medida las reacciones químicas.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Naftoquinonas

Las naftoquinonas son compuestos de origen natural con estructuras cíclicas, pertenecen a la familia de las quinonas, un grupo de compuestos que presentan la particularidad de poseer dos grupos carbonilo, también conocidos como residuo dicetona, esto resulta de la oxidación de anillos aromáticos.(1) En la naturaleza cumplen un sinfín de funciones, dentro de las que destaca su participación en los procesos de respiración celular y fotosíntesis, se encuentran en gran medida en plantas superiores del tipo angiospermas y en menor cantidad en hongos, bacterias y algunos animales.(2-4)

Dentro del grupo de quinonas las más simples son las benzoquinonas, seguidas de las naftoquinonas y por último las antraquinonas que derivan del benceno, naftaleno y antraceno, respectivamente.(5) (Fig. 1).

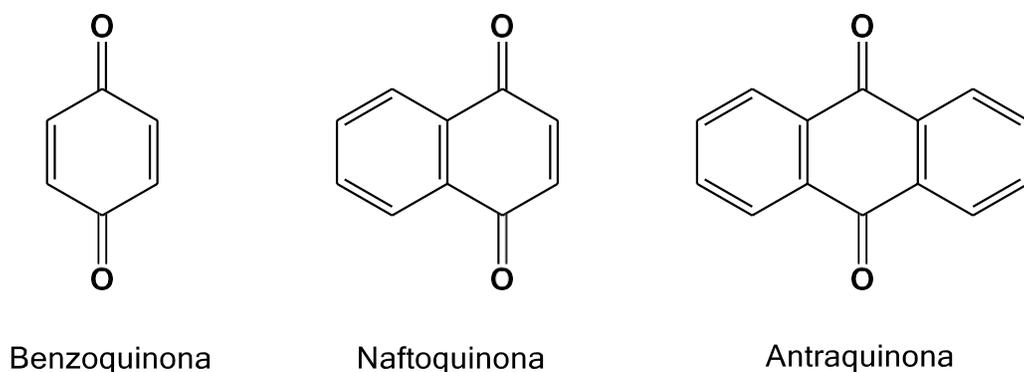


Figura 1. Clasificación de las quinonas según su estructura

La principal característica de estos compuestos son sus colores intensos entre los amarillos, anaranjados, rojos y morados, propiedad que ha resultado ser muy útil en la industria alimentaria, textil y cosmética donde desde hace tiempo se han utilizado como colorantes.(6)

En la literatura existe bastante evidencia de los usos que se les ha dado a las naftoquinonas aisladas de fuentes naturales, como remedios caseros y actualmente en el ámbito farmacéutico y cosmético. Así es el caso de la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) presente en las hojas de henna que se utiliza para teñir el cabello rojo oscuro y que además posee actividad fungicida, la juglona es muy conocida por sus propiedades como pesticida en la industria agroquímica, siendo compuestos amigables con el medio ambiente.

En el caso de la plumbagina su uso se ha centrado en la producción de colorantes para la industria textil, del lapachol se han estudiado principalmente sus propiedades como anticancerígenos. Sin embargo se han encontrado numerosos efectos secundarios que ha disminuido su potencial, estas estructuras en conjunto con la alkalina y la shikona también presentan propiedades biológicas como antiparasitarias, antifúngicas y antibacterianas, esto hace que los derivados de las naftoquinonas sean estructuras muy relevantes en investigación. (Fig. 2). (7,8)

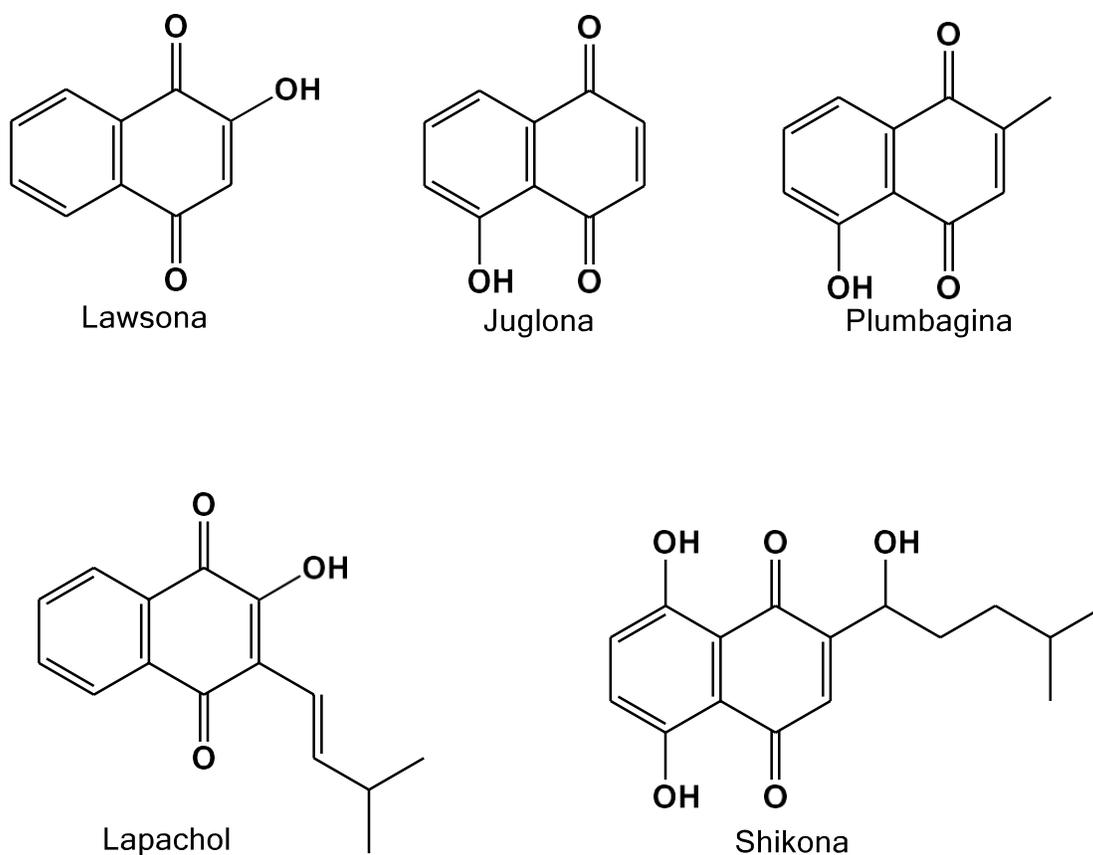


Figura 2. Estructura de algunas naftoquinonas de origen natural

La juglona también llamada 5-hidroxi-1,4-naftoquinona es un compuesto natural que se utiliza en la industria alimentaria como colorante, se produce naturalmente en las hojas, raíces, cáscaras, frutos y en la corteza de las plantas de la familia Juglandaceae, particularmente del nogal negro. Los efectos nocivos de los nogales en otras plantas se han observado durante al menos dos milenios. (9)

Las antiguas civilizaciones de Grecia y Roma utilizaron al nogal por sus propiedades citotóxicas, al igual que los residentes en el sur de los Estados Unidos, realizaban una práctica en común; arrojar cáscaras frescas e inmaduras del nogal a los estanques para aturdir a los peces y poder recolectarlos fácilmente. En 1942 B. Brown demostró que la germinación de tomate y alfalfa y el crecimiento de las plántulas se desaceleraban al estar en contacto con trozos de raíces de nuez, lo que agregó evidencia científica adicional al daño biológico de la juglona. (10, 11)

El uso del nogal es histórico en todo el mundo, especialmente en el campo de la medicina tradicional. Por ejemplo, los cascotes de la nuez se han utilizado como un remedio para los parásitos, la tiña y otras infecciones fúngicas, con picazón en los pies, para curar úlceras, erupciones en la piel y grietas en las palmas de las manos. A principios de la década de 1900, los médicos estadounidenses recetaban la juglona para el tratamiento de diversas enfermedades de la piel. En la cultura india, griega y árabe, el nogal se ha utilizado ampliamente para tratar enfermedades comunes y el cáncer. (10)

Sin embargo fue hasta la década de 1850 cuando dos hombres; A. Vogel Jr y C. Reischauer, pudieron aislar el compuesto del nogal. El compuesto fue conocido como nucin en ese momento y posteriormente se le dio el nombre de Juglona. La juglona fue luego sintetizada y caracterizada en 1887 por A. Bernthsen y A. Semper.(9)

## 2.2. Propiedades fisicoquímicas de las naftoquinonas

En general las naftoquinonas tienen puntos de fusión superiores a los 100°C, son compuestos sólidos de color amarillo, anaranjado, rojo o morado. Generalmente cristalizan en forma de agujas rojo-anaranjadas. Son insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos como éter y cloroformo.

### 2.2.1. Reacciones de Oxidación - Reducción

Las naftoquinonas se caracterizan por la alta reactividad de los grupos carbonilo, lo que facilita las reacciones de tipo óxido-reducción es decir; tienen la capacidad de aceptar uno o dos electrones y formar el correspondiente radical anión (semiquinona) o dianión (Fig. 3). La estructura química es un factor determinante y esta propiedad se puede modificar con la presencia de sustituyentes electrodonadores o electroattractores. (3,4,9,10)

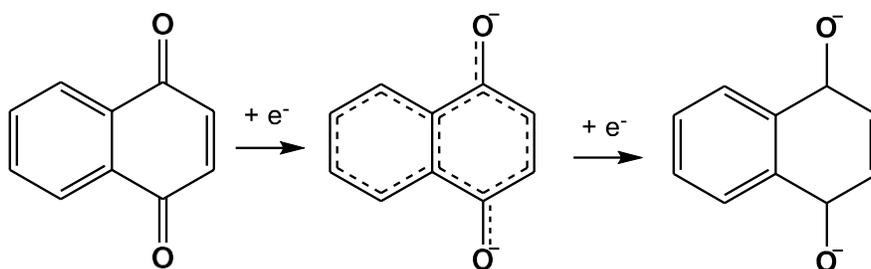


Figura 3. Proceso de electroreducción de la naftoquinona

Se puede explicar la actividad biológica de las naftoquinonas gracias a su capacidad de oxidación-reducción, este proceso se encuentra explicado más adelante. El comportamiento voltamperométrico de una molécula nos puede dar mucha información relacionada con los procesos de reducción en relación a su estructura química.(12,13) En el caso de las naftoquinonas se observan dos picos en el voltamperograma que corresponden a la aceptación consecutiva de dos electrones dando lugar a la reducción.(6,13,14)

### 2.2.2. Formación de puentes de hidrógeno

Los puentes de hidrógeno ( $\text{NH}$ ) en los sistemas biológicos se componen de un donador (D-H) y un aceptor de protones (A), el protón que compone el puente de hidrógeno se encuentra enlazado covalentemente con un átomo electronegativo (D) y enlazado de manera no covalente con otro átomo electronegativo (A). Un ejemplo sencillo de puente de hidrógeno es el formado entre las moléculas del agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), el oxígeno de una de las moléculas de agua estará actuando como donador de protón mientras que el oxígeno de otra molécula de agua será el aceptor.(1)

Los puentes de hidrógeno pueden presentarse entre moléculas diferentes (intermolecular) o entre átomos de la misma molécula (intramolecular).(15,16) Algunas de las quinonas que contienen hidrógenos ácidos dentro de su estructura son biológicamente más activas que aquellas que no los tienen. Tal es el caso de las hidroxinaftoquinonas que muestran mayor actividad que aquellas que carecen del grupo OH. Algunos estudios muestran que el radical semiquinona es más estable en las naftoquinonas que contienen  $\text{NH}$  intramoleculares, probablemente esto se deba a la deslocalización de la carga. (1,17,18)

Un ejemplo es la juglona que puede experimentar la formación de un puente de hidrógeno intramolecular. Estos puentes de hidrógeno son los responsables de la formación de enlaces entre la naftoquinona y diversas proteínas en los sistemas biológicos. (7,19,20) La formación de estos  $\text{NH}$  también son una herramienta útil en la síntesis de derivados, ya que el movimiento electrónico proporciona un sitio regioselectivo para la adición o sustitución nucleofílica en la juglona, promoviendo una sustitución en la posición 2 (Fig. 4). (18,21)

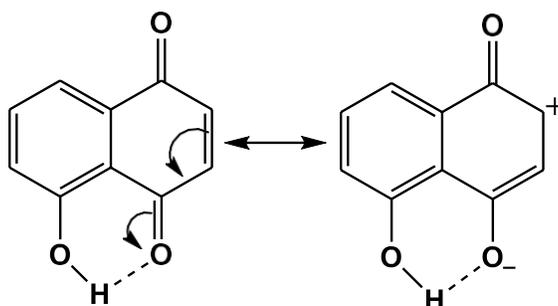


Figura 4. Formación del puente de hidrógeno intramolecular en la juglona

### 2.3. Propiedades biológicas de las naftoquinonas

Debido a la amplia diversidad de propiedades biológicas, las naftoquinonas son un grupo de compuestos ampliamente estudiados, ya que existe la necesidad de encontrar nuevas moléculas activas que presenten propiedades fisicoquímicas superiores a las ya existentes. (4,7,22,23)

#### 2.3.1. Propiedades antibacterianas

La resistencia de las bacterias a los fármacos actualmente usados ha ido en aumento desde hace muchos años, por lo que encontrar moléculas nuevas a las que las bacterias no se hayan expuesto es una necesidad. Los compuestos con una estructura 1,4-naftoquinona son 8 veces más activos que compuestos con una estructura 1,2-naftoquinona, especialmente sobre bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Bacillus subtilis*. Con respecto a las bacterias Gram negativas, se ha reportado la actividad antibacteriana de compuestos como la 5-amino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona contra *S. aureus*, *S. intermedius* y *S. epidermis*.(2,24,25)

### 2.3.2. Propiedades antifúngicas

Fuerte actividad antifúngica se encontró en el compuesto 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, usado en la agricultura en el control de plagas y en la industria textil. Algunos de los hongos susceptibles a derivados aminados y azufrados son *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*. (24,26)

### 2.3.3. Propiedades anticancerígenas

Existen muchas investigaciones en donde se reporta la actividad biológica *in vitro* de diversas naftoquinonas contra algunas líneas de cáncer, siendo el principal mecanismo la inducción de apoptosis y la fragmentación del ADN. Actualmente la actividad farmacológica de las naftoquinonas se ha atribuido a la inhibición de proteínas relacionadas con los procesos de traducción y replicación del ADN como: topoisomerasa II-ADN y GirasaA bacteriana (antibacteriana), topoisomerasas I y II de origen mamífero (antitumoral) e integrasa HIV-1 y proteinasa (antiviral). En la mayoría de las naftoquinonas se observado que tienen afinidad hacia la topoisomerasa I inhibiendo así su acción sobre el ADN. La topoisomerasa I es la encargada de desenrollar al ADN para que se lleve a cabo la traducción y replicación de proteínas. (22,27,28)

## 2.4. Mecanismos de Oxidación – Reducción de las naftoquinonas

Los mecanismos de acción de las naftoquinonas no se han descrito por completo, pero consisten principalmente en dos procesos: el primero en la estimulación de estrés oxidativo mediante la generación de ROS (por sus siglas en inglés Reactive Oxygen Species) y el segundo, la alquilación de nucleófilos celulares mediante la formación de aductos con macromoléculas tales como el ADN y proteínas. (Fig. 5).(29,30) Las células generan ROS durante el metabolismo aeróbico y por lo tanto tienen sistemas de defensa antioxidantes incluyendo enzimas como superóxido dismutasa, catalasa o glutatión peroxidasa y secuestradores de radicales como ácido ascórbico o  $\alpha$ -tocoferol. Cuando el ciclo redox es persistente o no hay mecanismos de protección se genera un aumento de ROS lo que ocasiona un efecto oxidante-antioxidante. (31,32)

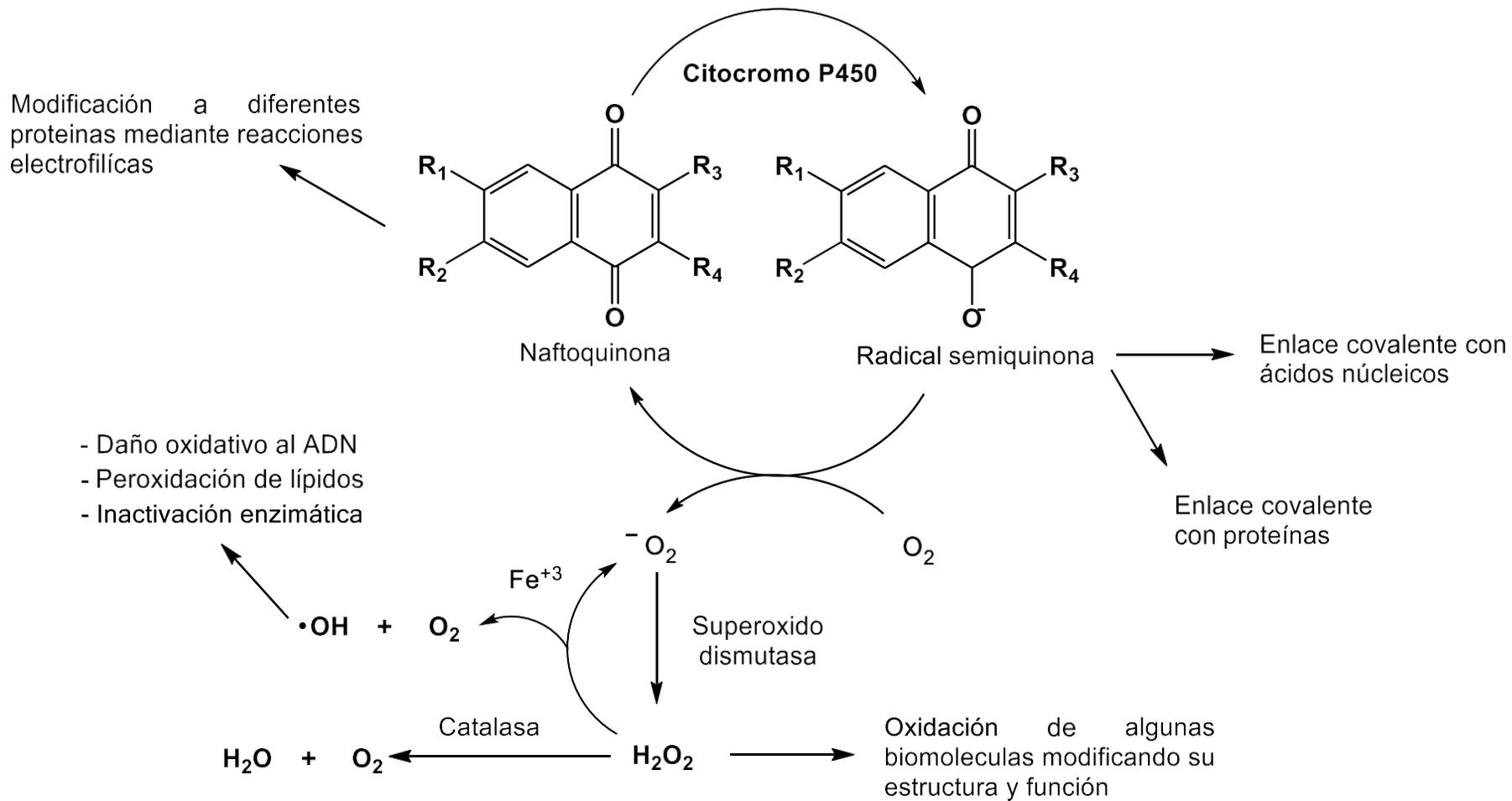


Figura 5. Mecanismo de acción de las naftoquinonas

Las naftoquinonas experimentan una reducción enzimática por ganancia de un electrón generando el radical semiquinona; una especie de moderada toxicidad, en donde participan la NADPH-citocromo P450 reductasa, NADH deshidrogenasa y la NADP ferredoxina reductasa. (11,22,28,33) En condiciones aeróbicas, los radicales semiquinona pueden auto-oxidarse para regenerar la quinona con la subsecuente formación del anión superóxido ( $O_2^-$ ), esta especie es transformada en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular entre otros, estos radicales pueden actuar generando peroxidación de lípidos, destrucción de membranas, inactivación de enzimas, degradación de ADN, llevando a la muerte celular. A partir del superóxido se pueden generar radicales hidroxilo ( $OH^*$ ) extremadamente tóxicos, esto puede ocurrir por dos rutas: vía de Fenton (mediante la catálisis de metales) o por la reacción de Haber-Weiss (Reacción con  $H_2O_2$ ). (21,29,32)

La actividad de muchos compuestos, incluidos los metabolitos secundarios de diversas plantas, ha sido explicada debido a su interacción con el ADN, especialmente porque tienen la posibilidad de formar aductos covalentes con el ADN. En general los fármacos dirigidos al ADN son moléculas que al unirse a éste pueden ocasionar modificaciones conformacionales lo suficientemente severas para llevar a la célula a apoptosis. Se dirigen a células que se dividen rápidamente como lo son células cancerígenas. Algunos de los compuestos que tienen este tipo de interacción son las antraciclínas, algunos antibióticos citotóxicos y citostáticos a base de platino. (22,28,34,35)

## 2.5. Modificaciones estructurales de las naftoquinonas

Hablando estructuralmente, la familia de las quinonas y más específicamente de la naftoquinona, se caracteriza por contener en su estructura dos grupos carbonilo, que pueden estar presentes en las posiciones 1,4 y con menor frecuencia en 1,2 o 1,3 en el anillo del naftaleno.(4,7,30) En aquellas naftoquinonas que provienen de una fuente natural podemos observar que las principales variaciones son la presencia de grupos hidroxilo y/o metilo como sustituyentes en diferentes posiciones, además de encontrarse de forma libre o heterosídica (condensados con diversos monosacáridos). Estas variaciones estructurales modifican las

propiedades fisicoquímicas y biológicas de cada una de las naftoquinonas. (21,30,36) Un ejemplo se observa cuando se tiene la presencia de un grupo hidroxilo adyacente al grupo carbonilo como es el caso de la Juglona, esta característica le confiere una gran importancia estructural, ya que le proporciona la capacidad de formación de un puente de hidrógeno intramolecular, lo cual es de gran relevancia en cuanto a las propiedades fisicoquímicas de las naftoquinonas.(18)

Con la finalidad de aumentar la selectividad, potenciar la actividad biológica e incluso reducir los efectos secundarios de los derivados de naftoquinona, se realizan diversas modificaciones estructurales, principalmente mediante la adición de grupos o moléculas que permitan mejorar las propiedades fisicoquímicas y biológicas.(37) La reactividad de las naftoquinonas es determinada por su estructura 1,4-diona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada, esta característica le permite reaccionar con diversos nucleófilos dando lugar a reacciones de adición o de sustitución, en cualquiera de los carbonos  $\beta$ .(21,24)

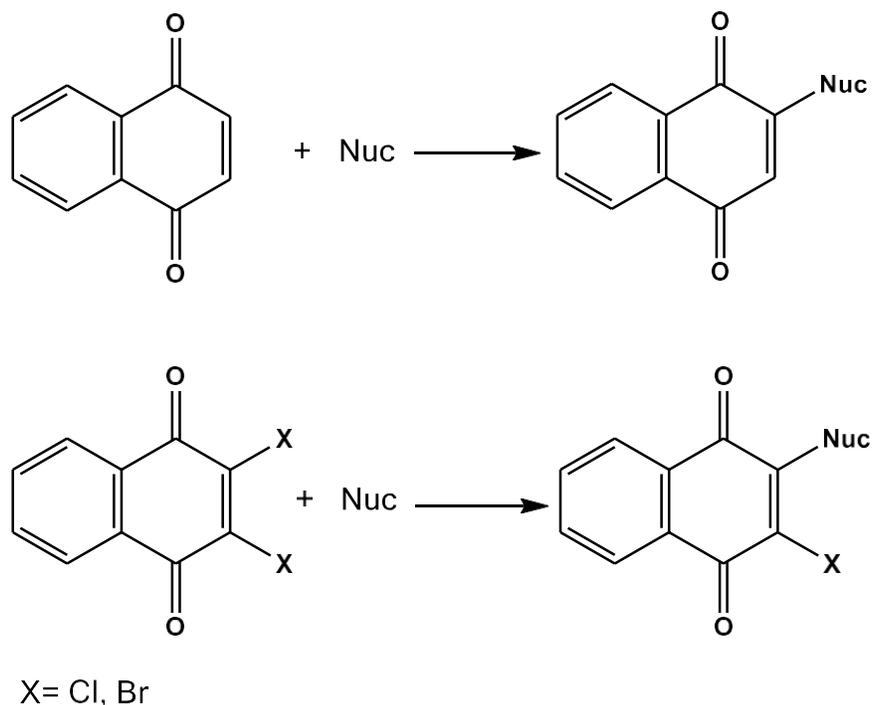


Figura 6. Adición y sustitución nucleofílica en las naftoquinonas

Cuando la naftoquinona se encuentra sustituida en alguno de los carbonos  $\alpha$  o  $\beta$  con halógenos entonces la reactividad favorece la sustitución, además de mejorar

la absorción de los compuestos (Fig. 6). Se ha reportado que la sustitución de la naftoquinona con grupos fenol y fenilamina mejoran las propiedades de las naftoquinonas como antimicrobianos.(28,34)

Otra de las modificaciones importantes que se realizan a las naftoquinonas es la fusión con compuestos heterocíclicos mediante ciclación oxidativa o bien mediante reacciones de termólisis. Estudios recientes reportan que la fusión de naftoquinonas con heterociclos como el indol o el carbazol mejora la estabilidad y el potencial redox, además de mejorar las propiedades antibióticas de los derivados, mientras que con furano, pirano o fenazinas la actividad anticancerígena se sobrepone, debido a que gracias a su estructura plana se facilita la intercalación al ADN ayudando a la inhibición de diversas enzimas involucradas en la enfermedad. (7,35)

En el presente trabajo se realiza la síntesis de derivados fenilamino-1,4-naftoquinona con grupos electrodonadores en diferentes posiciones para posteriormente mediante la termólisis con azida de sodio generar los derivados benzo[2,3-b]fenazin-6,11-dionas.

## 2.6. Fenazinas

Las fenazinas son un amplio grupo de compuestos heterocíclicos naturales y sintéticos, su estructura consta de un sistema aromático conformado por el antraceno como base, pero sustituido en la posición 5 y 10 con átomos de nitrógeno como se muestra en la Figura 7. (38) Existen más de 100 compuestos de origen natural y otros 6000 compuestos que han sido sintetizados a partir del núcleo de la fenazina. Estos compuestos cuentan con actividad biológica como, antimicrobianos, antimaláricos y antiparasitarios. Desde 1959, estos compuestos han sido investigados como posibles agentes anticancerígenos. (35,39)

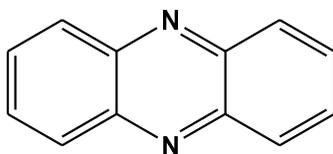
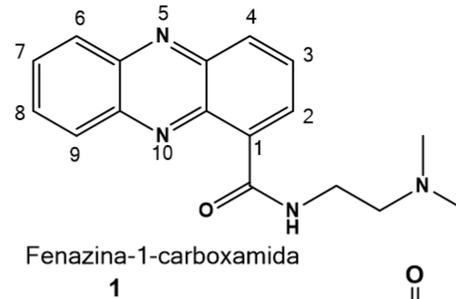
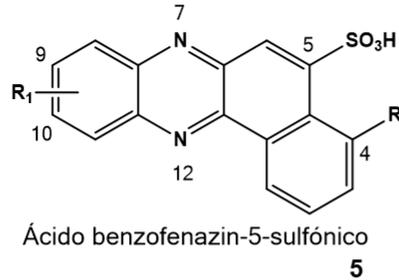


Figura 7. Estructura de la Fenazina

Dentro del grupo de fenazinas sintéticas, las principales son las que contienen grupos carboxamida, fenazinas diméricas, fenazin-6,11-diona, fenazinas-5-10-dióxido, benzofenazinas con ácido sulfónico, entre otras.(40) En la Figura 8 se muestra un mapa SAR de las diferentes estructuras derivadas de fenazinas que presentan actividad anticancerígena y las posibles modificaciones que se pueden realizar.(41,42) La estructura **1** (fenzina-1-carboxamida) fue reportada en 1980 como un potente inhibidor de la topoisomerasa I y II. Posteriormente se evaluaron los derivados diméricos de la estructura **1** (estructura **3**) encontrándose que su actividad biológica era similar aunque ligeramente más potente.(43,44) La estructura **2**, comprende a derivados conocidos como benzofenazin-6,11-diona los cuales constan de un tetraciclo planar con dos grupos cetona conjugados en posición 6 y 11. Los átomos de nitrógeno en esta estructura son capaces de formar puentes de hidrógeno con el ADN facilitando así su intercalación. Algunas investigaciones han demostrado que la presencia de tres átomos de nitrógeno en lugar de dos aumenta su actividad biológica.(38,45,46) Las fenazinas-5,10-dióxido (estructura **4**) están reportadas como profármacos antitumorales que tienen la capacidad de bio reducirse y generar especies citotóxicas selectivas para tumores hipóxicos. Por último, la estructura **5** comprende a ácidos benzofenazin-5-sulfónicos que son también considerados potentes agentes intercalantes del ADN por su estructura plana y policíclica. (40,47-49)

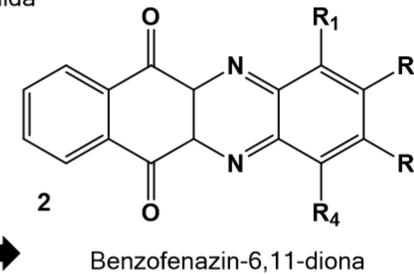
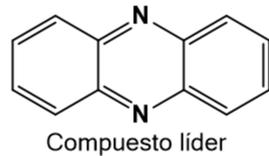
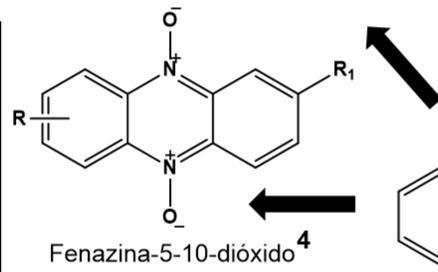
De los derivados anteriores, resultan de especial interés los compuestos de tipo benzofenazin-6,11-diona por las características fisicoquímicas que presenta su estructura. Primero, estos compuestos presentan una estructura plana que facilita su intercalación al ADN. Segundo, tienen la capacidad de llevar a cabo reacciones de oxidación-reducción debido a la presencia de grupos cetona (residuo quinona). Por último, estos heterociclos pueden formar puentes de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno y el ADN.(22,27,50) En la Figura 9 se puede observar una descripción de las estructuras quinónicas de los compuestos del tipo benzofenazin-6,11-diona. También se presenta como se modifican las propiedades fisicoquímicas de acuerdo a su estructura.(41)

Compuestos de estructura planar que actúan como agentes intercalantes, el grupo SO<sub>3</sub>H puede llegar a formar puente disulfuro con residuos de cisteína. La sustitución en R y R<sub>1</sub> con grupos electroattractores aumenta su actividad



Sustituciones en la posición 9 con Cl, CH<sub>3</sub>, O-R, aumentan su actividad ya que mejoran su lipofilicidad. La cadena carboxamida en posición 1 y su longitud es fundamental para la actividad.

Sustitución de R con NH<sub>2</sub> u OH favorece su interacción con el ADN ya que forma puentes de hidrógeno. Sustitución de R<sub>1</sub> con grupos electrófilos aumenta su capacidad antiproliferativa.



Sustitución de R con pequeños grupos como CH<sub>3</sub>, Cl, O-R mejora su lipofilicidad

Selectivos para tumores hipóxicos ya que tienen la capacidad de bio-reducirse y generar especies citotóxicas.

Los grupos carboxilo conjugados favorecen procesos de oxido-reducción intramolecular generando ROS. La estructura planar favorece la formación de puentes de hidrógeno entre los átomos de N y el ADN. La presencia de 3 átomos de N aumenta su actividad.

Su relación estructura-actividad es muy similar a su monómero (Fenazina-1-carboxamida) la sustitución en posición 9 con pequeños grupos lipofílicos aumenta su actividad biológica.



Figura 8. Mapa SAR de las fenazinas

La presencia del residuo de quinona favorece el potencial de óxido-reducción, mientras que la presencia de los nitrógenos está involucrada en la unión con el ADN. Además, los residuos de naftoquinona y de fenazina son bioisómeros ya que ambos presentan propiedades biológicas similares, por lo que actualmente son el centro de numerosas investigaciones.(42,48)

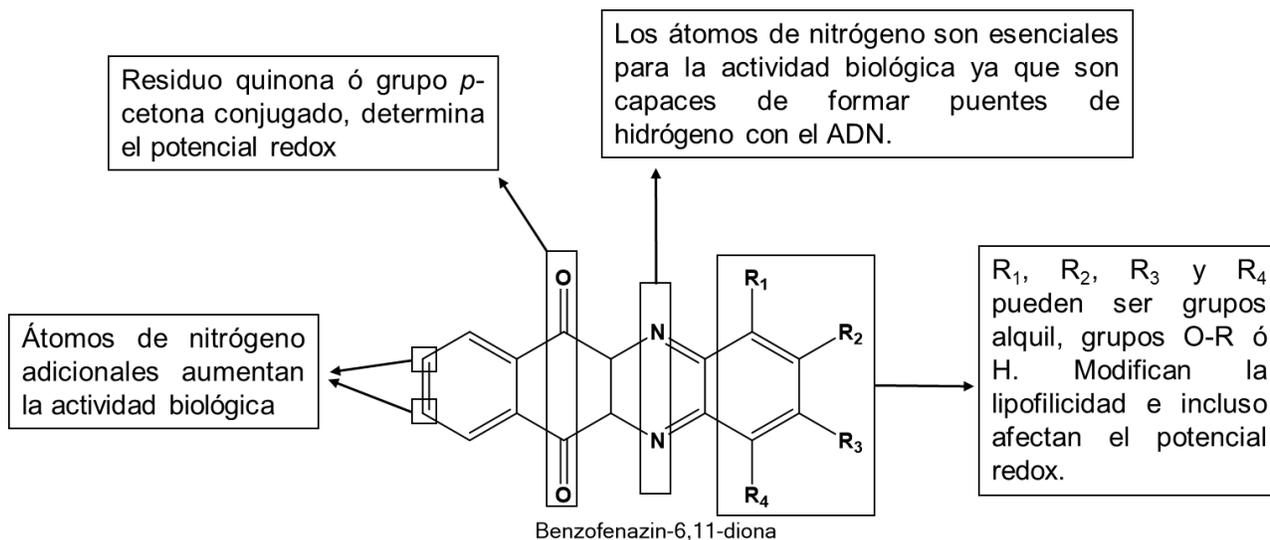


Figura 9. Mapa SAR de las benzo[2,3-*b*]fenazin-6,11-diona

## 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 3.1. Justificación

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que posean una mayor eficacia y selectividad en el tratamiento de las enfermedades, y una menor cantidad de efectos secundarios adversos ha sido un objetivo de investigación durante muchos años. Incluso las modificaciones más pequeñas a una molécula pueden generar grandes cambios en las propiedades farmacológicas de un compuesto, ocasionando así un incremento en su actividad biológica. Un ejemplo de esto es el aumento o disminución de cadenas hidrocarbonadas en un compuesto que ocasiona un aumento en su lipofilicidad. De igual manera, la introducción de heteroátomos en la estructura de un compuesto aumenta en la mayoría de las ocasiones sus propiedades biológicas.

En los últimos años se han realizado modificaciones a compuestos quinónicos debido al interés que han adquirido por sus propiedades. Las quinonas y naftoquinonas son un grupo de compuestos que tienen la capacidad de óxido-reducción y de acuerdo a su mecanismo de acción son capaces de generar especies reactivas de oxígeno. Recientemente, la investigación se ha centrado en derivados de quinonas policíclicos que contengan heteroátomos, con el fin de ampliar sus propiedades biológicas. Resultando compuestos que además de generar ROS tienen la capacidad de actuar como agentes intercalantes del ADN, lo cual indica que pueden actuar como agentes anticancerígenos. Además de las características antes mencionadas, las quinonas y naftoquinonas son estructuras muy versátiles que funcionan como bloques de construcción muy eficientes en síntesis orgánica. Debido a esto, representan una buena opción molecular para sintetizar compuestos con actividad biológica de una manera eficiente y rápida.

En base a lo descrito hasta el momento, resulta de gran interés para la industria farmacéutica la síntesis de derivados de naftoquinonas. Es importante estudiar los efectos que tienen diferentes sustituyentes en el proceso de síntesis como los rendimientos y tiempos de reacción. Cuando en la estructura de la quinona cambia

la posición del sustituyente es necesario evaluar los cambios fisicoquímicos que se producen en los derivados como formación de puentes de hidrógeno o cambios en los potenciales redox.

Por otro lado, es también muy importante desarrollar nuevos métodos de síntesis utilizando técnicas amigables con el medio ambiente como la radiación de microondas que pueden resultar en procesos más limpios y rápidos. Además, desde el punto de vista de la química verde, es necesario el uso de solventes más amigables con el medio ambiente principalmente en los procesos de síntesis y purificación, por lo cual es de gran interés examinar y modificar las técnicas que ya se encuentran reportadas.

## HIPOTESIS

La síntesis de derivados de naftoquinona con grupos electrodonadores facilitará la formación del nitreno singulete, lo que conlleva a la ciclación de la molécula para la formación de compuestos tetracíclicos.

### 3.2. Objetivos

#### 3.2.1. Objetivo general

Realizar la síntesis y caracterización de derivados aminados y policíclicos de naftoquinonas, para evaluar el efecto de diversos sustituyentes electrodonadores y electroattractores sobre sus propiedades fisicoquímicas.

#### 3.2.2. Objetivos particulares

- Sintetizar derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (F-PANOH) con átomos de flúor en diferentes posiciones a partir de la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona.
- Sintetizar derivados 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas (Cl-PAN) con sustituyentes electrodonadores en diferentes posiciones a partir de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona.

- Sintetizar derivados benzo[2,3-b]fenazin-6,11-diona (FEN) y 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinona (NH-PAN) a partir de la 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas mediante ciclación por termólisis de azida.
- Analizar los efectos que ejercen los sustituyentes sobre las propiedades fisicoquímicas de los diferentes derivados.
- Comparar los rendimientos y tiempos de reacción en la síntesis de diversos derivados CIPAN, NHPAN y FEN utilizando calentamiento convencional o microondas.
- Realizar la caracterización de los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas de UV-visible, Infrarrojo, RMN y espectrometría de Masas.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se presenta de forma detallada la lista de reactivos y solventes que se utilizaron a lo largo del trabajo experimental. De igual manera se presentan las metodologías mediante las cuales se obtuvieron los diversos compuestos. Por último se describen los fundamentos de los métodos de síntesis y las técnicas de caracterización.

### 4.1. Reactivos y solventes

En la Tabla 1. Se encuentran enlistados los reactivos y solventes utilizados durante el desarrollo experimental.

Tabla 1. Reactivos y solventes

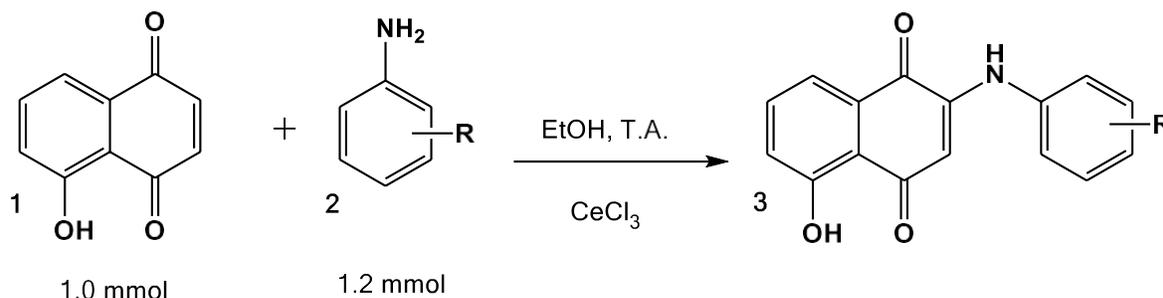
No. CAS	Nombre	Marca
64-17-5	Etanol	Aldrich
67-63-3	Cloroformo	Aldrich
110-54-3	Hexano	Aldrich
141-76-6	Acetato de etilo	Aldrich
75-09-2	Diclorometano	Aldrich
67-64-1	Acetona	Aldrich
18618-55-6	Cloruro de Cerio(III) heptahidratado	Aldrich
481-39-0	5-hidroxi-1,4-naftoquinona	Merck
348-54-9	2-fluoroanilina	Aldrich
372-19-0	3-fluoroanilina	Aldrich
4519-40-8	2,3-fluoronilina	Aldrich
367-25-9	2,4-fluoronilina	Aldrich
367-30-6	2,5-fluoroanilina	Aldrich
3863-11-4	3,4-fluoroanilina	Aldrich
90-04-0	2-metoxianilina	Aldrich
104-94-9	4-metoxianilina	Aldrich
153-43-4	4-etoxianilina	Aldrich
621-33-0	3-etoxianilina	Aldrich
4469-80-1	4-propoxianilina	Aldrich
102-56-7	2,5-dimetoxianilina	Aldrich

95-53-4	<i>o</i> -metilanilina	Aldrich
108-44-1	<i>m</i> -metilanilina	Aldrich
106-49-0	<i>p</i> -metilanilina	Aldrich
117-80-6	2,3-dicloro-1,4-naftoquinona	Aldrich
26628-22-8	Azida de sodio	Aldrich
68-12-2	Dimetilformamida (DMF)	Aldrich

## 4.2. Metodología de síntesis

### 4.2.1. Síntesis de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinonas

Para llevar a cabo la síntesis de estos derivados se siguió la metodología utilizada por López(21) En la Figura 10 se muestra la ruta de reacción que se llevó a cabo.



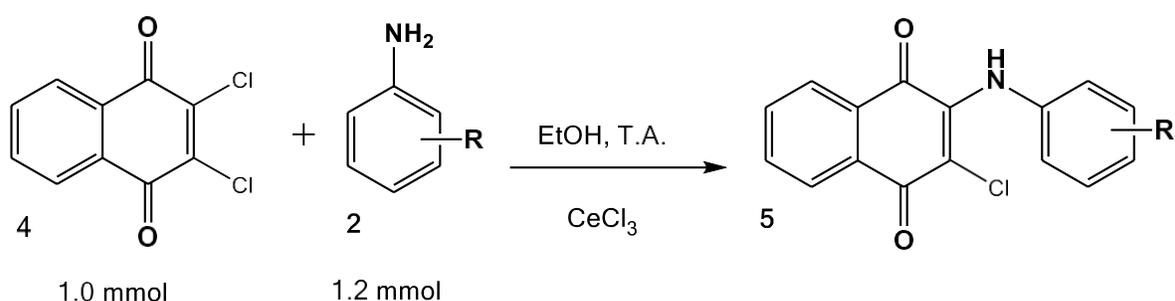
R= 2-F, 3-F, 2,3-F, 2,4-F, 2,5-F, 3,4-F

Figura 10. Ruta de síntesis de derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona

En un matraz bola de 25 mL se colocaron 1.0 mmol de la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona, 0.1 mmol de  $\text{CeCl}_3$  y 15 mL de etanol. Esta mezcla se puso en agitación hasta que la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona se disolvió por completo. Posteriormente, se agregó poco a poco 1.2 mmol de la anilina correspondiente. La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF), estas reacciones tuvieron una duración de aproximadamente 5 días. Una vez que la reacción finalizó, el producto se filtró y se lavó con etanol frío. Finalmente, se realizó la purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezclas de solventes orgánicos.(21)

#### 4.2.2. Síntesis de 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas

Esta reacción de sustitución nucleofílica se ha estudiado ampliamente por el equipo de trabajo de Leyva.(7) En la figura 11 se muestra de manera general la reacción que se llevó a cabo.



R= 2-MeO, 4-MeO, 4-EtO, 3-EtO, 4-PrO, 2,5-diMeO, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>

Figura 11. Síntesis de 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas

- Reacción por método convencional

En un matraz bola de 25mL se colocaron 1.0 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (DCNQ), 0.1 mmol de CeCl<sub>3</sub> como catalizador y finalmente 10 mL de Etanol como solvente, después de 15 minutos en agitación se añadió 1.2 mmol de la respectiva fenilamina. La reacción se mantuvo en reflujo a una temperatura de entre 65-70°C. (21)·(32) El seguimiento se realizó mediante CCF. Al final la reacción el producto se filtró y se realizó la purificación mediante cromatografía en columna utilizando diferentes mezclas de solventes. (21,30,32)

- Reacción asistida por microondas (MW)

Para la síntesis que se realizó mediante la radiación de microondas se utilizó una cantidad similar de reactivos y solventes a las que se utilizaron en la síntesis por la metodología convencional, con tiempos de reacción mucho más cortos, de 15-30 minutos, la potencia del equipo fue de 50 W y una temperatura de 60-65°C. Se realizó CCF para dar seguimiento a la reacción. El producto final se filtró y aunque

en la mayoría de los casos no fue necesario purificar la muestra, el lavado de la muestra con etanol frío completo la purificación del producto. (21,32)

#### 4.2.3. Síntesis de benzo[2,3-b]fenazin-6,11-dionas

Basándonos en la técnica implementada por Cárdenas(32) se logró la síntesis de esta familia de compuestos. En la Fig. 12 se muestra de manera general la reacción que se llevó a cabo, mostrando los dos productos resultantes.

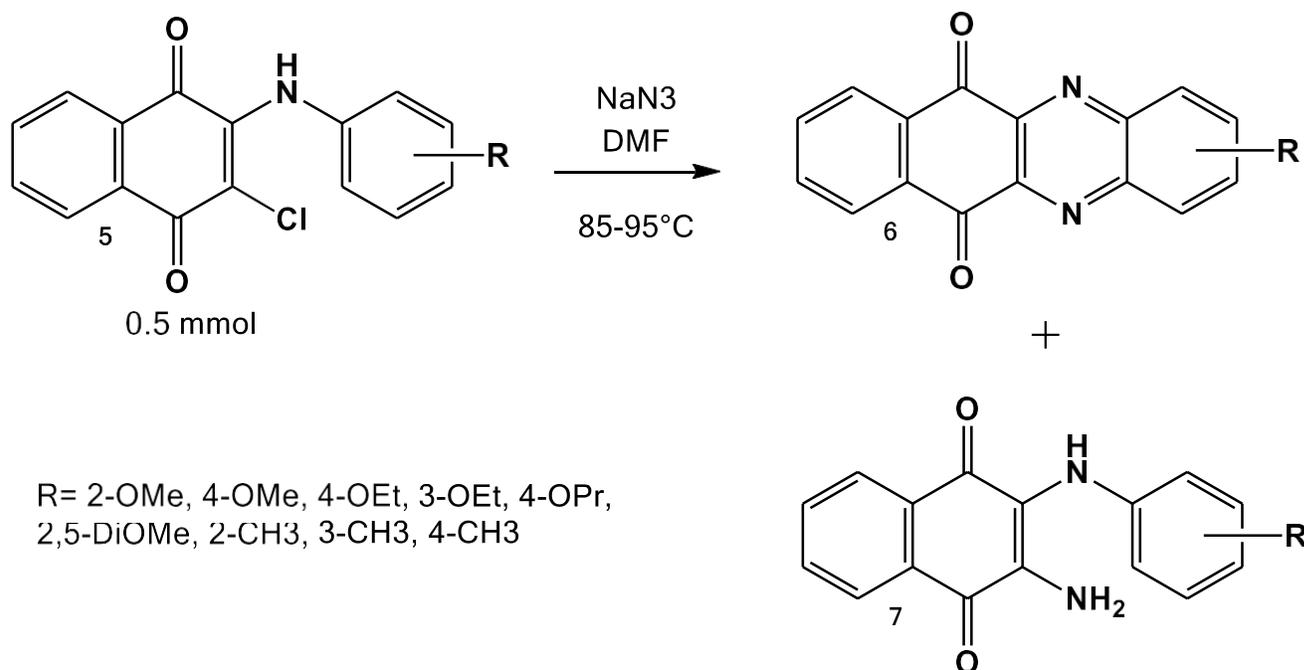


Figura 12. Síntesis de benzo[2,3-b]fenazin-6,11-dionas

- Reacción por método convencional

En un matraz bola de 25 mL se colocaron 0.5 mmol de la 2-cloro-3-fenilamina-1,4-naftoquinona respectiva y 5 mL de DMF. La reacción se mantuvo en agitación por 5 minutos y posteriormente se adiciono 0.7 mmol de NaN<sub>3</sub> previamente disuelta en 1 mL de agua destilada. El siguiente paso fue realizar el calentamiento de la muestra lentamente hasta llegar a 80-90°C, es muy importante tener cuidado con la temperatura ya que el aumentar más de esta temperatura ocasiona la formación de un polímero oscuro e insoluble. El seguimiento de la reacción se realizó por CCF y una vez terminada la reacción se agregó agua destilada fría para parar la reacción.

El precipitado resultante se filtró y purificó mediante cromatografía en columna con diferentes mezclas de solventes. (32,41,51)

- Reacción asistida por MW

La síntesis asistida por MW se realizó utilizando las mismas cantidades de reactivos y solventes. En este procedimiento lo primero que se hizo fue la sustitución del grupo Cl por el grupo azida, en un matraz bola de 25 mL se colocaron 0.5 mmol de las 2-Cl-3-fenilamino-1,4-naftoquinona correspondiente y en 5 mL de DMF se mantuvo en agitación hasta que se disolvió y posteriormente se agregó 0.7 mmol de  $\text{NaN}_3$  de igual manera disuelta en 1 mL de agua destilada, se dejó en agitación aproximadamente 20 min para garantizar la máxima sustitución por el grupo azida. Una vez que este tiempo termino se comenzó el calentamiento en MW con una potencia de entre 70-80 W, el calentamiento se dividió en dos etapas la primera a una temperatura de entre 30-40 °C por 10 min y la segunda etapa a 50-60°C con tiempos de 15-35 min. Los tiempos reportados corresponden a la segunda etapa. Al finalizar el tiempo se realizó CCF y se decidió si aumentar el tiempo o finalizar la reacción, de igual manera al calentamiento convencional se agregó agua destilada fría y se mantuvo en refrigeración por un día. Posteriormente se filtró y la purificación consistió en lavados con acetato de etilo frío, hasta conseguir eliminar toda la parte del subproducto y obtener un compuesto amarillo.(43,45)

### **Comparación del calentamiento convencional y el calentamiento por microondas (MW)**

El calentamiento asistido por microondas se ha utilizado desde 1980, sin embargo esta tecnología solo se utilizaba en ocasiones en las cuales todas las opciones de síntesis fallarían o cuando los tiempos de reacción fueran extremadamente largos. En la actualidad esta práctica se utiliza en la mayoría de los laboratorios de síntesis orgánica debido a la gran cantidad de ventajas que presenta sobre el calentamiento convencional, como lo son; el reducir los tiempos de reacción, aumentar el rendimiento de las reacciones, calentamiento uniforme, mayor pureza de los productos, bajo costo, fácil reproducibilidad entre otras. (52)

En química orgánica el desarrollo de procesos eficientes y además amigables con el medio ambiente se ha convertido en un importante punto de investigación en los últimos años. Los estudios se han centrado principalmente en reducir la cantidad de solvente y utilizar de una manera eficiente la energía en las reacciones químicas. El uso de irradiación de microondas como fuente alternativa de calentamiento es una de las opciones más prometedoras para cumplir los objetivos antes mencionados, cumpliendo varios de los principios de la química verde. (52)· (53)

El término química verde es definido como “la invención, diseño y aplicación de productos químicos en procesos para reducir o eliminar el uso y la generación de residuos y sustancias peligrosas.(52) Existe un gran número de artículos de revisión con ejemplos de reacciones que se han llevado a cabo utilizando calentamiento por microondas, desde reacciones libres de solventes, reacciones de cicloadición, síntesis de radioisótopos, polímeros y compuestos heterocíclicos, catálisis heterogénea y química verde. De esta manera el calentamiento asistido por microondas ha mejorado de manera significativa la síntesis orgánica. (54)

Las ondas de microondas son una forma de energía electromagnética, que se encuentra casi al final del espectro electromagnético, entre la región de infrarrojo y la frecuencia de radio y es medido en una frecuencia de 300 a 300,000 MHz y una longitud de onda de 1 cm a 1 m.(52) La radiación de microondas está compuesta por un campo eléctrico y un campo magnético que están dispuestos de manera perpendicular, de estos dos campos solo el eléctrico es el que tiene la capacidad de transferir energía para producir el calentamiento de una sustancia. Existen dos mecanismo por los cuales se puede absorber la energía que producen las ondas de microondas, el “calentamiento dieléctrico” y la “conducción iónica”.(21)· (55)

Debemos considerar que la energía de microondas no puede iniciar directamente ciertas reacciones químicas ya que la energía asociada con **MW** es demasiado pequeña. Algunos ejemplos de la energía de los enlaces orgánicos son: un enlace C-C necesita una energía de 347 kJ/mol, un enlace doble C-C 613 kJ/mol y un enlace doble C-O 744 kJ/mol. (21)

La radiación de microondas usa la habilidad de líquidos y sólidos para transformar radiación electromagnética en calor y de esta manera acelerar la reacción química. Por lo cual, la primera diferencia entre calentamiento por microondas y calentamiento convencional, es la forma en la que se genera la transferencia de calor hacia la reacción. Generalmente, en síntesis orgánica se utiliza calentamiento por convección. En este caso, el calentamiento no es uniforme ya que éste comienza en la superficie del matraz y avanza hacia la mezcla de la reacción, teniendo una mayor temperatura en la superficie del matraz, ocasionando que se requiera mayor tiempo para llegar a la temperatura deseada. Por otro lado, cuando se irradia con microondas el calentamiento se produce en el centro de la mezcla de reacción y se logra un calentamiento homogéneo en un menor tiempo. La transferencia de calor se produce por la capacidad de las moléculas de rotar, para ello es necesario que las moléculas tengan un momento dipolar que les da la capacidad de alinearse a un campo eléctrico. (56)

El calentamiento que se produce por la irradiación de microondas es una combinación de efectos térmicos y efectos no térmicos. Dentro de los efectos térmicos tenemos el calentamiento excesivo, puntos calientes o “hot spots”, y el calentamiento selectivo gracias a los solventes. Mientras que los efectos no térmicos se refieren a la polaridad y a los efectos que producen la movilidad y difusión para incrementar el calentamiento.(56)

En la Tabla 2 se muestra una comparación entre las características y condiciones que presentan los dos tipos de calentamiento. La transmisión de energía es producida por la pérdida dieléctrica; que se refiere a la disipación de la energía que resulta de la fricción producida por el movimiento molecular, cuando se aplica la radiación de microondas como fuente de energía, en contraste con los procesos de conducción y convección que se observan el calentamiento convencional. Por lo tanto la magnitud del calentamiento depende las propiedades dieléctricas de las moléculas. De esta manera mientras la irradiación con microondas produce un calentamiento rápido y uniforme en la mezcla de reacción sin interferir el material,

el calentamiento convencional es lento y pasa a la muestra únicamente a través de la superficie del material.(54)

Tabla 2. Comparación del calentamiento convencional y el asistido por microondas (54)

<b>Calentamiento asistido por MW</b>	<b>Calentamiento convencional</b>
Acoplamiento energético	Conducción/Convección
Acoplamiento a nivel molecular	Calentamiento superficial
Rápido	Lento
Volumétrico	Sobre la superficie
Selectivo	No selectivo
Dependiente de las propiedades de los reactivos	Menos dependiente de las propiedades de los reactivos

### 4.3. Técnicas de caracterización

La determinación de estructuras orgánicas es uno de los objetivos más importante en síntesis orgánica, para comprobar si el producto de una reacción tiene una estructura en específico. Para esto se utilizan técnicas de separación, espectroscopia y espectrometría, que en conjunto nos permitirán conocer la estructura completa del compuesto preparado. (57)

#### 4.3.1. Cromatografía

Una de las técnicas de separación más versátiles en la investigación química es la cromatografía, nos permite realizar la separación, identificación y cuantificación de los productos resultantes de una reacción química.(58,59) La cromatografía en capa fina (CCF) es la forma más simple de esta técnica de separación, nos permite tener control en el avance de una reacción química en términos de tiempo. Esta técnica de separación se basa en el uso de una fase estacionaria (sílice) que permanece inmóvil en el sistema y una fase móvil que se desplaza a lo largo de la fase estacionaria (solventes orgánicos).(60) Los compuestos se separaran entre sí de acuerdo a su polaridad, aunque también está involucrada la afinidad hacia ambas fases, los compuestos menos polares avanzan primero. (61-64) La CCF se realizó

en placas de aluminio con una capa de sílice F<sub>254</sub>. Una vez que se coloca la muestra con ayuda de un capilar, la placa se introduce en una cámara con la fase móvil y se deja correr, la evaluación de la separación se observa con ayuda de una lámpara UVGL-25 con longitudes de onda de 254-365nm.

Una de las técnicas de cromatografía más utilizadas para la purificación de los productos de una reacción química es la cromatografía en columna (CC), el fundamento es el mismo que el de CCF, en esta técnica se utiliza una columna de vidrio como soporte de la fase estacionaria, a través de la cual, por medio de la gravedad fluye la fase móvil. En este trabajo se utilizó la sílice gel de 0.2-0.5 mm marca Merck, se usaron cantidades según requería la muestra a purificar y la altura se determinó con base en la CCF entre 15-30 cm de altura. Los principales solventes y mezclas de solventes que se utilizaron fueron CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>:Hex, y Ac.Et:Hex.(58)·(61)· (65)

#### 4.3.2. Punto de fusión

El punto de fusión de las sustancias nos ayuda a identificar los compuestos que se sintetizan pero, además es muy útil para establecer un nivel de pureza con base en el rango que cada sustancia presente ya que estos usualmente se encuentran muy bien definidos en la literatura.(57) El punto de fusión se obtuvo utilizando el equipo marca Fisher-Johns y un termómetro reportando los resultados en grados centígrados.

#### 4.3.3. Espectroscopía infrarrojo

La caracterización de compuestos orgánicos suele ser compleja y requiere de diversas técnicas espectroscópicas, una de ellas es el infrarrojo, esta técnica se basa en la excitación de los estados vibracionales y rotacionales de los enlaces de las moléculas. La frecuencia de la vibración depende de la masa de los átomos y de la rigidez del enlace. Los movimientos que se generan son estiramientos y flexiones que aparecen a lo largo del espectro, permitiendo de esta forma analizar e identificar grupos funcionales de la molécula.(57) La región infrarroja corresponde a las frecuencias que se encuentran por debajo del UV-Vis y por arriba de las de microondas. La longitud de onda en donde las moléculas pueden absorber este tipo

de radiación es entre 2.5-15  $\mu\text{m}$  de longitud de onda.(57,64,65) El equipo que se utilizó es el espectrofotómetro de transformada de Fourier marca Thermo Scientific, modelo Nicolet iS10 con el aditivo ATR y operado con el programa OMNIC<sup>4</sup>.

#### 4.3.4. Espectroscopía UV-Vis

En la síntesis orgánica la espectroscopía UV-Vis es una de las técnicas más simples utilizada para la elucidación estructural. Se basa en la absorción de radiación ultravioleta, promoviendo la excitación electrónica de los enlaces que componen una molécula, es decir; se genera el movimiento de los electrones de un orbital de baja energía a un orbital vacío de mayor energía, este movimiento es conocido como transición electrónica. Estas transiciones nos brindan una idea acerca de los grupos funcionales, la complejidad de los enlaces e incluso el grado de conjugación del compuesto en estudio, sumado a esto podemos obtener una visión de los efectos electrónicos que se generan cuando una molécula se encuentra sustituida con grupos auxocromos en diferentes posiciones, llegando modificar la longitud de onda y/o la absorción de radiación (efectos batocrómico, hipsocrómico, hipercrómico e hipocrómico). En el espectro electromagnético la radiación UV-Vis se encuentra a una longitud de onda de 200 a 700 nm.

En este trabajo se realizó la caracterización de derivados de naftoquinona, utilizando el espectrofotómetro UV-Vis 2410PC marca Shimadzu, con celdas de cuarzo de paso óptico de 10mm.(57,65)

#### 4.3.5. Espectrometría de masas

La espectrometría de masas en conjunto con las otras técnicas de caracterización (IR y RMN) nos permite tener un panorama más amplio de las características estructurales de los compuestos que se desea identificar, sin embargo, existen diferencias muy notables entre dichas técnicas, una de las principales es que la espectrometría de masas no utiliza ningún tipo de radiación, la base de esta técnica, es la ionización de las moléculas mediante el bombardeo de electrones de alta energía, para fragmentarlas y de esta manera clasificar los iones de acuerdo a sus masas y a su abundancia. Este proceso ocasiona la destrucción total de la molécula, mientras que en IR o RMN la radiación utilizada genera procesos físicos que no

afectan a la molécula. El análisis de los pesos moleculares de los iones y fragmentos formados nos permite reconstruir la molécula, y encontrar los grupos funcionales presentes que a su vez nos dan indicios de la estructura molecular.(57,65)·(66)·(67)·(68)

#### 4.3.6. Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear es una de las técnicas más valiosas y de la cual obtenemos información muy útil. La resonancia magnética nuclear se basa en el cambio de orientación de los espines de los átomos de las moléculas, cuando el espín regresa a su estado basal se libera energía, dando lugar al espectro electromagnético de RMN. (57,65) Esta energía se puede modificar, dependiendo del ambiente químico alrededor del núcleo, con esto nos referimos a grupos funcionales con propiedades electrónicas diferentes, que protegen o desprotegen al núcleo, los principales núcleos estudiados son  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{31}\text{P}$ . Los parámetros que se obtienen son el desplazamiento químico, la multiplicidad, integración y constantes de acoplamiento, en conjunto todos estos parámetros nos permiten obtener información precisa sobre la estructura de una molécula. (69)·(70)·(71)·(72)

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Síntesis de derivados de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (2F5OHNQ)

Los derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona se prepararon utilizando la metodología previamente reportada.(21) Se reaccionó la juglona (Fig. 13) con anilinas sustituidas con átomos de flúor en diferentes posiciones, utilizando como solvente etanol y como catalizador el  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . La reacción se realizó por un periodo de cinco días a temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ). Al finalizar el tiempo de reacción, se observó la formación de un sólido colorido que se separó por filtración y se lavó con etanol frío. Finalmente, se realizó la purificación por cromatografía de columna utilizando mezclas de solventes (hexano/cloroformo).

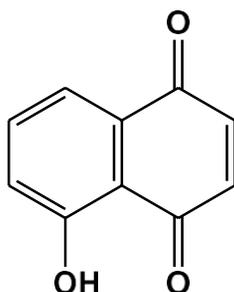


Figura 13. Estructura de la juglona o 5-hidroxi-1,4-naftoquinona

La reacción de la juglona y las anilinas sustituidas produce el derivado 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona exclusivamente. Este efecto, en la orientación de la adición nucleofílica se puede explicar con el mecanismo que se muestra en la Figura 14. Primero, el catalizador se adiciona a la juglona formando un complejo, en donde por efecto de resonancia se activa la posición alfa de la juglona. Esto ocasiona que la anilina se adicione selectivamente en esta posición resultando en la formación de un derivado solamente.

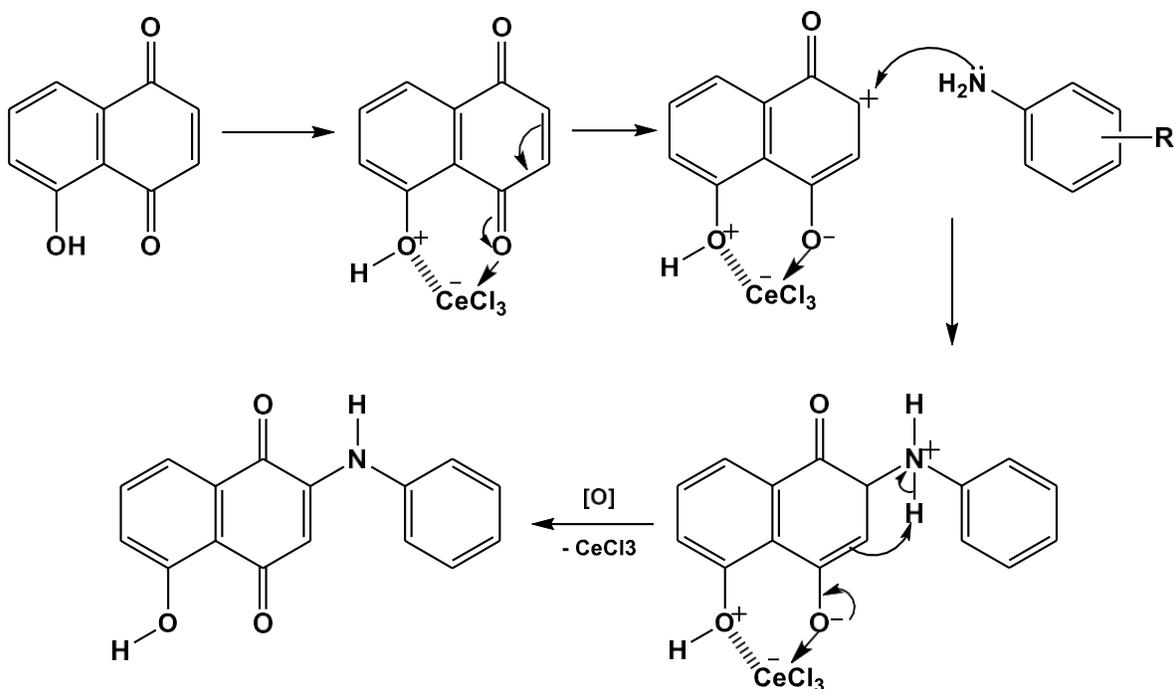
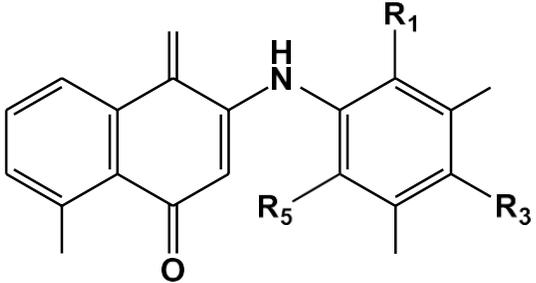


Figura 14. Mecanismo de reacción en la síntesis de derivados de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona

En la Tabla 3 se muestra la estructura de los derivados preparados así como los rendimientos. En general, todos los compuestos se obtuvieron con buenos rendimientos. Por lo que se puede decir que en esta reacción el flúor como sustituyente no ejerce un fuerte impedimento estérico ni un fuerte efecto inductivo.

Tabla 3. Rendimientos y anilinas empleadas en la síntesis de derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftodiona.

 <p style="text-align: center;"><b>Serie 1</b></p>							
2F5HNQ	Anilina	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R %
1a	Anilina	H	H	H	H	H	73
1b	2-fluoroanilina	F	H	H	H	H	95
1c	3-fluoroanilina	H	F	H	H	H	78
1d	4-fluoroanilina	H	H	F	H	H	87
1e	2,3-difluoroanilina	F	F	H	H	H	83
1f	2,4-difluoroanilina	F	H	F	H	H	74
1g	2,5-difluoroanilina	F	H	H	F	H	95
1h	3,4-difluoroanilina	H	F	F	H	H	93

### 5.1.1. Caracterización de 3-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (PAN-OH)

Como se mencionó anteriormente la juglona es una naftoquinona que tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno intramoleculares, esta propiedad favorece la actividad biológica de la juglona y sus derivados, además se ha descrito que este tipo de interacción llega a modificar el potencial redox de las quinonas. Sumado a esto también se ha reportado que los puentes de hidrógeno son capaces de brindarnos información sobre reconocimiento molecular, regulación en la fuerza de enlace y que además participan en el ensamblaje molecular. A su vez los puentes de hidrógeno se pueden ver influenciados por las propiedades electroquímicas de los receptores facilitando su interacción.(17)

Para explicar de manera más gráfica la influencia del grupo hidroxilo en las naftoquinonas podemos comparar los espectros UV-Vis de la fenilamino-1,4-naftoquinona y la 5-hidroxi-2-fenilamino-1,4-naftoquinona (Fig. 15).

Se puede apreciar que la banda primaria y la secundaria de la 5-hidroxi-2-fenilamino-1,4-naftoquinona correspondientes a las transiciones  $\pi$ -  $\pi^*$  del enlace C=C del anillo aromático que aparecen en una longitud de onda de entre 205 y 227 nm tienen un efecto hipercrómico aumentando la intensidad de esta banda, este efecto resulta de la presencia del grupo hidroxilo, ya que los electrones no apareados del oxígeno entran en resonancia con los electrones del anillo aromático, lo contrario ocurre a la banda correspondiente a las transiciones  $n$ -  $\pi^*$  del grupo C=O de la quinona en donde se observa un efecto hipocrómico disminuyendo la intensidad de la banda de 271 nm lo que comprueba la presencia del puente de hidrógeno intramolecular, ya que los electrones del oxígeno del carbonilo están interaccionando con el protón del grupo hidroxilo. En cuanto a las transiciones  $n$ -  $\pi^*$  correspondientes a los electrones del nitrógeno, se observa un efecto hipsocrómico desplazando la banda de 466 nm a 413 nm a longitudes de onda de mayor energía, esto prueba la presencia del puente de hidrógeno que se forma entre el carbonilo y el hidrógeno de la amina, dejando más disponibles los electrones no enlazantes del nitrógeno, ocasionando que la transición sea de mayor energía.

La presencia del grupo flúor en las diferentes posiciones no causa ningún efecto importante sobre las bandas de los aromáticos o la del grupo carbonilo.

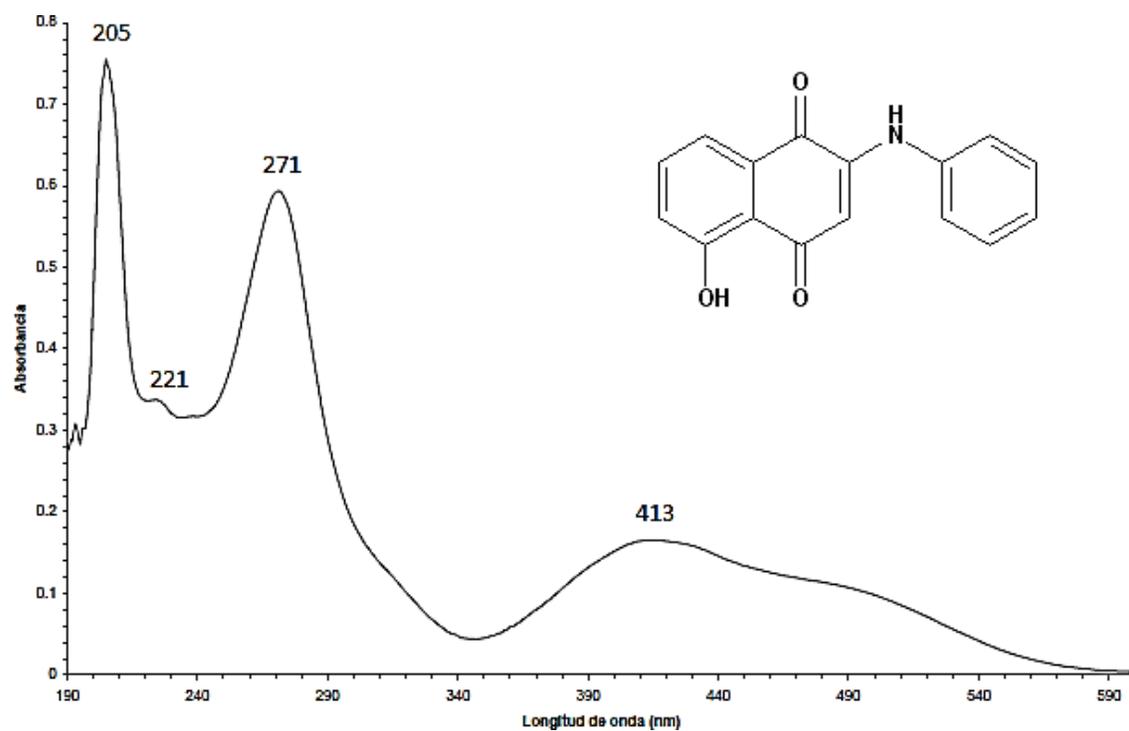
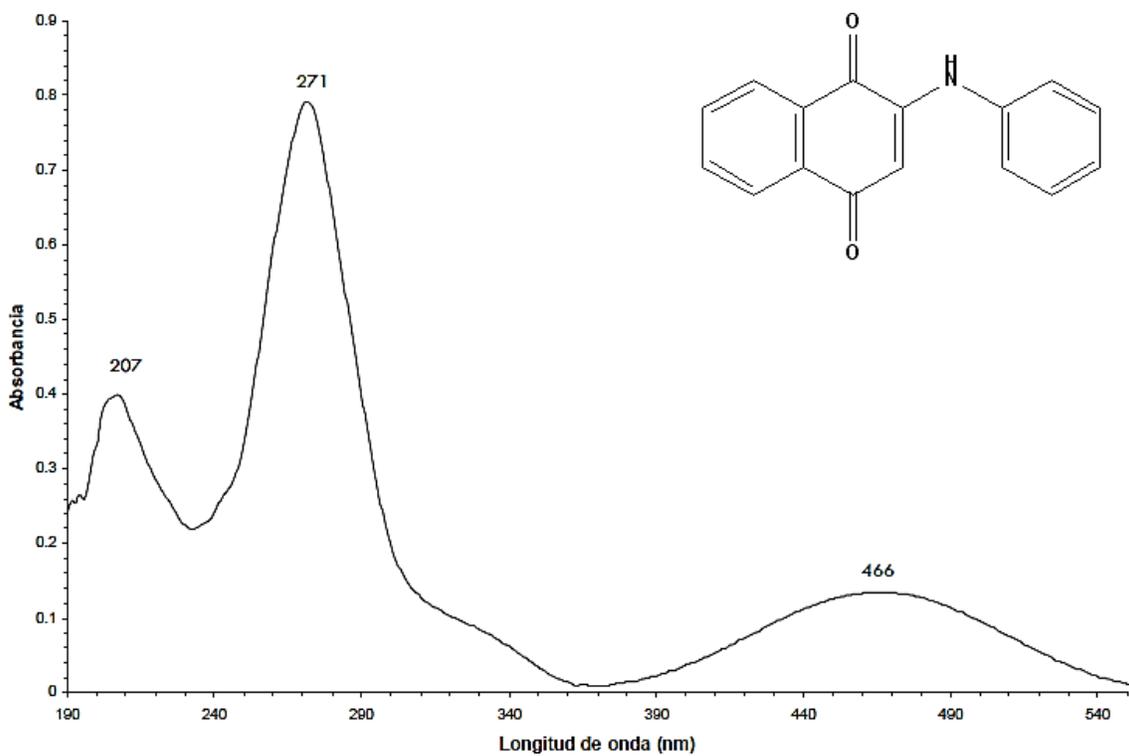


Figura 15. Comparación de los espectros UV-Vis de la 2-fenilamino-1,4-naftoquinona y la 5-hidroxi-2-fenilamino-1,4-naftoquinona

En cuanto a la espectroscopía IR lo primero que se puede observar es la presencia de la banda correspondiente al enlace O-H que aparece a una frecuencia de alrededor de los  $3400\text{ cm}^{-1}$ , esto prueba la presencia del puente de hidrógeno ya que normalmente la frecuencia del enlace O-H se encuentra entre  $3650\text{ cm}^{-1}$  y  $3600\text{ cm}^{-1}$ , la banda correspondiente al enlace N-H también se desplaza a números de onda más bajos apareciendo entre  $3197\text{ cm}^{-1}$  y  $3341\text{ cm}^{-1}$ , normalmente la banda correspondiente a este enlace aparece alrededor de  $3522\text{ cm}^{-1}$ , el desplazamiento hacia la derecha de esta banda se debe a que el puente de hidrógeno que se forma entre el oxígeno del carbonilo y el hidrógeno de la amina, genera un debilitamiento del enlace O-H y N-H. (Fig. 16)

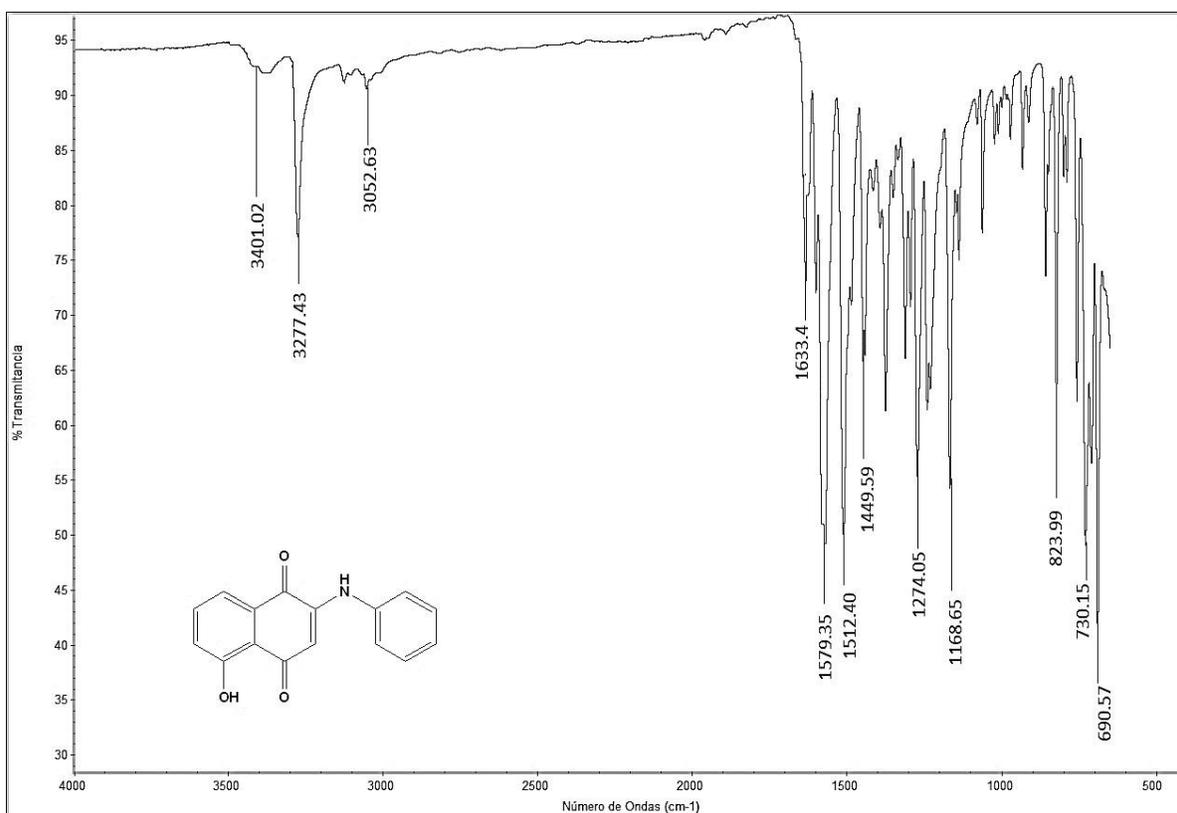


Figura 16. Espectro IR de la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona

Continuando con las bandas correspondientes al enlace N-H, se observa que la presencia del grupo flúor en posición *orto* con respecto a la amina, ocasiona un desplazamiento hacia la izquierda, es decir cuando el puente de hidrógeno formado es de dos centros se propone que la energía del enlace es mayor, algo interesante

que podemos observar es que en el derivado 5-hidroxi-2-(2,5-difluorofenilamino)-1,4-naftoquinona este desplazamiento no es visible, lo cual da indicios de que cuando los átomos de flúor se encuentran en posición *para* uno respecto al otro existe un efecto inductivo que ocasiona que el puente de hidrógeno no se forme, esto además se puede comprobar con la forma de la banda, cuando existe un puente de hidrógeno de tres centros la forma es más ancha mientras que cuando es de dos centros la banda se vuelve más delgada y más intensa. (Fig. 17)

Cuando se analizan las bandas correspondientes a los enlaces C=O de la quinona, en primer lugar se observa un desplazamiento hacia la derecha debido a la conjugación del sistema, en segundo lugar y tomando como referencia la 5-hidroxi-2-fenilamino-1,4-naftoquinona, aparecen dos bandas que corresponden a estos grupos, la banda del enlace C=O que se encuentra formando puente de hidrógeno con el grupo amino de la fenilamina se encuentra ligeramente desplazado hacia la izquierda, mientras que la banda que corresponde al enlace C=O que forma puente de hidrógeno con el grupo hidroxilo se encuentra a una menor frecuencia ambas de intensidad baja. Si bien la diferencia entre los desplazamientos no es significativa, visualmente esto nos muestra que los carbonilos son diferentes entre sí, y a su vez los puentes de hidrógeno, esto podría ser explicado por las electronegatividades de los átomos de N y O, al ser el oxígeno más electronegativo que el nitrógeno, el puente de hidrógeno es ligeramente de menor fuerza.

Ahora bien cuando la fenilamina se encuentra sustituida con átomos de flúor en diferentes posiciones se aprecian diferentes efectos, el primero de ellos es que cuando tenemos un átomo de flúor en la posición *meta* con respecto a la amina, las dos bandas de los carbonilos aparecen en la misma frecuencia, esto nos da indicios de que el efecto inductivo del átomo de flúor es mayor cuando se encuentra en esta posición, se puede observar además un desplazamiento hacia la izquierda cuando existe un puente de hidrógeno de tres centros, excepto el derivado 5-hidroxi-2-(2,5-difluorofenilamino)-1,4-naftoquinona, corroborando lo mencionado anteriormente, cuando un átomo de flúor se encuentra en posición *para* con respecto a otro átomo de flúor no logra formar el puente de hidrógeno.

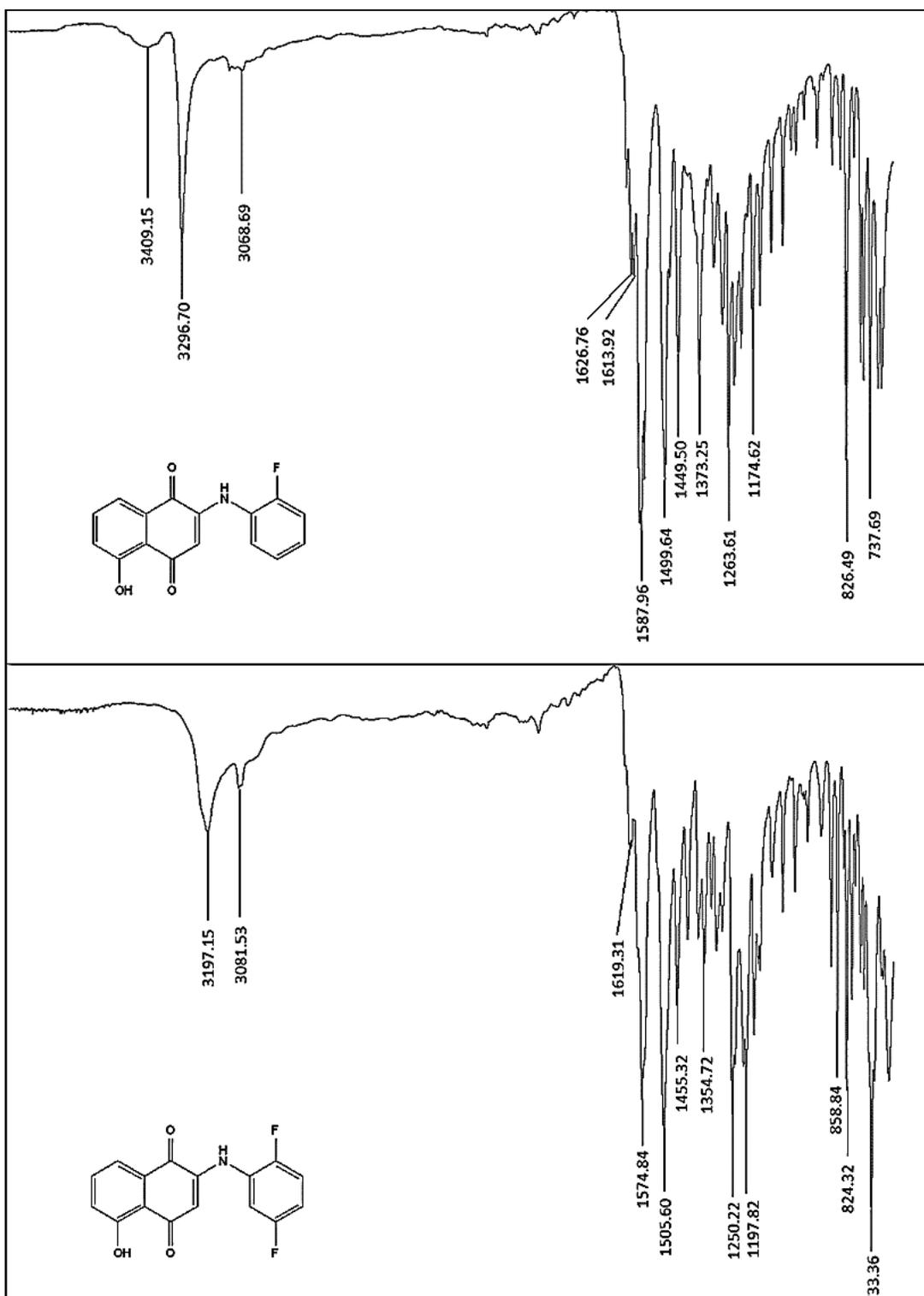


Figura 17. Comparación de los espectros IR de los derivados 2-fluor-5-hidroxi-1,4-naftoquinona y 2-(2,5-difluorfenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona

## 5.2. Síntesis de 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas (CI-PAN's) con reflujo o microondas

Existen dos metodologías generales para la síntesis de derivados fenilamino-1,4-naftoquinonas en la primera de ellas la 1,4-naftoquinona reacciona con una anilina mediante una adición nucleofílica. En la segunda ocurre una sustitución nucleofílica ( $S_N$ ) donde participa la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (DCNQ) y la fenilamina, en este caso uno de los cloros de la DCNQ es reemplazado por la fenilamina. La reacción de sustitución nucleofílica da mejores rendimientos en comparación con la reacción de adición. Los rendimientos mejoran aún más utilizando un catalizador de tipo ácido de Lewis, en este caso el  $CeCl_3$ , ya que sin él en ambos mecanismos se obtienen bajos rendimientos y la formación de productos secundarios, que requieren una purificación muy tediosa. (21,30,32)

Un gran número de investigaciones se han enfocado en estudiar a detalle los mecanismos involucrados en las reacciones de naftoquinonas y explicar porque se obtienen productos secundarios, encontrando que este fenómeno es producido por dos efectos principales: a) la presencia de centros electrofílicos de semejante reactividad, que posee la 1,4-naftoquinona y b) la propiedad de óxido-reducción que favorece la formación de la especie 1,4-naftalenodiol (hidroquinona). Con base en diversos estudios se determinó que las condiciones óptimas para la síntesis de amino naftoquinonas incluyen el uso de catalizadores de tipo Lewis con propiedades oxidantes. En la figura 18 se muestra el mecanismo de la reacción de la DCNQ con una fenilamina catalizada por un ácido de Lewis con estas características. El  $CeCl_3$  (ácido blando) acepta un par de electrones del oxígeno de uno de los grupos carbonilo (base blanda), formando un complejo. Por resonancia, se genera una carga positiva en el carbono tres respecto al grupo carbonilo, favoreciendo en este sitio, el ataque por el nucleófilo. Posteriormente se libera el catalizador, el grupo carbonilo se regenera, se desplaza el doble enlace del anillo quinónico y se libera HCl obteniéndose finalmente la anilino naftoquinona correspondiente.

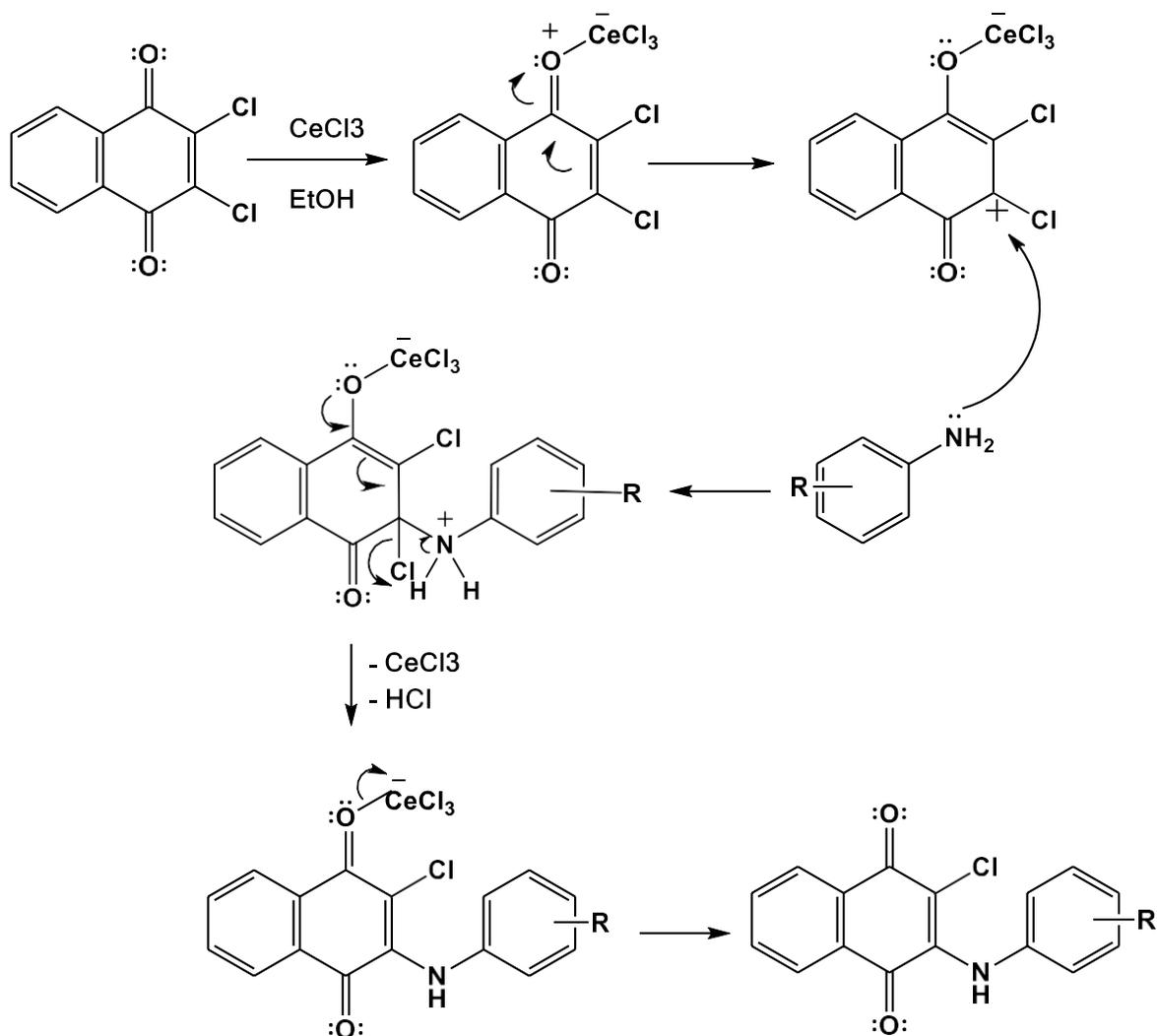


Figura 18. Mecanismo de reacción de la DCNQ con anilinas mediante sustitución nucleofílica.

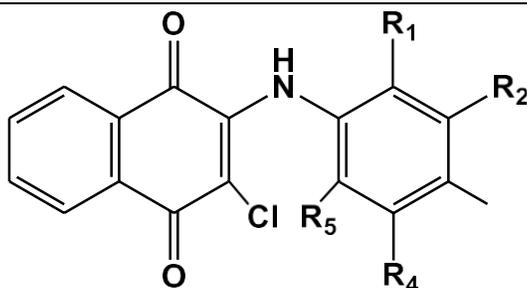
La actividad biológica de un fármaco es fácilmente modificada con la adición o eliminación de un grupo funcional o bien por el cambio de posición de diversos sustituyentes en un grupo funcional que se conecta al fármaco. En las naftoquinonas, así como en sus derivados aminados, la propiedad fisicoquímica de aceptar uno o dos electrones está relacionada directamente con su actividad biológica. Por lo cual al agregar diversos sustituyentes de carácter electrodonador o electroceptor, esta propiedad puede modificarse y por consiguiente mejorar la actividad biológica de los nuevos derivados. De la misma forma, cambios en la estructura de las anilinas por sustitución con diferentes sustituyentes, pueden

modificar directamente las condiciones que se requieren en la síntesis de amino naftoquinonas.

Con el fin de evaluar el efecto que tiene la introducción de grupos electrodonadores, en diferentes posiciones de la anilina, sobre la síntesis de amino derivados se prepararon compuestos con sustituyentes como CH<sub>3</sub>O- (metoxi), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O- (etoxi), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- (propoxy) y CH<sub>3</sub> (metilo) en diferentes posiciones. La síntesis fue realizada por reflujo y asistida por MW, ambas técnicas ya se encuentran reportadas en la literatura utilizando catalizadores de tipo Lewis.(32) Los productos obtenidos presentan colores violetas a rojo oscuro, obteniéndose rendimientos del 58-95% y puntos de fusión de 126-240°C.

En la Tabla 4 se puede apreciar la diferencia de rendimientos que se obtienen dependiendo de los sustituyentes, en la síntesis convencional se puede observar que el mejor rendimiento (95%) se obtuvo con el derivado **2e** el cual tiene un sustituyente propoxy en la posición *para* con respecto al grupo amina. En el caso de los derivados **2b** y **2c** en donde se tiene un sustituyente alcoxi en posición *para* con una cadena más corta de carbonos, se puede observar que los rendimientos son menores (80-86%).

Tabla 4. Comparación de los resultados de la síntesis con reflujo convencional y asistida por MW de la serie 2.



Serie 2

						Reflujo		Microondas		Pf °C
	R1	R2	R3	R4	R5	<sup>1</sup> R%	t <sup>2</sup> h	R%	t <sup>3</sup> min	
<b>2a</b>	O-Me	H	H	H	H	58	8	89	25	128-130
<b>2b</b>	H	H	O-Me	H	H	80	6	99	15	219-224
<b>2c</b>	H	H	O-Et	H	H	86	6	99	30	163-170
<b>2d</b>	H	O-Et	H	H	H	89	6	95	35	148-150
<b>2e</b>	H	H	O-Pro	H	H	95	6	95	35	165-173
<b>2f</b>	O-Me	H	H	O-Me	H	81	8	90	35	140-145
<b>2g</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	90	6	95	25	232-240
<b>2h</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	95	6	100	20	170-175
<b>2i</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	89	6	95	25	194-200

<sup>1</sup> Rendimiento en % obtenido con ambas técnicas de síntesis

<sup>2</sup> Tiempo de reacción en horas

<sup>3</sup> Tiempo de reacción en minutos

Por otro lado se puede observar que el rendimiento del derivado **2a** es el más bajo de todos (58%), esto se puede deber a que el sustituyente se encuentra en posición

*orto*, esto afecta directamente su capacidad como nucleófilo debido al impedimento estérico, cuando el sustituyente se encuentra en posición 3 con respecto a la amina es decir en *meta*, el rendimiento es muy similar a cuando se encuentra en posición *para*. Podemos decir entonces que la fenilamina actúa como un mejor nucleófilo cuando el sustituyente electrodonador se encuentra en posición *meta* ó *para*, y cuando la cadena hidrocarbonada del sustituyente alcoxi tiene más carbonos, o bien que el grupo sustituyente es un electrodonador débil (metilo).

Cuando una anilina se encuentra monosustituida con un grupo electrodonador, este sustituyente mejora el carácter nucleofílico de la amina, aumentando la disponibilidad de los electrones del nitrógeno. Este efecto depende de la posición del sustituyente. Sin embargo cuando existe más de un sustituyente, las propiedades se ven modificadas como en el caso del derivado **2f** el cual proviene de la fenilamina sustituida con dos grupos metoxi en posición 2 y 5 (*orto* y *meta* con respecto a la amina), en este caso los sustituyentes se encuentran en posición *para* uno con respecto del otro, debido a las posiciones y naturaleza de los sustituyentes en esta reacción en particular se obtiene un subproducto.

En la figura 19 se puede ver las estructuras de resonancia que nos ayudan a comprender este fenómeno. En la figura **A**, cuando se tiene una anilina monosustituida en posición *para* por un grupo alcoxi, el sustituyente ocasiona que los electrones de la amina tengan una mayor disponibilidad para reaccionar con un electrófilo en este caso la naftoquinona, gracias al efecto de resonancia se genera un solo derivado con un mayor rendimiento. En la Figura **B**, se muestra la anilina disustituida en posición 2 y 5, en este caso se esperaría que al tener dos sustituyentes electrodonadores la disponibilidad de los electrones de la amina aumentaría. Sin embargo, el sustituyente en posición 2 ocasiona impedimento estérico, mientras que el sustituyente en posición 5 mediante resonancia tiene un efecto electrodonador por lo cual los electrones de la amina estarán más disponibles dando como resultado un buen rendimiento, de manera que juntos estos dos sustituyentes nos dan un efecto neto positivo obteniendo un rendimiento del 81%. Sin embargo, el grupo metoxi que se encuentra en posición *orto* al grupo amino

experimenta el efecto electrodonador por parte de dos sustituyentes, el grupo metoxi que se encuentra en posición *para* y el grupo amino que está en posición *orto*. El efecto de estos dos sustituyentes ocasiona que el grupo alcoxi este altamente activado y genere un subproducto. De manera que en este caso en particular, se obtiene el derivado **2f** en 81% y además un subproducto en un 15%.

La generación del subproducto puede ser explicada con la figura 19 en donde podemos observar que los dos sustituyentes metoxi al estar en posición *para* uno con respecto al otro, por efecto de resonancia ocasionan que uno de los metoxi actúe como nucleófilo fuerte.

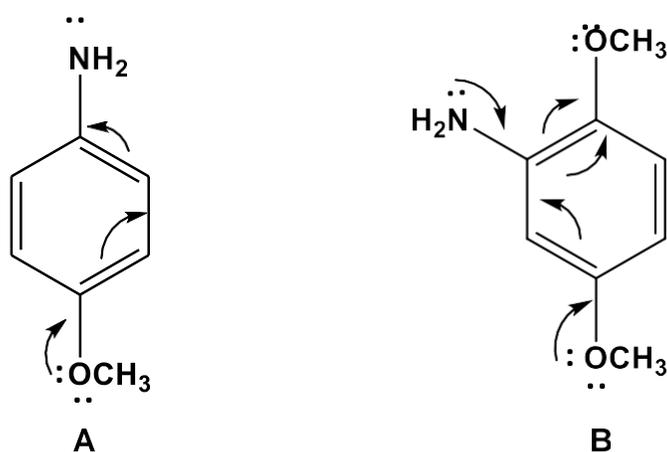


Figura 19. Efectos de resonancia en las anilinas sustituidas con grupos alcoxi. A) 4-metoxianilina y B) 2,5-dimetoxianilina

En la figura 20 se presenta la estructura de los dos productos que se obtienen en la reacción de DCNQ con 2,5-dimetoxianilina. De acuerdo con lo analizado se propone que el subproducto formado genera un enlace entre el oxígeno de uno de los metoxi y la naftoquinona, reemplazando al cloro y liberando clorometano como gas. En la figura 21 se propone un mecanismo para generar el subproducto 3, en donde el grupo metoxi actúa como nucleófilo frente a la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, posteriormente el cloro y el grupo metil son eliminados generando el clorometano y así el oxígeno recupera su par de electrones.

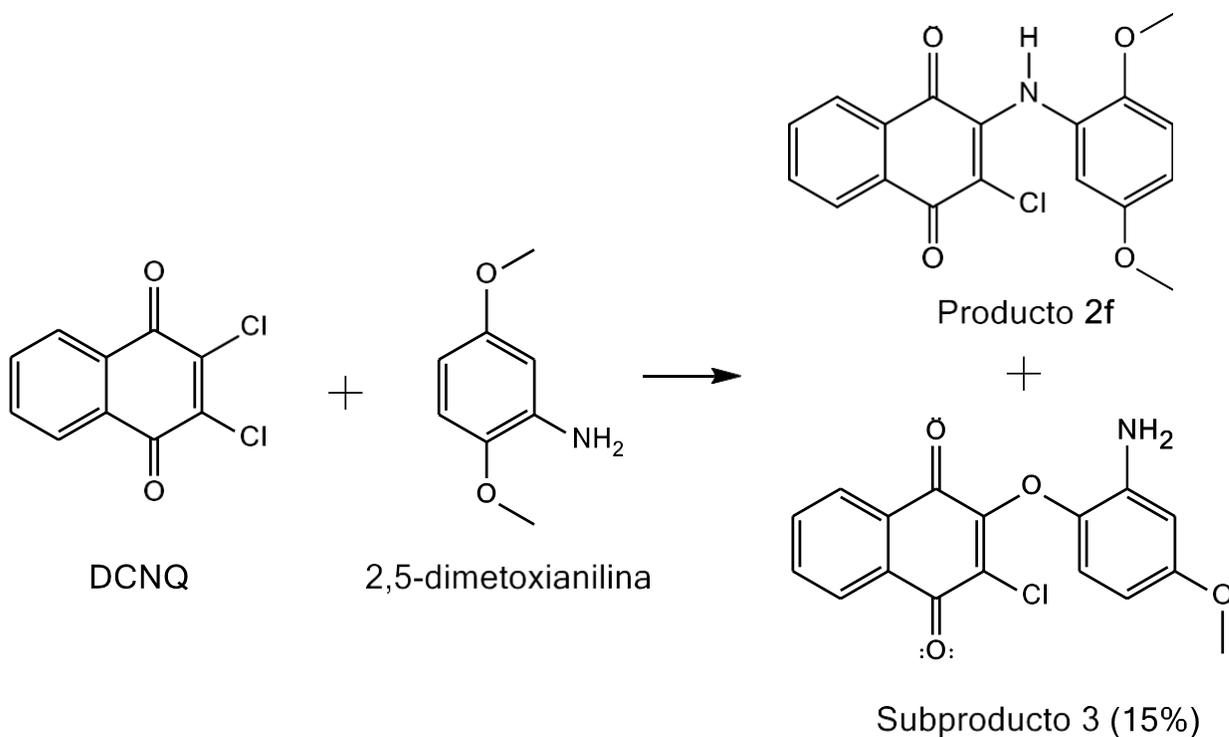


Figura 20. Productos obtenidos de la reacción de DCNQ con 2,5-dimetoxianilina

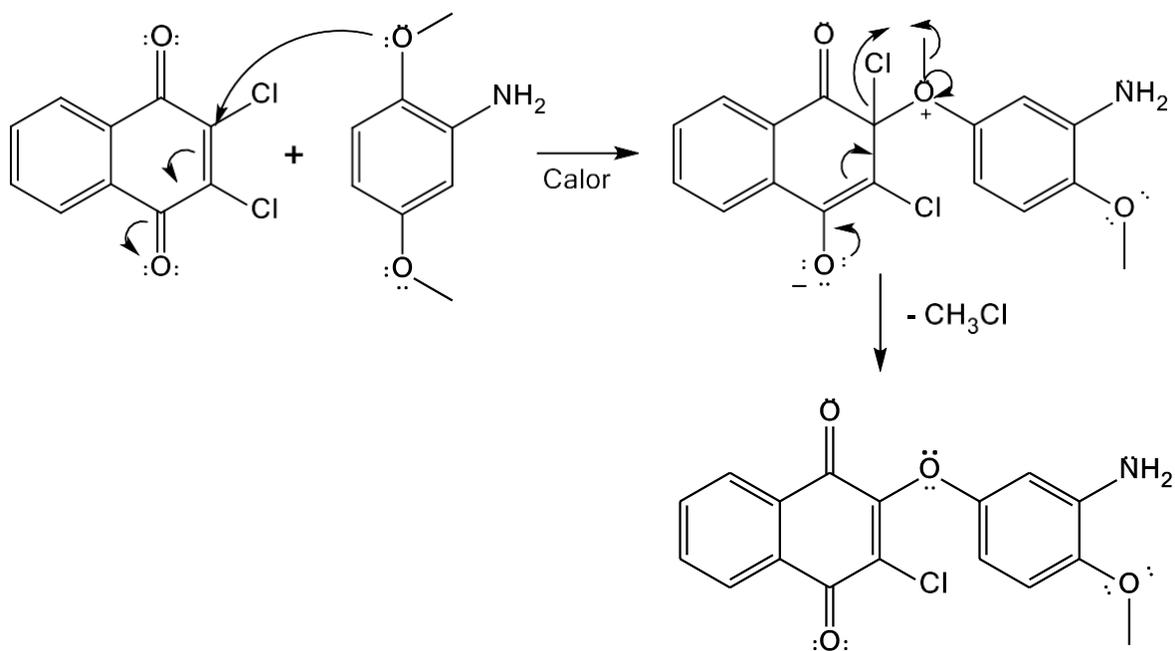


Figura 21. Mecanismo propuesto para la formación del subproducto 3 ó 3-cloro-2-(2-amino-3-metoxi)-oxibenceno

En la figura 22 se puede comparar los espectros de IR del derivado **2f** y el subproducto **3**. La primera diferencia que observamos es que en el caso del derivado **2f** se encuentra la banda correspondiente a una amina secundaria en  $3309.51\text{ cm}^{-1}$ , mientras que para el subproducto **3**, existen dos bandas correspondientes a una amina secundaria en  $3452.95\text{ cm}^{-1}$  y  $3357.32\text{ cm}^{-1}$ . Además en el subproducto **3** existen dos bandas muy fuertes en  $1211\text{ cm}^{-1}$  y  $1033\text{ cm}^{-1}$ . Los éteres que contienen un grupo alquilo y un grupo fenilo generalmente presentan estas bandas, las cuales son ocasionadas por estiramientos C-O-C y se presentan en el rango de  $1300$  a  $1100\text{ cm}^{-1}$ . (65)

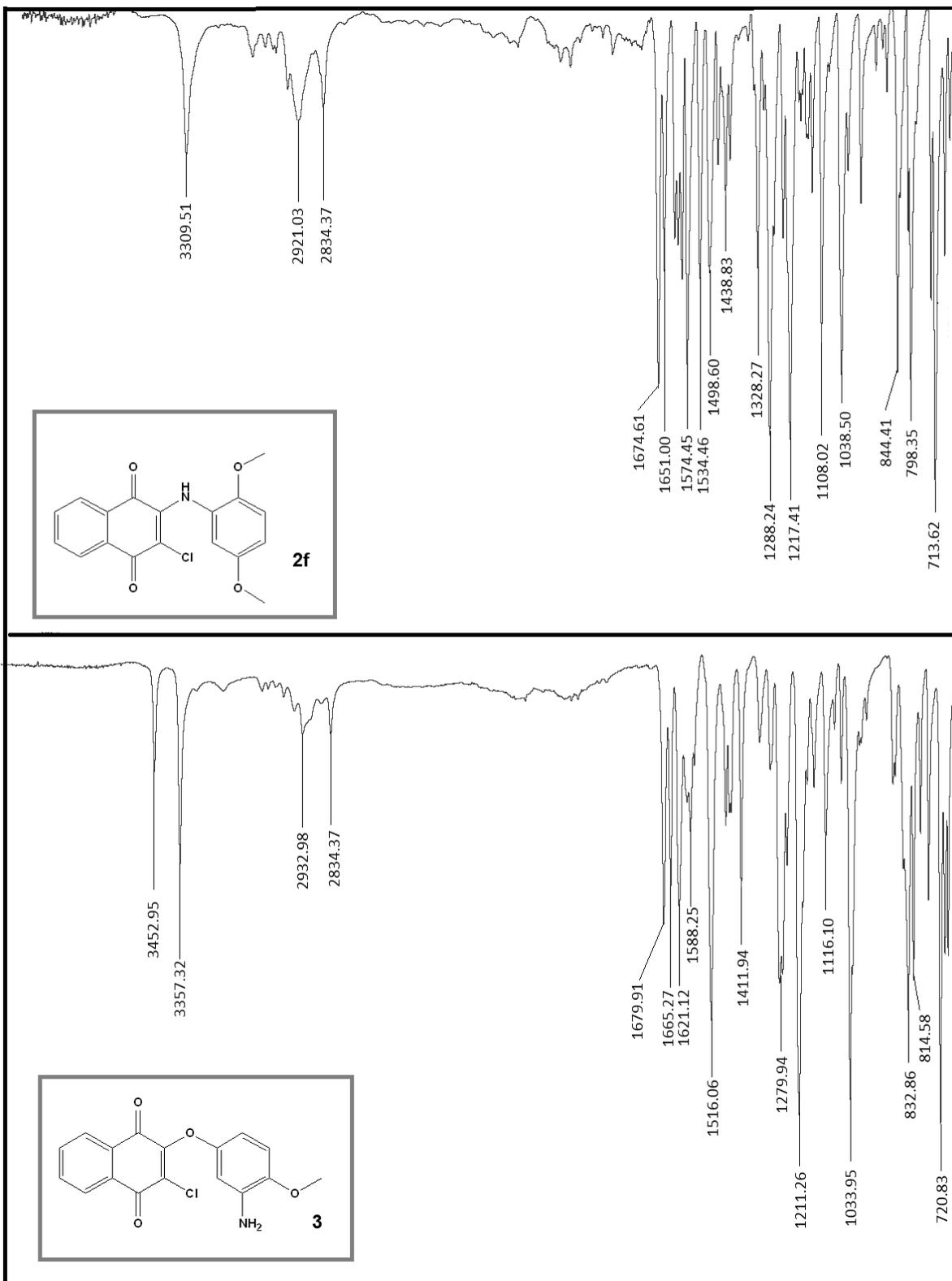


Figura 22. Espectros IR del producto 3-cloro-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona (**2f**) y el subproducto generado 3-cloro-2-(2-amino-4-metoxi)-oxibenceno (**3**)

Los sustituyentes metilo son electrodonadores débiles, por lo que se esperaría que cuando la anilina tuviera estos sustituyentes, los rendimientos fueran bajos. Sin embargo, en la tabla 3 se puede observar que independientemente de la posición donde se encuentre el metilo en la anilina, los rendimientos son muy similares entre el 90 y 95%. Por lo tanto, se puede decir que a pesar de ser electrodonadores débiles, la síntesis de derivados con estos sustituyentes genera un rendimiento similar al que se obtiene cuando la anilina no se encuentra sustituida en donde se obtiene un rendimiento muy alto en la síntesis a reflujo. Como conclusión se puede decir que en la síntesis de la serie **2a-2i**, los sustituyentes electrodonadores débiles como el metilo generan un mejor rendimiento en comparación con grupos electrodonadores más fuertes como los alcoxi.

Cuando comparamos la síntesis convencional con la síntesis asistida por microondas se observan cambios interesantes (Tabla 4.) El derivado **2h** en donde el metil se encuentra en posición *meta* se genera un rendimiento del 99%, y aunque los otros derivados también mejoran su rendimiento el **2h** fue el mejor. En el caso de la reacción con la 2,5-dimetoxianilina no se observa la formación del subproducto **3**, favoreciendo exclusivamente al compuesto **2f**. En general se observa un aumento en el rendimiento de la reacción. Además, se observa una reducción en los tiempos de reacción. Utilizando calentamiento convencional se requiere de varias horas (6 a 8) mientras que con calentamiento por microondas se requieren minutos (15- 35).

Todas las reacciones de las anilinas con DCNQ, se llevan a cabo a una temperatura de 65-70°C, en el caso particular de la 4-metoxianilina la reacción se realizó a 35°C. Si la reacción se realiza a una temperatura mayor se obtienen una serie de subproductos difíciles de identificar.

### 5.2.1. Caracterización 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas

Para realizar la caracterización de los compuestos obtenidos se utilizaron técnicas analíticas como espectroscopía de UV-Vis, IR, espectrometría de masas, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y determinaciones de punto de fusión.

Utilizando espectroscopia UV-Vis se pueden observar diversas transiciones electrónicas. En el caso de los derivados CI-PAN las transiciones que se pueden encontrar en los diversos espectros UV-Vis son transiciones  $\pi\text{-}\pi^*$  de aromáticos y grupos carbonilo. También se observan transiciones  $\text{n-}\pi^*$  de los carbonilos y de los electrones libres del nitrógeno. Los grupos electrodonadores (O-R) en las anilinas son auxocromos lo cual ocasiona que se observe un efecto hipercrómico, esto se debe a que los electrones del oxígeno de los sustituyentes aumenta la densidad electrónica y por consiguiente un mayor número de electrones son excitados.(32)

En la Figura 23 podemos ver el espectro UV-Vis del derivado **2e** o 2-cloro-3-(*para*-propoxianilina)-1,4-naftoquinona. En el espectro se observan dos bandas a 207 y 234 nm correspondientes a las transiciones  $\pi\text{-}\pi^*$  del anillo aromático. En estas primeras bandas tenemos un efecto batocrómico en la banda primaria y un efecto hipsocrómico en la banda secundaria debido a que los anillos aromáticos se encuentran sustituidos con átomos que contienen electrones libres, los valores de absorción para un anillo aromático que no se encuentra sustituido son 184-202 nm para la banda primaria y 255 nm para la banda secundaria.(65) En el espectro, también se puede observar una banda a 280 nm y otra en 341 nm que corresponden a transiciones  $\pi\text{-}\pi^*$  y  $\text{n-}\pi^*$  de los grupos carbonilo que forman una enona cíclica.

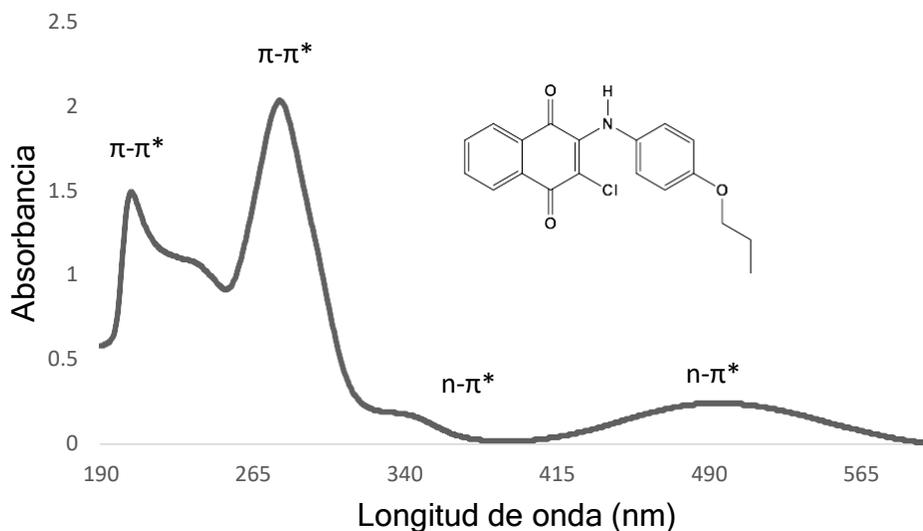


Figura 23. Espectro UV-Vis del derivado 2-cloro-3-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona (2e)

Finalmente, en el espectro se observa una banda muy ancha que corresponde a transiciones  $n-n^*$  de los electrones libres de la amina y tiene un valor de 497 nm. Normalmente esta banda no se observa, pero en estos derivados al tener sustituyentes electrodonadores, existe un mayor número de electrones  $n$  que son excitados con luz UV-Vis, estos electrones pueden ocasionar un incremento en la longitud del sistema  $n$  mediante resonancia. Las interacciones de este tipo son conocidas como transferencia de carga, y ocasionan una conjugación extendida.(65)

En la tabla 5 se presenta una comparación de la posición de las bandas de los espectros UV-Vis de los derivados de tipo CIPAN. De los valores que se presentan en la tabla se pueden hacer varias conclusiones. Cuando el sustituyente se encuentra en posición *para* y con la cadena hidrocarbonada más pequeña existe un efecto batocrómico de 4 nm mientras que las cadenas más largas como la etoxi o propoxi tienen un efecto hipsocrómico con respecto a lo observado para la DCNQ. Para el caso del derivado **2a** no se observa un efecto sobre la banda primaria. El efecto batocrómico mayor se observa en el caso del producto **2f**, esto puede ser debido a que el efecto de transferencia de carga es mayor.

Tabla 5. Comparación de la posición de las bandas de los espectros UV-Vis de los derivados de tipo CIPAN

	R <sup>a</sup>	Banda primaria $\lambda_1$ C=C aromático $\pi-\pi^*$	Banda secundaria $\lambda_2$ C=C aromático $\pi-\pi^*$	Banda $\lambda_3$ Enona Cíclica C=O $\pi-\pi^*$	Banda 4 $\lambda_4$ Enona Cíclica C=O $\pi-\pi^*$	Banda 5 $\lambda_5$ Amina NH <sub>2</sub> $n-\pi^*$
DCNQ	2,3-diCl	210	249	280	342	----
<b>2a</b>	2-MeO	210	239	283	340	488
<b>2b</b>	4-MeO	214	240	280	334	496
<b>2c</b>	4-EtO	207	236	280	340	504
<b>2d</b>	3-EtO	214	----	283	338	485
<b>2e</b>	4-PrO	207	234	280	341	497
<b>2f</b>	2,5-DiMeO	216	----	286	343	495
<b>3</b>	SubProd	213	247	275	306	----
<b>2g</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	210	235	279	337	490
<b>2h</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	210	235	279	336	486
<b>2i</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	210	235	277	335	479

R<sup>a</sup> Sustituyente presente en cada derivado

En el caso de la banda secundaria se observa un efecto hipsocrómico para todos los derivados. En los espectros que se muestran en la figura 20 se puede observar algo interesante, la banda primaria y secundaria únicamente se logran diferenciar entre sí cuando el efecto electrodonador es más débil, como es el caso de los derivados que contienen sustituyente metil, 4-propoxi, y 4-etoxi. Sin embargo, en estos casos se observan bandas pequeñas. Para los derivados restantes, la banda primaria y secundaria no se logran diferenciar, sin embargo la banda que se observa en este rango es muy ancha. Un ejemplo de esto, es la comparación de los espectros de los derivados **2b** y **2c** (Fig. 24).

Como se observa en la figura 24, la banda primaria solo se logra diferenciar de la secundaria cuando el efecto electrodonador es más débil (*para*-etoxi), y a su vez se

observa una banda más ancha. Por otro lado se observa un efecto hipercrómico cuando el efecto electrodonador es mayor como es el caso en donde el sustituyente es un grupo metoxi en posición *para*. Con respecto a las bandas de las transiciones  $n-\pi^*$  y  $\pi-\pi^*$  del grupo carbonilo no se observa una diferencia significativa.

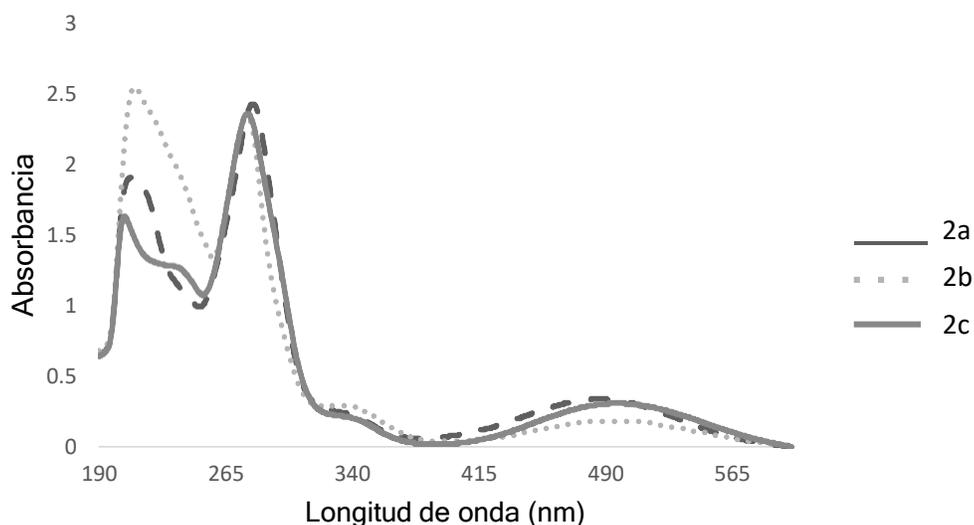


Figura 24. Comparación entre los espectros UV-Vis de varios derivados de CIPAN (orto-metoxi (2a), para-metoxi (2b), para-etoxi (2c))

Por último en las bandas correspondientes a las transiciones  $n-\pi^*$  del grupo amino se observa un efecto batocrómico cuando el sustituyente se encuentra en posición *para*. Para el caso de los electrodonadores débiles como el metil (Figura 25), la única diferencia apreciable es de igual manera en las transiciones  $n-\pi^*$  del grupo amino que tienen un ligero movimiento batocrómico cuando el metilo se encuentra de la posición *para*, le sigue cuando el metilo está en posición *meta* y por último el compuesto en donde la posición es *orto*.

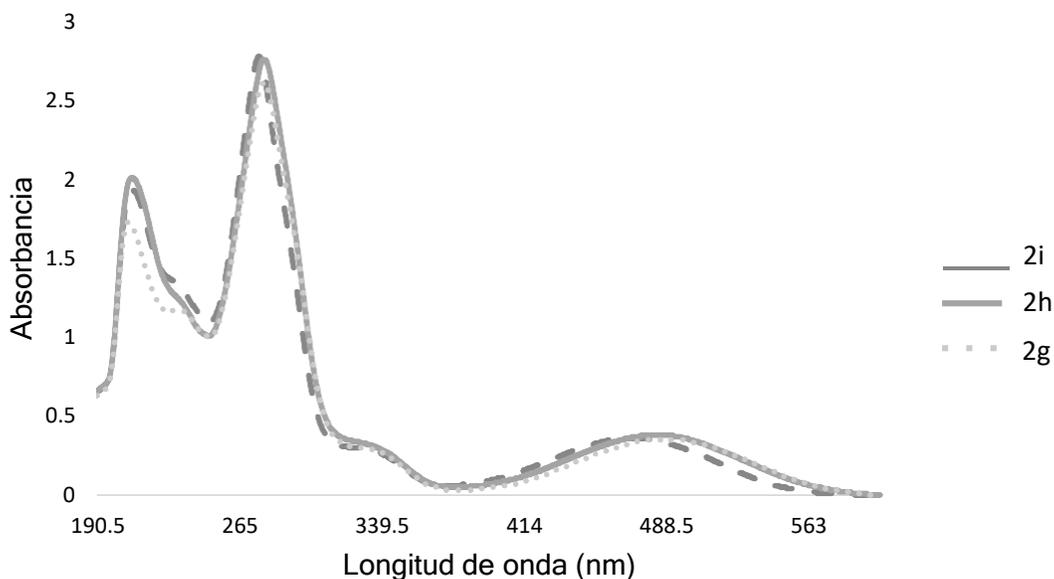


Figura 25. Espectro UV-Vis de derivados CIPAN con sustituyentes electrodonadores débiles (orto-metil (2i), meta-metil (2h), para-metil (2g))

En los espectros IR que resultan de los derivados la principal característica es la aparición de la banda de estiramiento del enlace N-H de amina secundaria que representa claramente la formación del enlace entre la DCNQ y la fenilamina. En la Figura 26 se muestra el espectro IR del derivado *orto*-metoxi **2i** en donde se observa la banda mencionada en una frecuencia de  $3345\text{ cm}^{-1}$ . Seguido de este se encuentra el estiramiento del enlace C=O con dos bandas la primera de ellas en  $1726\text{ cm}^{-1}$  y la segunda en  $1664\text{ cm}^{-1}$ . Con estas bandas nos podemos asegurar que estamos obteniendo los compuestos de tipo CIPAN.

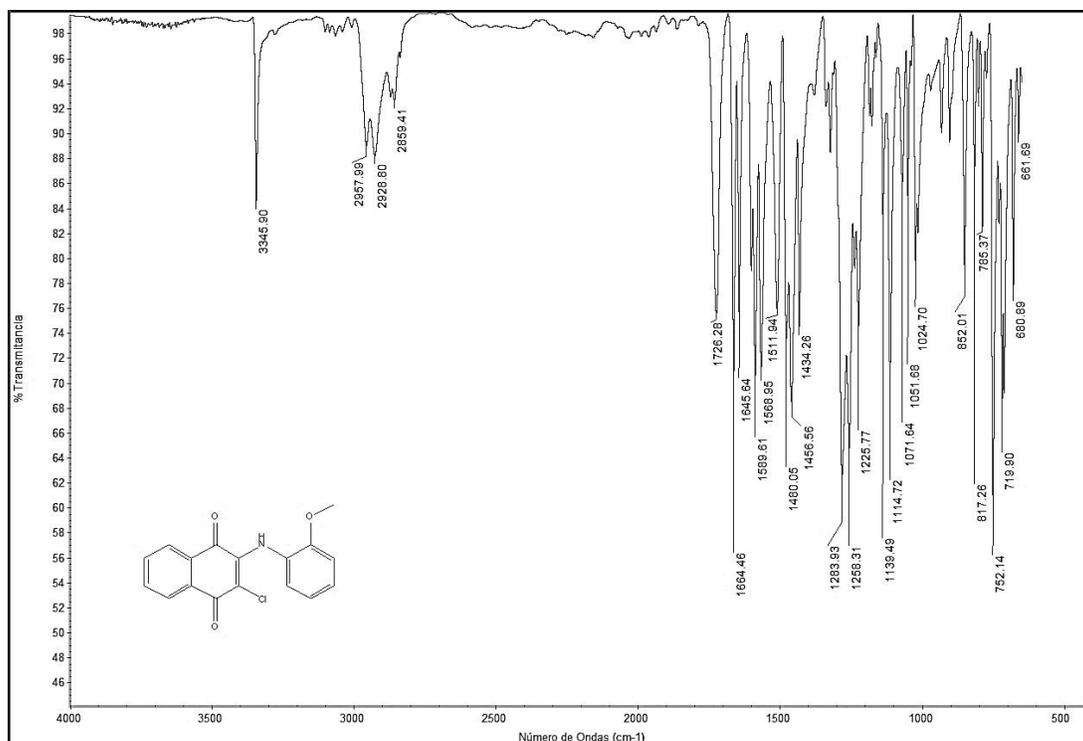


Figura 26. Espectro IR del derivado (2i) CIPAN orto-metoxi

Observando detalladamente la banda correspondiente al estiramiento N-H en todos los espectros IR de las CI-PAN sintetizadas, se puede encontrar algo muy interesante, cuando el sustituyente se encuentra en posición *meta* o *para* la banda es ancha y se encuentra desplazada hacia la derecha en un intervalo de entre 3209-3246 cm<sup>-1</sup>, mientras que para aquellos en donde el sustituyente se encuentra en posición *orto* la banda se vuelve más aguda y se encuentra en la región de 3309-3345 cm<sup>-1</sup>. En comparación con la fenilnaftilamina (Figura 27) en la cual no existe la formación de ningún puente de hidrogeno, la bibliografía reporta un valor de estiramiento N-H en 3522cm<sup>-1</sup>.

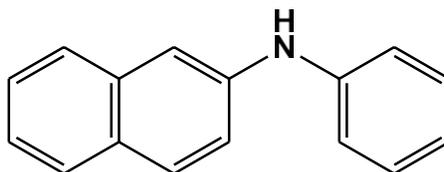


Figura 27. Estructura de la fenilnaftilamina

Por lo tanto el desplazamiento de las bandas correspondientes a los estiramientos N-H en todos los compuestos, nos indica la formación de uno o dos puentes de

hidrógeno intramoleculares entre el hidrógeno de la amina secundaria y los oxígenos, uno perteneciente al carbonilo de la naftoquinona y el otro correspondiente al formado entre el hidrógeno de la amina secundaria y el oxígeno del grupo metoxi de la anilina. En un estudio computacional realizado por Vega-Rodríguez(18) y colaboradores se encontró que en los compuestos PAN se forman puentes de hidrógeno intramoleculares entre el hidrógeno de la amina y el oxígeno del carbonilo de la naftoquinona (N-H---O). Los puentes de hidrógeno intramoleculares en este tipo de compuestos son de gran importancia ya que se ha demostrado que su presencia influye directamente en las propiedades redox de los derivados de naftoquinonas aumentando as su actividad biológica.(18)

En los derivados CIPAN, existen dos tipos de puentes de hidrógeno. El primer tipo o de dos centros, como el que se forma en el derivado **2b** en donde la amina está actuando como el donador del protón, mientras que el oxígeno del carboxilo está actuando como aceptor del protón. El segundo tipo es el bifurcado o de tres centros que se forman cuando el derivado se encuentra sustituido en posición *orto* por un grupo alcoxi como en el caso del derivado **2f** que se encuentra sustituido con un grupo metoxi en posición *orto* con respecto a la amina. En la figura 28 se puede observar más detalladamente el fenómeno de formación de puentes de hidrógeno y la comparación entre un puente de hidrógeno de uno y dos centros.

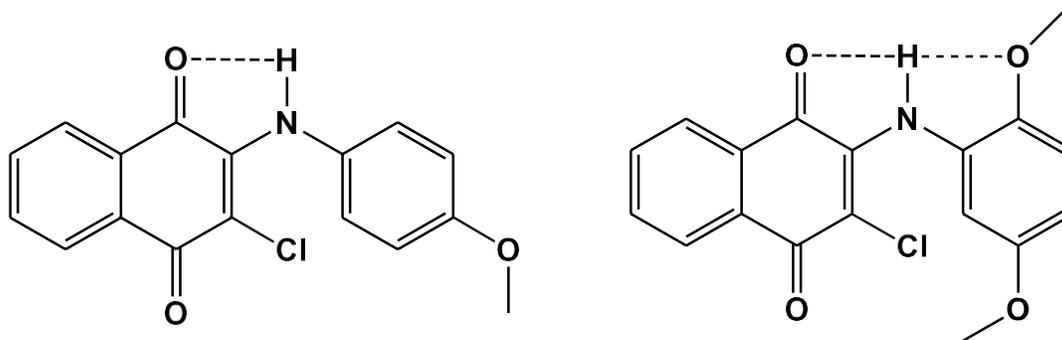


Figura 28. Comparación de puentes de hidrógeno de uno y dos centros

En la Figura 29 se hace una comparación de los espectros IR de la 3-cloro-2-(4-etoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona **2c**, y 3-cloro-2-(2-metoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona **2a**. Se puede observar claramente como la banda de estiramiento N-

H de **2a** se hace más alargada, mientras que la banda de **2c** es más corta y ambas se encuentran desplazadas hacia la derecha en comparación con la banda N-H de la fenilnaftilamina  $3522\text{ cm}^{-1}$ . La formación de puentes de hidrógeno también se puede observar en la posición de las bandas de los carbonilos de la naftoquinona, la cual sufre de igual manera un desplazamiento hacia la derecha cuando tenemos la presencia de puentes de hidrógeno. Normalmente el estiramiento C=O se encuentra en  $1715\text{ cm}^{-1}$ , sin embargo; cuando existe la presencia de conjugación esta banda se desplaza a la derecha apareciendo en compuestos aromáticos a una frecuencia de  $1665\text{ cm}^{-1}$ . En el caso de cetonas que se encuentran formando puentes de hidrógeno este valor se desplaza aún más a la derecha apareciendo en  $1640\text{ cm}^{-1}$ . Esto se debe a que el doble enlace del carbonilo se alarga, es decir; adquiere carácter de enlace sencillo.

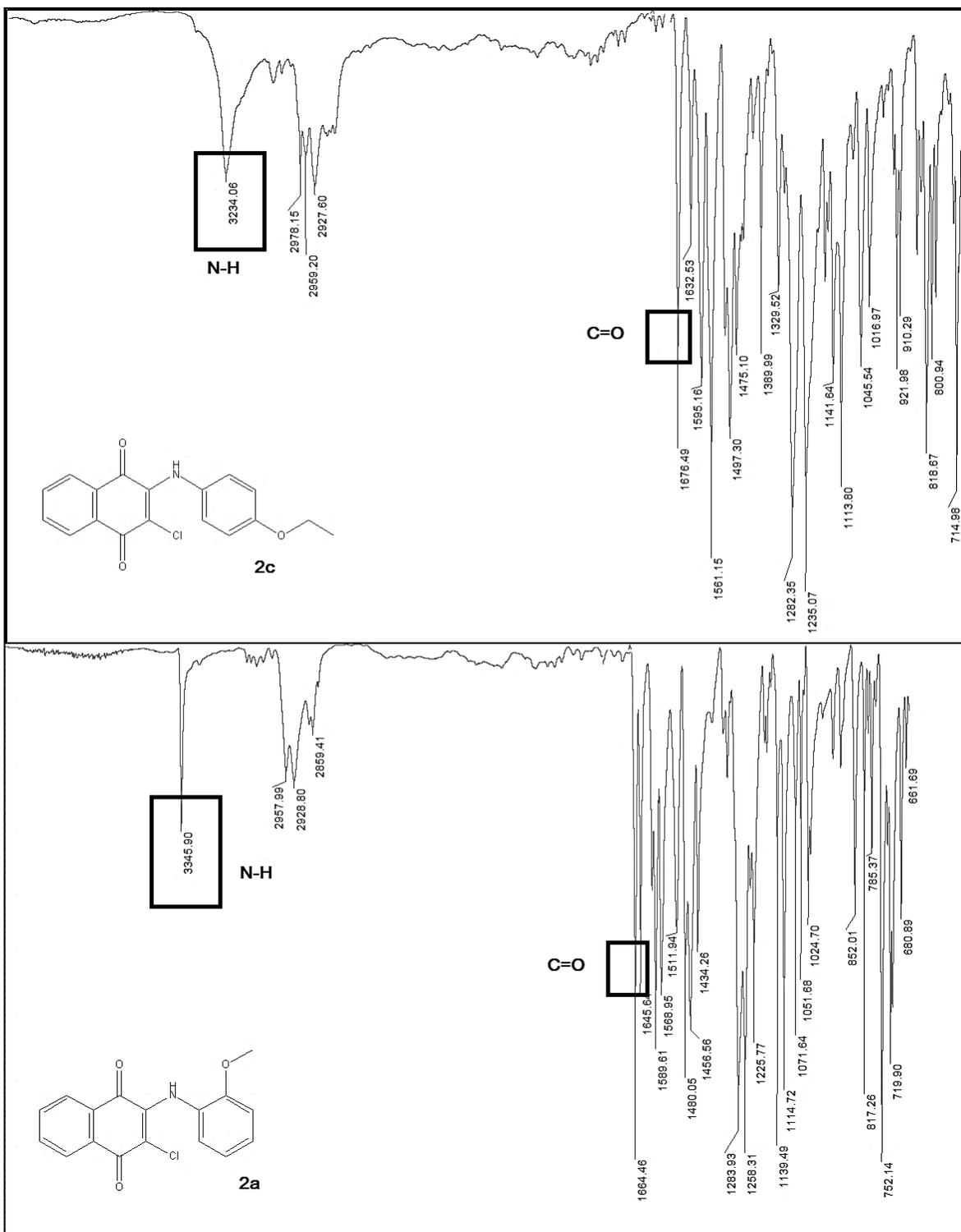


Figura 29. Comparación de los espectros IR de los derivados CIPAN para-etoxi (2c) y orto-metoxi (2a)

En los espectros de la figura 29 se puede observar que la banda que corresponde al C=O que forma el puente de hidrógeno es más pequeña, y se desplaza más a la derecha. Por lo tanto, se observan dos bandas de carbonilo para el compuesto **2c** en  $1676\text{cm}^{-1}$  para uno de los carbonilos y  $1632\text{cm}^{-1}$  para el otro, esta última banda correspondería al carbonilo que se encuentra formando el puente de hidrógeno. En el caso del compuesto **2a** tenemos valores muy similares encontrando bandas para los carbonilos en  $1664$  y  $1645\text{cm}^{-1}$ .

En el caso del subproducto **3** formado de la reacción de 3-cloro-(2,5-dimetoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona, los valores del estiramiento N-H se encuentran en  $3452$  y  $3357\text{cm}^{-1}$  este desplazamiento nos podría estar indicando que uno de los hidrógenos de la amina está formando un puente de hidrógeno de un solo centro con uno de los carbonilos. En la figura 30 se representa la posible estructura del compuesto y la formación de puentes de hidrógeno.

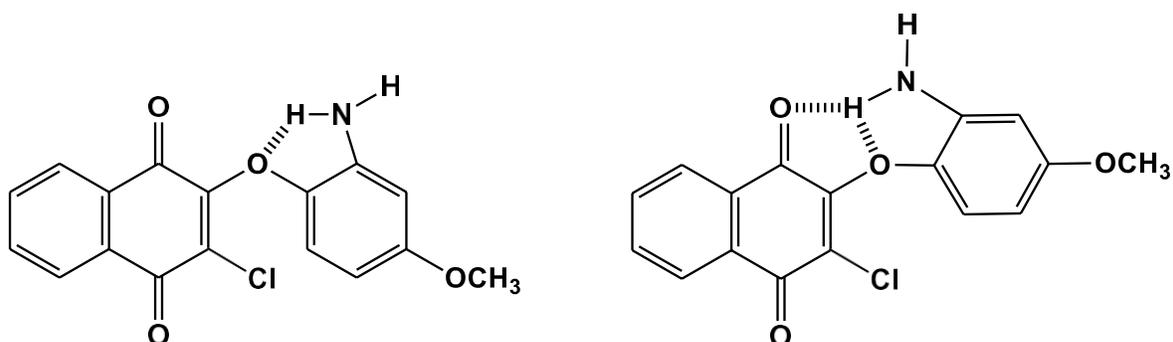


Figura 30. Formación de puentes de hidrógeno en el subproducto de 3

### 5.3. Síntesis de benzo[2,3-b]fenazino-6,11-dionas y 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas

Diversos compuestos que contienen átomos de nitrógeno y además el residuo quinona en su estructura son conocidos por su excelente actividad antitumoral. De acuerdo con Hyun-Jung Lee(73) para que un compuesto pueda intercalarse entre el ADN su estructura debe ser planar y policíclica, si dicho compuesto contiene átomos de nitrógeno u oxígeno será más fácil que interaccione con la cadena de ADN. En el caso de los derivados benzo[2,3-b]-6,11-dionas la presencia y la

posición de los átomos de nitrógeno es muy importante para determinar el potencial redox del residuo de quinona y la habilidad para que el compuesto se inserte en el ADN.(73,74)

En 2011 Matuzalém J. da Silva(75) reportó la síntesis de fenazinas policíclicas a partir de lapachol, utilizando *orto*-fenilendiamina, en medio ácido a 90°C, obteniendo una variedad de compuestos policíclicos con buenos rendimientos, estos compuestos a pesar de ser policíclicos no poseen actividad antitumoral, sin embargo si tienen buena actividad como antibacterianos. Shouming Wang y colaboradores(48) realizaron un estudio más enfocado a desarrollar compuestos inhibidores de la topoisomerasa I y II como posibles agentes antitumorales. Dichos compuestos policíclicos son muy similares a la fenazina y presentan buena actividad contra diversas líneas celulares de cáncer, sin embargo la ruta de síntesis es muy larga y requiere de condiciones muy específicas.

Existen muchas otras investigaciones en las cuales se sintetizan moléculas con la estructura de la fenazina y que resultan con buena actividad biológica, sin embargo existen muy pocos estudios que se enfoquen en obtener compuestos con actividad antitumoral a partir de derivados aminados de la 1,4-naftoquinona. En este trabajo los derivados 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinona se utilizaron como materia prima para la obtención de los derivados del tipo tetraciclo, benzo[2,3-b]fenazin-6,11-diona (**5a-i**) y del tipo amino 3-amino-2-fenilamino-1,4-naftoquinona (**6a-1**). La síntesis se realizó mediante la reacción por termólisis del grupo azida (N<sub>3</sub>), el cual se introdujo mediante sustitución nucleofílica reemplazando al grupo Cl, en DMF y a una temperatura de 80-90°C (Fig. 31). Agobardo Cárdenas (32) demostró que las amino naftoquinonas con sustituyentes electrodonadores favorecen la obtención de las benzofenazinas.

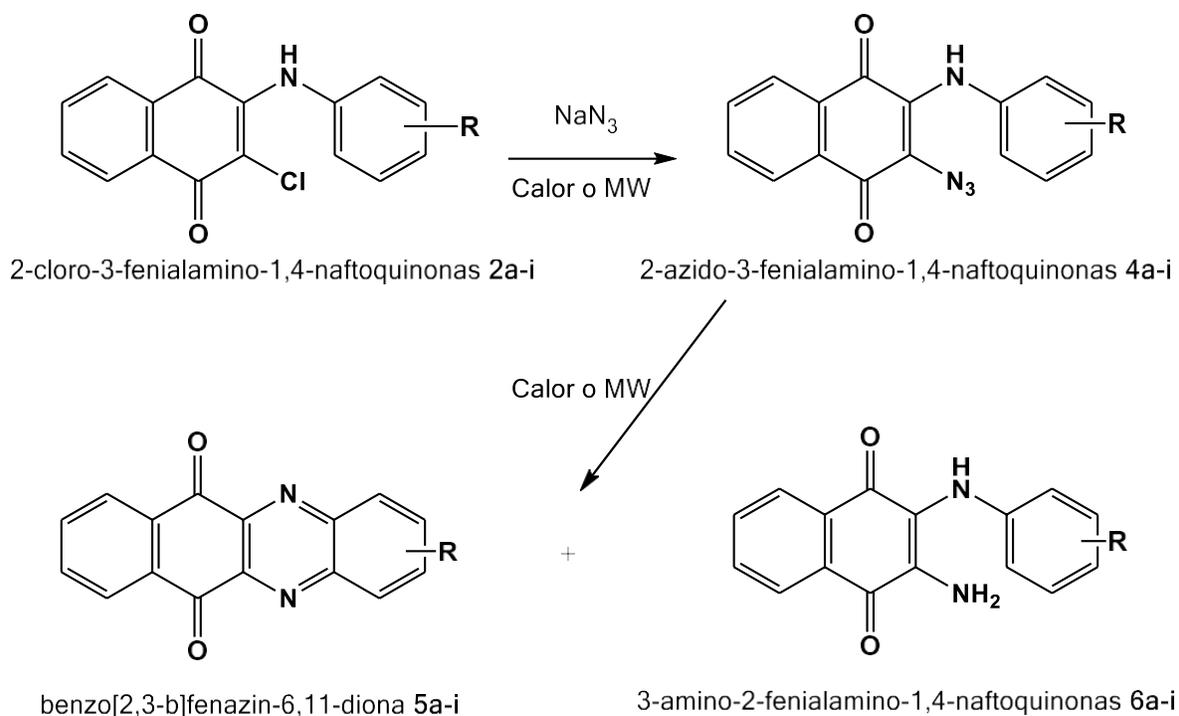
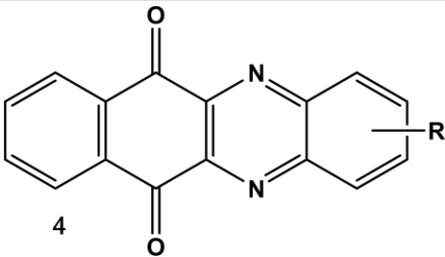


Figura 31. Productos formados de la termólisis de Cl-PAN 2a-i con azida de sodio

En la tabla 6 y 7 se muestran los resultados de esta reacción. Para calentar las mezclas de reacción, se utilizaron dos metodologías; calentamiento convencional y calentamiento por MW. Los compuestos obtenidos fueron sólidos color amarillo en diferentes intensidades y puntos de fusión de entre 245-336°C para las benzofenazinas, en el caso de las NH<sub>2</sub>PAN se obtuvieron sólidos de color morado con puntos de fusión en un intervalo de 78-187°C. Lo más relevante que se puede observar es que cuando el sustituyente es un grupo electrodonador fuerte (-O-R) la reacción de ciclación se favorece y se forman fenazinas con mayor rendimiento. Por otro lado, cuando se tiene sustituyentes electrodonadores más débiles (-CH<sub>3</sub>) la formación de derivados de tipo NH<sub>2</sub>PAN se ve favorecida.

Tabla 6. Rendimientos obtenidos de la síntesis de derivados de benzofenazina serie 5, con metodología convencional y microondas

 <p style="text-align: center;"><b>Benzofenazina (Serie 5)</b></p>						
	R <sup>a</sup>	t <sup>b</sup> h	R <sup>1</sup> %	t <sup>c</sup> min	R <sup>1</sup> %	p. f. (°C)
<b>5a</b>	2-MeO	4 h	79	25 min	81	254-256
<b>5b</b>	4-MeO	6 h	71	30 min	75	317-319
<b>5c</b>	4-EtO	7 h	69	30 min	72	245-251
<b>5d</b>	3-EtO	2 h	72	15 min	77	256-280
<b>5e</b>	4-PrO	7 h	73	30 min	79	256-260
<b>5f</b>	2,5-DiMeO	2 h	52	10 min	55	334-336
<b>5g</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	4 h	22	20 min	30	270-274
<b>5h</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	4 h	20	20 min	28	256-258
<b>5i</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	4 h	25	20 min	29	274-278

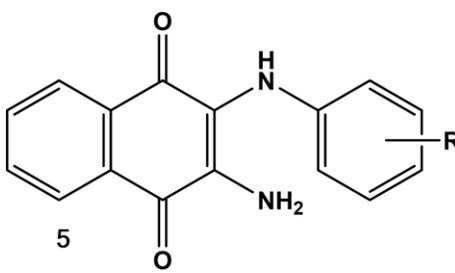
<sup>a</sup> Sustituyente de la anilina a partir de la cual se obtiene la benzofenazina

<sup>b</sup> Tiempo de reacción en síntesis convencional

<sup>c</sup> Tiempo de reacción en síntesis asistida por microondas

<sup>1</sup> Rendimiento en porcentaje de ambas reacciones

Tabla 7. Rendimientos obtenidos en la síntesis de los derivados 2-amino-3-aminofenil-1,4-naftoquinona la serie 6, por metodología convencional como por microondas



**NH-PAN (Serie 6)**

	R <sup>a</sup>	t <sup>b</sup> h	<sup>1</sup> R %	t <sup>c</sup> h	<sup>1</sup> R %	p. f.
<b>6a</b>	2-MeO	4 h	19	25 min	13	146-153
<b>6b</b>	4-MeO	6 h	21	30 min	21	143-145
<b>6c</b>	4-EtO	7 h	26	30 min	22	130-134
<b>6d</b>	3-EtO	2 h	24	15 min	18	170-172
<b>6e</b>	4-PrO	7 h	21	30 min	15	78-83
<b>6f</b>	2,5-DiMeO	2 h	11	10 min	10	156-158
<b>6g</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	4 h	71	20 min	65	178-181
<b>6h</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	4 h	75	20 min	71	184-187
<b>6i</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	4 h	71	20 min	64	129-132

<sup>a</sup> Sustituyente de la anilina a partir de la cual se obtiene la benzofenazina

<sup>b</sup> Tiempo de reacción en síntesis convencional

<sup>c</sup> Tiempo de reacción en síntesis asistida por microondas

<sup>1</sup> Rendimiento en porcentaje de ambas reacciones

Para explicar los productos (Figura 31) que se obtienen se propone que primero reacciona la correspondiente CIPAN **2a-i** con azida de sodio y se generan vinil azidas. En general este tipo de azidas son intermediarios muy reactivos y generan

compuestos heterocíclicos con nitrógeno como azirinas. (78) Estudios experimentales y teóricos recientes de Gudmundsdottir y col. (79) indican que las azidas de naftoquinonas no reaccionan como azidas vinílicas clásicas, más bien se comportan como azidas aromáticas (80). En el caso de las azidas aromáticas como fenilazida, se ha propuesto que se genera un intermediario nitreno por fotólisis o termólisis (80). En base a diversos estudios, las propiedades físicas y químicas de este intermediario se han explicado en términos de un singulete o triplete (81). Sin embargo, de acuerdo a estudios teóricos el estado singulete **FS<sub>1</sub>** de más baja energía es un singulete con una configuración como se muestra en la figura 32. En esta estructura, un electrón se encuentra en el orbital de nitrógeno y otro electrón se encuentra en conjugación con el sistema p del anillo aromático. Sin embargo, debido a una reducción en la repulsión electrón-electrón un triplete **FT<sub>1</sub>** con una configuración muy similar es el intermediario de más baja energía (82).

En estudios posteriores, Chapyshev y col. (83) demostraron ciertos aspectos básicos sobre la estructura y reactividad de los nitrenos aromáticos. Estudiaron la fotoquímica de varios derivados de tipo azidopiridina y explicaron el efecto de los sustituyentes en la estructura de los intermediarios. También realizaron estudios de Resonancia de Spin de Electrón (RSE) de las diferentes azidas aromáticas y presentaron evidencia de la existencia de dos diferentes estructuras (**FT<sub>1</sub>** y **FT<sub>2</sub>**) para el intermediario triplete. Además, también explicaron el efecto de un nitrógeno vecinal que tiene las características de ser un átomo pequeño y con poca capacidad de tener extra electrones en sus últimas capas. Esto resulta en la elongación del enlace C-N y un aril nitreno muy reactivo.

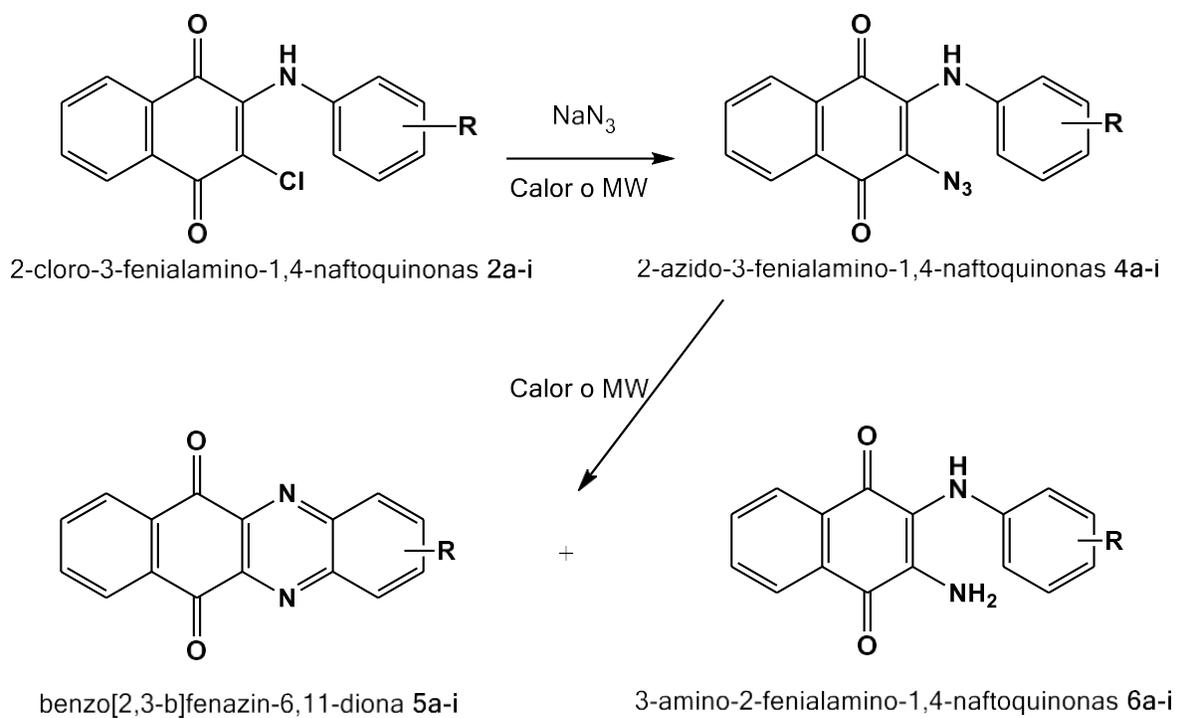


Figura 31. Productos generados en la termólisis de derivados CIPAN **2a-i** con azida de sodio

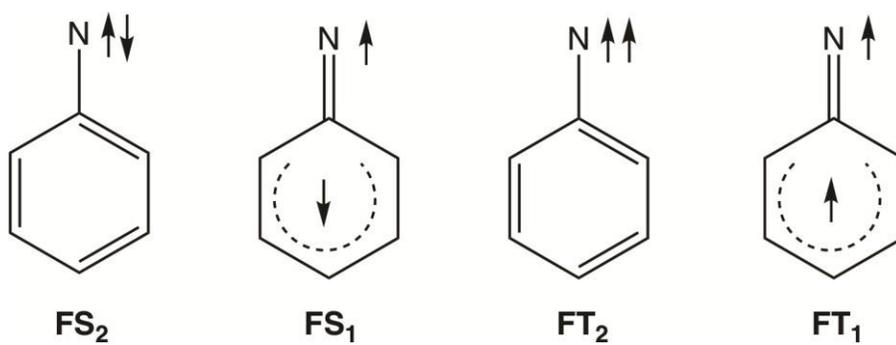


Figura 32. Intermediarios generados en la fotólisis de fenilazida

Varios estudios en la estructura de 2-anilino-1,4-naftoquinonas han indicado que algunos de estos compuestos presentan estructuras tautoméricas (Figura 33). (84) Este tipo de equilibrio debe ser particularmente fuerte cuando se tiene una anilina conteniendo un grupo electro donador como OR en donde el nitrógeno del grupo anilina interacciona fuertemente con el anillo de la naftoquinona. La termólisis de la azida **4b** genera un nitreno (81), de acuerdo a Chapishev y col. (84) este intermediario está fuertemente localizado en nitrógeno por lo que lleva a cabo rápidamente una inserción en el enlace C-H para un compuesto heterocíclico como la fenazina **5b** en un mayor rendimiento.

Un mecanismo muy diferente se observa cuando se tiene una azida de naftoquinona que contiene una anilina con un grupo débilmente electrodonador como metil (Figura 34). En este caso, el compuesto que se forma con mayor rendimiento es 2-amino-3-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6g**. Por termólisis se forma la azida aromática **4g**, esta pierde nitrógeno y subsecuentemente se forma un singulete  $NQS_2$ . Como este intermediario no está altamente localizado en nitrógeno, es menos reactivo y tiene tiempo de experimentar cruce intersistémico o ISC y se transforma en intermediario  $NQT_2$ . Las quinonas en general favorecen el proceso de ISC por lo que este grupo funcional puede estar catalizando este cambio en el mecanismo. Posteriormente el intermediario  $NQT_2$  se relaja al intermediario más estable  $NQT_1$ . Estudios teóricos indican que este último intermediario triplete tiene una reactividad de tipo radical (80) por lo que se genera predominantemente el compuesto 2-amino-3-(4-metilaminofenil)-1,4-naftoquinona **6g**.

Los rendimientos obtenidos con ambas técnicas son muy parecidos, sin embargo se observa un ligero aumento cuando la síntesis es asistida por microondas, en el caso de los derivados con grupos electrodonadores débiles, se sigue viendo una tendencia hacia la formación de la amina, esto puede ser debido a que existe una electrodeficiencia en el anillo favoreciendo la formación del grupo nitreno en estado singulete.

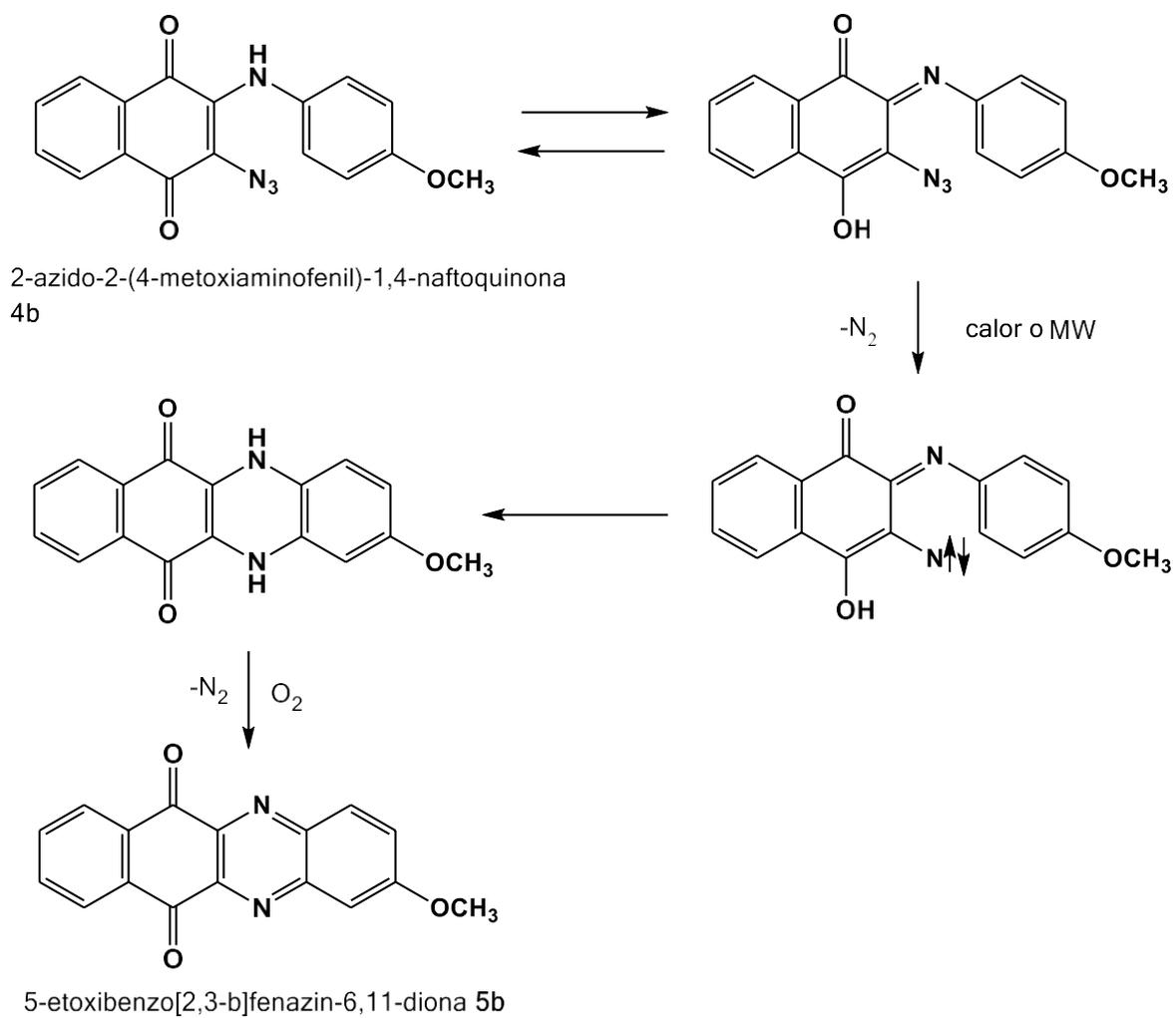


Figura 33. Mecanismo propuesto para la generación de la 5-etoxi-benzo[2,3-b]-fenazin-6,11-diona(5b)

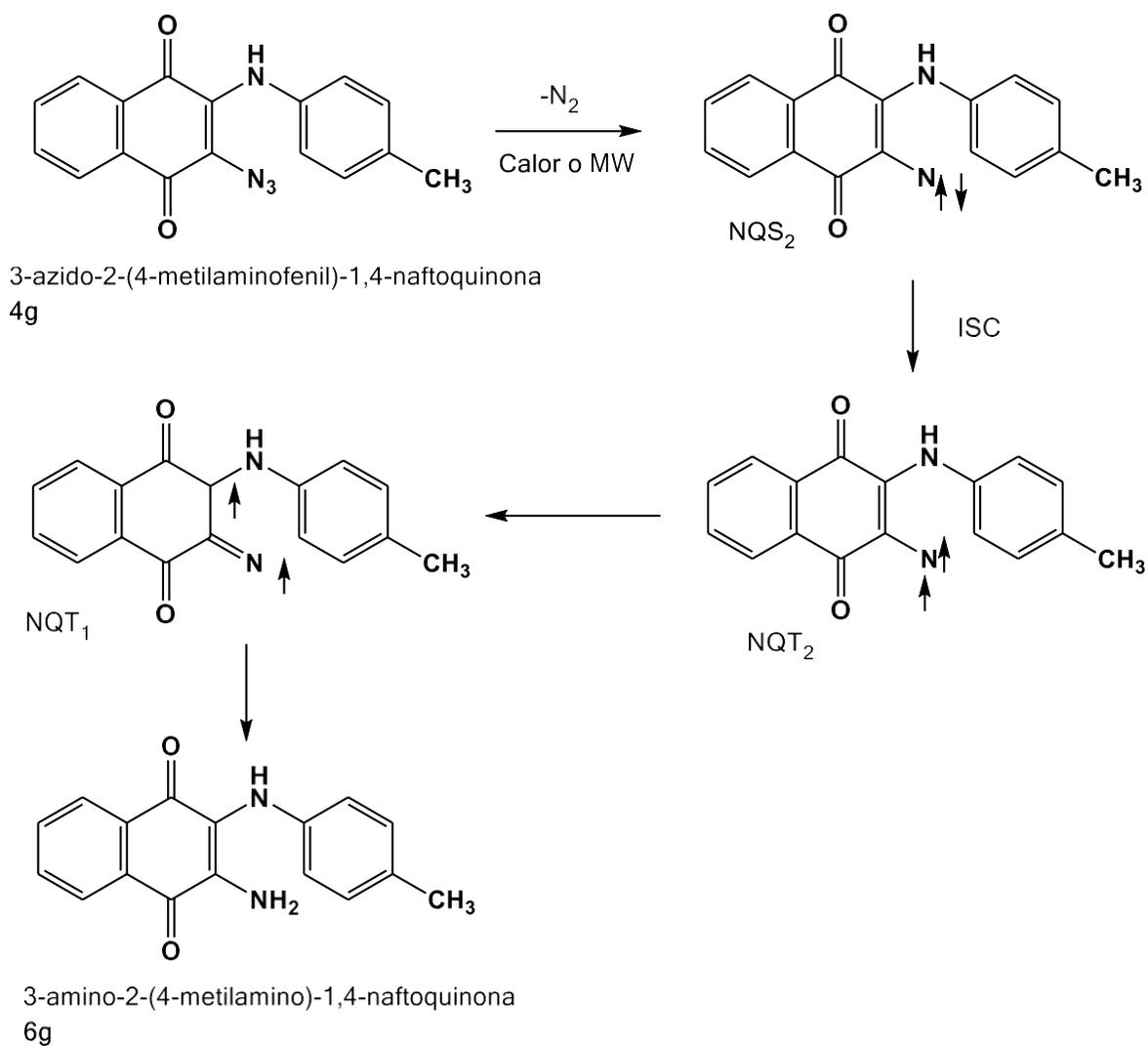


Figura 34. Mecanismo propuesto para la generación de 2-amino-3-(4-metilfenil)-1,4-naftoquinona 6g

Los rendimientos obtenidos con ambas técnicas son muy parecidos, sin embargo se observa un ligero aumento cuando la síntesis es asistida por microondas, en el caso de los derivados con grupos electrodonadores débiles, se observa una tendencia hacia la formación de la amina, debido a que existe una electrodeficiencia en el anillo favoreciendo la formación del grupo nitreno en estado singulete.

### 5.3.1. Caracterización de 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas.

Para realizar la caracterización de los compuestos obtenidos se utilizaron diversas técnicas analíticas como punto de fusión, UV-Vis, IR, Masas y RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el caso de la espectroscopia UV-Vis para los derivados 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinona se observa que las transiciones  $n-\pi^*$  tanto de amina como de carbonilo son muy débiles a pesar del gran parecido estructural que tiene con la serie **CLPAN 2a-i**. Las bandas de los amino derivados sufren un desplazamiento batocrómico, en el caso de las bandas de las transiciones  $\pi-\pi^*$  de los aromáticos, aparecen entre 208 y 214 nm. En el caso de banda secundaria estas se encuentran entre 236 y 247 nm y esta es más intensa para el derivado **6b** esto puede ser debido a que presenta un sustituyente metoxi en posición *para* y conforme aumenta la cadena del alcoxi la banda sufre un efecto hipocrómico al igual que cuando el sustituyente se encuentra en posición *orto* y *meta*.

En el caso de la banda correspondiente a las transiciones  $\pi-\pi^*$  y  $n-\pi^*$  de los grupos carbonilo sufren un efecto hipocrómico hasta casi desaparecer, esto mismo ocurre con las bandas que corresponden a  $n-\pi^*$  del grupo amina. Todo lo anteriormente explicado se observa en la Figura 35.

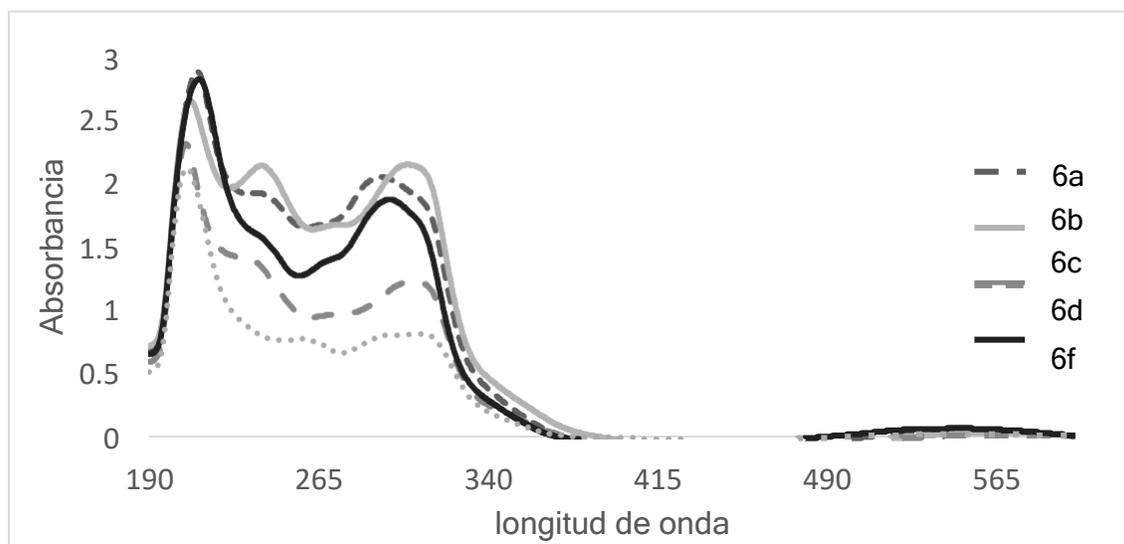


Figura 35. Espectros UV-Vis de la serie de derivados  $\text{NH}_2\text{PAN}$ .

La espectroscopia IR nos permite observar de una manera más detallada la diferencia entre los compuestos Cl-PAN y los NH<sub>2</sub>-PAN, con la aparición de la banda correspondiente a la amina secundaria que reemplazó al cloro en la posición dos de la naftoquinona en combinación con la banda de la amina secundaria perteneciente al grupo fenilamino. En la figura 36 se muestra el espectro de IR de la 2-amino-3-(4-metoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona **6b**, se puede apreciar la aparición de tres bandas, la primera con una frecuencia de 3493cm<sup>-1</sup> perteneciente a la amina secundaria y dos bandas a una frecuencia de 3390 y 3262 cm<sup>-1</sup> correspondientes a la amina primaria.

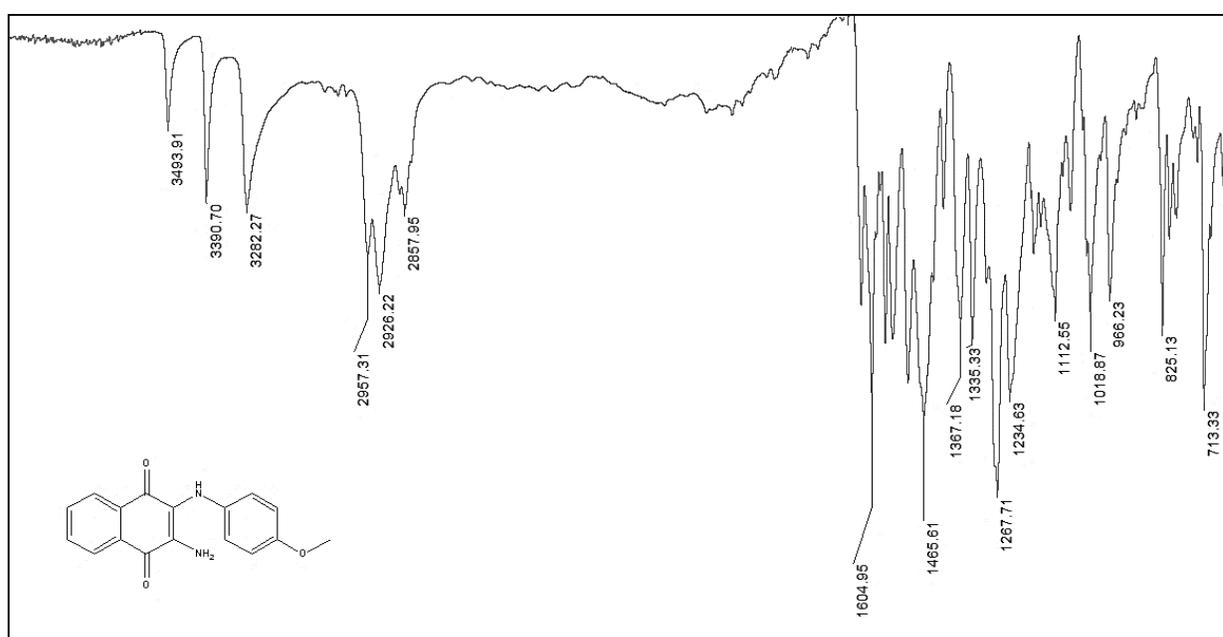


Figura 36. Espectro IR del derivado 2-amino-3-(4-metoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona (**6b**)

Con respecto a la banda de estiramiento de los carbonilos podemos observar algo similar a lo que ocurre con los derivados de la serie **CIPAN** en donde los carbonilos se encuentran formando puentes de hidrógeno. Estas bandas están desplazadas hacia la derecha en valores de 1636 y 1604 cm<sup>-1</sup>, ambas son bandas cortas, por lo cual se puede proponer que existe la presencia de dos diferentes puentes de hidrógeno regulares o de dos centros, esto ocurre cuando los derivados tienen

sustituyentes en posición *para* y *meta*. Por otro lado, cuando los derivados tienen sustituyentes O-R en posición *orto* se tendrá la presencia de dos diferentes puentes de hidrógeno, uno de dos centros y uno bifurcado o de tres centros. Como podemos observar en el siguiente espectro correspondiente al derivado **6a** (Fig.37)

Se tiene una banda muy pequeña a una frecuencia de  $1655\text{cm}^{-1}$ , que corresponde al carbonilo formando un puente de hidrógeno entre los átomos de oxígeno y nitrógeno. También, se observa una banda más grande a una frecuencia de  $1614\text{cm}^{-1}$ , que corresponde al carbonilo con un puente de hidrógeno bifurcado. Con estas dos bandas se puede proponer la presencia de dos tipos de enlace y dos tipos de carbonilos.

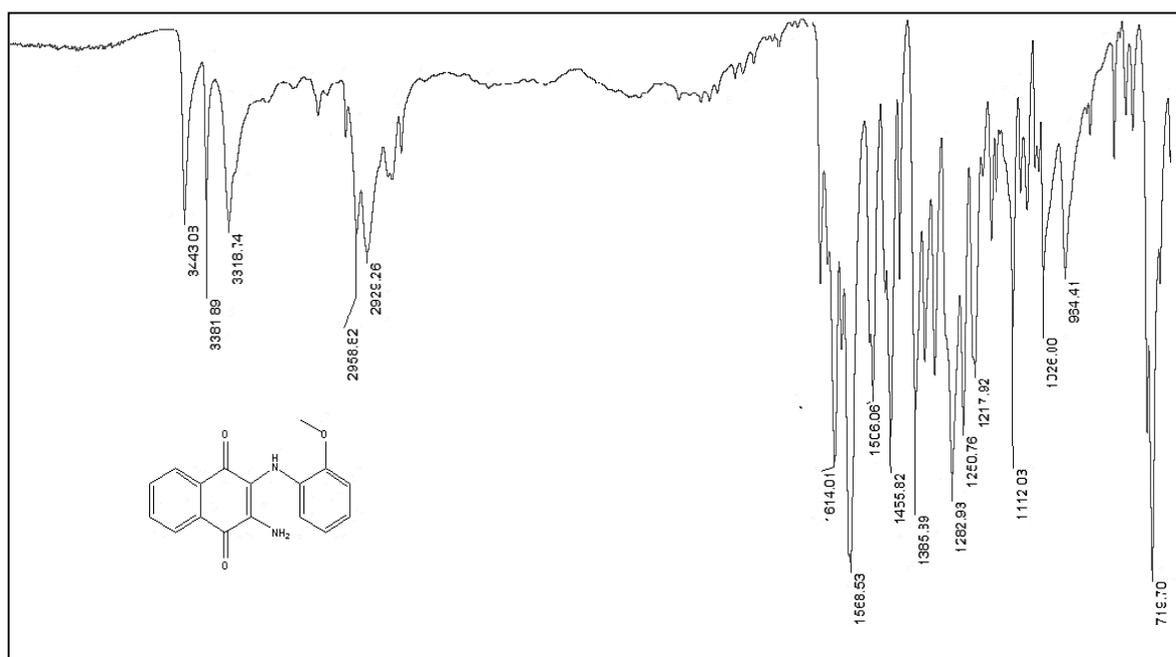


Figura 37. Espectro IR del derivado 2-amino-3-(2-metoxi)-fenilamino-1,4-naftoquinona 6a

Como se mencionó anteriormente, la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares entre los grupos funcionales carbonilos y los hidrógenos de las aminas puede representar una modificación importante a las propiedades de óxido-reducción. Por lo tanto estos compuestos pueden presentar propiedades similares a los derivados aminados de la juglona como se presenta en el trabajo de Vega-

Rodríguez.(18) Es importante recordar que esto puede ocasionar una mejor actividad biológica en los derivados de naftoquinona.

### 5.3.2. Caracterización de benzo[2,3-b]fenazin-6,11-dionas

En el caso de los derivados sintetizados de tipo fenazina **5a-i**, la espectroscopia UV-Vis nos muestra transiciones de tipo  $\pi$ - $\pi^*$  correspondientes a los C=C y C=N aromáticos en longitudes de onda de 204 -207 nm para la banda primaria y 241 a 265 nm para las bandas secundarias. En longitudes de onda de entre 303 a 313 nm se encuentran las transiciones  $\pi$ - $\pi^*$  correspondientes al enlace C=O de la enona y por último, se observan transiciones  $n$ - $\pi^*$  entre 378 a 380 nm que corresponden a los electrones no enlazantes de los sustituyentes OR. En el caso de estas fenazinas policíclicas no se observan las transiciones  $n$ - $\pi^*$  ocasionadas por los electrones de átomos de nitrógeno. Estos electrones deben estar en resonancia con el anillo aromático heterocíclico.

En la figura 38 se presenta una comparación de los espectros de UV-Vis de los derivados **5a** y **5b**. Lo primero que se puede observar es que cuando el sustituyente se encuentra en posición *para*, la banda secundaria sufre un efecto hipocrómico siendo imperceptible para el caso del derivado **5b**, este efecto es menor para derivados con sustituyentes de cadena alcoxi con dos o más carbonos. En lo que respecta a la banda correspondiente a las transiciones  $n$ - $\pi^*$  del C=O, estas sufren un efecto hipocrómico cuando el sustituyente se encuentra en posición *meta* y *orto* y cuando se tienen sustituyentes que son electrodonadores débiles como el metil.

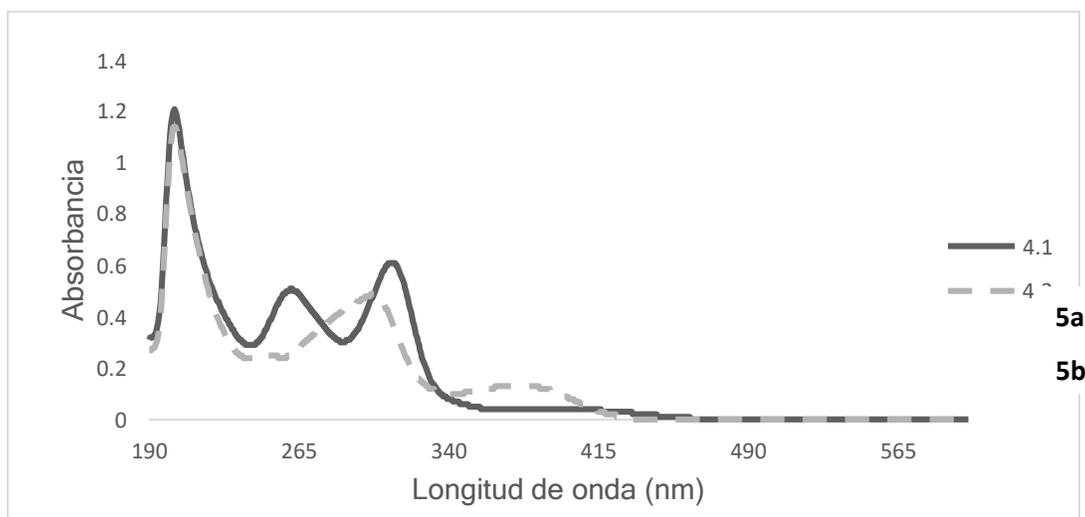


Figura 38. Comparación de los espectros UV-Vis de los derivados de fenazina, benzo[2,3-b]fenazino-2-metoxi-6,11-diona (5a) y la benzo[2,3-b]fenazino-4-metoxi-6,11-diona (5b)

Para el caso de las fenazinas con electrodonadores débiles se puede observar (Fig. 39) que la banda secundaria sufre un efecto hipocrómico dependiendo la posición del sustituyente, las bandas correspondientes a las transiciones  $n-\pi^*$  de los electrones del nitrógeno en el anillo heterocíclico no se logran apreciar en ningún derivado.

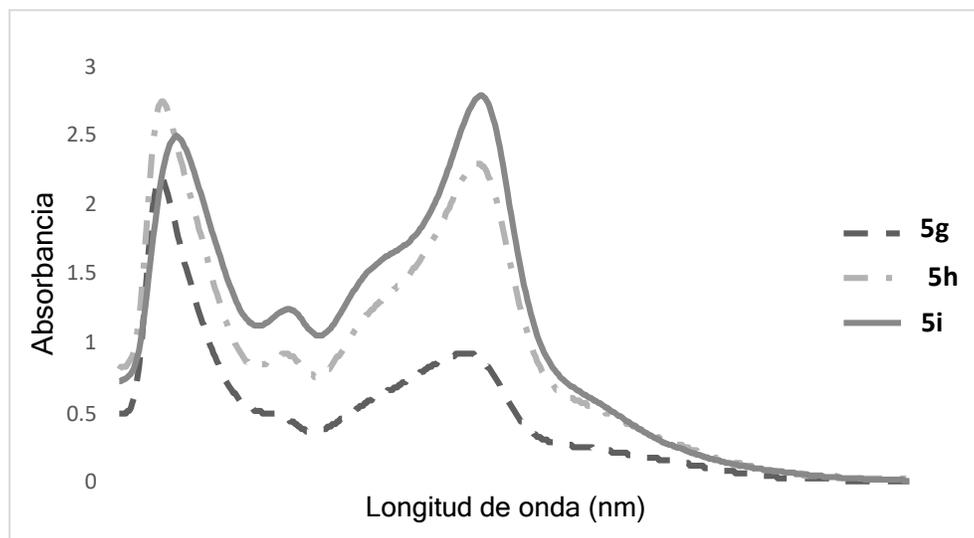


Figura 39. Espectros UV-vis de los derivados benzo[2,3-b]fenazino-4-metil-6,11-diona 5g, benzo[2,3-b]fenazino-3-metil-6,11-diona 5h y benzo[2,3-b]fenazino-2-metil-6,11-diona 5i

En el caso de la espectroscopia IR de las fenazinas **5a-i**, se observa una sola banda correspondiente a los dos carbonilos en una frecuencia alrededor de  $1680\text{ cm}^{-1}$ . También, se observan dos bandas de estiramientos C=C aromáticos a  $1601$  y  $1560\text{ cm}^{-1}$ . Además, se puede observar la aparición de una nueva banda correspondiente al enlace C=N aromático que aparece entre  $1580 - 1590\text{ cm}^{-1}$ . Esta última banda, aparece muy cerca de la banda de  $1601\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C=C aromático. (Fig. 40)

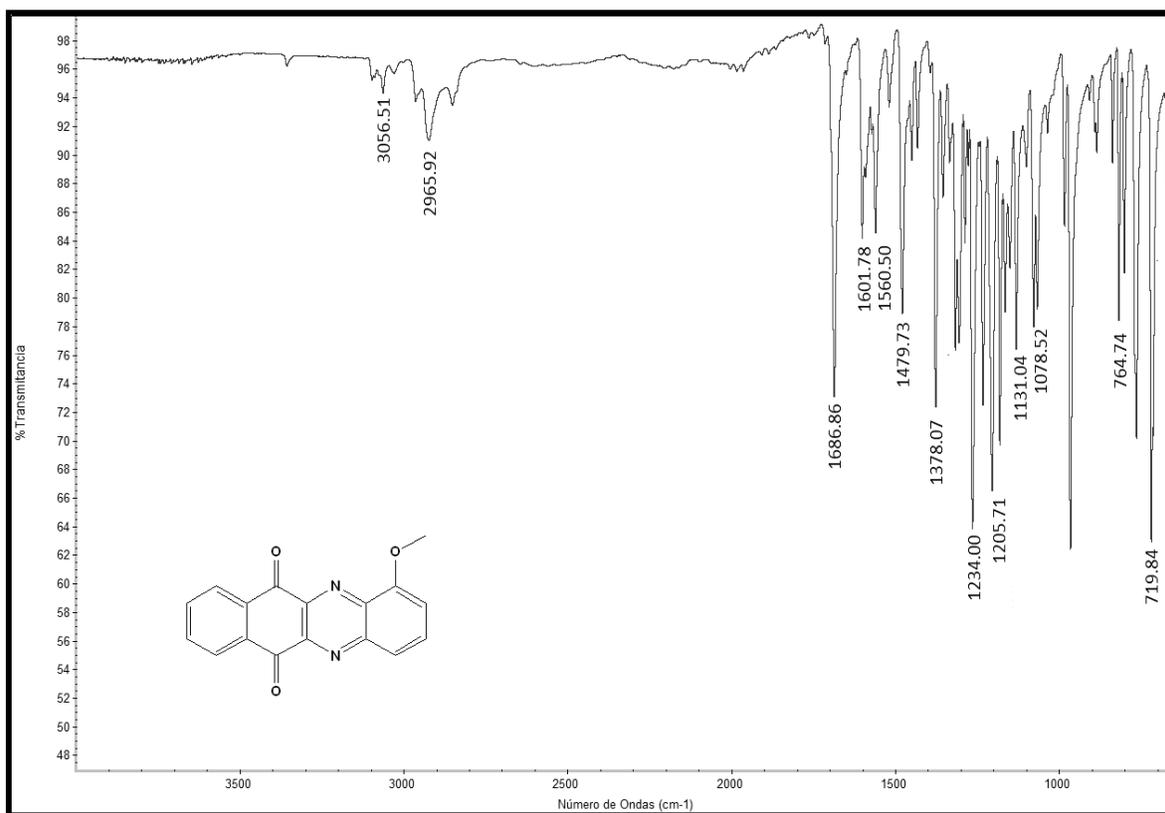


Figura 40. . Espectro IR del derivado benzo[2,3-b]fenazino-2-metoxi-6,11-diona **5a**

## 6. CONCLUSIONES

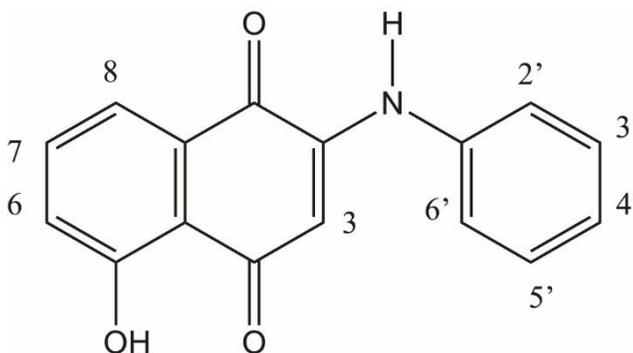
1. Se realizó la síntesis de los derivados de la 2-fenilamino-5-hidroxinaftaleno-1,4-diona con sustitución por flúor en diferentes posiciones del fenilo. Esta reacción es regioselectiva y se observa la formación de un solo isómero correspondiente a la sustitución en el carbono dos de la quinona con rendimientos del 73 al 95%. Por lo tanto, en esta reacción en particular no hay efectos inductivos o estéricos.
2. Utilizando reflujo convencional y el catalizador de Lewis  $CeCl_3$ , se prepararon derivados de 2-cloro-3-fenilaminonaftaleno-1,4-diona con sustituyentes electrodonadores alcoxi y metil en diferentes posiciones, encontrando que se obtienen mejores rendimientos cuando el sustituyente está en posición *para* (95%). Debido a efectos de impedimento estérico, los rendimientos más bajos se observan cuando se tiene al sustituyente alcoxi en posición orto (58 a 71%). Cuando la reacción se realiza con sustituyentes electrodonadores débiles como metil se obtienen muy buenos rendimientos (89 a 95%) independientemente de la posición del sustituyente.
3. Se realizó la síntesis de derivados de 2-cloro-3-fenilaminonaftaleno-1,4-diona utilizando microondas como fuente alterna de energía y  $CeCl_3$  como catalizador. En estas condiciones de reacción, se obtienen todos los derivados con muy buenos rendimientos (89 a 95%) y en tiempos de reacción muy cortos (15 a 35 minutos). Realizando la reacción con reflujo se requieren tiempos muy largos (6 a 8 horas).
4. En la reacción de 1,2-dicloro-1,4-naftoquinona con 2,5-dimetoxianilina se observaron resultados interesantes. Además de obtener el derivado de fenilamino correspondiente se obtiene como subproducto el compuesto 3-cloro-2-(2-amino-4-metoxi)-oxibenceno. Se propone un mecanismo para la formación de este compuesto, en el cual primero el grupo *orto*-metoxi de la anilina reacciona con la naftaleno-1,4-diona para después eliminar clorometano en forma de gas y obtener el subproducto

5. Cuando realizamos síntesis orgánica por metodologías convencionales por lo general los tiempos de reacción son largos y la mayoría de las veces el método convencional nos genera una gran variedad de subproductos no deseados, por esta razón el uso de microondas es actualmente la alternativa de calentamiento más usada para disminuir los tiempos de reacción y en la mayoría de las reacciones se reduce la formación de subproductos.
6. Para explicar los productos que se obtienen en las reacciones de los derivados de 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinona con azida de sodio, se propone la formación de los derivados 2-azida-3-fenilamino-1,4-naftoquinona. Dependiendo de los sustituyentes presentes en la anilina, estas azidas pueden generar derivados de tipo benzofenazin-1,4-naftoquinonas o 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinonas. Cuando el sustituyente es un electrodonador fuerte como un alcoxi, al someter la azida a termólisis se genera un fenil nitreno singulete. Debido al efecto electrónico del sustituyente, este intermediario tiene los dos electrones fuertemente localizados en el átomo de nitrógeno y es muy reactivo, por lo que se lleva a cabo rápidamente una inserción en el enlace C-H y se favorece la formación de un compuesto tetracíclico o fenazina. Cuando el sustituyente es un electrodonador débil como metilo, se forma un fenil nitreno singulete menos reactivo, se puede llevar a cabo un cruce intersistémico al intermediario triplete. Este triplete reacciona en un mecanismo radical con el solvente para generar un compuesto de tipo 2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinona.

## 7. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCOPICA

### 7.1. Caracterización de los derivados 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (1a-h)

#### 1a. 2-(fenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona



**Sólido color naranja-ladrillo con p.f. de 224°C y un rendimiento de 73%.**

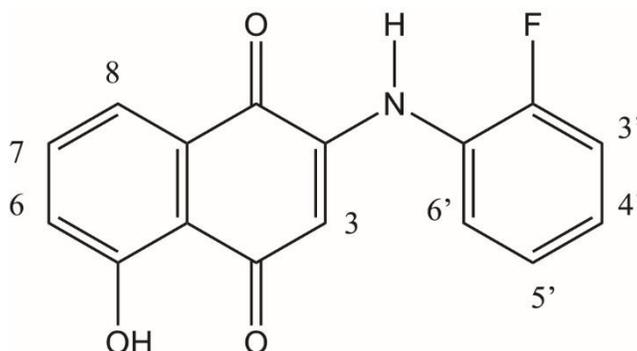
**UV-VIS (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm):** 413 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 271 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 205 y 221 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3401 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alargamiento O-H; 3277 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 3052 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1633 y 1579 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1579 y 1449 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1512 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1274 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N; 1168 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 823 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 730 y 690 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H monosustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 11.53 (s, O-H); 9.28 (s, 1H, N-H); 7.72 (t,  $J_o=7.62$ , 1H); 7.44 (t,  $J_o=7.23$ , 3H); 7.37 (d,  $J_o=7.82$ , 2H); 7.23 (m, 2H); 6.02 (s, 1H).

**EM (m/z):** 265 [M]<sup>+</sup> (100%), 248 (13%), 237 (9%), 236 (22%), 220 (24.5%), 219 (5%).

### 1b. 2-(2-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona



**Sólido color naranja-ladrillo con p.f. de 238°C y un rendimiento de 95%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 412 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 267 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 204 y 225 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático; Además se observa una absorción de intensidad muy baja alrededor de 308 nm, asociada a una transición  $n-\pi^*$  de C=O.

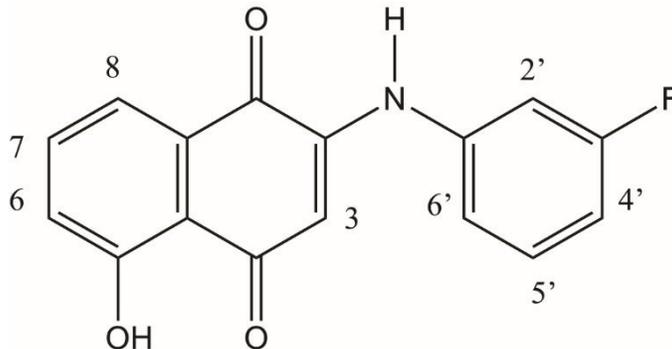
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3409 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alargamiento O-H; 3296 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 3068 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1626 y 1613 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1587 y 1499 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1499 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1373 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N; 1263 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1174 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-F; 826 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 737 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *orto*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 11.46 (s, O-H); 9.16 (s, N-H); 7.72 (t,  $J_o=7.81$ , 1H); 7.41 (m, 4H); 7.27 (m, 2H); 5.47 (s, 1H).

**RMN <sup>19</sup>F:** d(ppm), -120.115.

**EM (m/z):** 283 [M]<sup>+</sup> (100%), 255 (9%), 254 (12%), 238 (13%).

### 1c. 2-(3-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona



**Sólido color rojo con p.f. de 215°C y un rendimiento de 78%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 413 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 272 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 205 y 223 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático. Además se observa una absorción de intensidad muy baja alrededor de 312 nm, asociada a una transición  $n-\pi^*$  de C=O

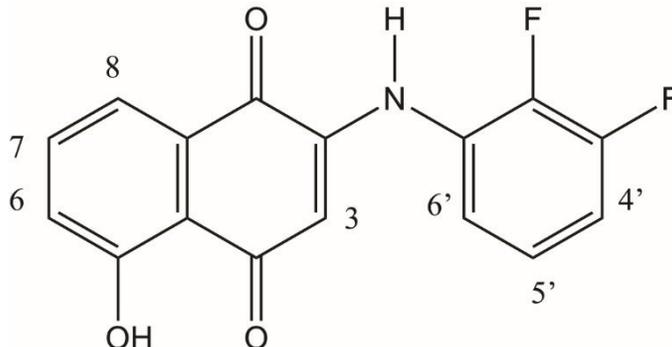
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3303 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alargamiento O-H; 3229 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 3084 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1580 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1519 y 1428 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1494 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1375 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N; 1241 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1141 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-F; 821 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 677, 777 y 865 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *meta*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 11.5 (s, O-H); 9.32 (s, N-H); 7.72 (t,  $J_o = 7.815$  Hz); 7.45 (m,  $J_o = 7.034$  y  $J_o = 8.987$  (H-F), 2H); 7.24 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub> y H<sub>2'</sub>); 7.02 (t,  $J_o = 8.597$  (H-F), 1H); 6.13 (s, 1H).

**RMN <sup>19</sup>F:** d(ppm), -112.015.

**EM (m/z):** 283 [M]<sup>+</sup> (100%), 266 (12%), 255 (9%), 254 (18.5%), 238 (22%).

**1e. 2-(2,3-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona**



**Sólido color naranja con p.f. de 235-236°C y un rendimiento de 83%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 412 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 265 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 205 y 223 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático. Además se observa una absorción de intensidad muy baja alrededor de 302 nm, asociada a una transición  $n-\pi^*$  de C=O.

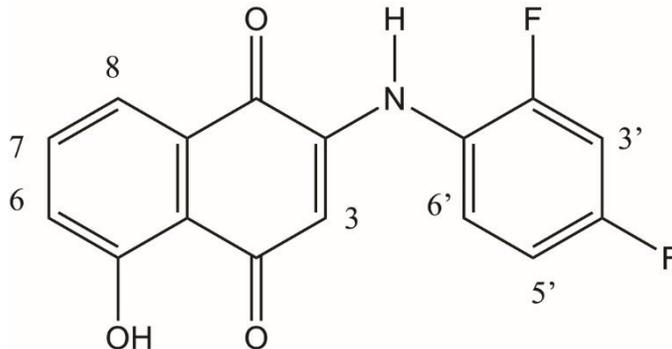
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3440 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alargamiento O-H; 3299 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 3052 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1625 y 1593 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1500 y 1454 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1466 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1371 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N; 1241 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1174 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-F; 825 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 703 y 789 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,3 trisustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 11.44 (s, O-H); 9.23 (s, N-H); 7.72 (t,  $J_o=7.815$  Hz, 1H); 7.45 (dd,  $J_o=7.424$  y  $J_m=7.172$ , 1H); 7.37 (m,  $J_o=9.38$  (H-F),  $J_o=7.427$  y  $J_m=5.861$  (H-F, 1H, H<sub>4'</sub>); 2H); 7.27 (m, 3H); 5.6 (s, 1H).

**RMN <sup>19</sup>F:** d(ppm), -137.69 y -144.747.

**EM (m/z):** 301 [M]<sup>+</sup> (100%), 284 (10%), 272 (14.5%), 236 (22%), 256 (18%).

**1f. 2-(2,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona**



**Sólido color naranja con p.f. de 236°C y un rendimiento de 74%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 412 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 265 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=O; 205 y 235 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=C aromático.

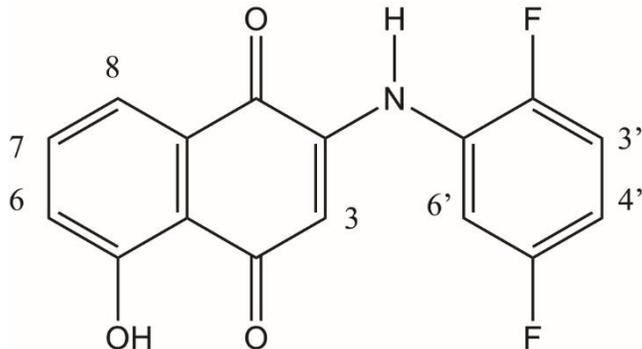
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3432 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alargamiento O-H; 3341 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 3081 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1629 y 1598 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1532 y 1458 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1487 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1358 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N; 1250 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1136 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-F; 811 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 852 y 712 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 trisustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 11.44 (s, O-H); 9.12 (s, N-H); 7.72 (td,  $J_o=7.815$  y  $J_m=0.782$  Hz, 1H); 7.46 (m,  $J_o=7.3$  y  $J_m=6.252$  (H-F) 3H); 7.25 (dd,  $J_o=8.206$ ,  $J_m=0.782$  Hz, 1H); 7.19 (td, ( $H_6$   $J_o=8.987$  (H-F) y  $J_m=3.126$  Hz, 2H); 5.42 (s, 1H).

**RMN <sup>19</sup>F:** d(ppm), -111.565 y -115,301.

**EM (m/z):** 301 [M]<sup>+</sup> (100%), 284 (7.5%), 272 (11%), 256 (12%).

**1g. 2-(2,5-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona**



**Sólido color naranja con p.f. de 220 a 222°C y un rendimiento de 95%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 412 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 269 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 205 y 224 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático. Además se observa una absorción de intensidad muy baja alrededor de 308 nm, asociada a una transición  $n-\pi^*$  de N-H.

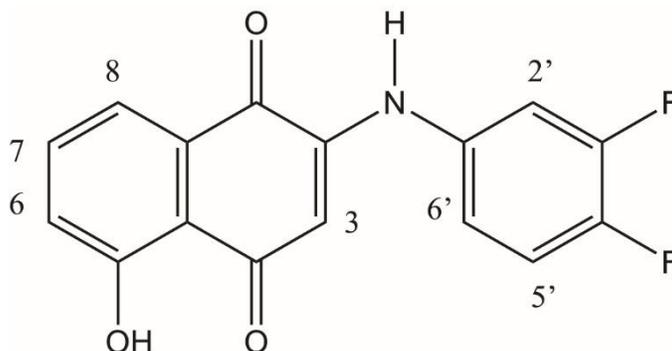
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3197 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alargamiento O-H y alargamiento asimétrico N-H secundaria; 3081 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1619 y 1574 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1505 y 1455 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1505 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1354 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N; 1250 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1197 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-F; 824 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 733 y 858 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 trisustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 11.33 (s, O-H); 9.21 (s, N-H); 7.72 (t,  $J_o=7.815$ , 1H); 7.43 (m,  $J_o=7.424$ ,  $J_o=10.16$  (H-F) y  $J_m=5.08$  (H-F), 2H); 7.33 (m,  $J_o=8.987$  (H-F),  $J_m=5.861$  (H-F) y  $J_m=3.126$ , 1H); 7.23 (m,  $J_o=8.597$  (H-F),  $J_o=7.815$ ,  $J_m=5.47$  (H-F) y  $J_m=3.12$ , 2H); 5.58 (s, 1H).

**RMN <sup>19</sup>F:** -117.217 y -124.69.

**EM (m/z):** 301 [M]<sup>+</sup> (100%), 284 (9%), 256 (15%).

### 1h. 2-(3,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona



**Sólido color guinda con p.f.238°C y un rendimiento de 93%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 412 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 265 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 205 y 235 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático. Además se observa una ligera absorción en 303 nm correspondientes a la transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3213 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alargamiento O-H y alargamiento asimétrico N-H secundaria; 3081 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1599 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1516 y 1420 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1454 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1384 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N; 1249 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1215 y 1176 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-F; 784 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 732 y 809 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 trisustitución de anillo aromático.

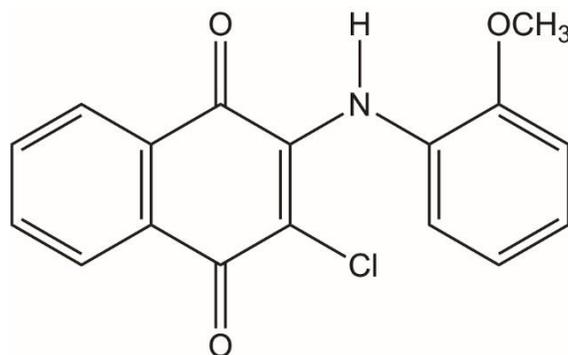
**RMN <sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 11.44 (s, O-H); 9.3 (s, N-H); 7.72 (t,  $J_o= 8.15$  Hz, 1H); 7.24 (m,  $J_o= 7.424$ ,  $J_o= 8.597$ , 2H); 7.47 (m, 3H); 6.04 (s, 1H).

**RMN <sup>19</sup>F:** -136.844 y -142.547.

**EM (m/z):** 301 [M]<sup>+</sup> (100%), 284 (12%), 272 (16%), 256 (19%).

7.2. Caracterización de la serie de derivados de 3-cloro-2-fenilamino-1,4-naftoquinona (**2a-i**)

**2a. 3-cloro-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona**



**Sólido color rojizo con p.f. de 128 a 130°C y un rendimiento de 89%.**

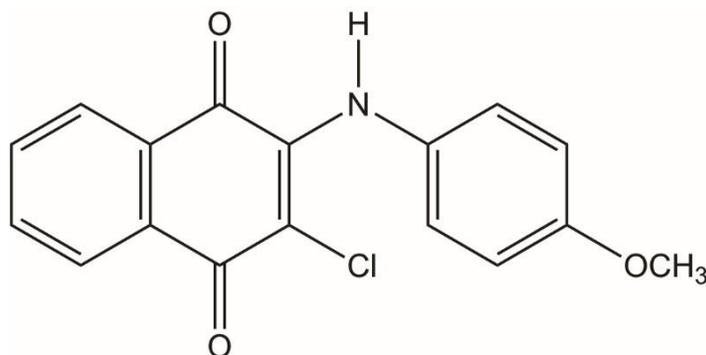
**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 489 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo NH; 339 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 283 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 239 y 210 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3345 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2859 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2928 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1664 y 1645 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1589 y 1511 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1568 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1434 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1283 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1258 y 1024 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 1114 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 852 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 752cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *orto*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H, (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.19 (dd,  $J = 7.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.76 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.68 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 3H), 3.87 (s, 3H).

**EM (m/Z):** Valor esperado: 313.05, encontrado: 313 (90%), 278 (20%), 263 (100%), 235 (15%), 206 (20%), 77 (25%).

## 2b. 3-cloro-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 222 a 224°C y un rendimiento de 95%.**

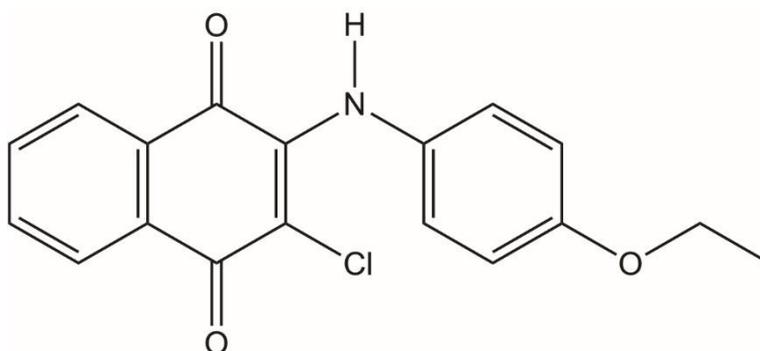
**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 496 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 334 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 280 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 240 transición y 214 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3246 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2856 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2960 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1674 y 1633 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1593 y 1493 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1563 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1438 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1418 cm<sup>-1</sup> flexión CH<sub>3</sub>; 1283 cm<sup>-1</sup> flexión del enlace C-CO-C; 1226 y 1027 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 1139 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 717 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 752cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.19 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

**EM (m/z):** Valor esperado: 313.05 Encontrado: 313 [M]<sup>+</sup> (100%), 298 (65%), 278 (30%), 63 (65%).

### 2c. 3-cloro-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 178 a 180°C y un rendimiento de 95%.**

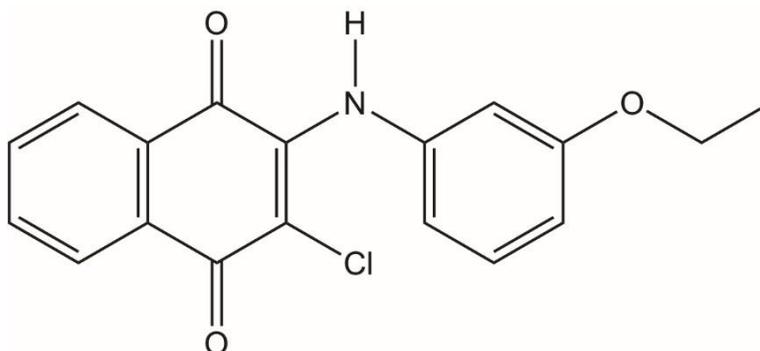
**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 498 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo NH; 340 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 280 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 236 y 214 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3234 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2869 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2959 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>2</sub>; 2927 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1676 y 1632 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1595 y 1497 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1561 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1329 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1389 cm<sup>-1</sup> flexión CH<sub>3</sub>; 1475 cm<sup>-1</sup> flexión CH<sub>2</sub>; 1282 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1235 y 1045 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 1113 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 818 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.19 (dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.76 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.68 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**EM (m/z):** Valor esperado: 327.07 Encontrado: 327 (90%), 298 (100%), 264 (35%), 190 (10%), 105 (10%).

## 2d. 3-cloro-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona

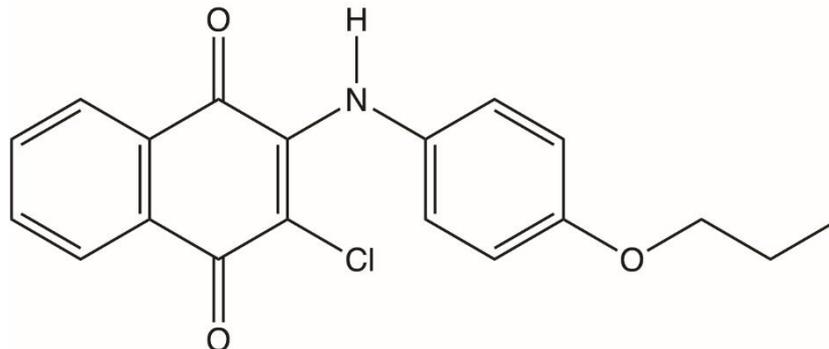


Sólido color violeta con p.f. de 148 a 150°C y un rendimiento de 95%.

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 485 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo NH; 343 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 282 y 217 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3238 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2898 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2989 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>2</sub> alquílico; 2921 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1669 y 1639 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1592 y 1509 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1560 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1326 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1450 cm<sup>-1</sup> flexión CH<sub>3</sub>; 1473 cm<sup>-1</sup> flexión CH<sub>2</sub>; 1288 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1215 y 1055 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 1152 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 772 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 837, 715 y 689 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *meta*-sustitución de anillo aromático.

## 2e. 3-cloro-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona

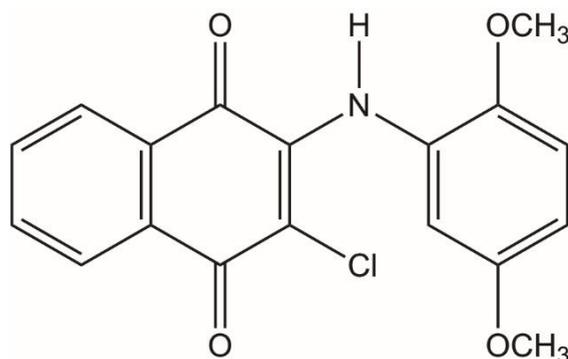


**Sólido color violeta con p.f. de 170 a 173°C y un rendimiento de 95%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 497 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo NH; 344 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 281 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 238 y 208 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3209 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2867 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2968 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>2</sub> alquílico; 2923 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1676 y 1632 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1595 y 1498 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1562 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1331 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1284 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1229 y 1064 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 1137 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 825 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 716 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

**2f. 3-cloro-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona**

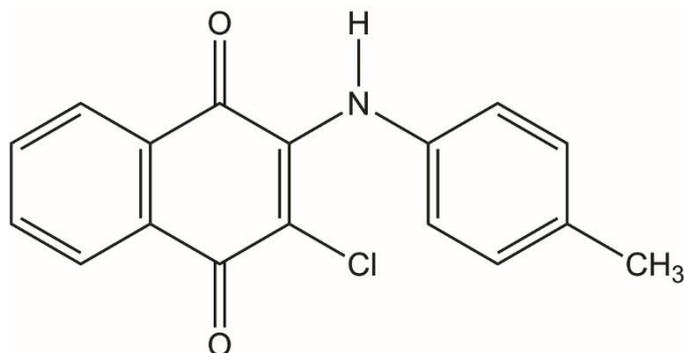


**Sólido color rojizo con p.f. de 142 a 145°C y un rendimiento de 90%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 490 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo N-H; 346 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 283 y 217 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3309 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2834 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2921 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1674 y 1651 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1574 y 1498 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1534 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1328 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1438 cm<sup>-1</sup> flexión CH<sub>3</sub>; 1288 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1217 y 1038 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 1108 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 798 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 844 y 713 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 trisustitución de anillo aromático.

## 2g. 3-cloro-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona

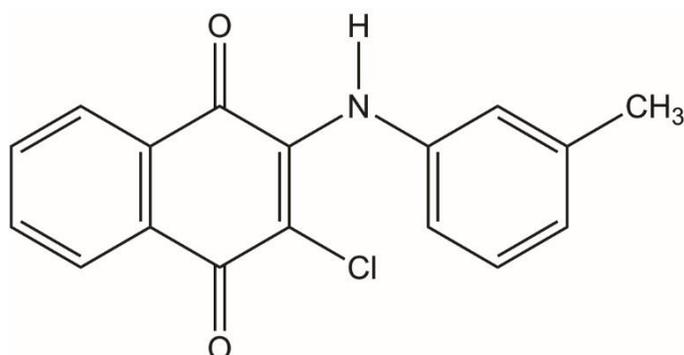


Sólido color rojizo con p.f. de 238 a 240°C y un rendimiento de 95%.

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 490 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo NH; 340 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 281 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 235 y 208 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3220 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2859 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2927 y 2958 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1673 y 1636 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1592 y 1514 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1559 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1327 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1283 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1138 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 716 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 815 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

## 2h. 3-cloro-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona

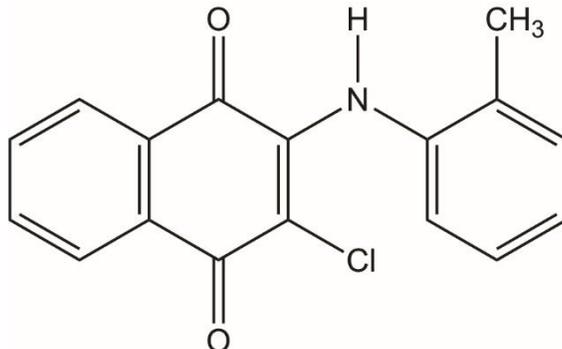


**Sólido color rojizo con p.f. de 172 a 175°C y un rendimiento de 99%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 485 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo NH; 345 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 280 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 237 y 212 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3293 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2920 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 3026 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1662 y 1637 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1594 y 1517 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1568 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1328 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1273 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1135 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 815 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 818, 798 y 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *meta*-sustitución de anillo aromático.

## 2i. 3-cloro-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona

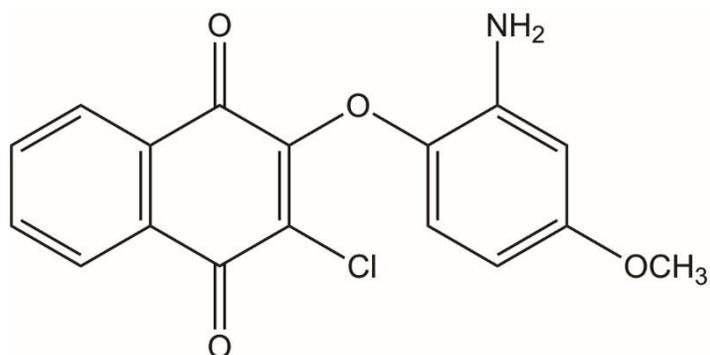


**Sólido color rojizo con p.f. de 198 a 200°C y un rendimiento de 95%.**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 473 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo NH; 337 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 277 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 235 y 212 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3242 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H secundaria; 2859 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2958 y 2920 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1674 y 1638 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1591 y 1504 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1562 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina secundaria; 1325 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1456 cm<sup>-1</sup> flexión CH<sub>3</sub>; 1279 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1106 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 849 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *orto*-sustitución de anillo aromático.

### Subproducto 3. 3-cloro-2-(2-amino-4-metoxifenoxi)-1,4-naftoquinona



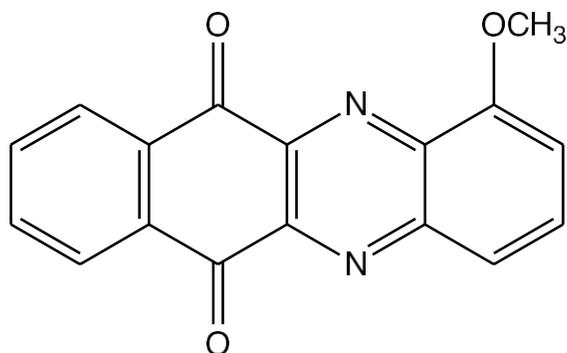
**Sólido color rojo con p.f. de 290°C y un rendimiento de 15%**

**UV-VIS, (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max:** 544 nm transición  $n-\pi^*$  asociada NH<sub>2</sub>; 306 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 275 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático; 249 y 214 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3452 y 3357 cm<sup>-1</sup> alargamiento N-H primaria; 2834 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub> alquílico; 2932 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1676 y 1665 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1621 y 1516 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1588 cm<sup>-1</sup> flexión en el plano N-H amina primaria; 1411 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1279 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1211 y 1033 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 1116 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-Cl; 814 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H amina secundaria; 832 y 720 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

7.3. Caracterización de la serie de derivados benzo[2,3]-fenazino-6,11-diona  
(5a-i)

**5a. metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona**



**Sólido color amarillo con p.f. de 252 a 254°C y un rendimiento de 81%**

**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 390 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al C=O; 314 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 256 y 205 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2965 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 3056 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1686 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1601 y 1479 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1560 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=N; 1234 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1205 y 1078 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 719 y 764 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,3 sustitución de anillo aromático.

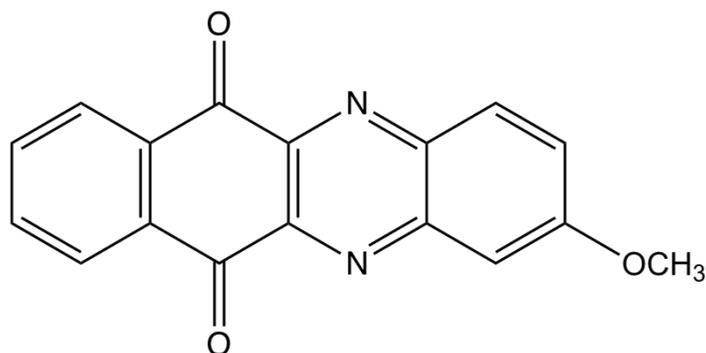
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.56 - 8.52 (m, 2H), 8.3 (d,  $J=8.42$  Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), (dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.20 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 181.51, 181.33, 156.51, 144.91, 144.43, 142.69, 136.66, 135.29, 135.06, 133.87, 136.06, 134.48, 133.06, 128.29, 128.06, 122.40, 110.81, 56.62.

**EM (m/Z): Valor esperado: 290.07.**

**Encontrado:** 290 (100%), 261 (40%), 149 (15%), 104 (40%), 76 (50%).

### 5b. 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona



**Sólido color amarillo con p.f. de 317-319 y un rendimiento de 75%**

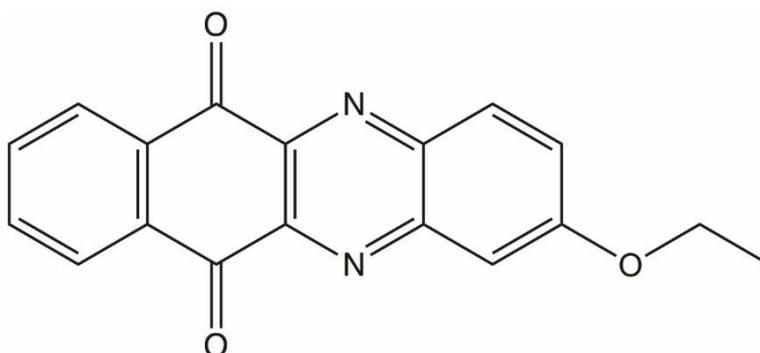
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 380 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al C=O; 307 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 247 y 205 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2850 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2920 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1684 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1613 y 1485 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1572 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=N; 1228 cm<sup>-1</sup> flexión C-CO-C; 1228 y 1013 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 830 y 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 sustitución de anillo aromático.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.53 - 8.48 (m, 2H), 8.36 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 9.3, 2.8$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  181.55, 181.09, 164.00, 146.37, 144.33, 140.97, 135.13, 134.96, 133.94, 133.78, 132.13, 128.43, 128.20, 128.18, 107.37, 107.11, 56.37.

### 5c. 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona



**Sólido color amarillo con p.f. de 245-251 y un rendimiento de 72%.**

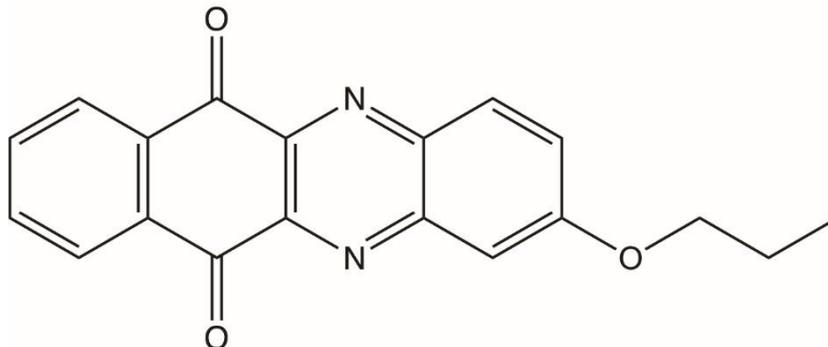
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 379 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al C=O; 307 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 253 y 208 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2943 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 3085 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>2</sub>; 2988 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1681 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1608 y 1486 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1596 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=N; 1234 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1218 y 1033 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 798 y 713 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.52-8.45(m,  $J= 8.78$  Hz, 2H), 8.33 (d  $J=9.15$  Hz 2H), 8.03 (d  $J=8.05$  Hz 2H), 7.96-786 (m, 2H), 7.68 (d  $J= 9.115$  Hz 1H), 7.63 (dd,  $J= 9.15$  Hz 1H), 7.93-7.91 (m, 2H) 7.3-7-4 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.42 (q, 2H). 4.28 (q, 3H), 1.69 (t, 3H), 1.56 (t, 3H), 1.12 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181.44, 181.24, 181.11, 180.47, 163.19, 155.79, 146.22, 144.79, 144.20, 144.5, 142.50, 141.82, 140.69, 136.66, 135.17, 135.03, 134.92, 134.85, 134.43, 134.00, 133.77, 133.74, 133.74, 133.57, 131.97, 128.64, 128.14, 128.12, 128.06, 1288.04, 122.07, 111,58, 107.63, 65.26, 64.85, 31.16, 14.35.

### 5e. 2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona



**Sólido color amarillo con p.f. de 256-280 y un rendimiento de 77%**

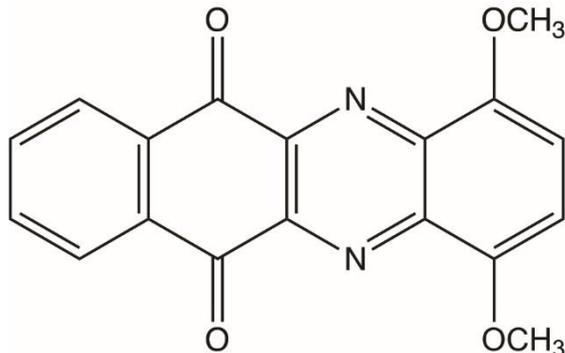
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 380 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al C=O; 340 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 250 y 207 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2876 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 3088 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>2</sub>; 2965 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1674 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1610 y 1427 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1488 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=N; 1234 cm<sup>-1</sup> flexión C-CO-C; 1209 y 987 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 849 y 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.47 (m,  $J=8.42$  Hz, 2H), 8.31 (d,  $J=9.15$  Hz, 2H) 7.91, (m,  $J=9.15$  Hz, 2H), 7.64 (m, 9.15 Hz, 1H), 4.17 (t, 2H), 1.95 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181.35, 181.02, 163.30, 145.15, 144.07, 141.78, 140.61, 134.95, 134.71, 133.51, 131.85, 128.59, 127.99, 127.97, 127.59, 70.64, 22.01, 10.33.

**5f. 1,4-dimetoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona**



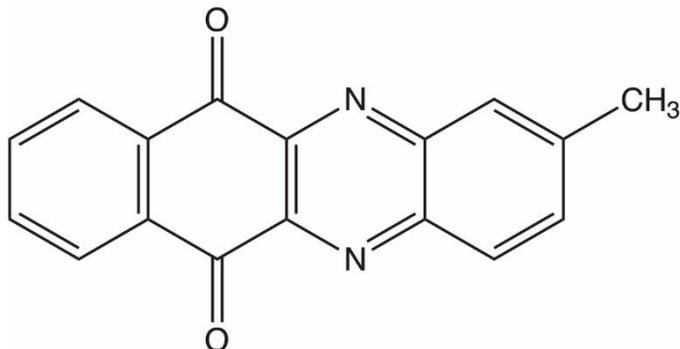
**Sólido color amarillo con p.f. de 256-260 y un rendimiento de 79%**

**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>)**  $\lambda$  max: 386 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al C=O; 304 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 247 y 204 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2861 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 3077 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1686 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1614 y 1487 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1581 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=N; 1237 cm<sup>-1</sup> flexión C-CO-C; 1224 y 1011 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 989, 834 y 716 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,3,4 sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.51 (d,  $J=9.15$ , 2H), 8.36 (d,  $J=8.787$  Hz, 2H), 7.67 (s, 2 H), 4.06 (s, 6H).

### 5g. 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona



**Sólido color amarillo con p.f. de 334-336 y un rendimiento de 52%.**

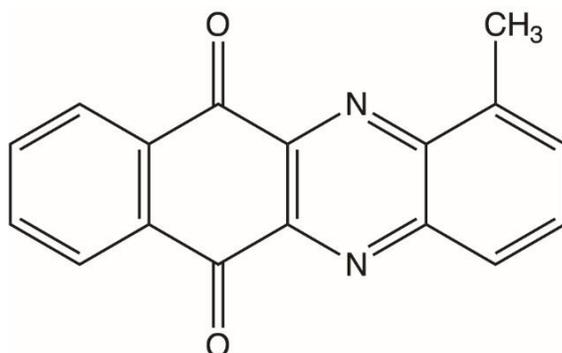
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  max:** 351 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al C=O; 302 nm transición  $\pi-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 242 y 205 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2918 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 3067 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1679 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1585 y 1491 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1519 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=N; 1307 cm<sup>-1</sup> flexión C-CO-C; 772 y 712 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,4 sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  8.49 (m, 2H); 8.33 (dd,  $J=8.78$  Hz, 2H); 7.92 (m, 3H); 7.84 (d,  $J=6.59$  Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.7 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  181.30, 181.12, 180.98, 145.34, 144.20, 144.10, 143.76, 143.31, 142.98, 142.64, 140.11, 136.41, 135.11, 135.09, 135.06, 134.99, 133.99, 133.79, 133.65, 133.37, 130.51, 129.56, 128.85, 128.17, 128.15, 22.33, 17.37.

### 5i. metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona



**Sólido color amarillo con p.f. de 290-293 y un rendimiento de 31%.**

**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  max:** 304 nm transición  $\pi$ - $\pi^*$  asociada al grupo C=O; 246 y 210 nm transición  $\pi$ - $\pi^*$  asociada a C=C aromático.

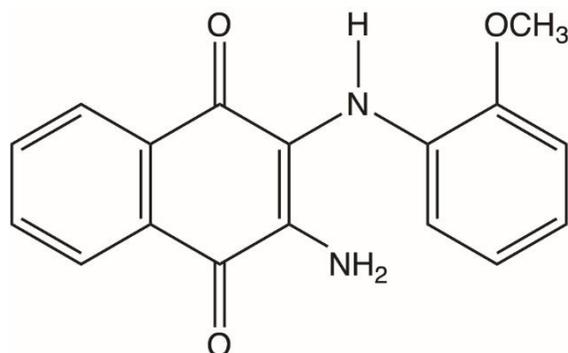
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2924 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 3067 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1683 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1587 y 1480 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1385 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=N; 1309 cm<sup>-1</sup> flexión C-CO-C; 772 y 717 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,3 sustitución de anillo aromático.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.52-8.45 (m,  $J$ = 6.95 Hz, 2H); 8.3 (d,  $J$ = 8.42 Hz, 2H); 7.92 (m, 2H); 7.88 (m, 1H), 7.84 (d,  $J$ =6.95 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 181.27, 180.95, 144.16, 143.73, 143.28, 142.96, 140.09, 135.09, 134.97, 133.96, 133.76, 133.35, 131.05, 130.08, 128.82, 128.70, 22.89.

7.4. Caracterización de los derivados 3-amino-2-fenilamino-1,4-naftoquinona  
(6a-i)

**6a. 3-amino-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona**



**Sólido color violeta con p.f. de 254-256 y un rendimiento de 19%.**

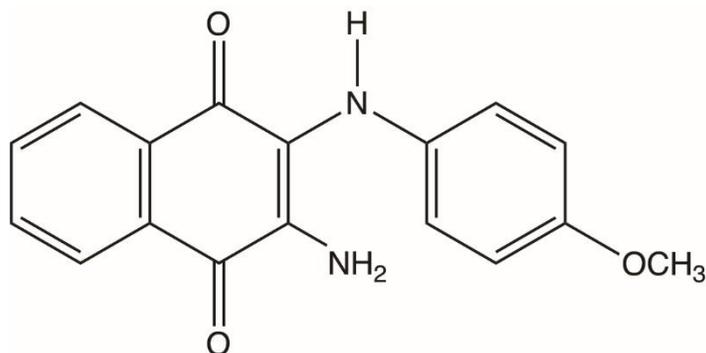
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  max:** 560 nm transición  $n-\pi^*$  asociada a los grupos N-H y NH<sub>2</sub>; 302 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 242 y 214 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3443 y 3381 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria; 3318 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H amina secundaria; 2799 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2958 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1634 y 1614 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1568 y 1455 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1506 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1385 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1282 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1250 y 1026 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 964 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 719 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *orto*-sustitución de anillo aromático.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.04 (td,  $J= 8.42$ , 2Hz,); 7.72-7.69 (m,  $J=5.85$  Hz, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.53 (dd,  $J= 5.85$ , Hz, 2H); 6.88 (d,  $J=5.49$  Hz, 1H); 4.67 (s, NH<sub>2</sub>); 3.94 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  180.73, 180.63, 149.16, 133.69, 132.42, 131.91, 131.12, 130.85, 129.50, 128.72, 126.08, 125.89, 129.36, 119.87, 115.63. 110.04, 55.53.

### 6b. 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 143 a 145°C y un rendimiento de 21%**

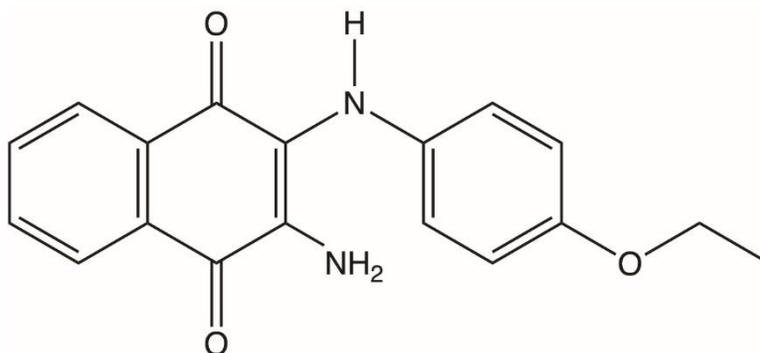
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 580 nm transición *n-π\** asociada a los grupos NH y NH<sub>2</sub>; 306 nm transición *n-π\** asociada al grupo C=O; 244 y 217 transición *π-π\** asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3493 y 3390 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria; 3282 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H amina secundaria; 2857 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2957 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1645 y 1604 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1567 y 1465 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1548 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1367 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1267 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1234 y 1018 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 825 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 713 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.01-7.98 (m, 2H); 7.66 - 7.53 (m, 2H); 6.79 (m, 4H); 4.60 (s, 1H); 3.77 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 180.30, 180.42, 154.61, 133.18, 132.62, 132.45, 131.73, 131.36, 130.92, 129.98, 125.44, 120.30, 113.99, 112.99, 55.24.

### 6c. 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 130-134°C y un rendimiento de 26%. (76)**

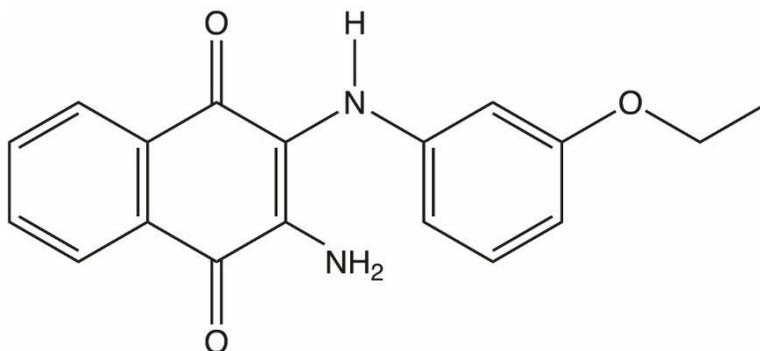
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 576 nm transición *n-π\** asociada a los grupos NH y NH<sub>2</sub>; 306 nm transición *n-π\** asociada al grupo C=O; 244 y 217 transición *π-π\** asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3482 y 3347 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria y secundaria; 2859 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2957 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1654 y 1637 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1618 y 1515 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1578 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1378 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1265 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1254 y 1070 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 741 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 712 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.01 (m, 2H); 7.7 (dd, *J*=8.78, 3.29 Hz, 2H,); 7.53 (m, 2H); 6.76 (m, 2H); 6.24 (m, H), 4.44 (s, NH<sub>2</sub>), 3.99 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 180.71, 180.55, 154.50, 133.43., 132.79, 132.45, 132.42, 131.62, 131.25, 130.84, 128.76, 125.92, 125.79, 121.53, 120.59, 114.93, 68.10, 14.85.

#### 6d. 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona



Sólido color violeta con p.f. de 170-172° y un rendimiento de 24%.

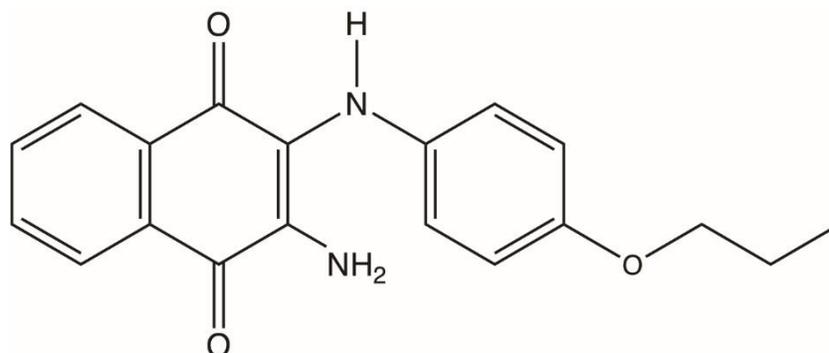
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>)**  $\lambda$  max: 554 nm transición  $n-\pi^*$  asociada a los grupos C=O, NH y NH<sub>2</sub>; 302 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 247 y 215 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3485 y 3357 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria y secundaria; 2921 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2986 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1662 y 1636 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1594 y 1507 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1561 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1374 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1259 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1229 y 1042 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 823 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 996, 782 y 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *meta*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.03 (ddd,  $J=7.32$ , Hz, 2H); 7.63 (m, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.16 (t,  $J=8.05$ , Hz, 1H); 6.49 (dd,  $J=8.05$  Hz, 1H); 6.24 (m, H), 4.67 (s, NH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.81, 180.64, 159.85, 141.14, 133.77, 153.42, 132.77, 131.75, 131.08, 129.80, 126.06, 125.94, 120.01, 110.80, 107.33, 104.63, 63.41, 14.80.

### 6e. 3-amino-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 78-83 y un rendimiento de 21%**

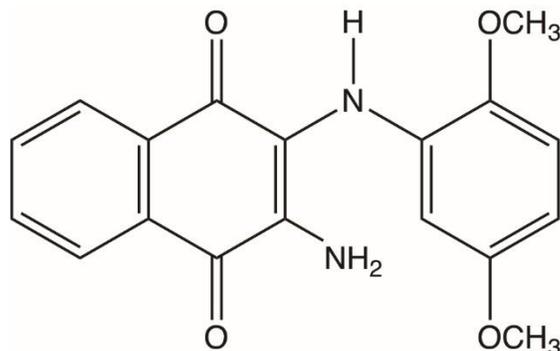
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  max:** 566 nm transición  $n-\pi^*$  asociada a los grupos NH y NH<sub>2</sub>; 307 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 279 y 213 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 305 y 3302 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria; 3277 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H amina secundaria; 2859 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2972 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1659 y 1628 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1589 y 1462 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1505 cm<sup>-1</sup> flexión N-H amina; 1380 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1271 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1216 y 1070 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 787 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 723 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  8.03-7.99 (m, 2H) 7.64-7.56 (m, 2H), 6.84 (d,  $J= 8.78$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J= 8.78$  Hz, 2H), 4.44 (s, NH<sub>2</sub>), 3.88 (t, 2H), 1.78 (sexteto, 2H), 1.03 (t, 3H). **Espectro C30a.**

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  180.71, 180.55, 154.42, 132.78, 132.37, 131.55, 131.24, 125.92, 125.78, 121.56, 120.96, 114.44, 69.86, 22.95, 10.50.

**6f. 3-amino-2-(2,4-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona**



**Sólido color violeta con p.f. de 156-158°C y un rendimiento de 11%**

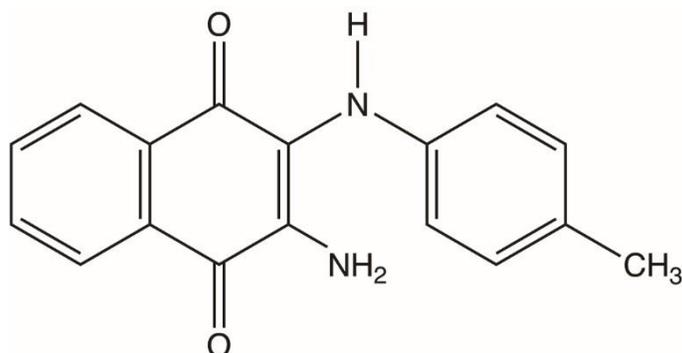
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 550 nm transición *n-π\** asociada a los grupos NH y NH<sub>2</sub>; 303 nm transición *n-π\** asociada al grupo C=O; 262 y 209 transición *π-π\** asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3442 y 3384 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria; 3326 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H amina secundaria; 2848 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2958 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1662 y 1626 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1568 y 1469 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1518 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1377 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1283 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 1212 y 1038 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-O éter; 780 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 822 y 718 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H 1,2,5 trisustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.04 (dt, *J*= 8.0, 1.46 Hz, 2H) 7.67-7.59 (m, 2H), 6.75 (d, *J*= 8.78 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.35(dd, *J*= 8.78, 2.92 Hz, 1H), 4.78 (s, NH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 180.70, 180.52, 153.8, 143.44, 134.57, 133.81, 132.66, 131.88, 131.02, 130.73, 126.07, 125.91, 119.41, 110.31, 103.30, 103.02, 55.98, 55.55.

### 5g. 3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 156-158°C y un rendimiento de 11%**

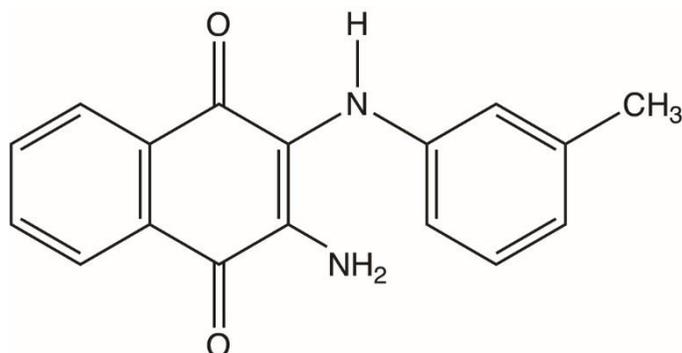
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 561 nm transición *n-π\** asociada a los grupos C=O, NH y NH<sub>2</sub>; 308 nm transición *n-π\** asociada al grupo C=O; 239 y 213 transición *π-π\** asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3482 y 3348 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria; 3315 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H amina secundaria; 2863 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2962 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1639 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1604 y 1488 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1556 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1373 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1273 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 807 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 708 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *para*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.03 (td, *J*= 8.42, 1.46, Hz, 2H); 7.63-7.69 (m, 2H); 6.88 (dd, *J*=2.92 Hz, 2H); 6.33 (m, 2H); 4.67 (s, NH<sub>2</sub>); 2.32 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>.)** δ 180.73, 180.69, 133.98, 133.75, 132.42, 131.91, 130.85, 129.50, 128.77, 126.08, 125.89, 120.64, 120.36, 119.82, 115.63, 110.04, 22.95.

### 6h. 3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 178-181°C y un rendimiento de 71%**

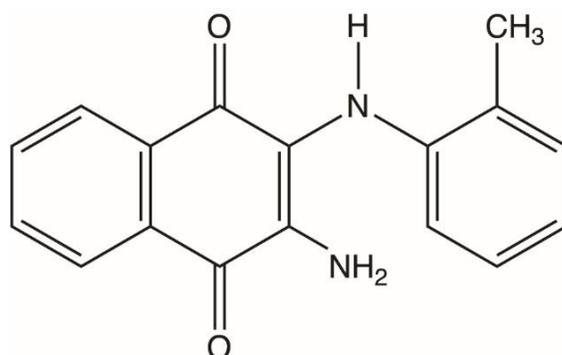
**UV-VIS, (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 553 nm transición  $n-\pi^*$  asociada a los grupos, NH y NH<sub>2</sub>; 302 nm transición  $n-\pi^*$  asociada al grupo C=O; 244 y 213 transición  $\pi-\pi^*$  asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3486 y 3355 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria; 3279 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H amina secundaria; 2846 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2887 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1640 y 1615 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1574 y 1519 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1559 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1373 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1300 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 784 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 973, 757 y 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *meta*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.04 (td,  $J=7.32, 1.46$  Hz, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J=8.78, 2.9$  Hz, 2H), 7.21-7.11 (m, 2H), 4.5 (s, NH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>.)** δ 180.65, 180.60, 137.69, 133.66, 132.80, 132.55, 132.42, 131.71, 130.67, 128.77, 127.99, 126.36, 126.01, 125.91, 121.7, 117.90, 22.95.

### 6i. 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona



**Sólido color violeta con p.f. de 184-187°C y un rendimiento de 75%.**

**UV-Vis (CHCl<sub>3</sub>) λ max:** 551 nm transición *n-π\** asociada a los grupos NH y NH<sub>2</sub>; 300 nm transición *n-π\** asociada al grupo C=O; 234 y 211 transición *π-π\** asociada a C=C aromático.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3457 y 3370 cm<sup>-1</sup> alargamiento simétrico y asimétrico N-H amina primaria; 3355 cm<sup>-1</sup> alargamiento asimétrico N-H amina secundaria; 2869 cm<sup>-1</sup> alargamiento CH<sub>3</sub>; 2956 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-H aromático; 1662 y 1638 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=O; 1604 y 1504 cm<sup>-1</sup> alargamiento C=C aromático; 1559 cm<sup>-1</sup> flexión N-H; 1385 cm<sup>-1</sup> alargamiento C-N amina secundaria; 1279 cm<sup>-1</sup> alargamiento y flexión del enlace C-CO-C; 759 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano N-H; 714 cm<sup>-1</sup> flexión fuera del plano de C=C-H *orto*-sustitución de anillo aromático.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.06-8.02 (m, *J*=7.32, 1.46 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.53 (dd, *J*=5.85, 2.92, Hz, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.52 (s, NH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 180.65, 180.42, 137.69, 133.66, 132.80, 132.55, 132.42, 131.71, 130.85, 130.67, 128.77, 127.99, 126.36, 126.01, 125.91, 121.76, 223.71.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Leyva E, Baines KM, Espinosa-González CG, Magaldi-Lara DA, Loredocarrillo SE, De Luna-Méndez TA, et al. 2-(Fluoro-) and 2-(methoxyanilino)-1,4-naphthoquinones. Synthesis and mechanism and effect of fluorine substitution on redox reactivity and NMR. *J Fluor Chem.* 2015;180:152-60.
2. Carrillo Rodríguez JC, Rodríguez Salinas IM, Sáenz Galindo A, Luque Contreras D, López López LI. NAFTOQUINONAS, compuestos de gran interés. Universidad Autónoma de Coahuila; 2015.
3. Leyva E, López LI, Loredocarrillo SE, Rodríguez-Kessler M, Montes-Rojas A. Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones. *J Fluor Chem.* 2011;132(2):94-101.
4. Leyva E, Loredocarrillo SE, López LI, Escobedo-Avellana E., G. N-T. Importancia química y biológica de naftoquinonas. *Afinidad.* 2017;74(6):36-50.
5. Leyva E, Carranza SEL V. Síntesis de derivados de 2-anilino-3-cloro- 1,4-naftoquinona promovida por microondas y ultrasonido. *Afinidad.* 2017;74(580):302-6.
6. Abraham I, Joshi R, Pardasani P, Pardasani RT. Recent Advances in 1,4-Benzoquinone Chemistry. *Braz Chem Soc [Internet].* 2011;22(3):1-37. Available from: [papers2://publication/uuid/8E66DCA5-6FA4-43EA-8223-E4D5B93A7B04](https://papers2://publication/uuid/8E66DCA5-6FA4-43EA-8223-E4D5B93A7B04)
7. López-lópez L, Leyva E, García de la Cruz RF. Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Rev Mex Ciencias Farm.* 2011;42.
8. Babula P, Adam V, Kizek R, Sladký Z, Havel L. Naphthoquinones as allelochemical triggers of programmed cell death. *Environ Exp Bot.* 2009;65(2-3):330-7.
9. Singh H, Folk TL, Scheuer PJ. Synthesis of juglone derivatives. *Tetrahedron.*

- 1969;25(21):5301-10.
10. Leyva E, Loredó-Carrillo SE, López LI, Escobedo-Avellana E., G. N-T. Importancia química y biológica de naftoquinonas. *Afinidad*. 2017;74(6):36-50.
  11. Inbaraj JJ, Chignell CF. Cytotoxic Action of Juglone and Plumbagin: A Mechanistic Study Using HaCaT Keratinocytes. *Chem Res Toxicol*. 2004;17(1):55-62.
  12. Wirtanen T. Quinones as Redox Mediators Dissertation for the degree of Doctor Philosophiae. Vol. 55. 2017.
  13. Wirtanen T. Quinones as Redox Mediators. Vol. 1. University of Helsinki; 2017.
  14. Yamagishi A. Solvation Effects on the Electron-Transfer Reaction of TCNQ Anion Radical and 2,3-dochloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone. *Bull Chem Soc Jpn*. 1976;49(7):1754-7.
  15. Tang Q, Liang Z, Liu J, Xu J, Miao Q. N-heteroquinones: Quadruple weak hydrogen bonds and n-channel transistors. *Chem Commun*. 2010;46(17):2977-9.
  16. Yıldız M, Bayrak N, Yıldırım H, Sahin M, Tuyun AF. Crystal Structure of 2-(Hexyloxy)benzo[b]phenazine-6,11-dione. *Crystallogr Reports*. 2018;63(6):925-9.
  17. Ahmed S, Khan AY, Qureshi R, Subhani MS. Hydrogen bonding association in the electroreduced intermediates of benzoquinones and naphthoquinones. *Russ J Electrochem*. 2007;43(7):811-9.
  18. Vega-Rodríguez S, Jiménez-Cataño R, Leyva E, Loredó-Carrillo SE. Intramolecular hydrogen bonds in fluorinated, methoxylated, or unsubstituted 2-(anilino)-1,4-naphthoquinones. A theoretical study. *J Fluor Chem*. 2013;145:58-62.
  19. Kiseleva SG, Orlov A V., Bondarenko GN, Karpacheva GP. Oxidative

- Polymerization of 3,6-Dianiline-2,5-dichlorobenzoquinone and Its Copolymerization with Aniline. *Polym Sci - Ser B*. 2018;60(6):717-26.
20. Auxiliadora M, López M, Itzel L, López L, Galindo AS, Silva SY. 1,4-Naftoquinona por Metodologías Verdes y su Importancia Biológica Synthesis of 1,4-Naphthoquinone Derivatives by Green Methodologies and their Biological Importance. 2013;(10):20-6.
  21. López QFBLIL. "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE DERIVADOS DE 1,4-NAFTODIONA. Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2008.
  22. Verma R. Anti-Cancer Activities of 1,4-Naphthoquinones: A QSAR Study. *Anticancer Agents Med Chem*. 2008;6(5):489-99.
  23. Sreelatha T, Kandhasamy S, Dinesh R, Shruthy S, Shweta S, Mukesh D, et al. Synthesis and SAR study of novel anticancer and antimicrobial naphthoquinone amide derivatives. *Bioorganic Med Chem Lett [Internet]*. 2014;24(15):3647-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.080>
  24. Leyva E, López LI, de la Cruz RFG, Espinosa-González CG. Synthesis and studies of the antifungal activity of 2-anilino-/2,3-dianilino-/2-phenoxy- and 2,3-diphenoxy-1,4-naphthoquinones. *Res Chem Intermed*. 2017;43(3):1813-27.
  25. Leyva E, López LI, de la Cruz RFG, Espinosa-González CG. Synthesis and studies of the antifungal activity of 2-anilino-/2,3-dianilino-/2-phenoxy- and 2,3-diphenoxy-1,4-naphthoquinones. *Res Chem Intermed*. 2017;43(3):1813-27.
  26. Tuyun AF, Bayrak N, Yldrm H, Onul N, Mataraci Kara E, Ozbek Celik B. Synthesis and in Vitro Biological Evaluation of Aminonaphthoquinones and Benzo[ b ]phenazine-6,11-dione Derivatives as Potential Antibacterial and Antifungal Compounds. *J Chem*. 2015;2015.
  27. Kulkarni S, Patil P, Virupaksha B, Alpana B, Baikerikar S. Molecular dynamics, docking and QSAR analysis of naphthoquinone derivatives as topoisomerase 1 inhibitors. *Res Rev J Comput Biol [Internet]*. 2013;2(2):14-27, 14 pp.

Available from:  
<http://www.stmjournals.com/med/index.php?journal=RRJoCB&page=article&op=download&path%5B%5D=241&path%5B%5D=pdf>

28. Vaverkova V, Vrana O, Adam V, Pekarek T, Jampilek J, Babula P. The study of naphthoquinones and their complexes with DNA by using Raman spectroscopy and surface enhanced Raman spectroscopy: New insight into interactions of DNA with plant secondary metabolites. *Biomed Res Int.* 2014;2014(1).
29. O. Salas C, Faundez M, Morello A, Diego Maya J, A. Tapia R. Natural and Synthetic Naphthoquinones Active Against *Trypanosoma Cruzi*: An Initial Step Towards New Drugs for Chagas Disease. *Curr Med Chem.* 2010;18(1):144-61.
30. Lored Carrillo SE. Síntesis de derivado de 1,4-naftoquinona con diferentes catalizadores utilizando microondas, termólisis y fotoquímica y estudios espectroscópicos de las propiedades fotofísicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2012.
31. Leyva E, Baines KM, Espinosa-González CG, López LI, Magaldi-Lara DA, Leyva S. Synthesis of novel 2-(fluoroanilino)-3-(2,4-dinitroanilino) derivatives of 1,4-naphthoquinone. *Tetrahedron Lett [Internet].* 2015;56(37):5248-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.07.046>
32. Agobardo CC. Síntesis, caracterización y reacciones de diferentes derivados de naftoquinona, azidas aromáticas y benzofuroxanos. Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2018.
33. Bergeron F, Klarskov K, Hunting DJ, Wagner JR. Near-UV photolysis of 2-methyl-1,4-naphthoquinone-DNA duplexes: Characterization of reversible and stable interstrand cross-links between quinone and adenine moieties. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(5):745-56.
34. Rosales M del CR. Estudio Químico - Biológico de derivados de naftoquinonas con potencial actividad tripanocida. Universidad de Chile; 2015.

35. Cimmino A, Andolfi A, Evidente A. Phenazine as an Anticancer agent. *Agric Heal*. 2013;9783642405:1-248.
36. Kuklinski C. *Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural*. 1st ed. OMEGA; 2003. 987 p.
37. Ortiz Reyes JM, Vaquera García JJ, Martínez Luévanos A, Sáenz Galindo A, López López LI. Síntesis verde de derivados 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona como agentes complejantes de Cu<sup>2+</sup>. *Procesos Ind* [Internet]. 2008;78(168):21. Available from: <http://www.revistavirtualpro.com/revista/ingenieria-de-metodos/7>
38. Borrero N V., Bai F, Perez C, Duong BQ, Rocca JR, Jin S, et al. Phenazine antibiotic inspired discovery of potent bromophenazine antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Org Biomol Chem*. 2014;12(6):881-6.
39. Evidente A, Mathieu V, Andolfi A, Lefranc F, Kornienko A, Kiss R. Phenazines and cancer. *Nat Prod Rep*. 2012;29(4):487-501.
40. Laursen JB, Nielsen J. Phenazine natural products: Biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity. *Chem Rev*. 2004;104(3):1663-85.
41. Yao BL, Mai YW, Chen S Bin, Xie HT, Yao PF, Ou TM, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 7-alkylamino substituted benzo[ a]phenazin derivatives as dual topoisomerase I/II inhibitors. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015;92:540-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.024>
42. Berchesi A. *Desarrollo de profármacos selectivos en hipoxia para el tratamiento de tumores sólidos derivados de N , N - dióxido de fenazinas*. Universidad de la Republica Montevideo; 2013.
43. Spicer JA, Gamage SA, Rewcastle GW, Finlay GJ, Bridewell DJA, Baguley BC, et al. Bis(phenazine-1-carboxamides): Structure-activity relationships for a new class of dual topoisomerase I/II directed anticancer drugs. *J Med Chem*.

2000;43(7):1350-8.

44. Yang H, Abouelhassan Y, Burch GM, Kallifidas D, Huang G, Yousaf H, et al. Theophylline as a new and green catalyst for the one-pot synthesis of spiro[benzo[a]pyrano[2,3-c]phenazine] and benzo[a]pyrano[2,3-c]phenazine derivatives under solvent-free conditions. *J Med Chem* [Internet]. 2013;12(4):1-248. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccllet.2016.09.016>
45. Díaz R, Reyes O, Francois A, Leiva AM, Loeb B. Synthesis of a new polypyridinic highly conjugated ligand with electron-acceptor properties. *Tetrahedron Lett.* 2001;42(37):6463-7.
46. Wang SL, Wu FY, Cheng C, Zhang G, Liu YP, Jiang B, et al. Multicomponent synthesis of poly-substituted benzo[a]pyrano-[2, 3-c]phenazine derivatives under microwave heating. *ACS Comb Sci.* 2011;13(2):135-9.
47. Paciaroni NG, Borrero N V, Rocca JR, Huigens III RW. Rapid Synthesis of Phenazine-1-Carboxylic Acid Derived SmallMolecules from Diverse Anilines: Privileged Structures for Discovery. *Res Rev J Med Org Chem.* 2015;2(1):67-76.
48. Wang S, Miller W, Milton J, Vicker N, Stewart A, Charlton P, et al. Structure-activity relationships for analogues of the phenazine-based dual topoisomerase I/II inhibitor XR11576. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2002;12(3):415-8.
49. Singh P, Baheti A, Thomas KRJ. Synthesis and optical properties of acidochromic amine-substituted benzo[a]phenazines. *J Org Chem.* 2011;76(15):6134-45.
50. Thasni KA, Ratheeshkumar T, Rojini G, Sivakumar KC, Nair RS, Srinivas G, et al. Structure activity relationship of plumbagin in BRCA1 related cancer cells. *Mol Carcinog.* 2013;52(5):392-403.
51. Bittner S, Gorohovsky S, Paz-Tal Levi O, Becker JY. Synthesis,

- electrochemical and spectral properties of some  $\omega$ -N-quinonyl amino acids. *Amino Acids*. 2002;22(1):71-93.
52. Ravichandran S, Karthikeyan E. Microwave synthesis - A potential tool for green chemistry. *Int J ChemTech Res*. 2011;3(1):466-70.
  53. Kuhnert N. Microwave-assisted reactions in organic synthesis - Are there any nonthermal microwave effects? *Angew Chemie - Int Ed*. 2002;41(11):1863-6.
  54. de la Hoz A, Díaz-Ortiz À, Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chem Soc Rev*. 2005;34(2):164-78.
  55. Hoz A, Diaz-Ortiz A, Moreno A. Selectivity in Organic Synthesis Under Microwave Irradiation. *Curr Org Chem*. 2005;8(10):903-18.
  56. de la Hoz A, Díaz-Ortiz A, Moreno A. Review on non-thermal effects of microwave irradiation in organic synthesis. *J Microw Power Electromagn Energy*. 2007;41(1):44-64.
  57. Wade LG. *Química Orgánica V1*. 7th ed. Vol. 1, *Journal of Chemical Information and Modeling*. México; 2011. 744 p.
  58. Jork H, Funk W, Fischer W, Wimmer H, Burns DT. Thin-layer chromatography. Reagents and detection methods. Vol. 1a, *Analytica Chimica Acta*. 1990. 496 p.
  59. Soczewinski E. Solvent Composition Effects in Thin-Layer Chromatography Systems of the Type Silica Gel-Electron Donor Solvent. *Anal Chem*. 1969;41(1):179-82.
  60. Snyder LR. Column efficiencies in liquid adsorption chromatography: past, present and future. *J Chromatogr Sci*. 1969;7(6):352-60.
  61. Areal R, Bessa J. La Cromatografía de capa fina y sus aplicaciones al campo textil [Internet]. *Colaboraciones*. 1990. Available from: <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099/5544/Article02.pdf>

62. Columna EN, Capa CCY, Tlc F. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ADSORCIÓN. (Cc):1-10.
63. Hage DS. David S. Hage\*. Principles and Applications of Clinical Mass Spectrometry. 2018. 1-31 p.
64. Moseley PB, Lerosen AL, Carlton JK. Study of Solvents Used in Adsorption Chromatography. Anal Chem. 1954;26(10):1563-6.
65. Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS. Introduction to spectroscopy. 3rd ed. 2001. 680 p.
66. Bristow AWT. Accurate mass measurement for the determination of elemental formula - A tutorial. Mass Spectrom Rev. 2006;25(1):99-111.
67. Rodrigues C, Alves C, Santos-neto AJ, Fernandes C, Lan FM. Analysis of tricyclic antidepressant drugs in plasma by means of solid-phase microextraction-liquid chromatography-mass spectrometry. J mass Spectrom. 2007;1342-7.
68. Kind T, Tsugawa H, Cajka T, Ma Y, Lai Z, Mehta SS, et al. Identification of small molecules using accurate mass MS/MS search. Mass Spectrom Rev. 2018;37(4):513-32.
69. Gottlieb HE, Kotlyar V, Nudelman A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. J Org Chem. 1997;62:7512-5.
70. Nathan PJ, Díaz Torres E. Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno. 2nd ed. Grupo Editorial Iberoamérica; 325 p.
71. Pretsch E, Bühlmann P, Affolter C. Structure Determination of Organic Compounds. Structure Determination of Organic Compounds. 2000.
72. Macomber RS, Harbison GS. A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy. Vol. 52, Physics Today. 1999. p. 68-68.
73. Lee HJ, Kim JS, Park SY, Suh ME, Kim HJ, Seo EK, et al. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 6,11-dihydro-pyridazo- and 6,11-dihydro-pyrido[2,3-

- b]phenazine-6,11-diones. *Bioorganic Med Chem.* 2004;12(7):1623-8.
74. Kim YS, Park SY, Lee HJ, Suh ME, Schollmeyer D, Lee CO. Synthesis and cytotoxicity of 6,11-Dihydro-pyrido- and 6,11-Dihydro-benzo[2,3-b]phenazine-6,11-dione derivatives. *Bioorganic Med Chem.* 2003;11(8):1709-14.
75. Da Silva MJ, Pinto MDCFR, De Simone CA, Soares JG, Reys JRMH, De Souza Filho JD, et al. Synthesis and characterisation of a new polycyclic phenazine from 1,4-naphthoquinone. *Tetrahedron Lett.* 2011;52(18):2415-8.
76. Agarwal R. Electron Donor-Acceptor Complexes of Anilines with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone. 1984;23(May):366-8.

## 9. ANEXO 1. ESPECTROS UV-Vis

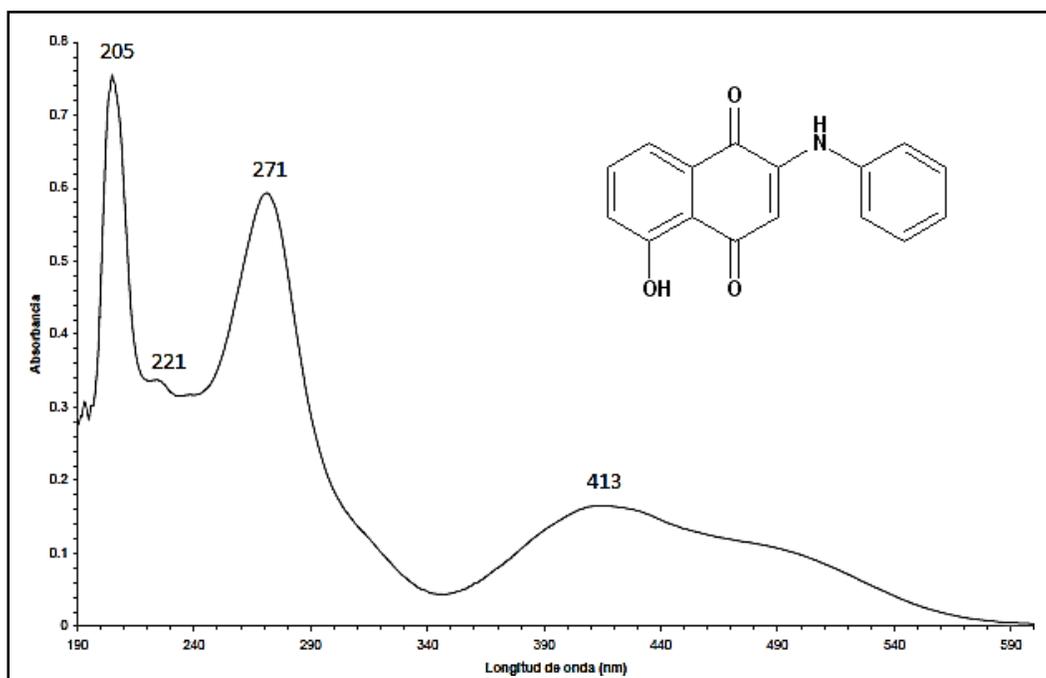


Figura 41. Espectro UV-Vis 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1a**

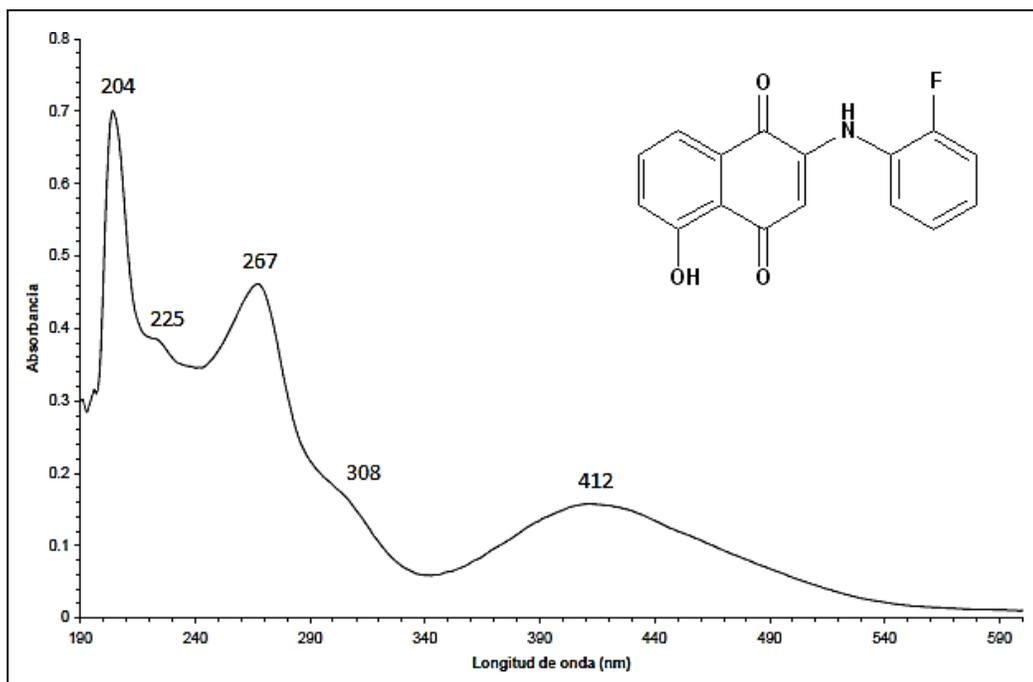


Figura 42. Espectro UV-Vis 2-(2-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1b**

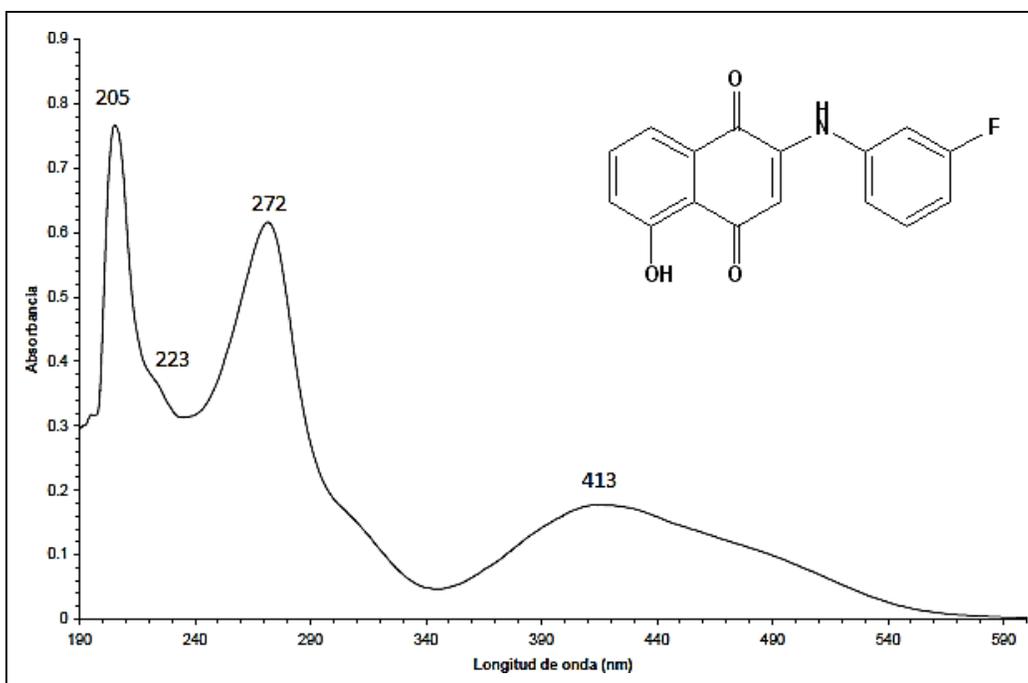


Figura 43. Espectro UV-Vis 2-(3-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1c**

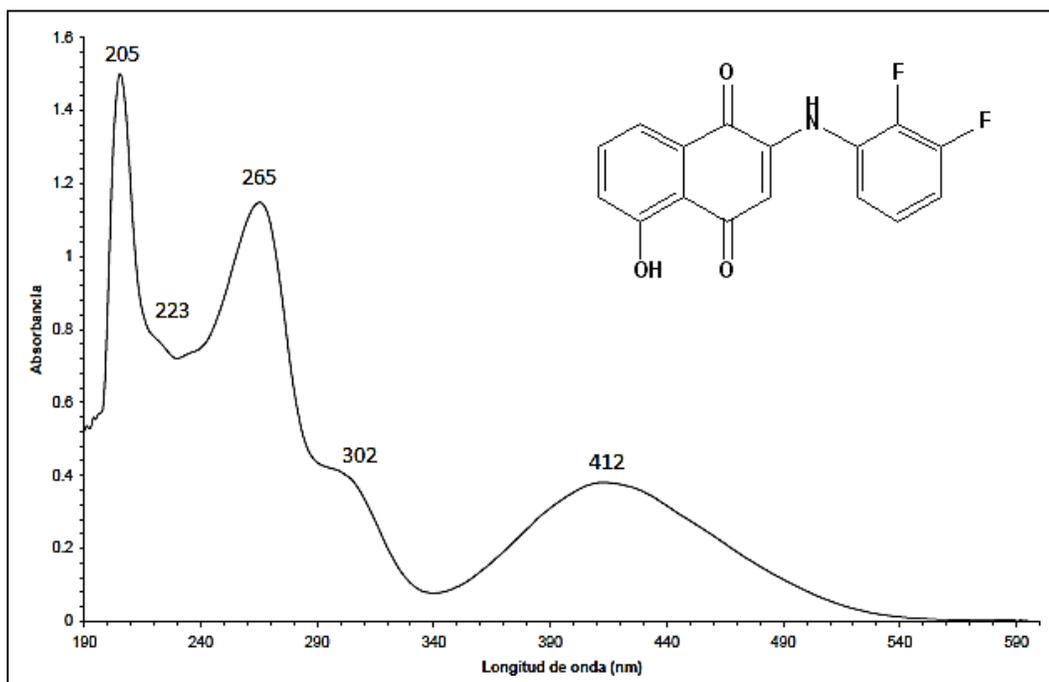


Figura 44. Espectro UV-Vis 2-(2,3-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1e**

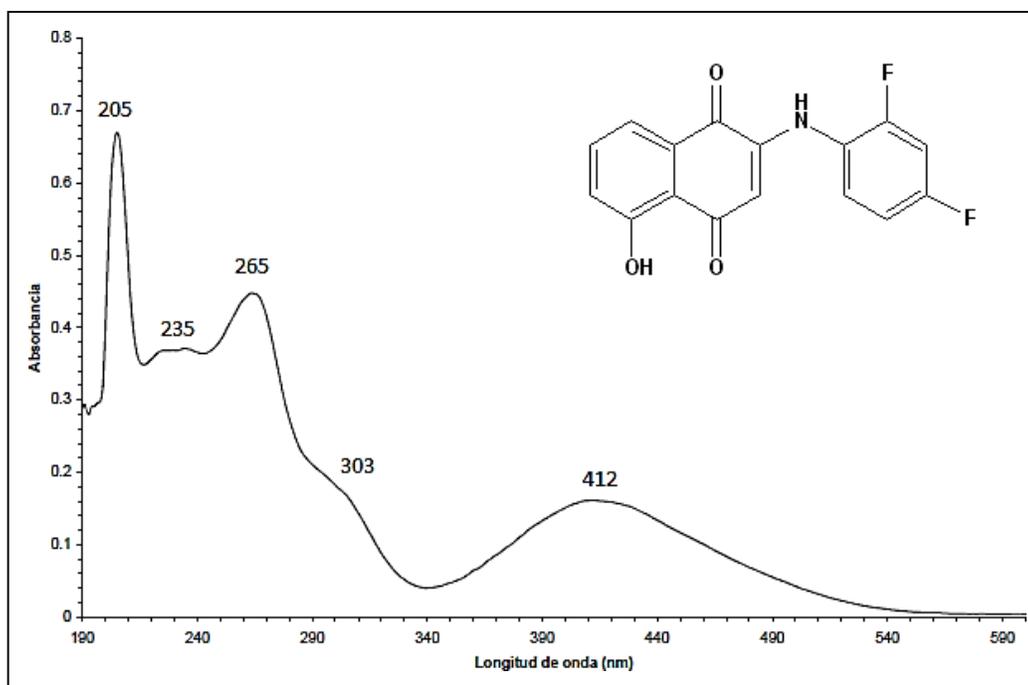


Figura 45. Espectro UV-Vis 2-(2,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1f**

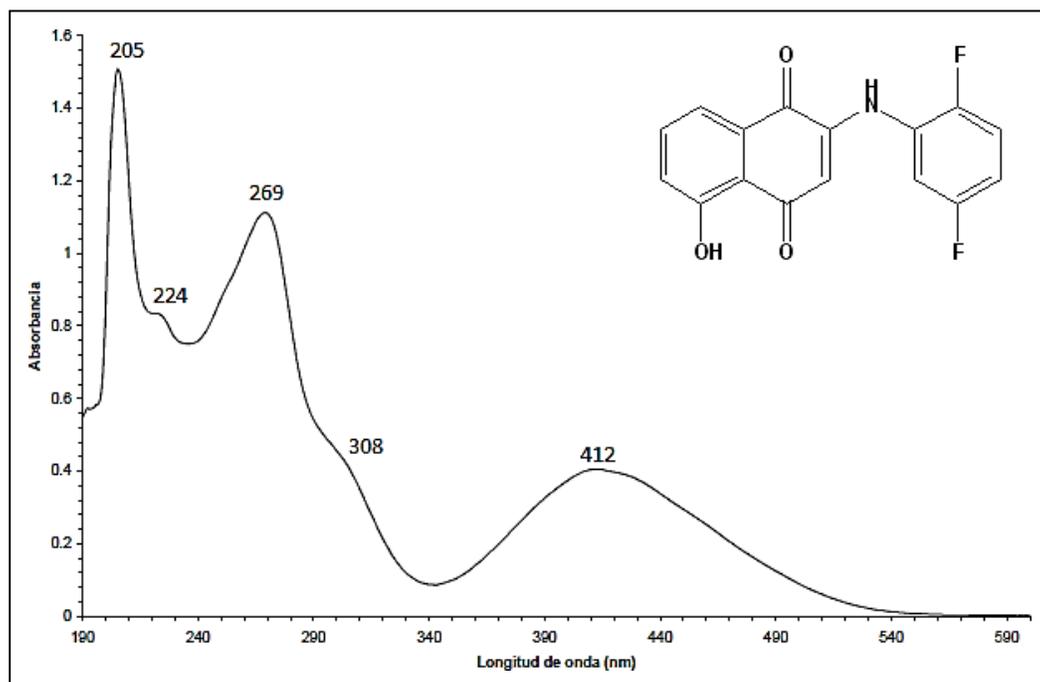


Figura 46. Espectro UV-Vis 2-(2,5-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1g**

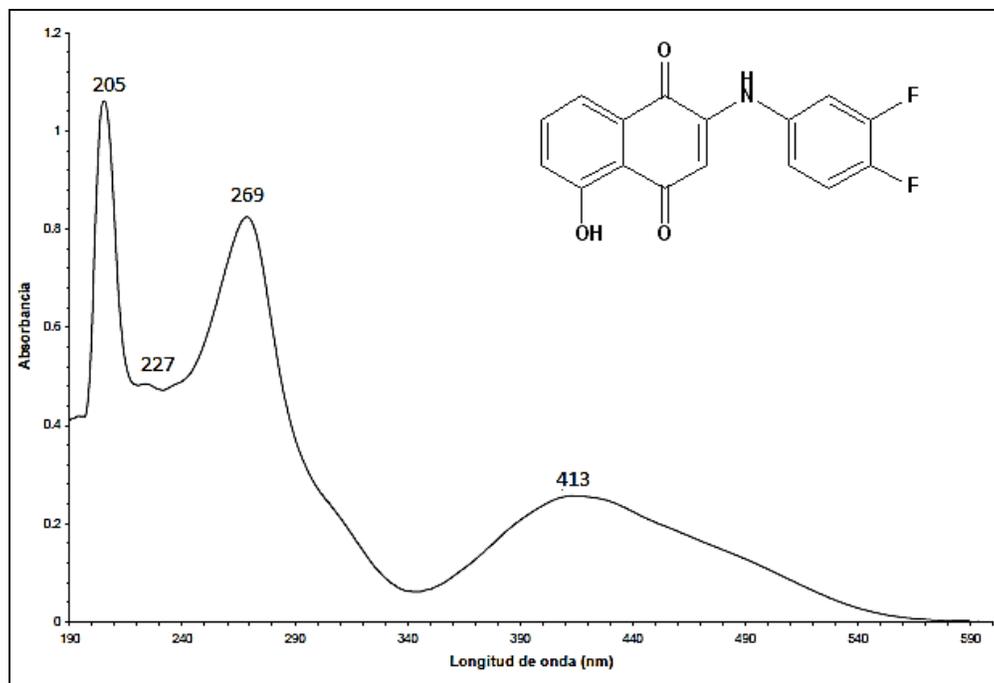


Figura 47. Espectro UV- Vis 2-(3,4-difluorfenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1h**

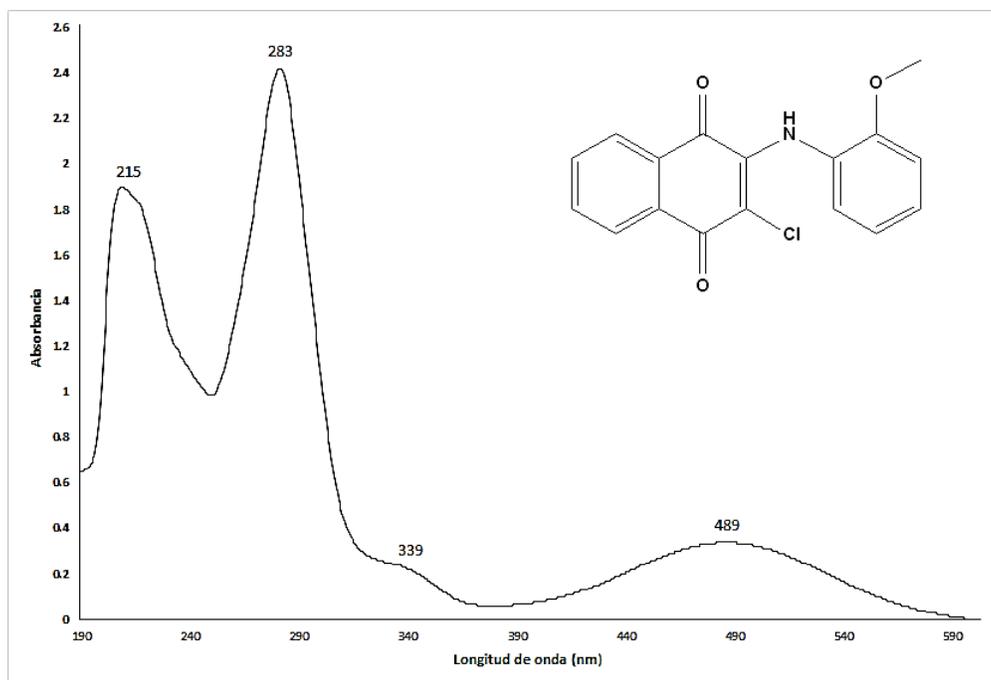


Figura 48. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2a**

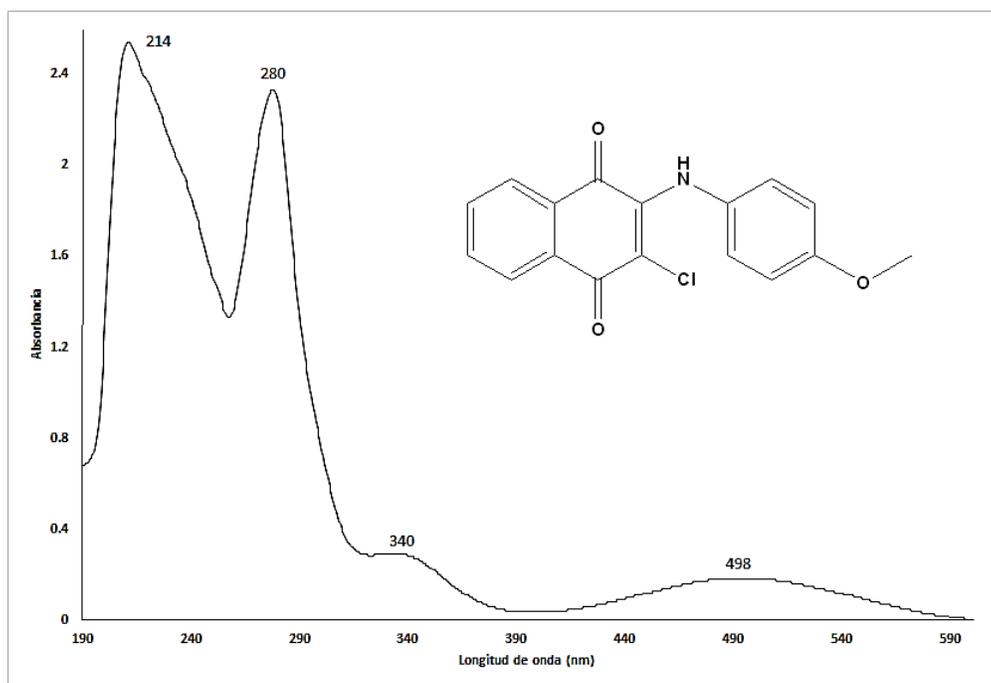


Figura 49. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2b**

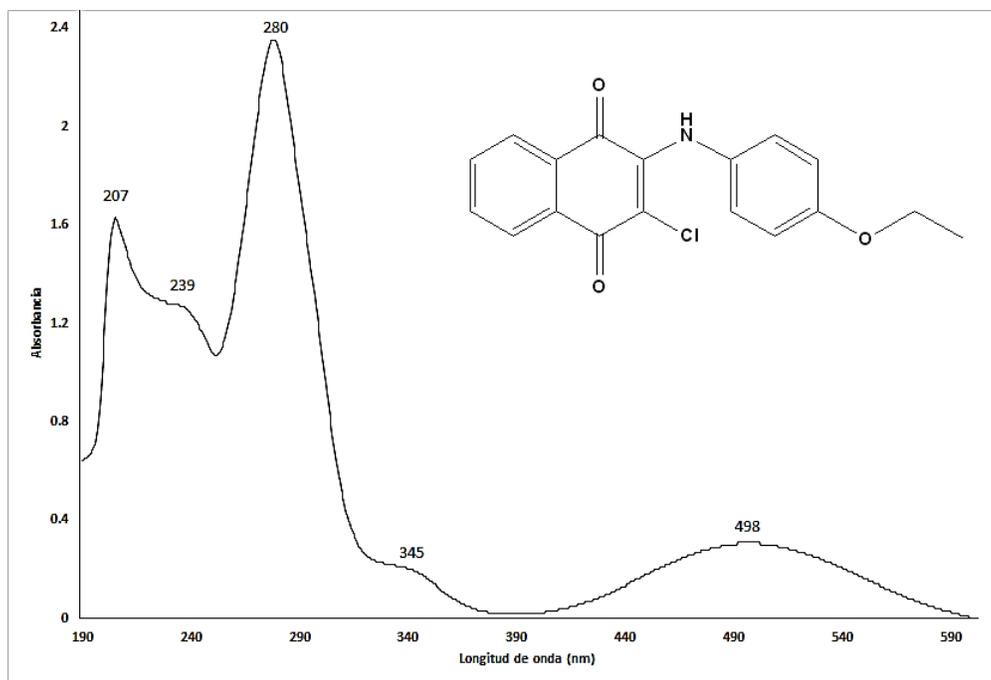


Figura 50. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2c**

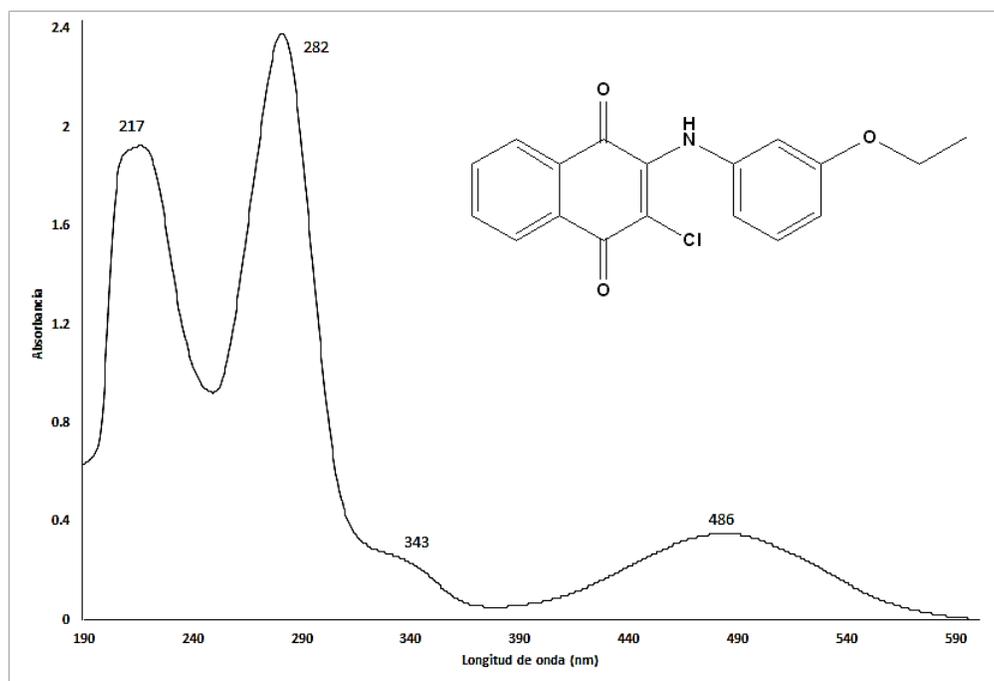


Figura 51. Espectro UV-Vis 2-Cl-3-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2d**

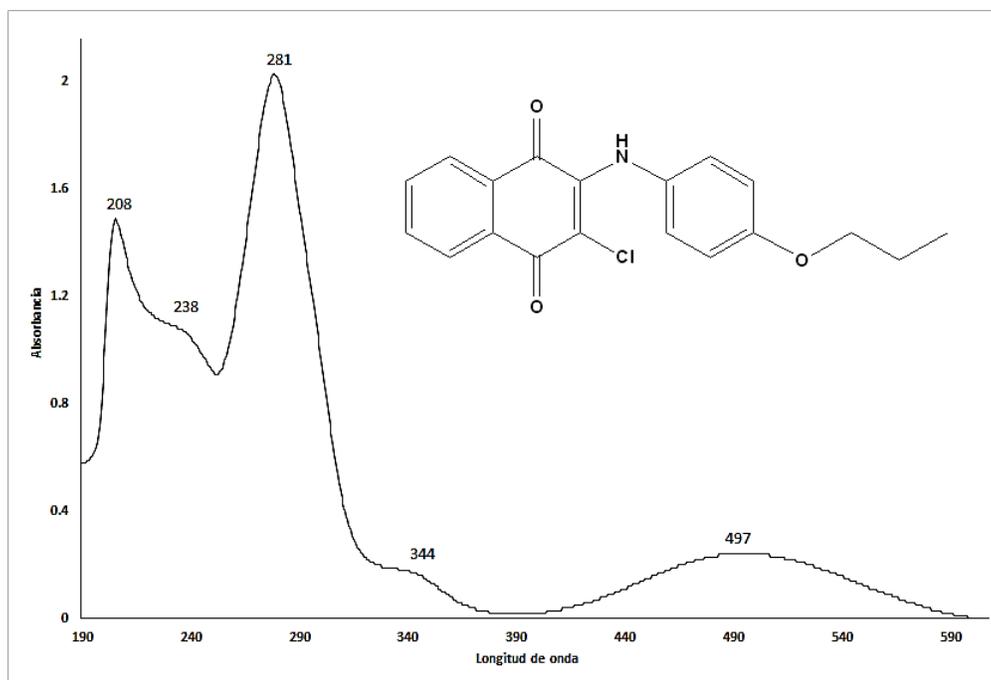


Figura 52. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2e**

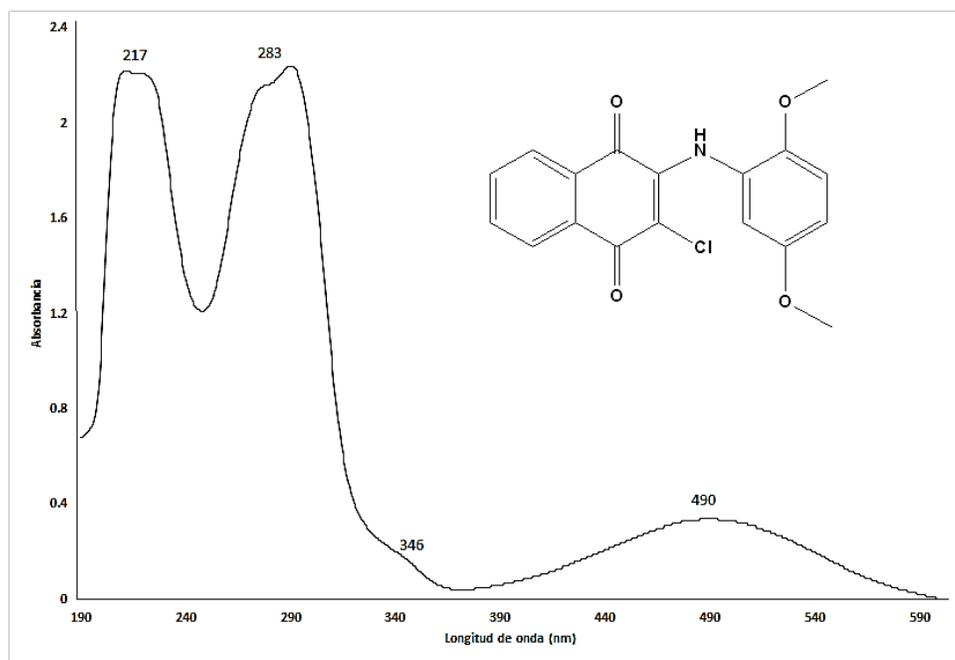


Figura 53. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2f**

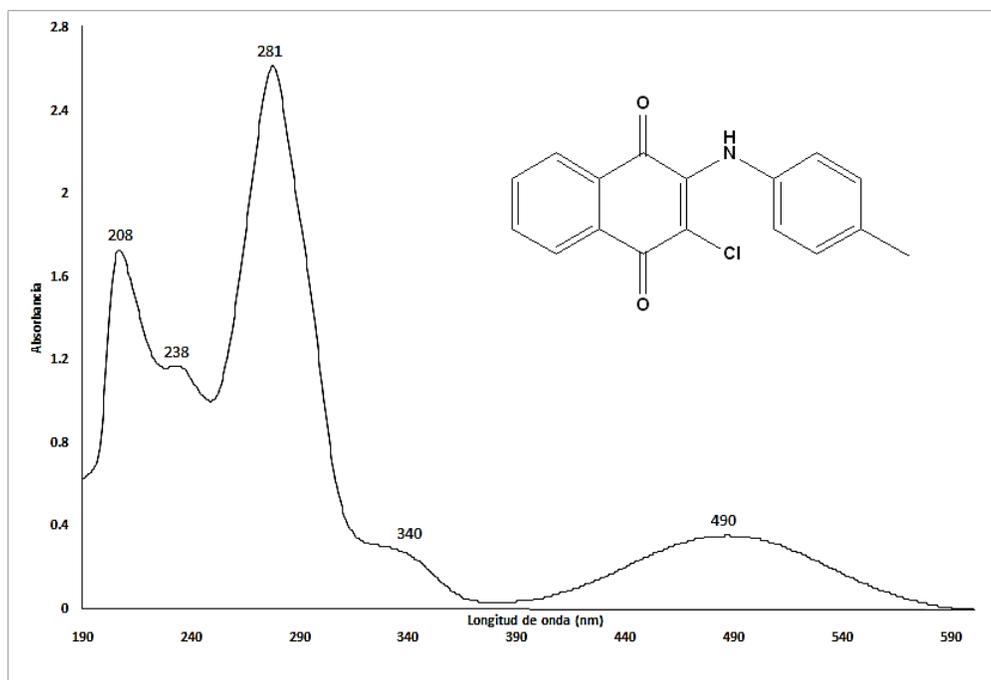


Figura 54. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **2g**

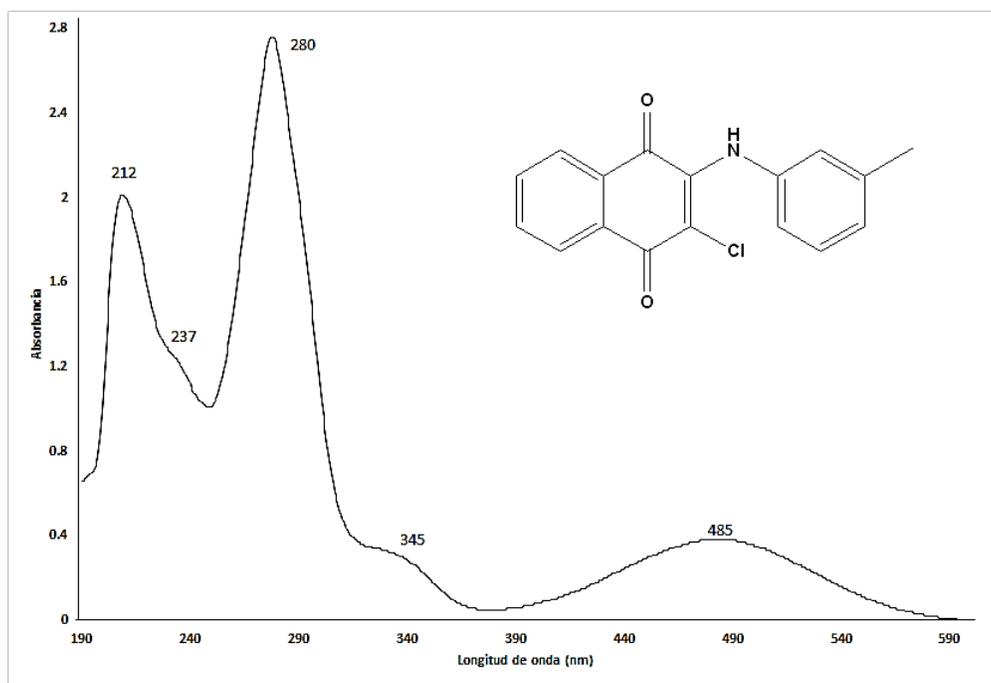


Figura 55. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **2h**

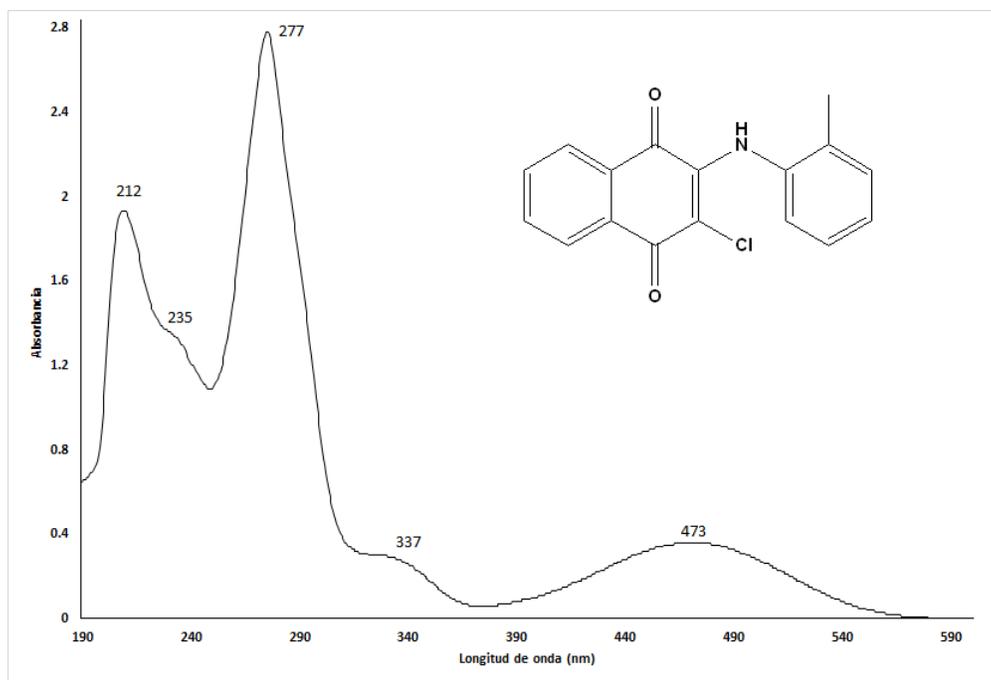


Figura 56. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **2i**

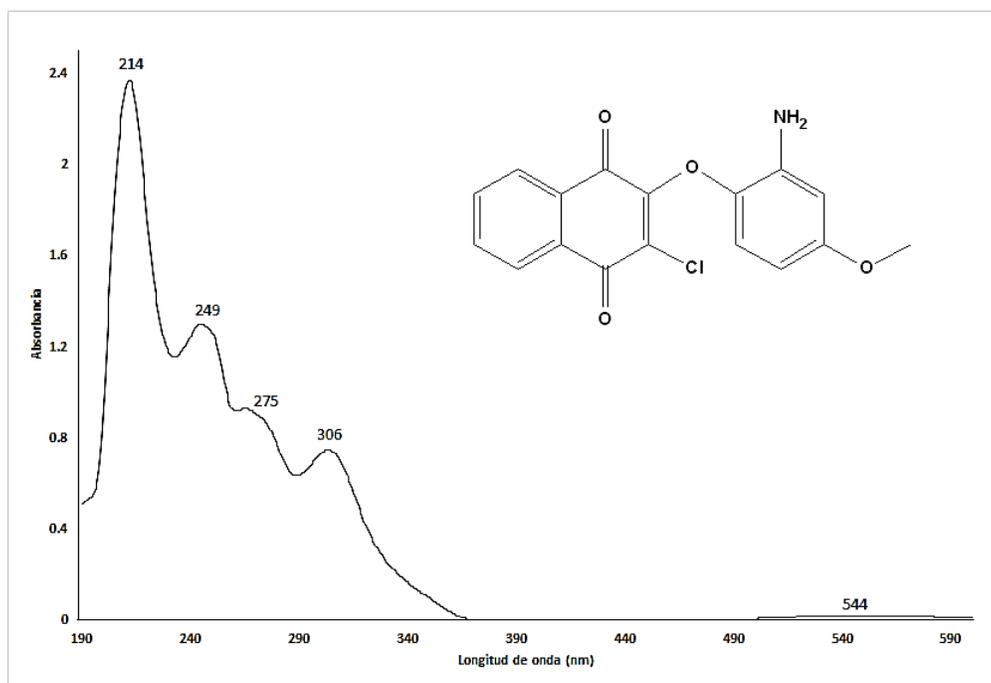


Figura 57. Espectro UV-Vis 3-Cl-2-(2-amino-4-metoxifenoxi)-1,4-naftoquinona  
(**subproducto 3**)

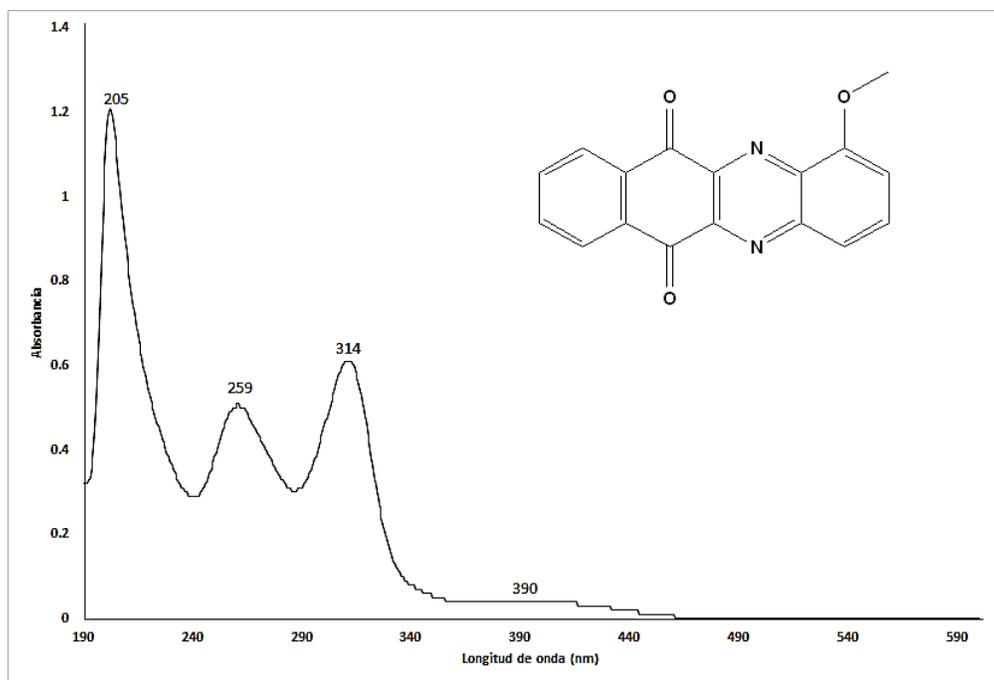


Figura 58. Espectro UV-Vis metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5a**

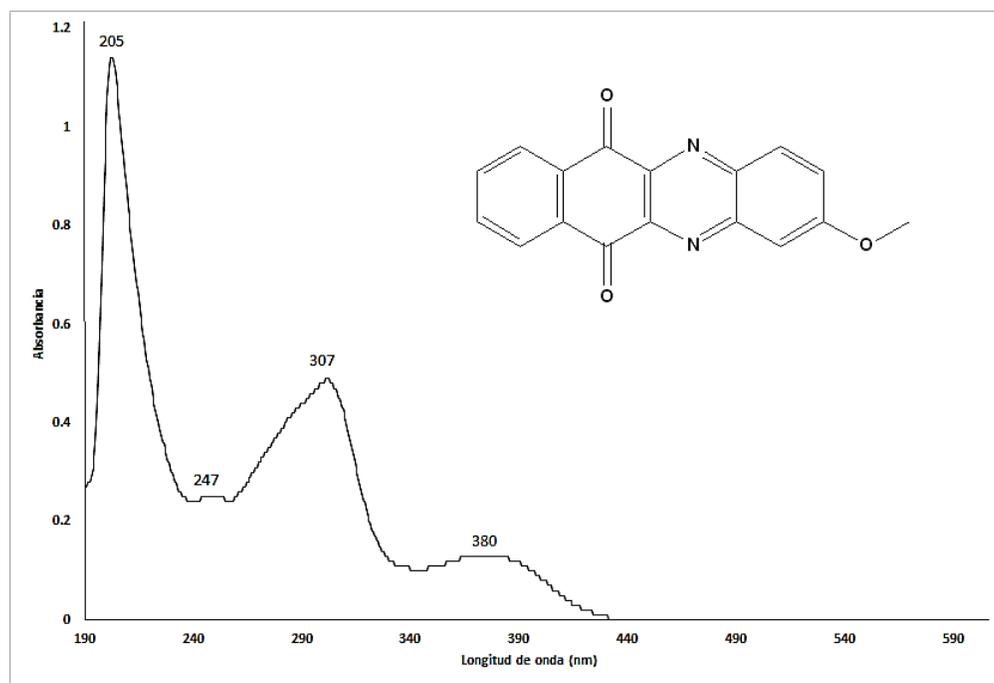


Figura 59. Espectro UV-Vis 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5b**

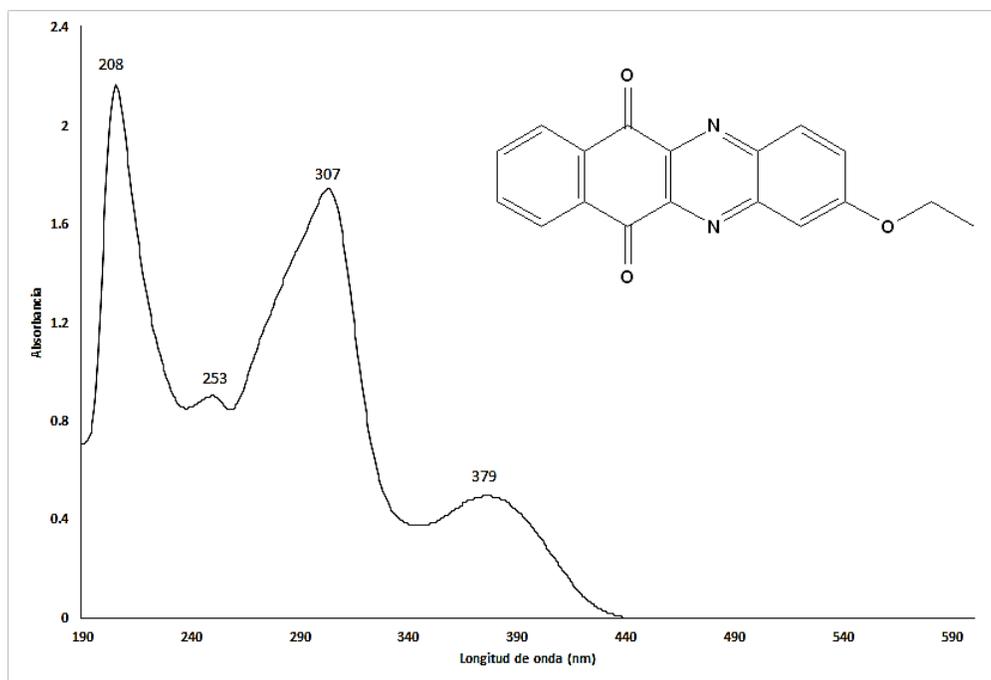


Figura 60. Espectro UV-Vis 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5c**

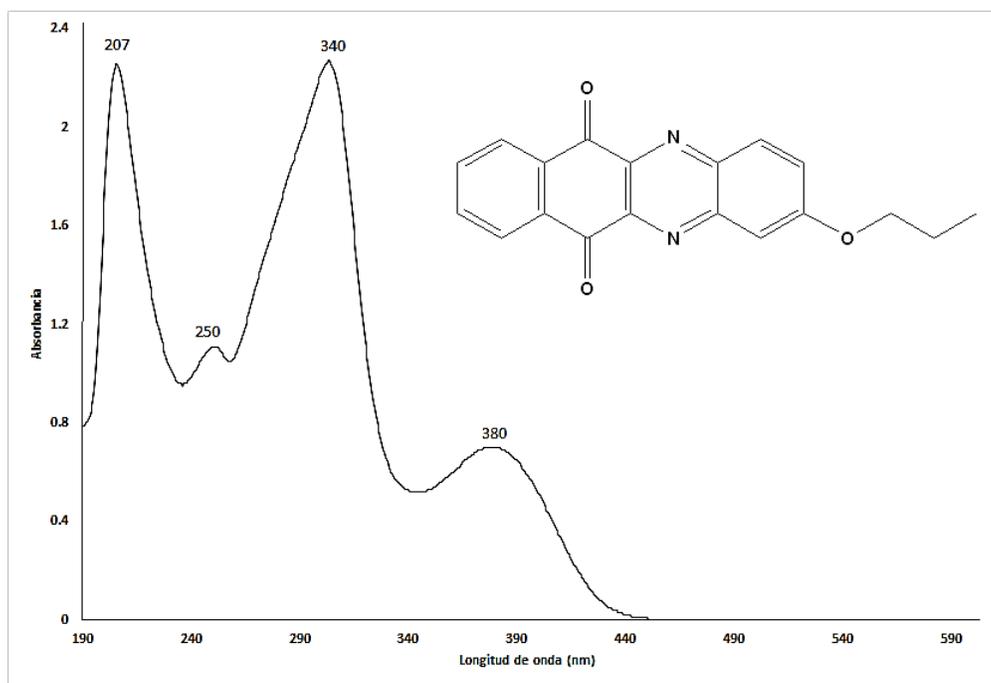


Figura 61. Espectro UV -Vis 2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5e**

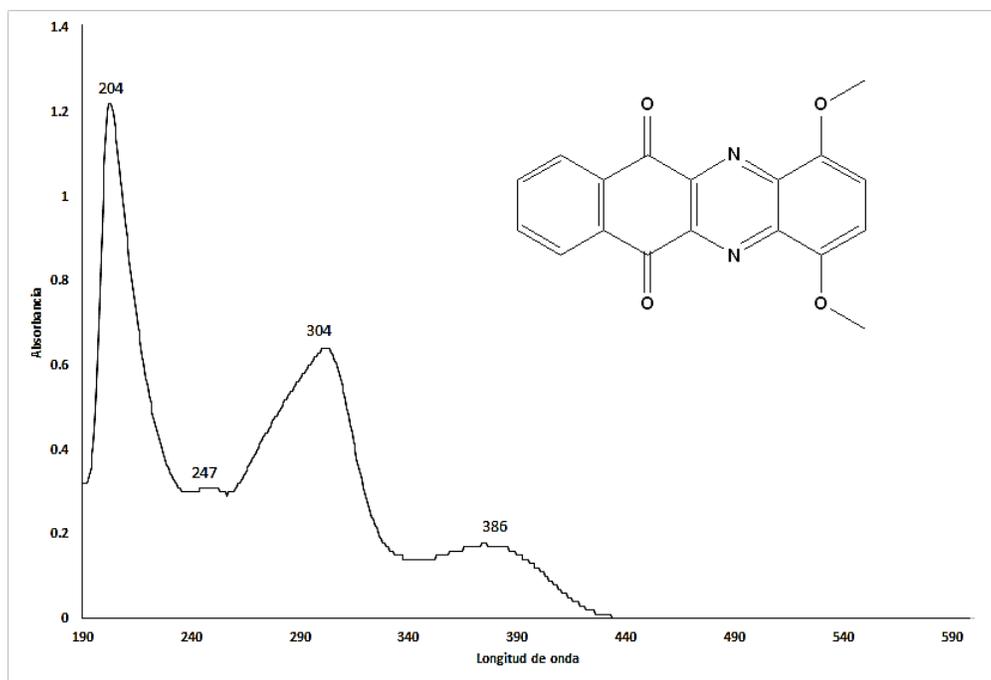


Figura 62. Espectro UV-Vis 1,4-dimetoxibenzo[b]fenazina-6,11-diona **5f**

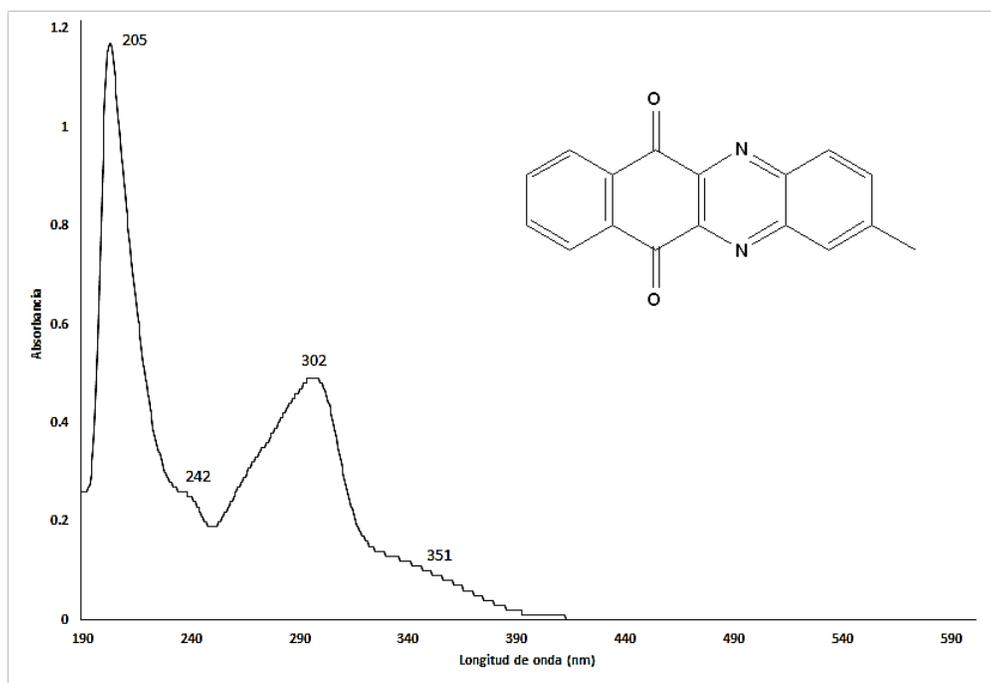


Figura 63. Espectro UV-Vis 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5g** (a partir de **2g**)

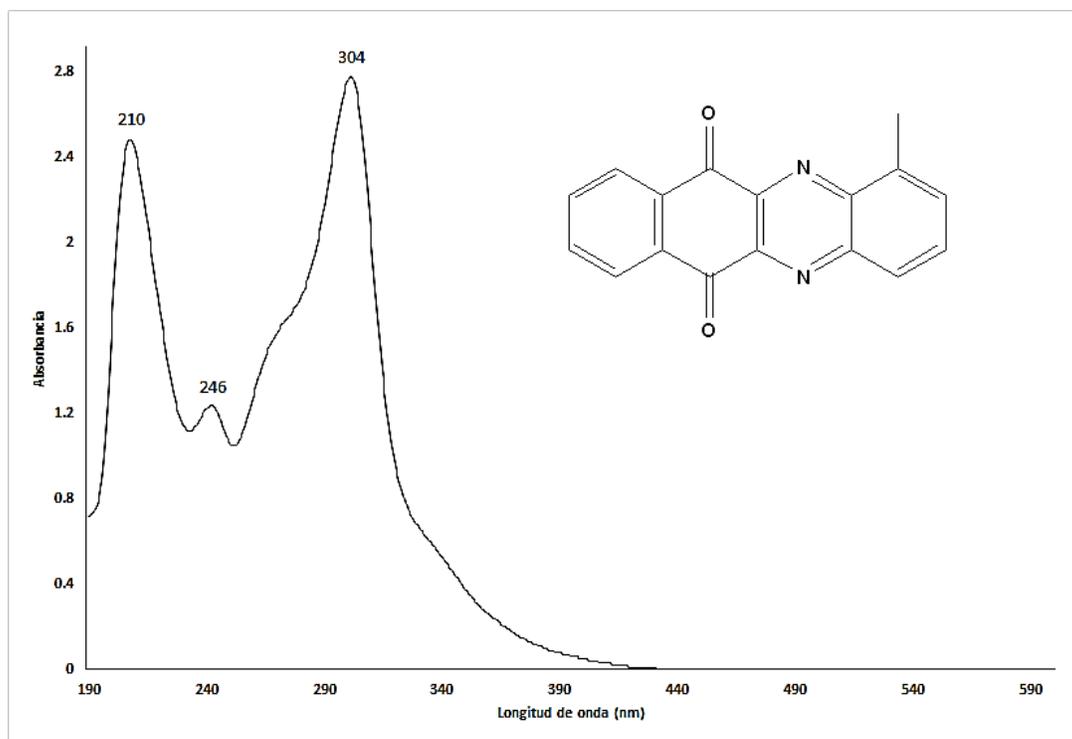


Figura 64. Espectro UV-Vis metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5i**

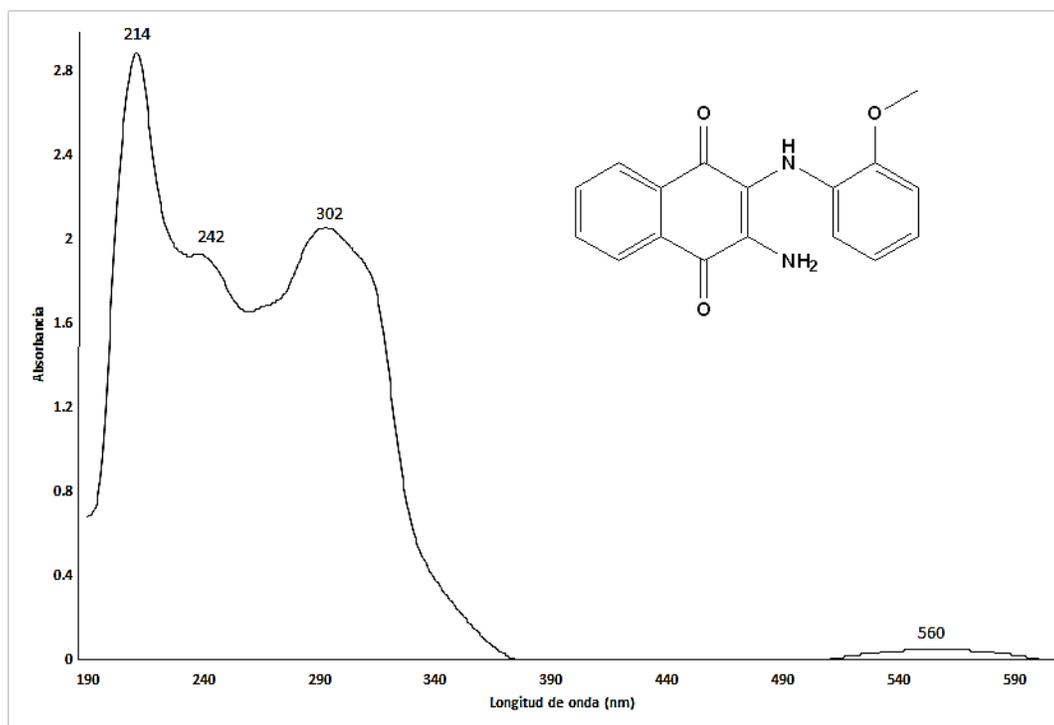


Figura 65. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6a**

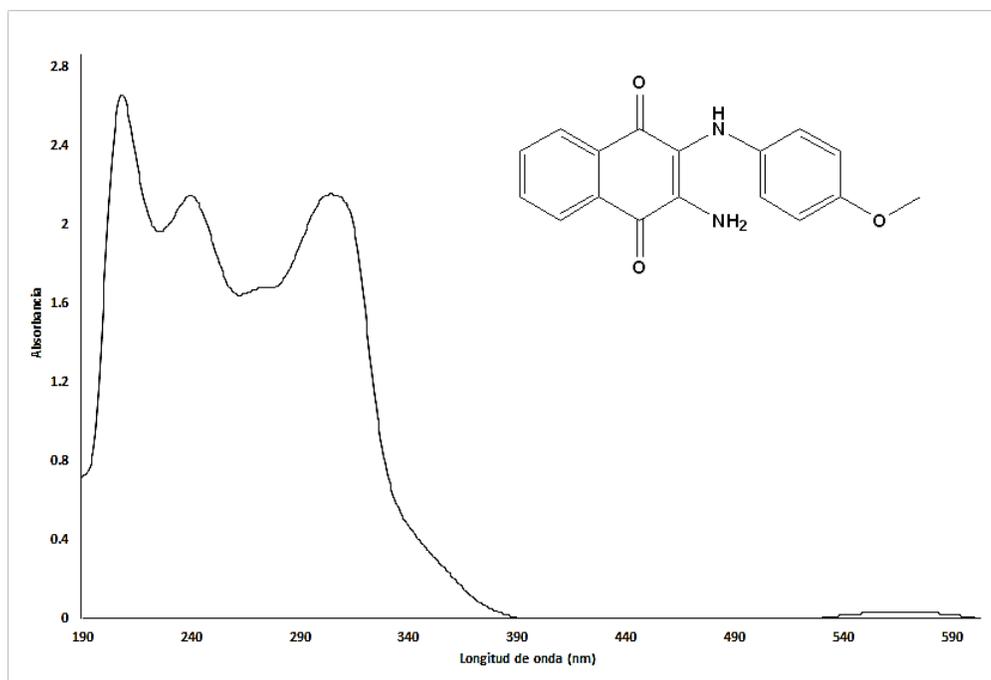


Figura 66. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6b**

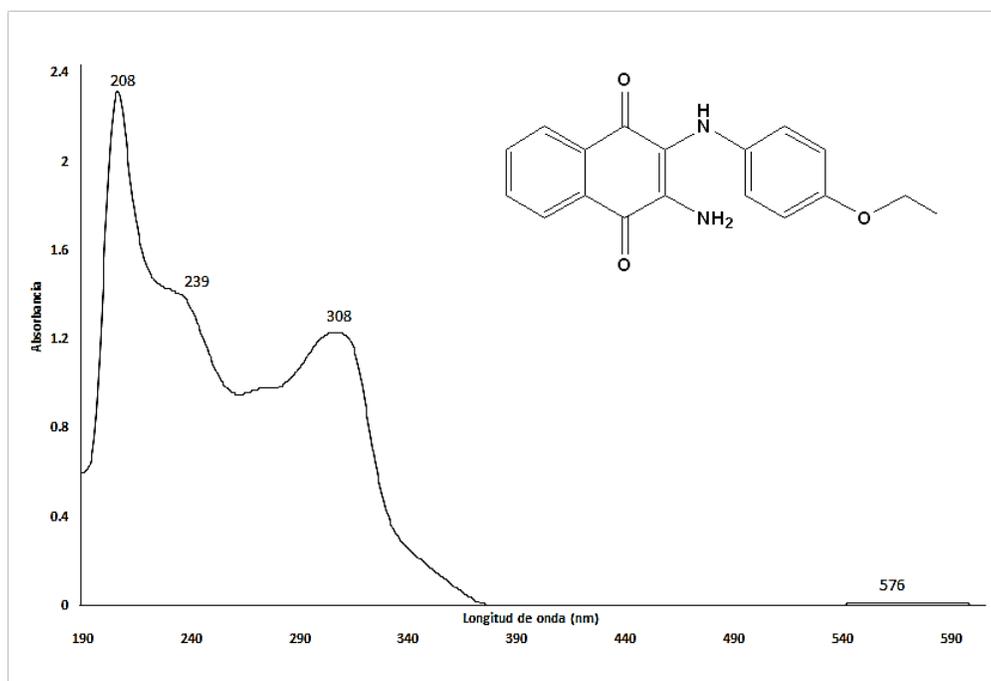


Figura 67. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6c**

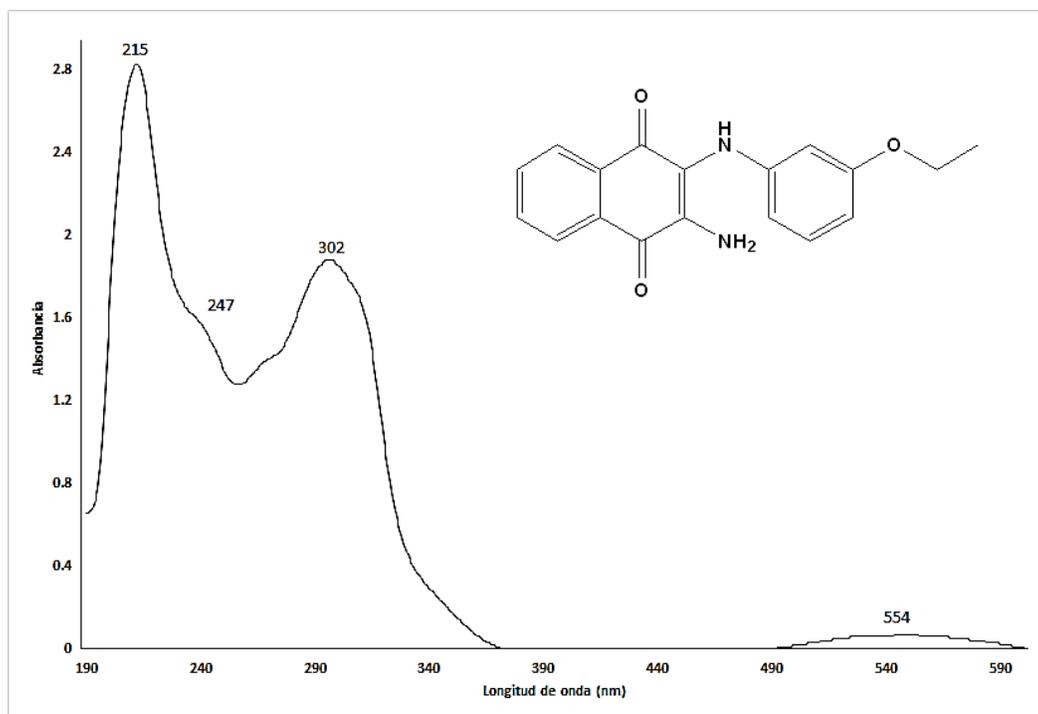


Figura 68. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6d**

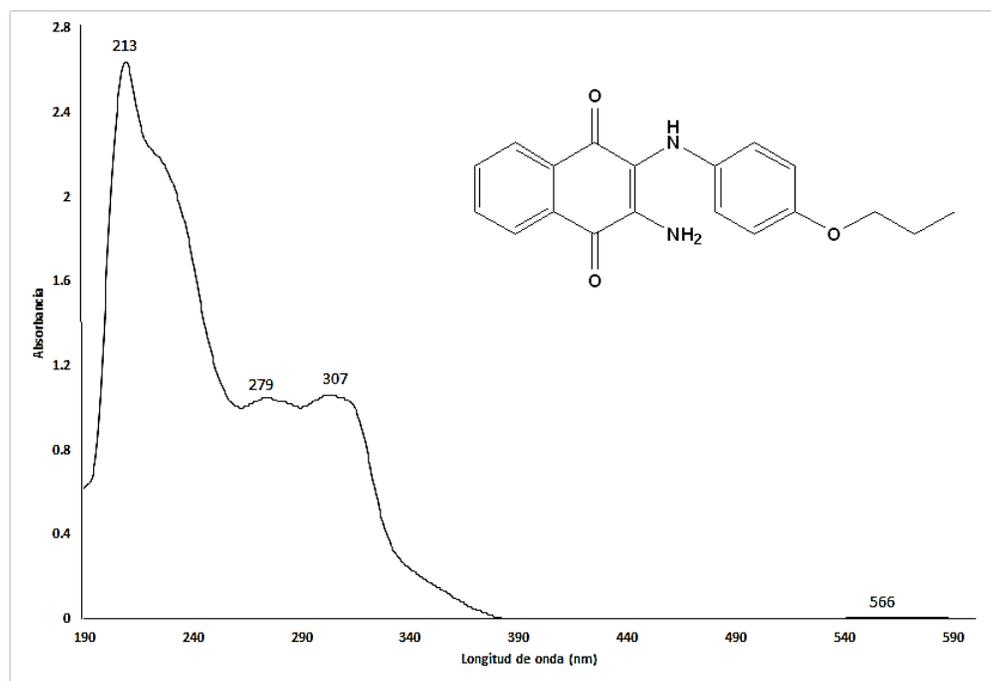


Figura 69. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6e**

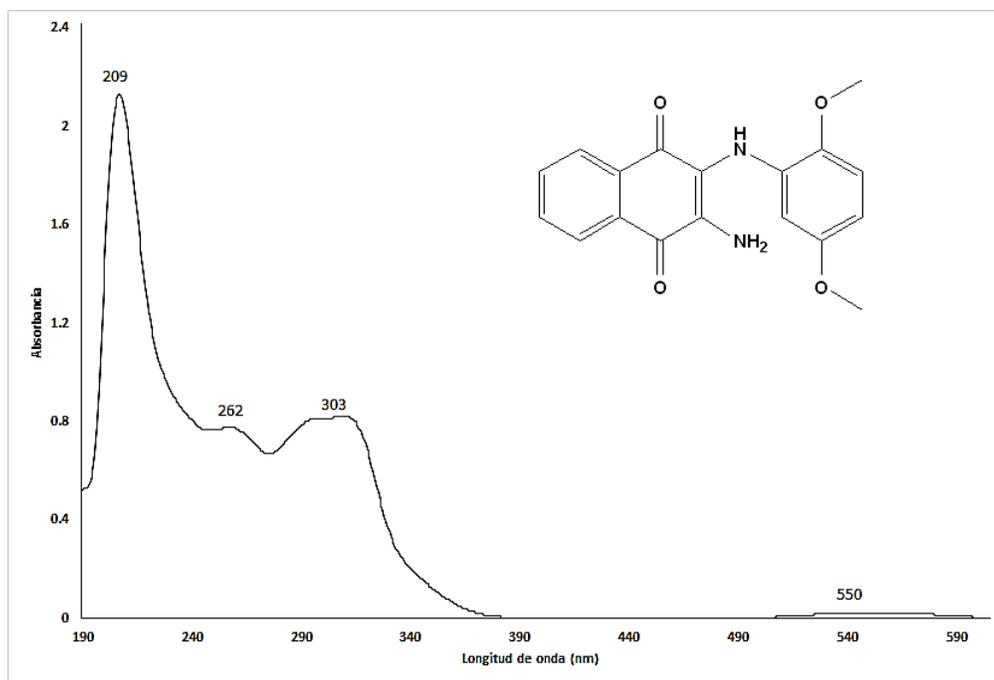


Figura 70. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6f**

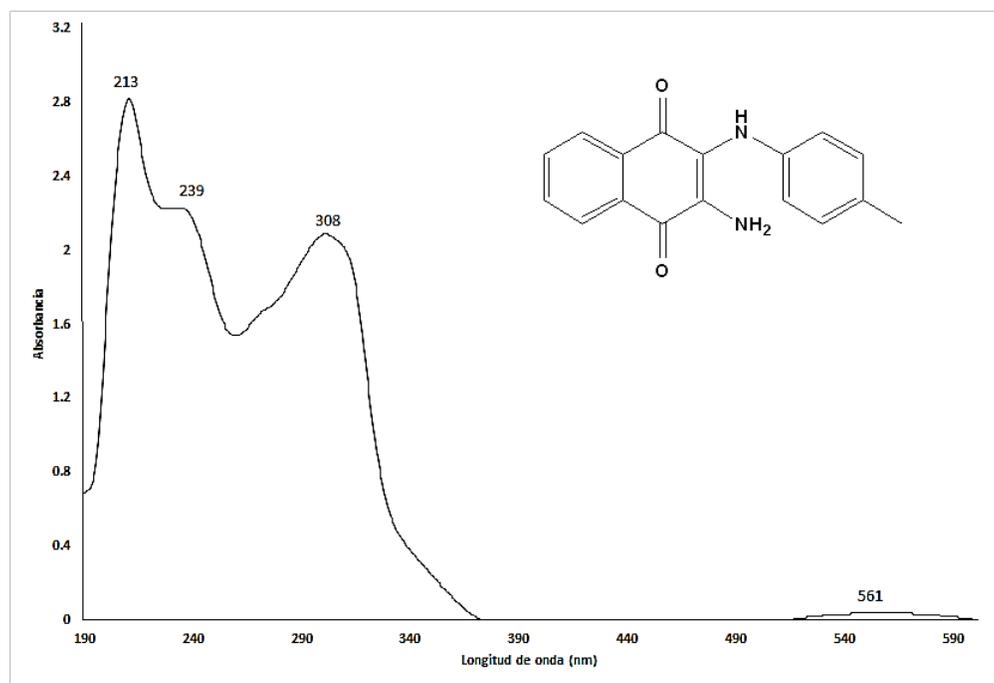


Figura 71. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6g**

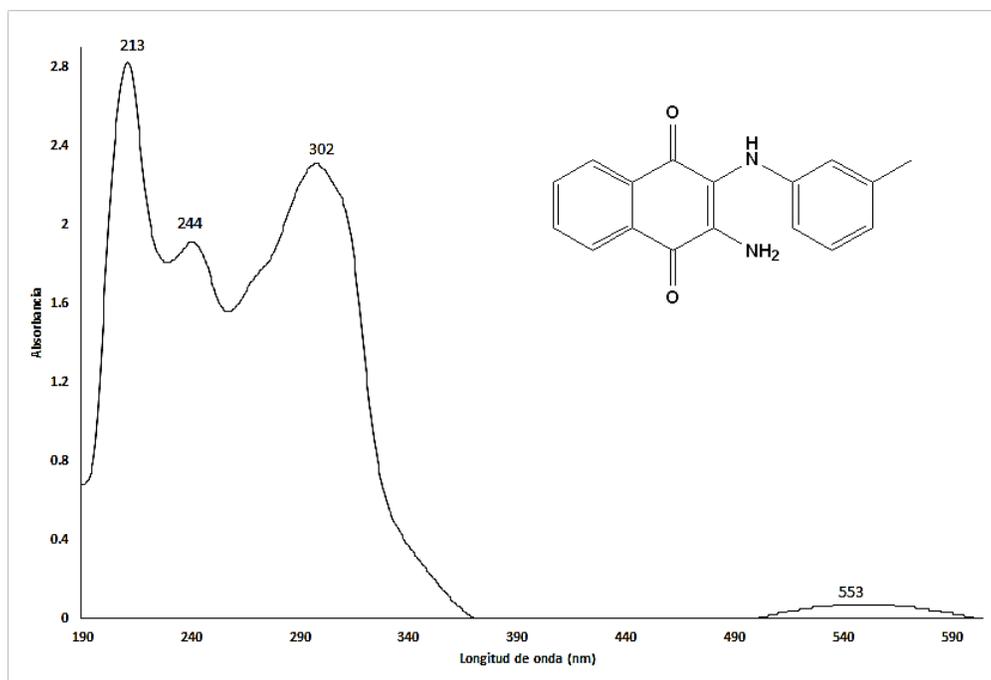


Figura 72. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6h**

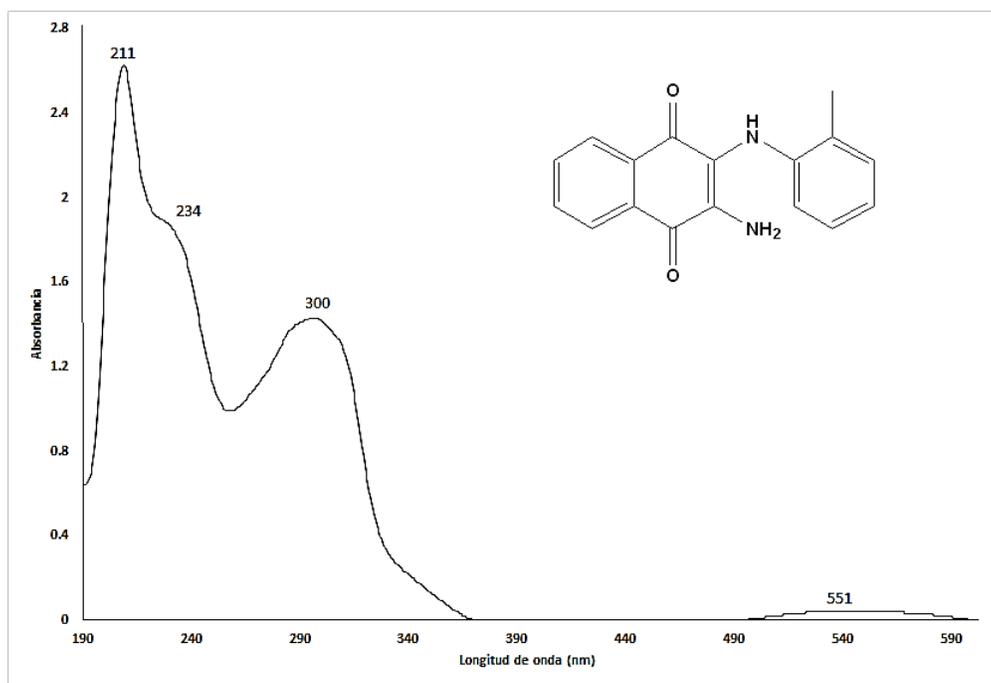


Figura 73. Espectro UV-Vis 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6i**

## 10. ANEXO 2. ESPECTROS IR

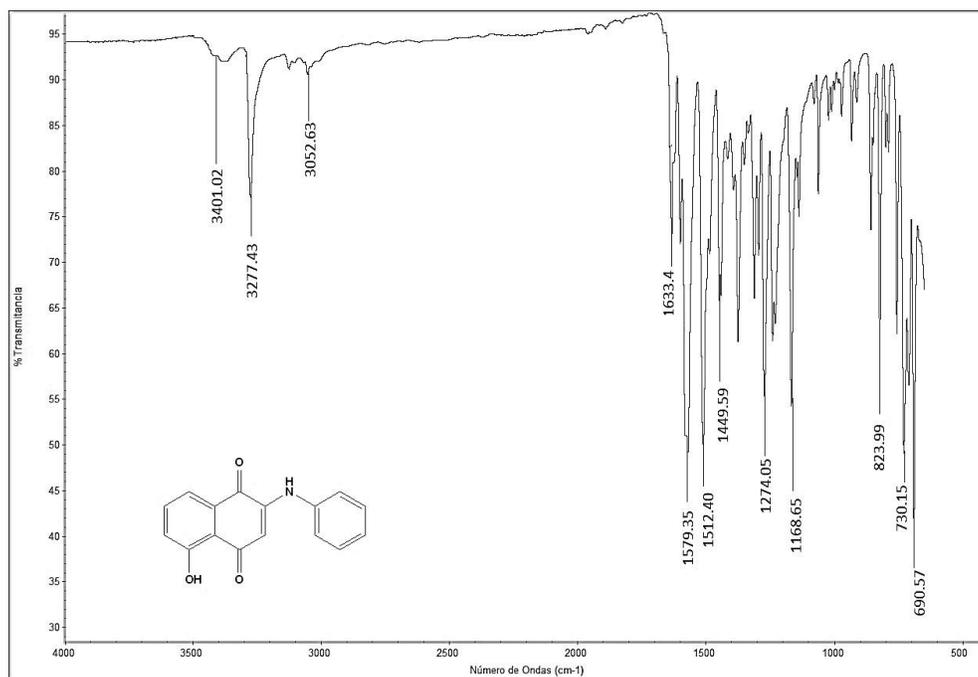


Figura 74. Espectro IR 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1a**

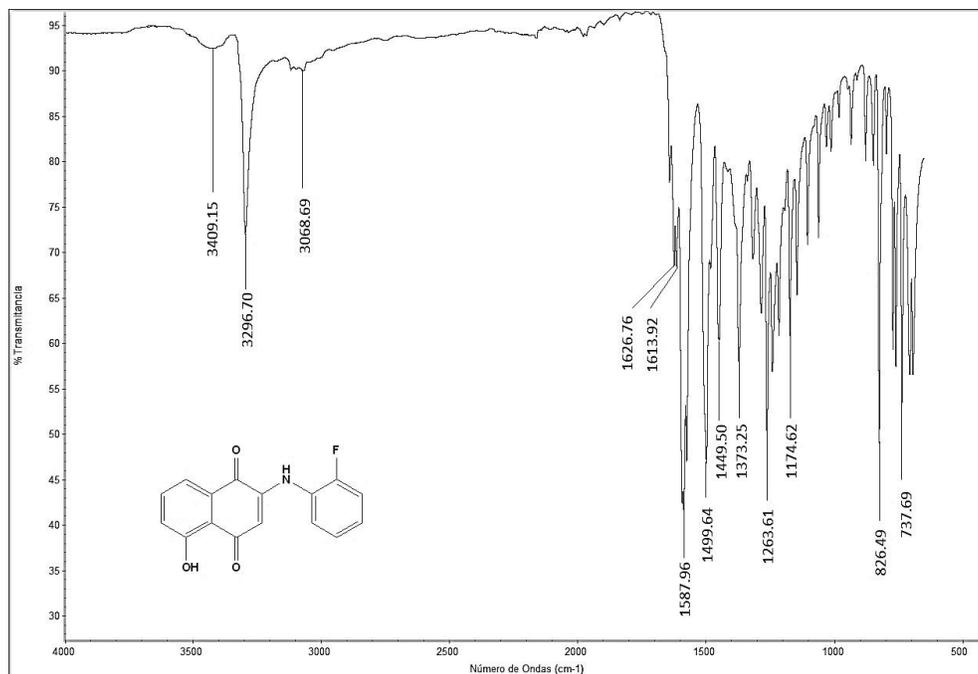


Figura 75. Espectro IR 2-(2-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1b**

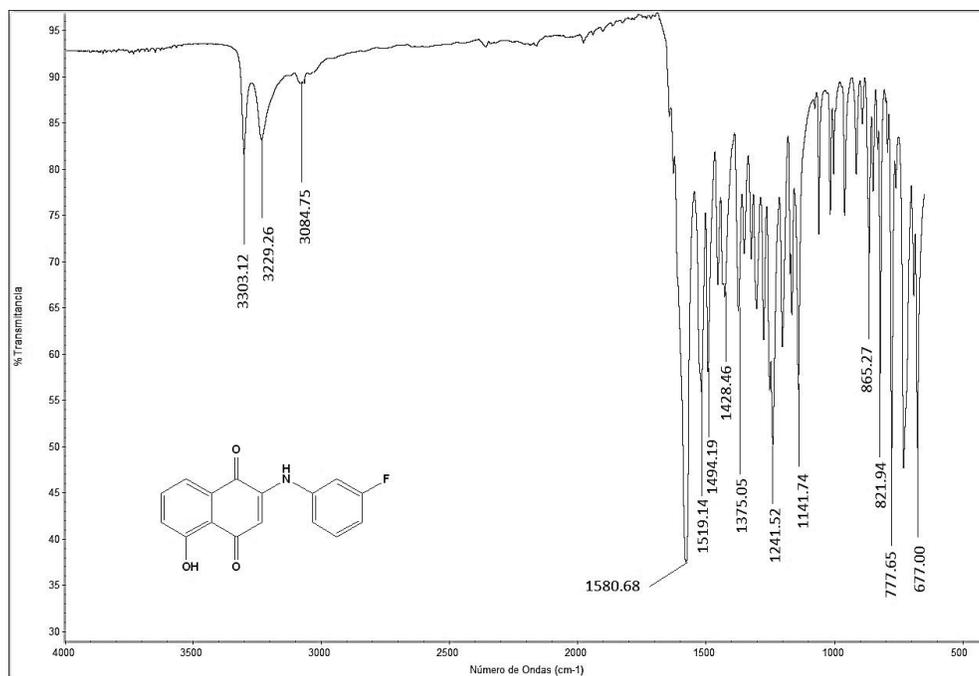


Figura 76. Espectro IR 2-(3-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1c**

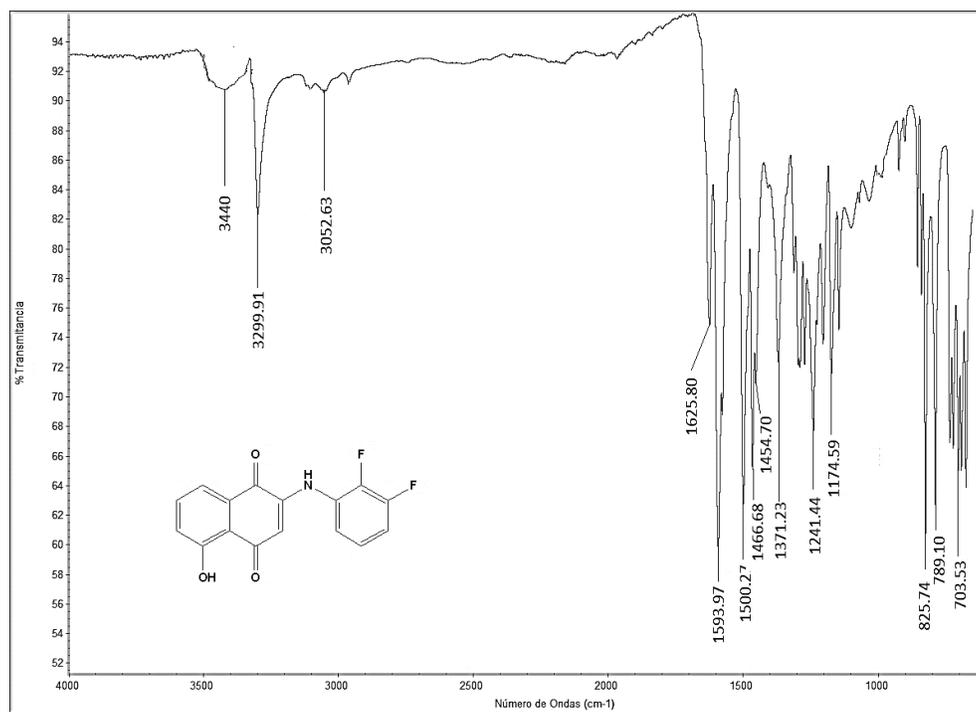


Figura 77. Espectro IR 2-(2,3-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1e**

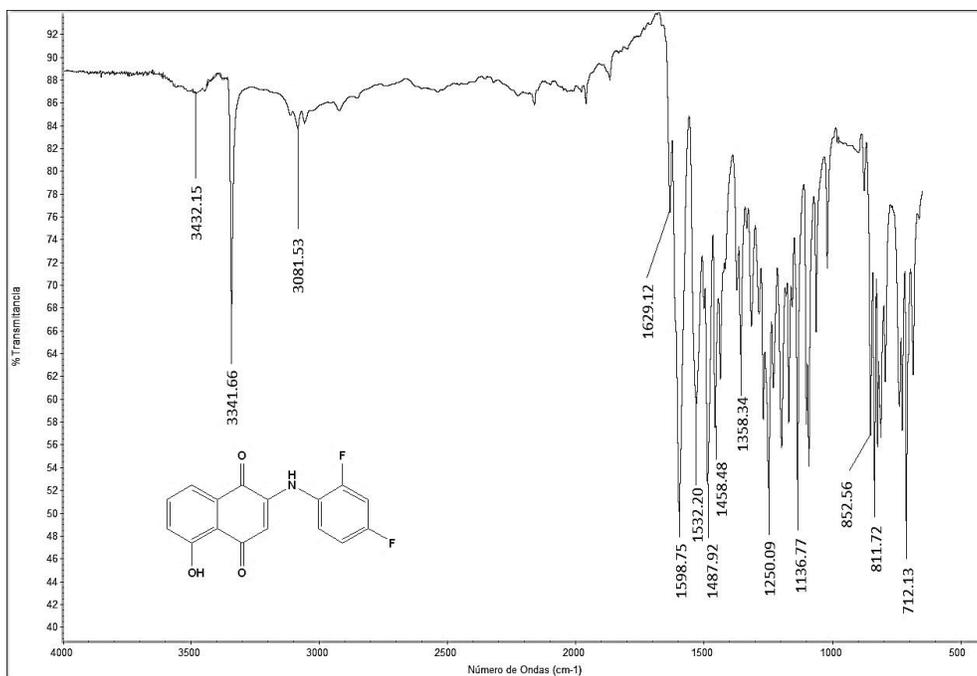


Figura 78. Espectro IR 2-(2,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1f**

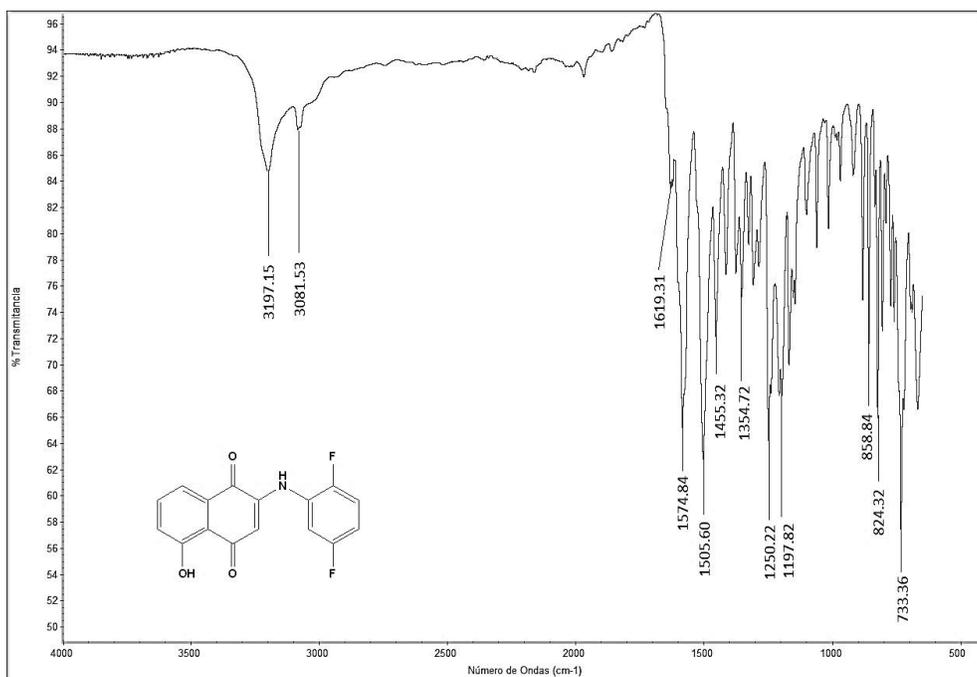


Figura 79. Espectro IR 2-(2,5-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1g**

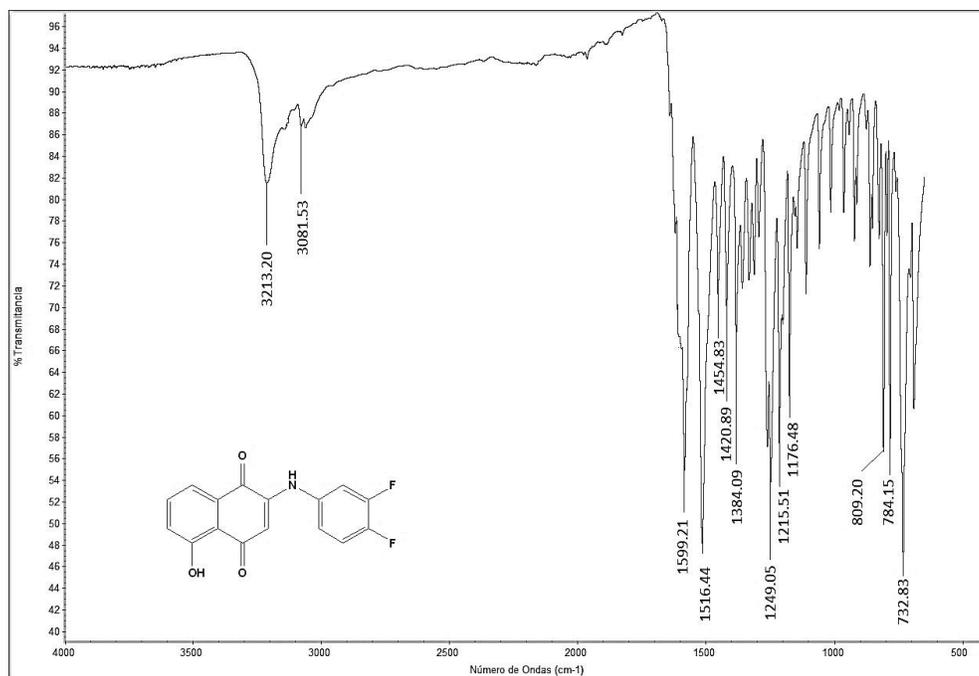


Figura 80. Espectro IR 2-(3,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1h**

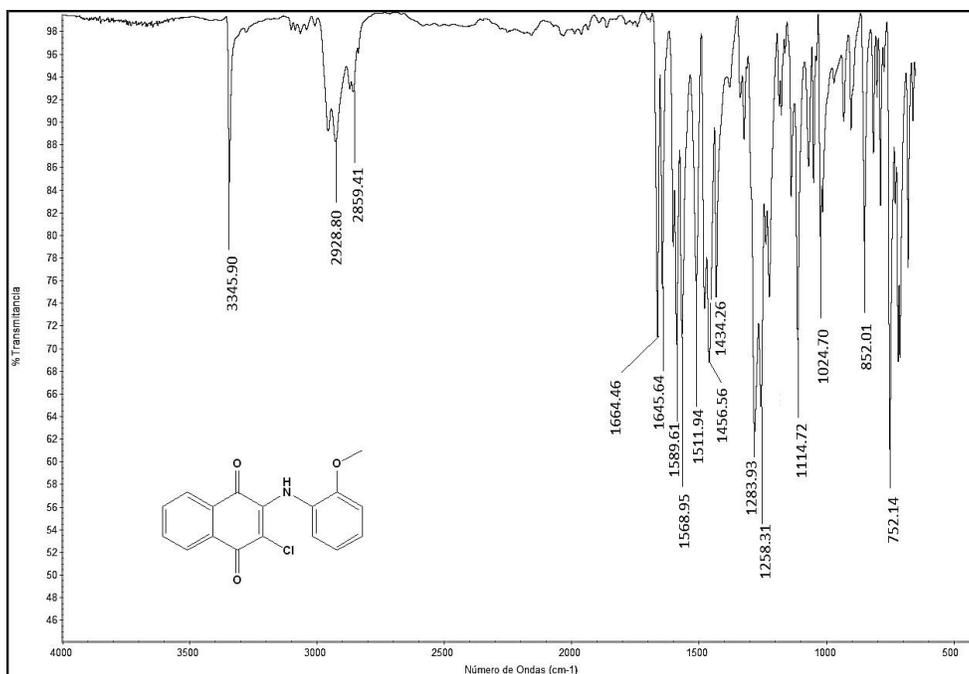


Figura 81. Espectro IR 3-Cl-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2a**

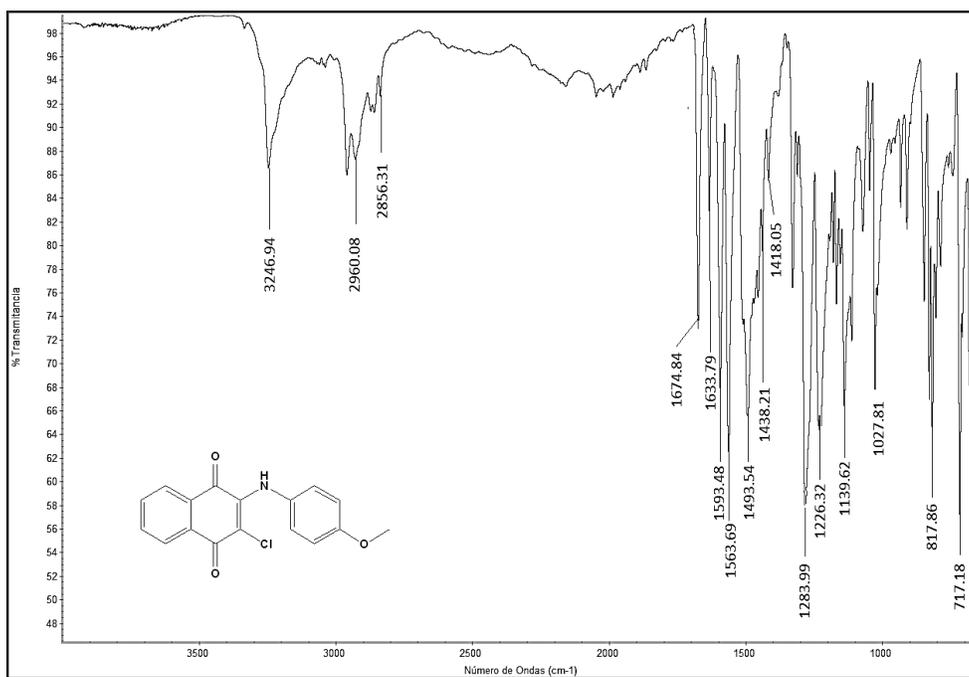


Figura 82. Espectro IR 3-Cl-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2b**

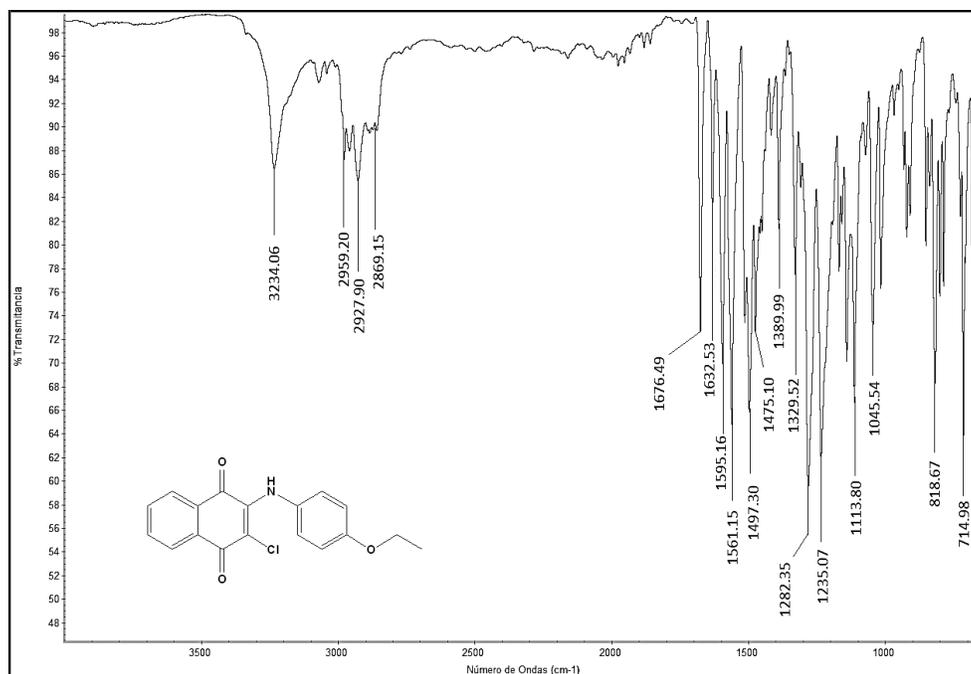


Figura 83. Espectro IR 3-Cl-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2c**

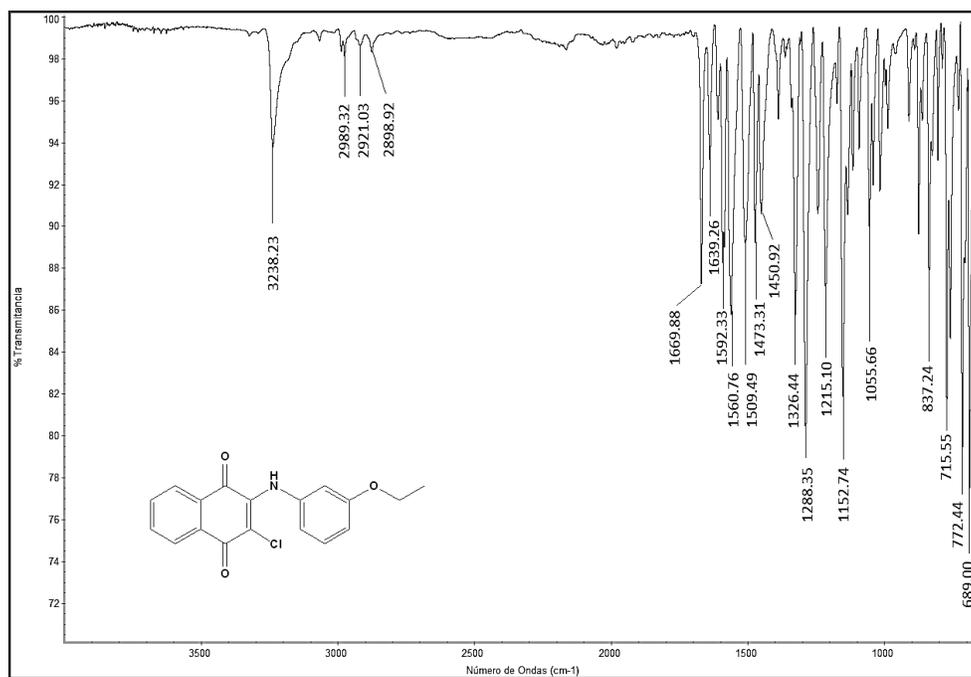


Figura 84. Espectro IR 3-Cl-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2d**

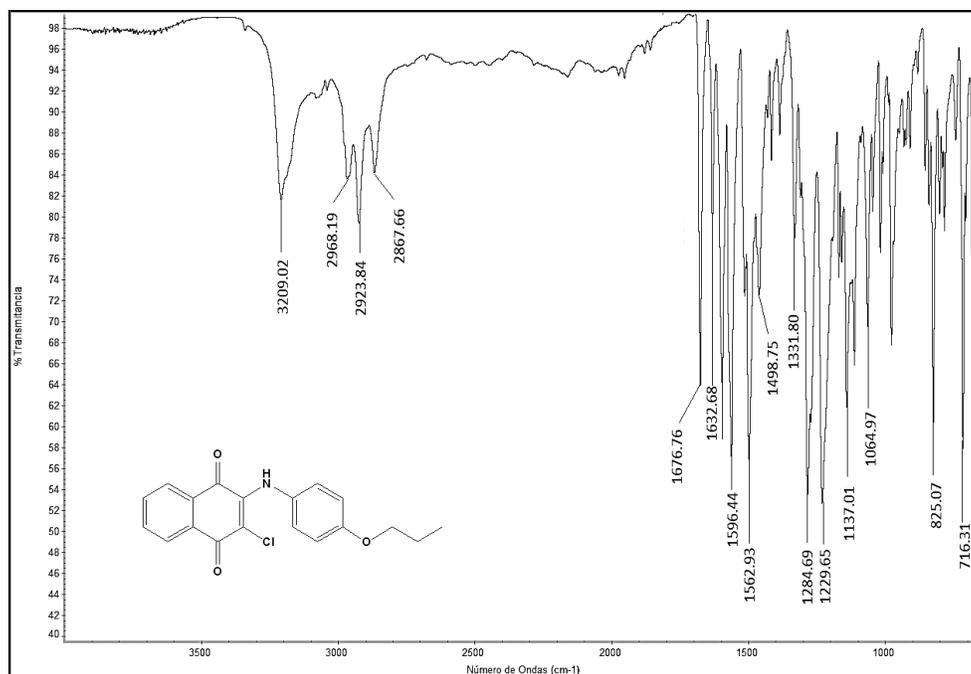


Figura 85. Espectro IR 3-Cl-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2e**

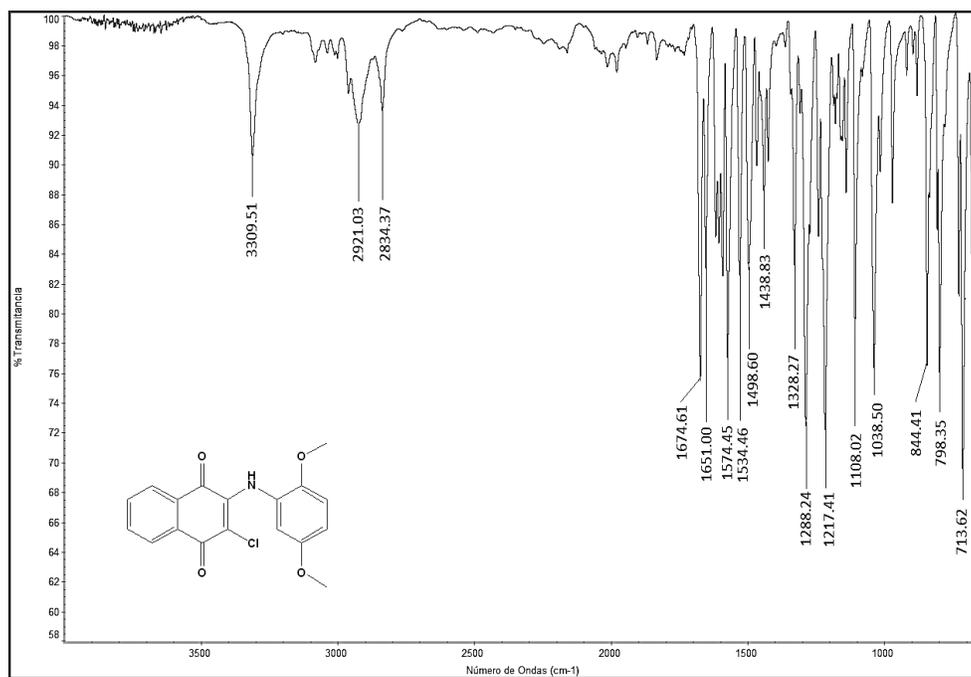


Figura 86. Espectro IR 3-Cl-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2f**

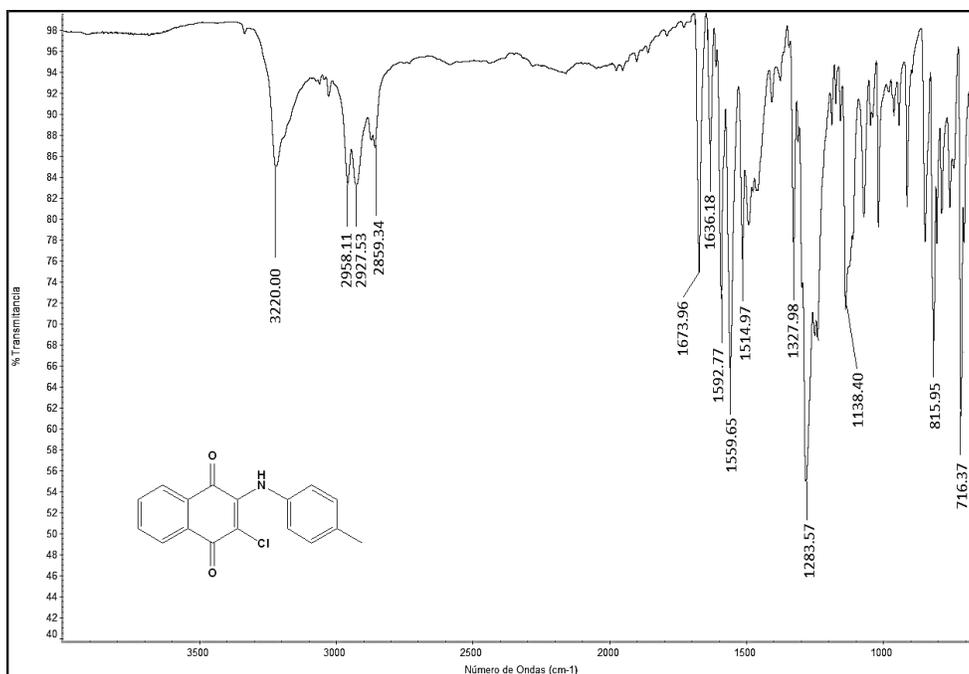


Figura 87. Espectro IR 3-Cl-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **2g**

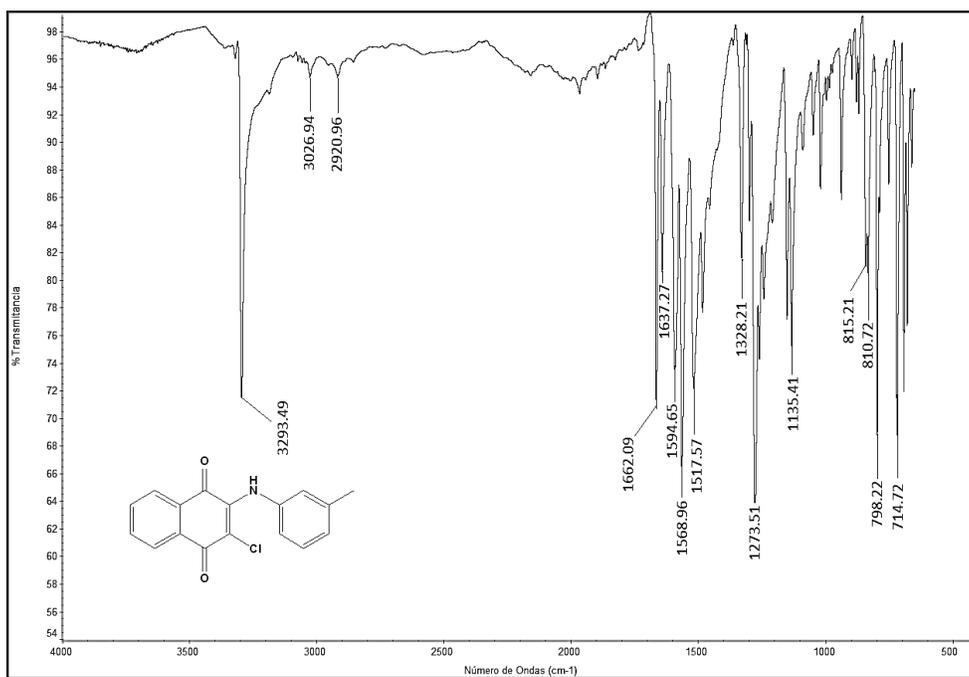


Figura 88. Espectro IR 3-Cl-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **2h**

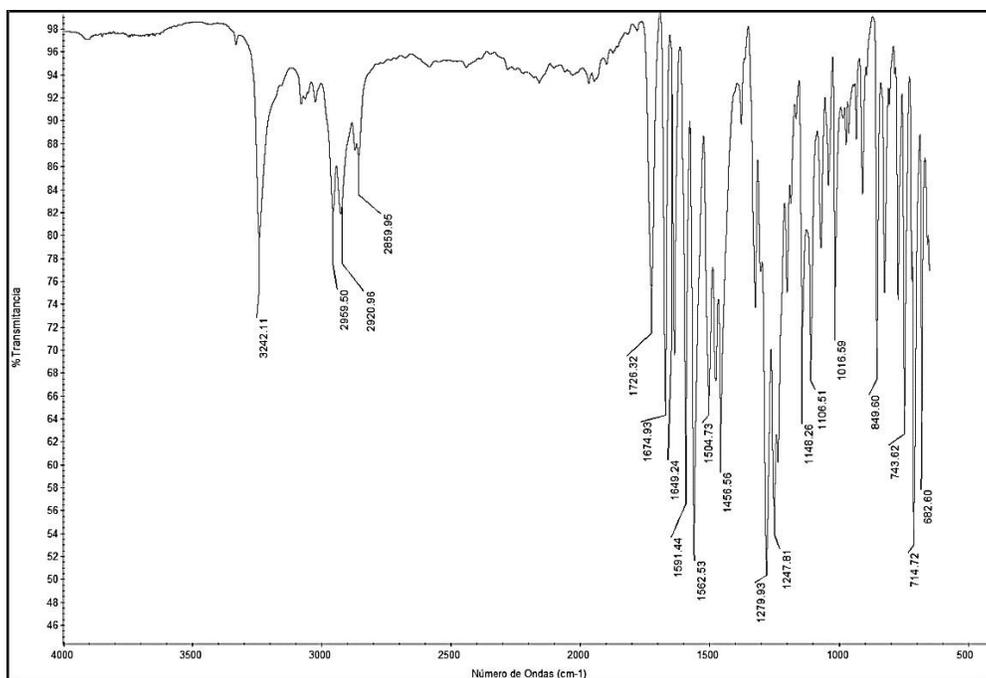


Figura 89. Espectro IR 3-Cl-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **2**

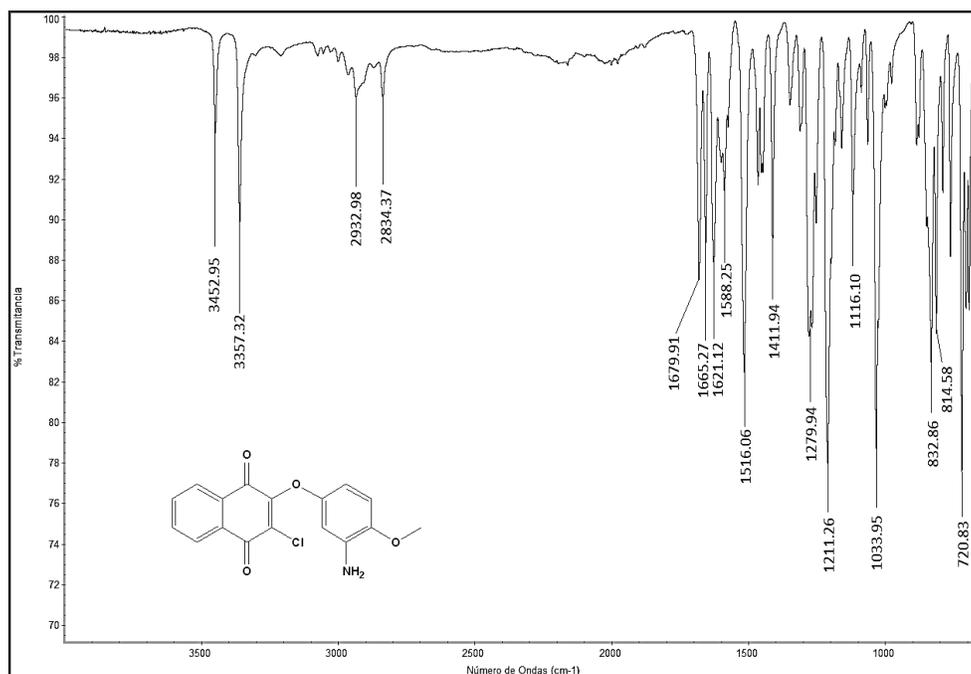


Figura 90. Espectro IR 3-Cl-2-(2-amino-4-metoxifenoxi)-1,4-naftoquinona (subproducto **3**)

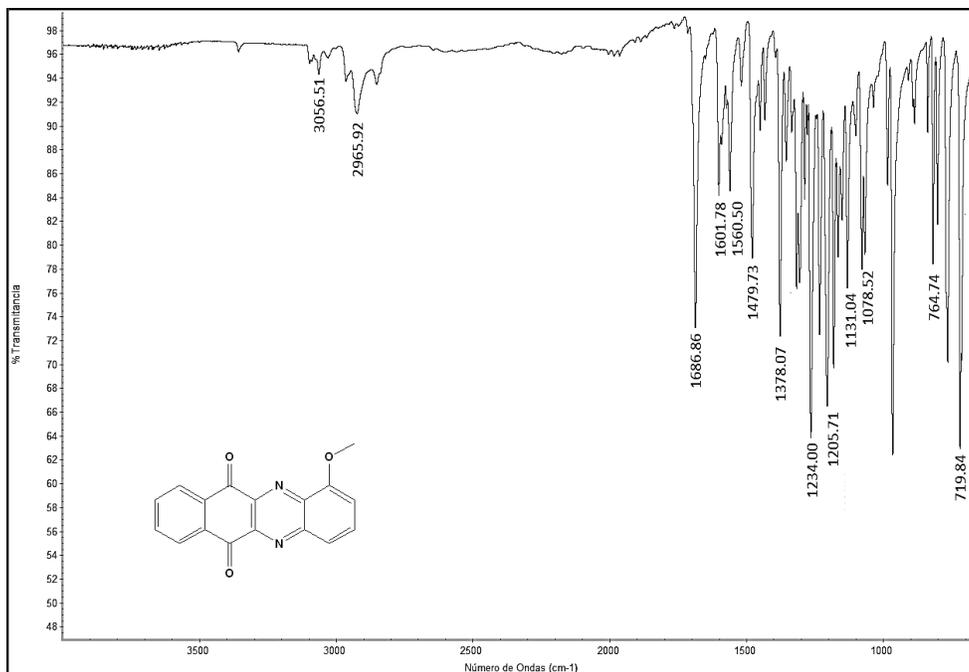


Figura 91. Espectro IR metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5a**

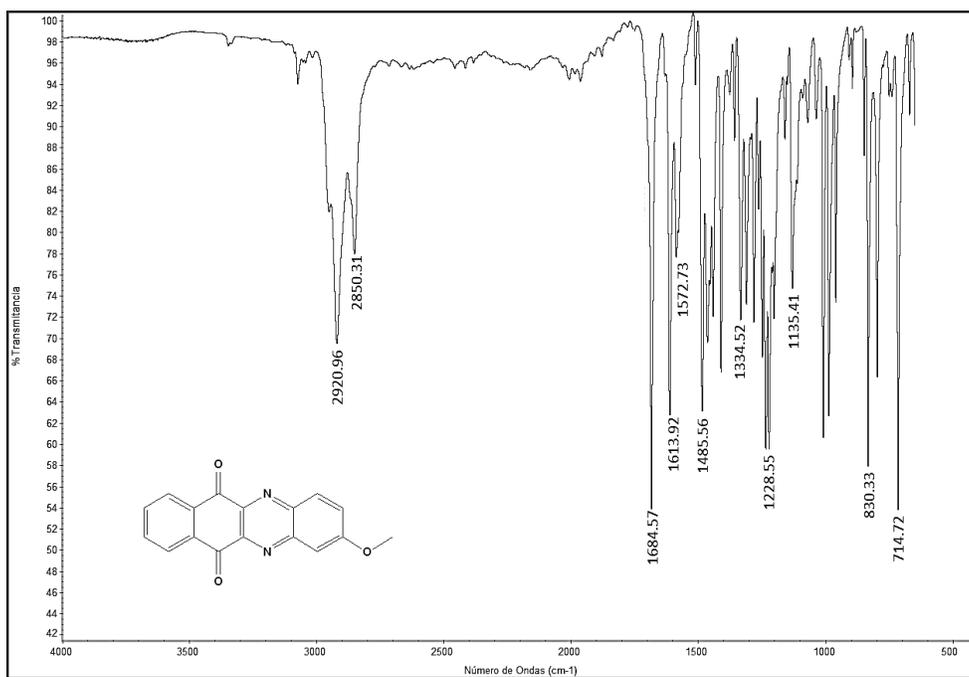


Figura 92. Espectro IR 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5b**

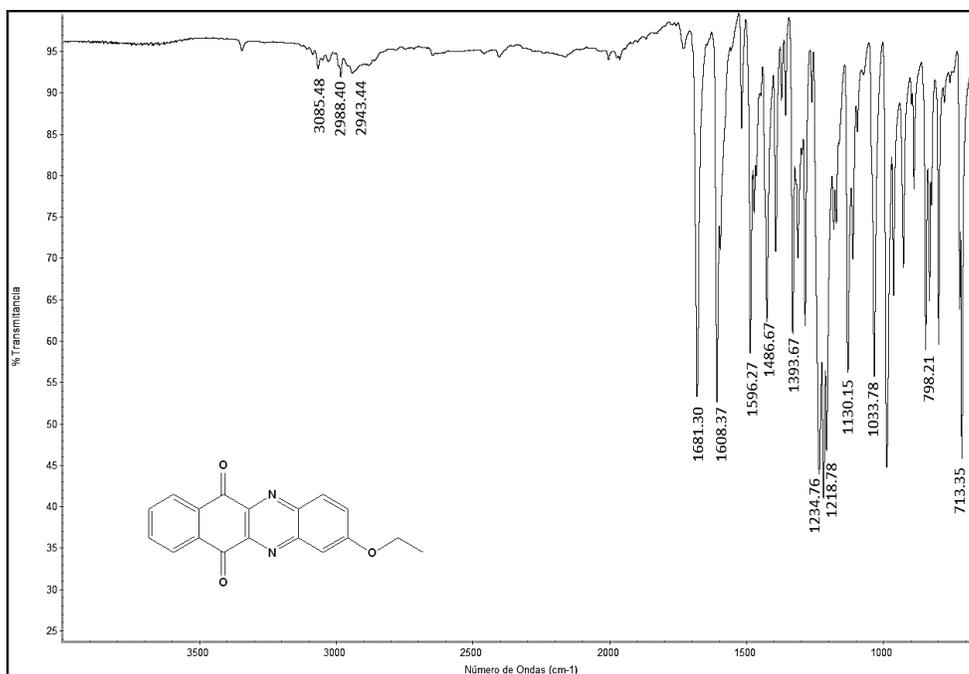


Figura 93. Espectro IR 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5c** (a partir de **2c**)

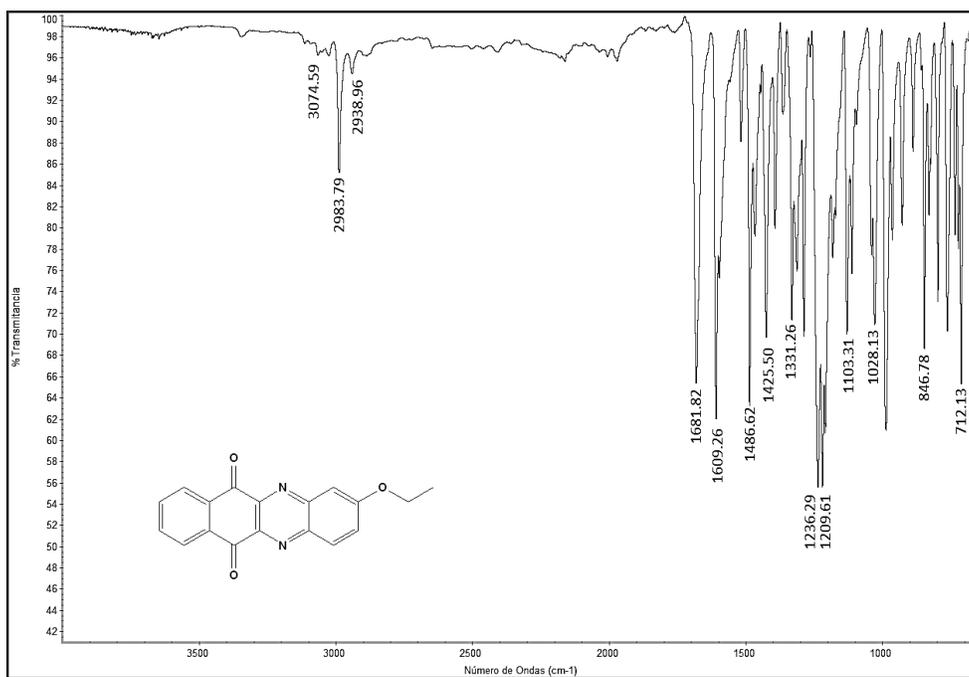


Figura 94. Espectro IR 2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5d** (a partir de **2d**)

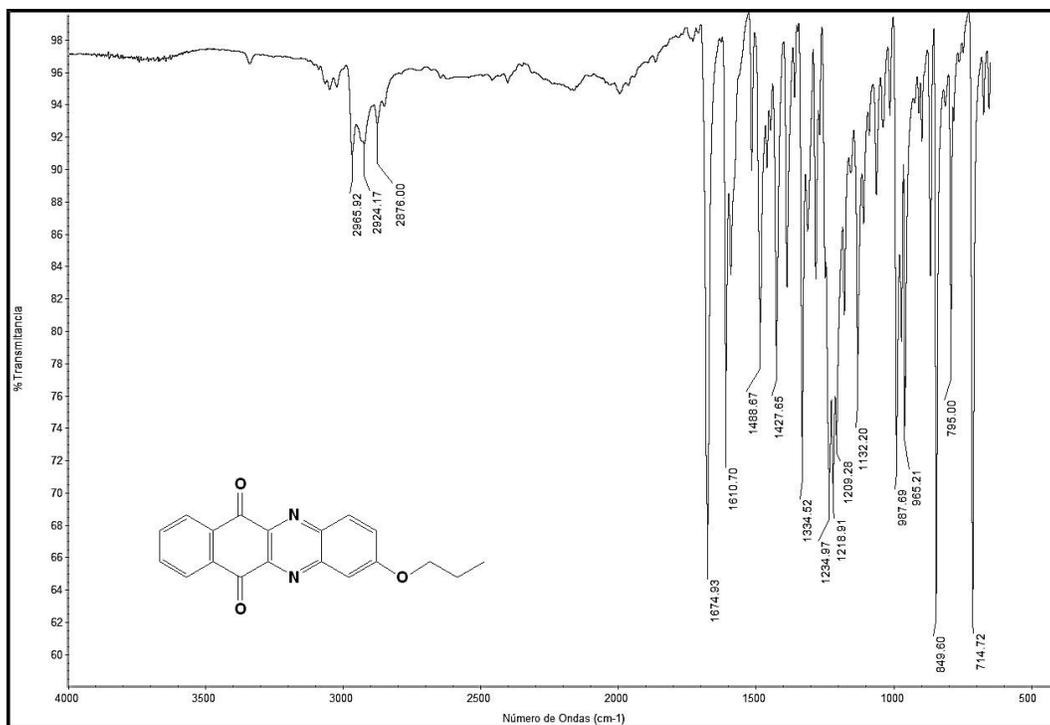


Figura 95. Espectro IR 2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5e**

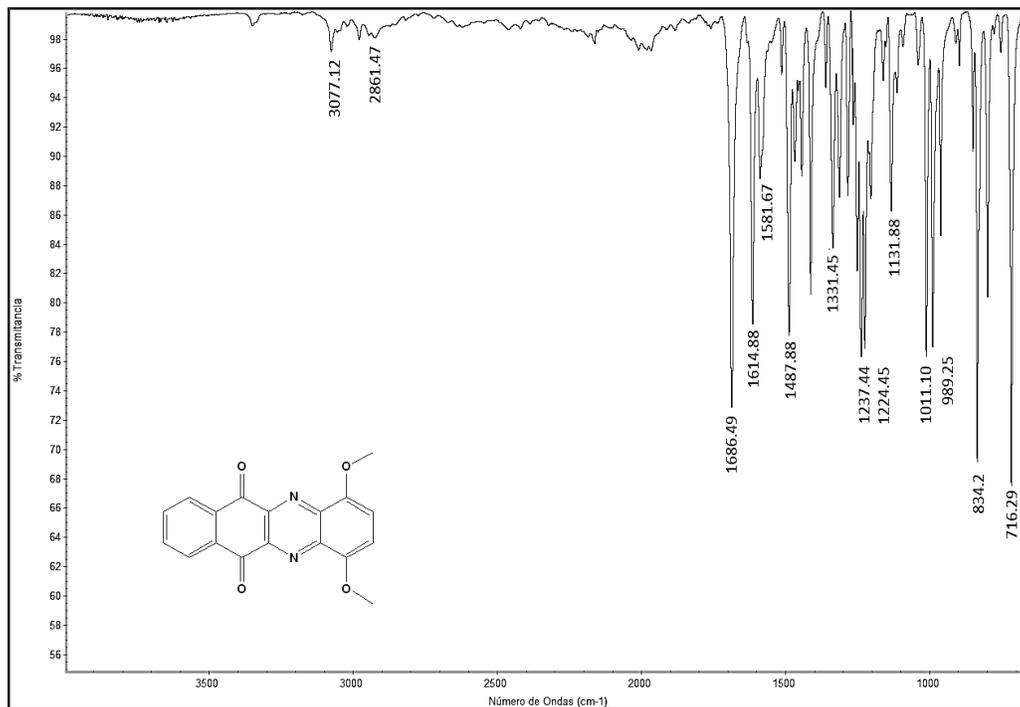


Figura 96. Espectro IR 1,4-dimetoxibenzo[b]fenazina-6,11-diona **5f**

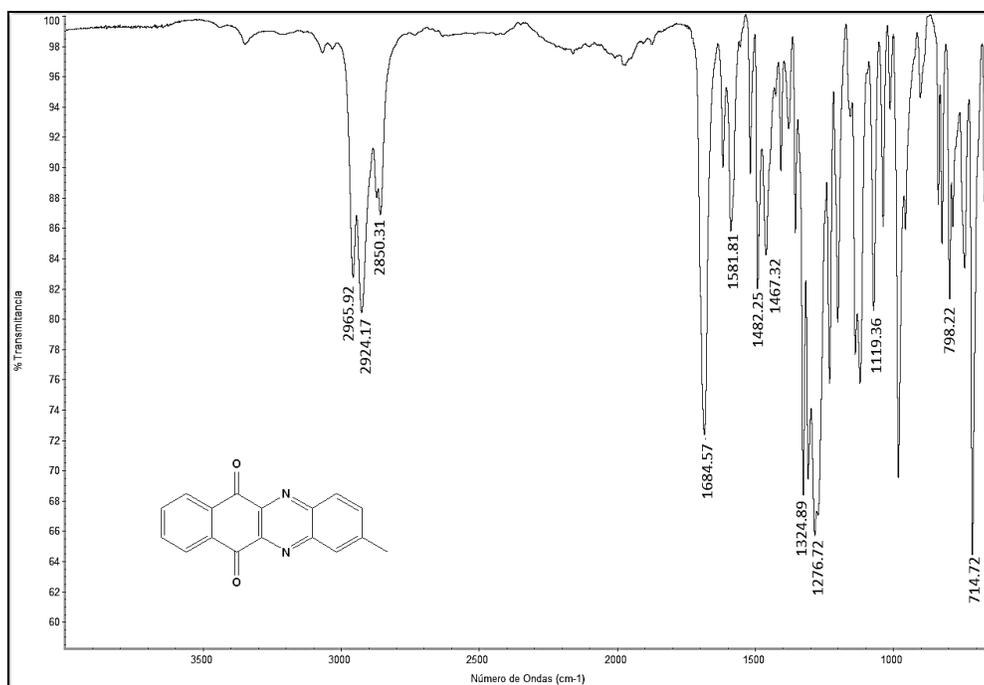


Figura 97. Espectro IR 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5g** (a partir de **2g**)

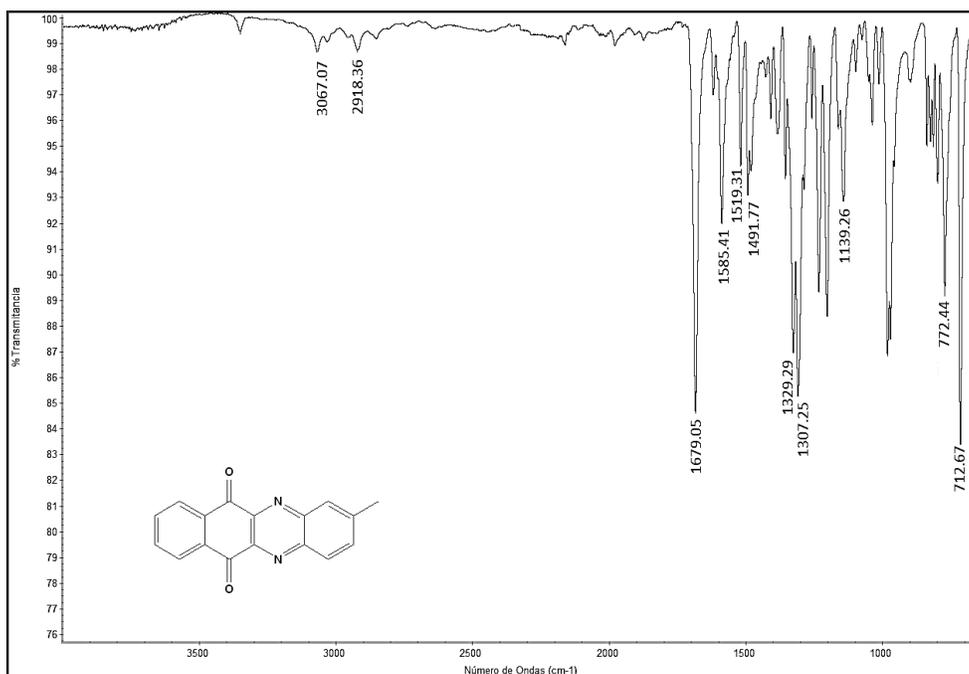


Figura 98. Espectro IR 2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5h** (a partir de **2h**)

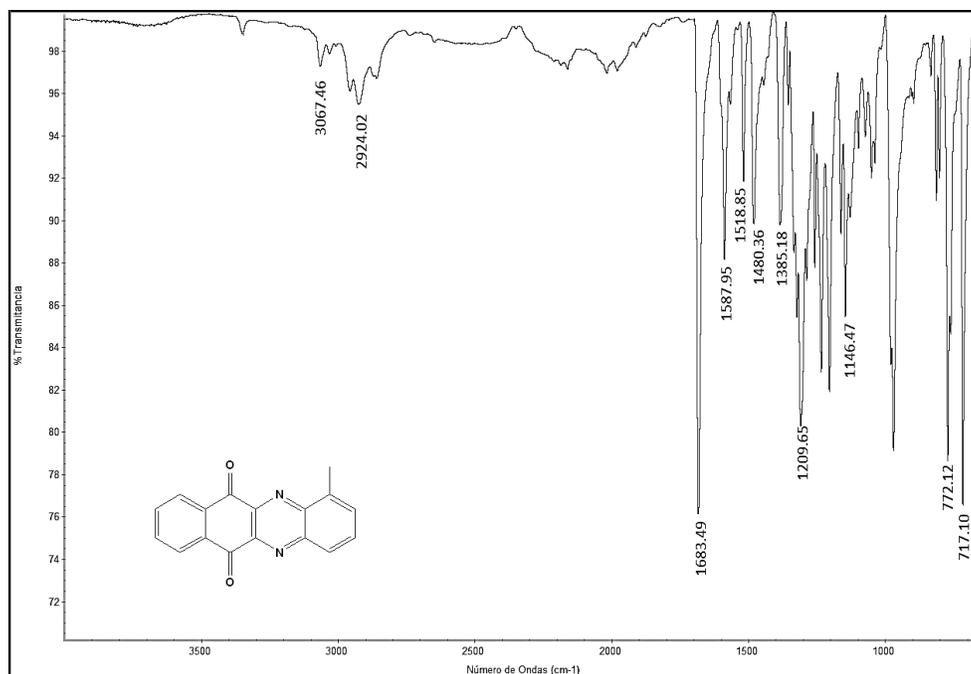


Figura 99. Espectro IR metilbenzo[b]fenazina-6,11-diona **5i**

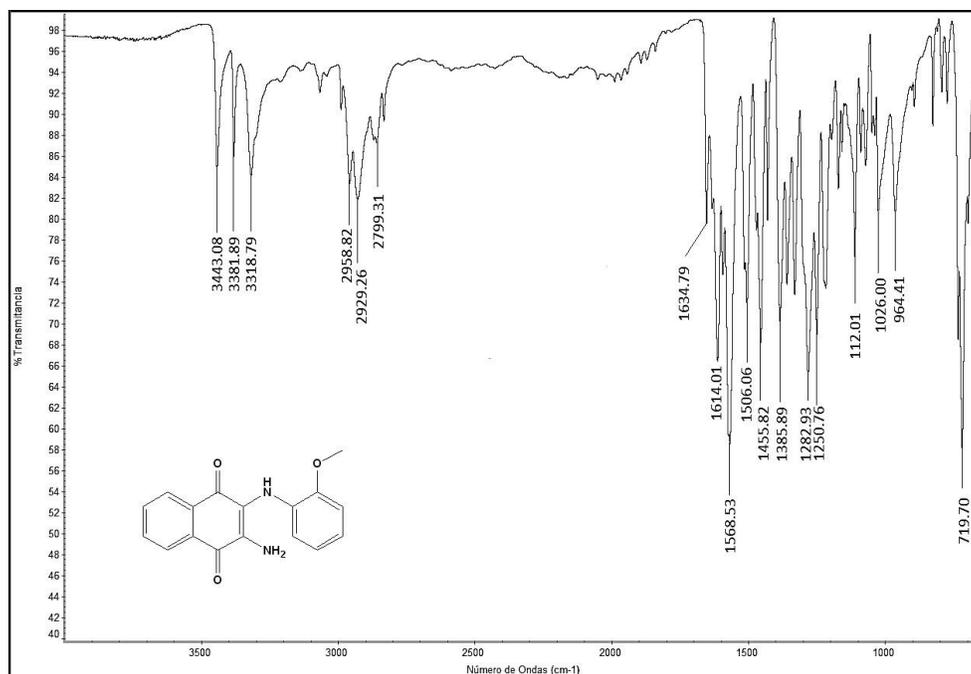


Figura 100. Espectro IR 3-amino-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6a**

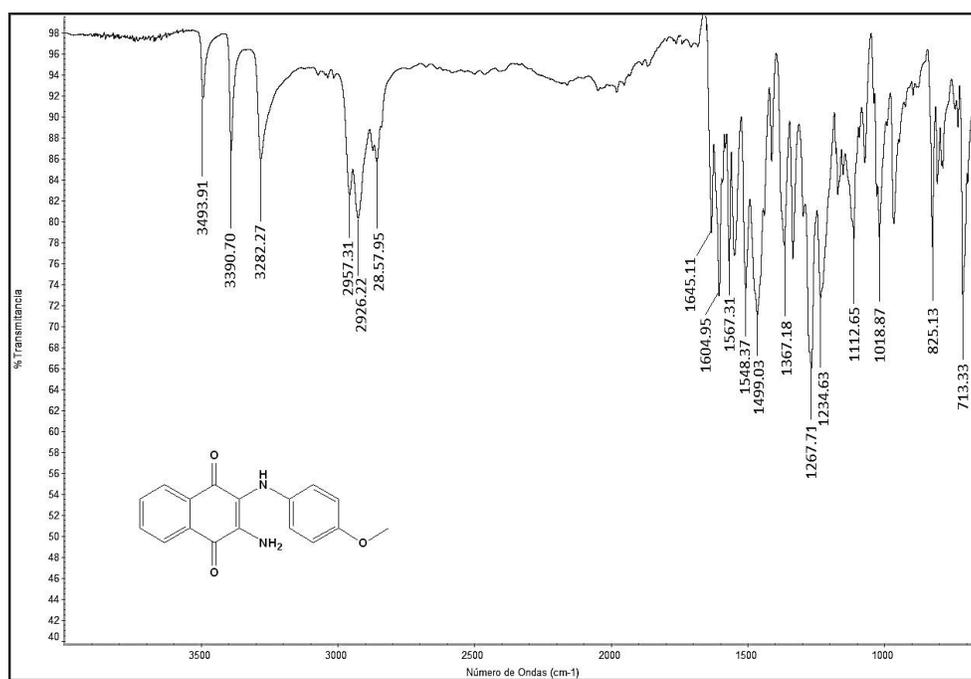


Figura 101. Espectro IR 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6b**

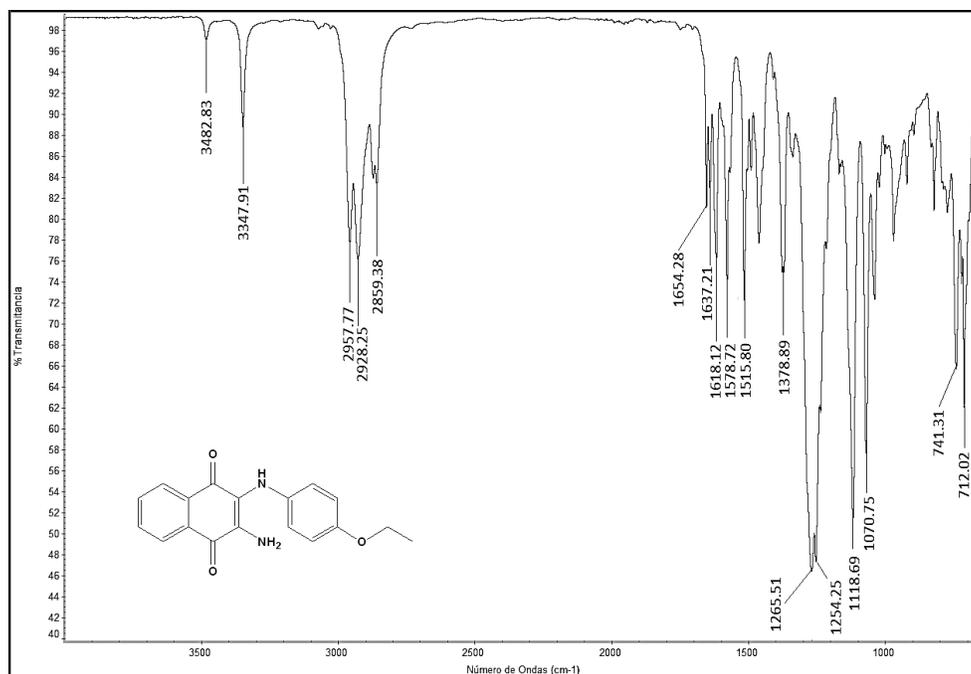


Figura 102. Espectro IR 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6c**

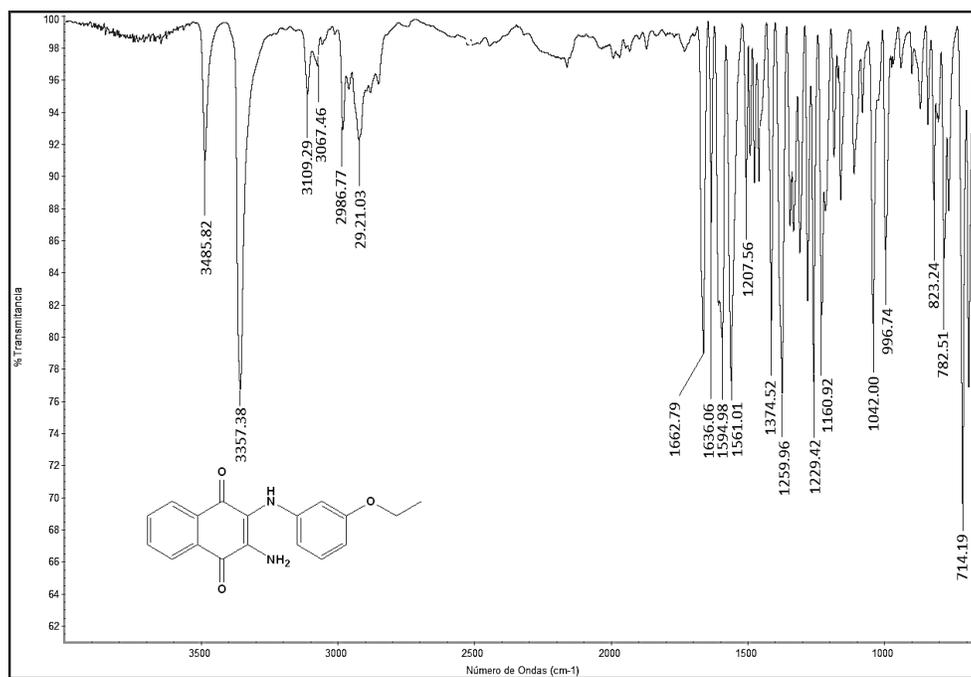


Figura 103. Espectro IR 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6d**

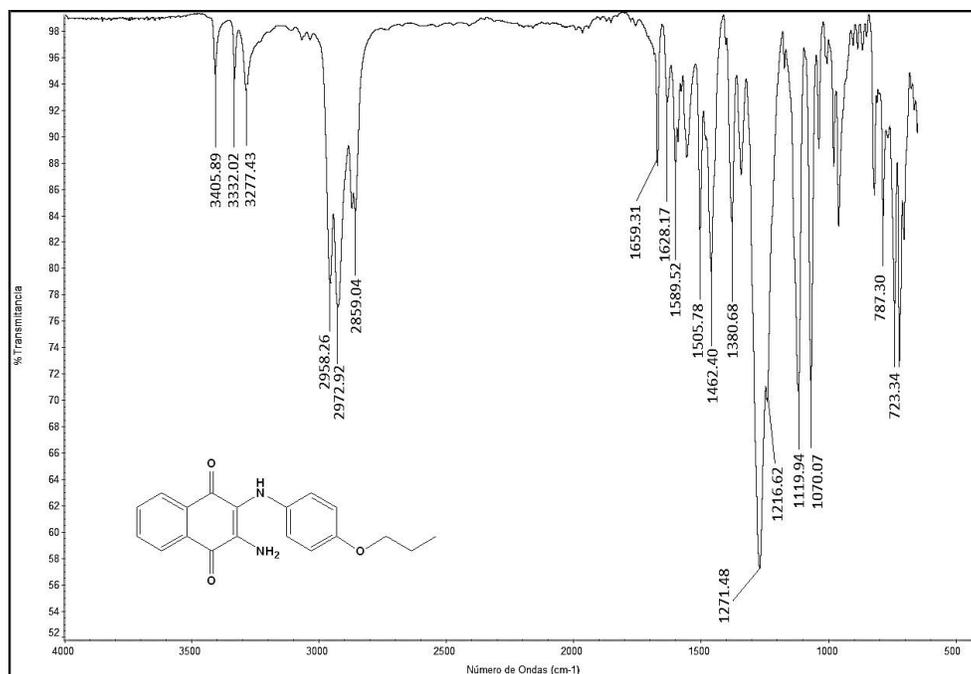


Figura 104. Espectro IR 3-amino-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6e**

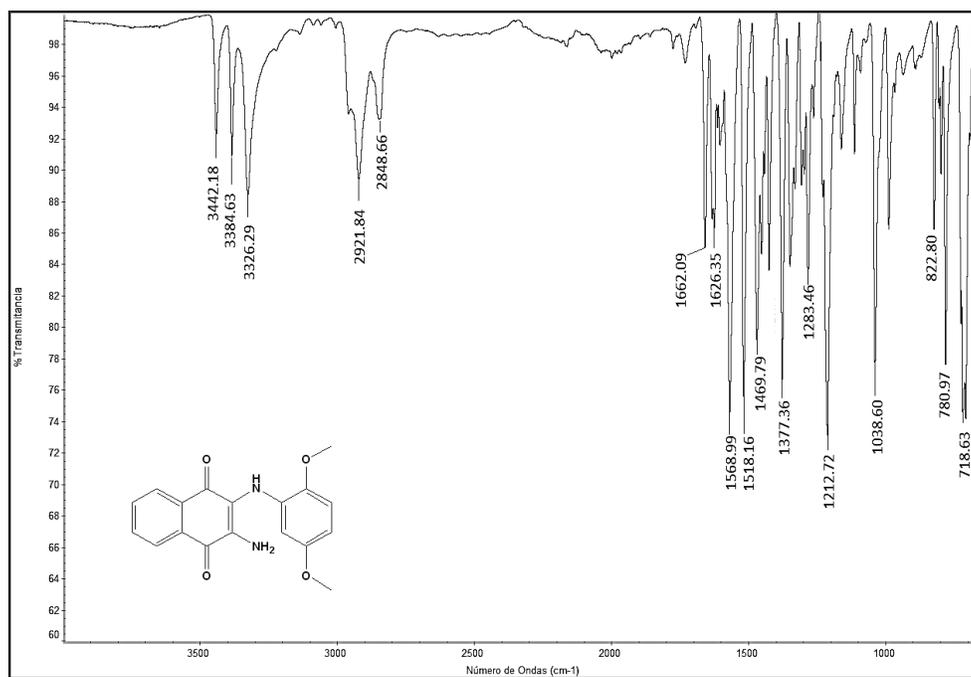


Figura 105. Espectro IR 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6f**

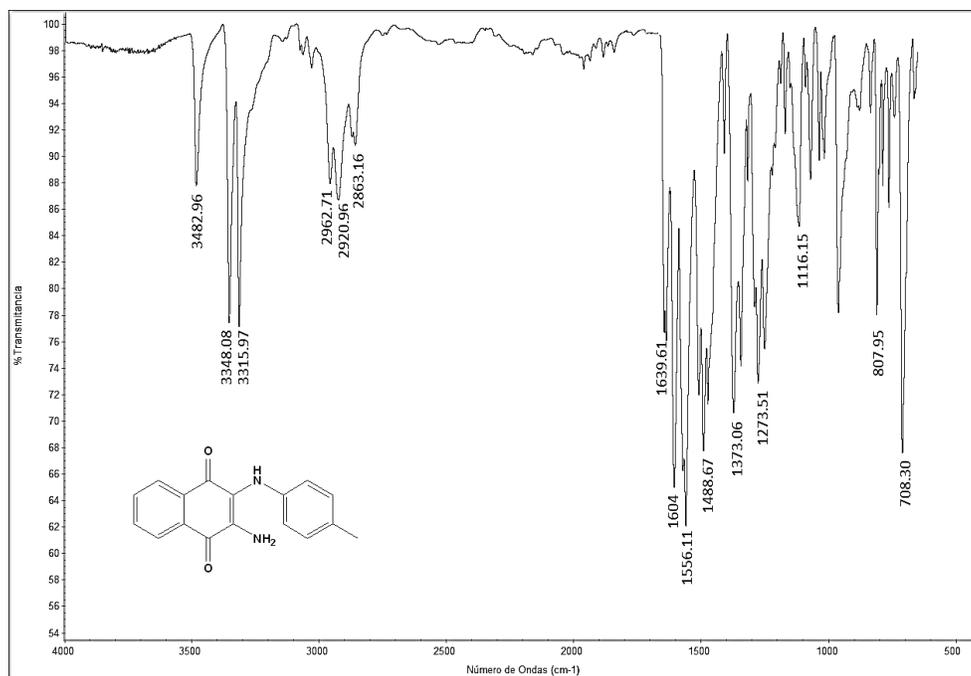


Figura 106. Espectro IR 3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6g**

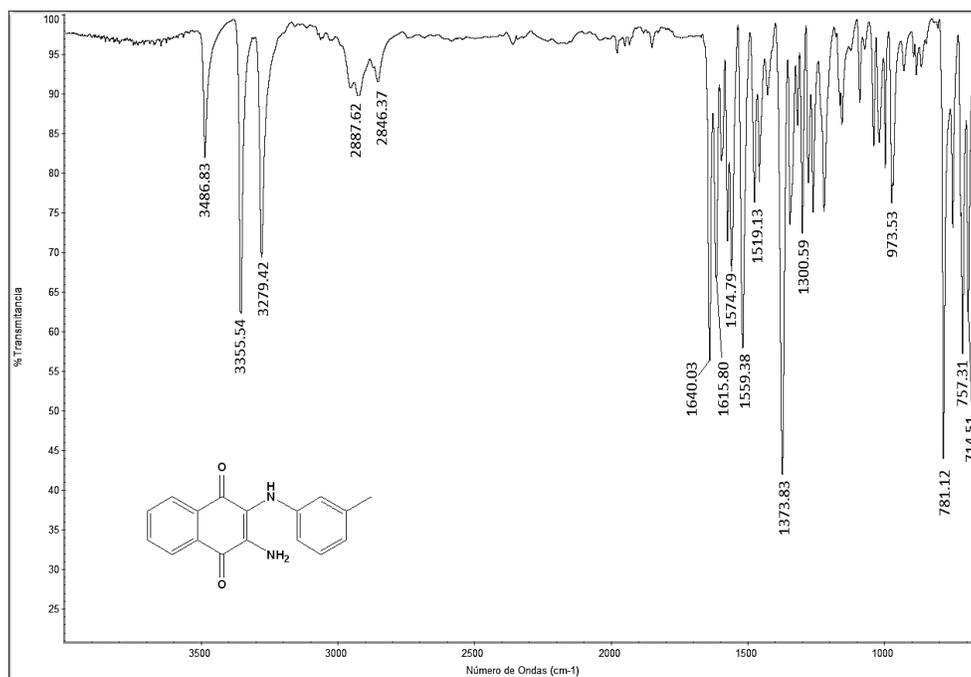


Figura 107. Espectro IR 3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6h**

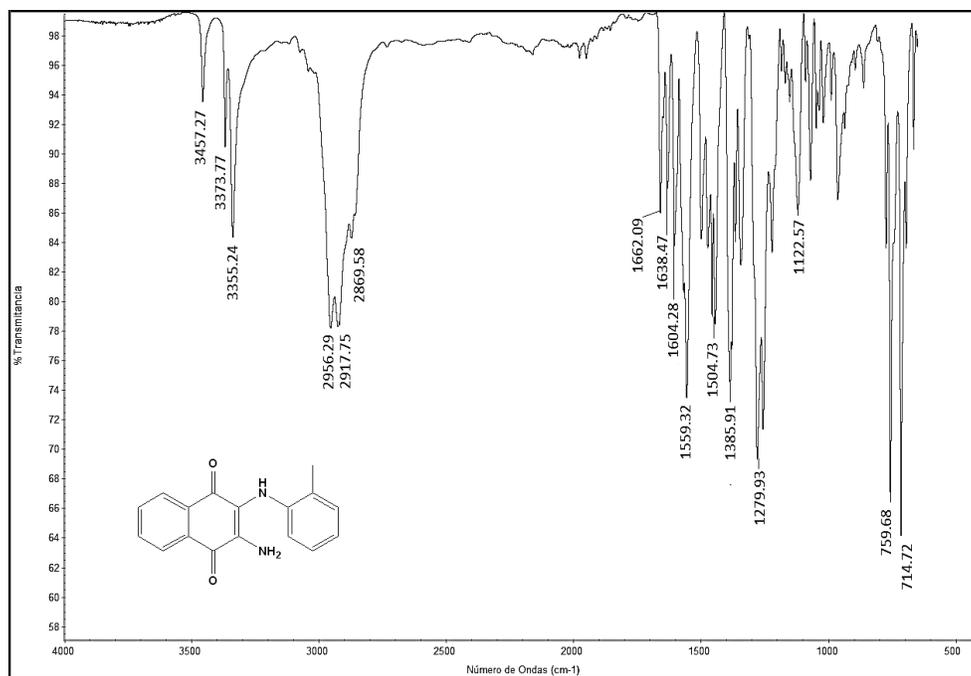


Figura 108. Espectro IR 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6i**

## 11. ANEXO 3. ESPECTROS DE RMN $^1\text{H}$

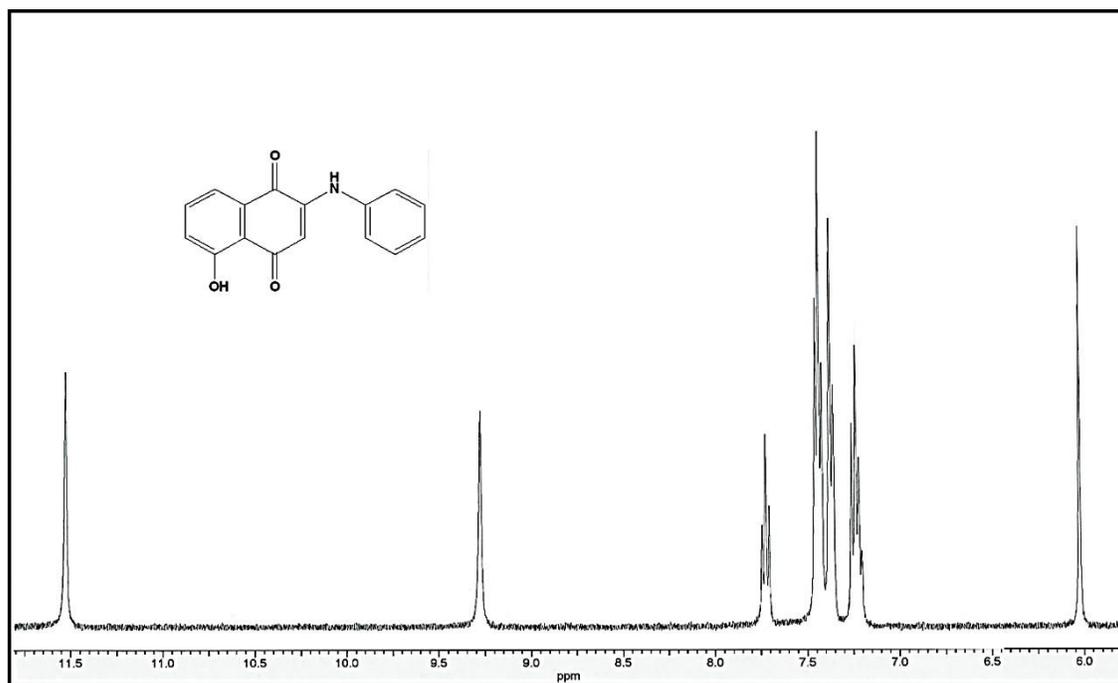


Figura 109. Espectro RMN  $^1\text{H}$  fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1a**

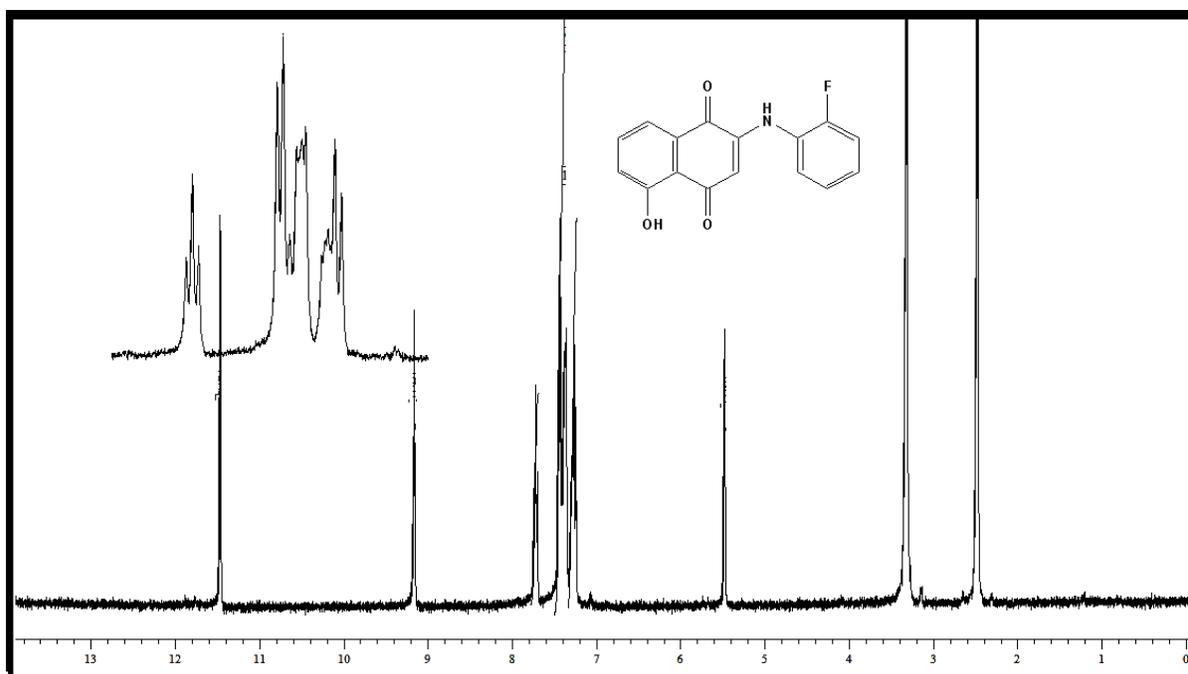


Figura 110. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1b**

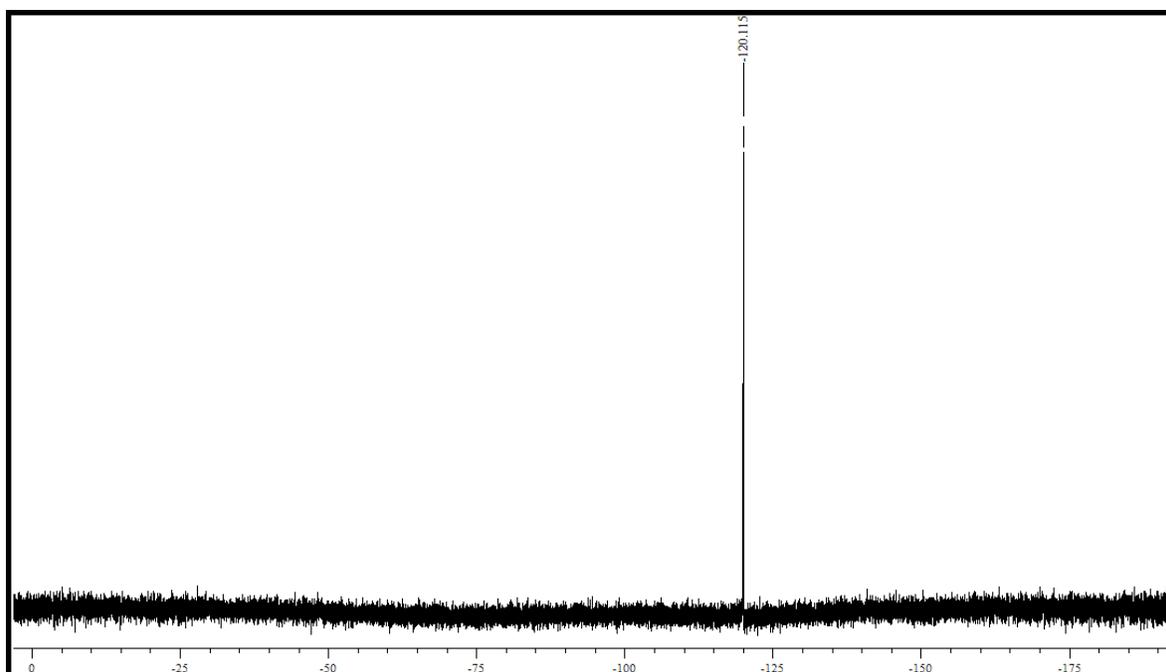


Figura 111. Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  2-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1a**

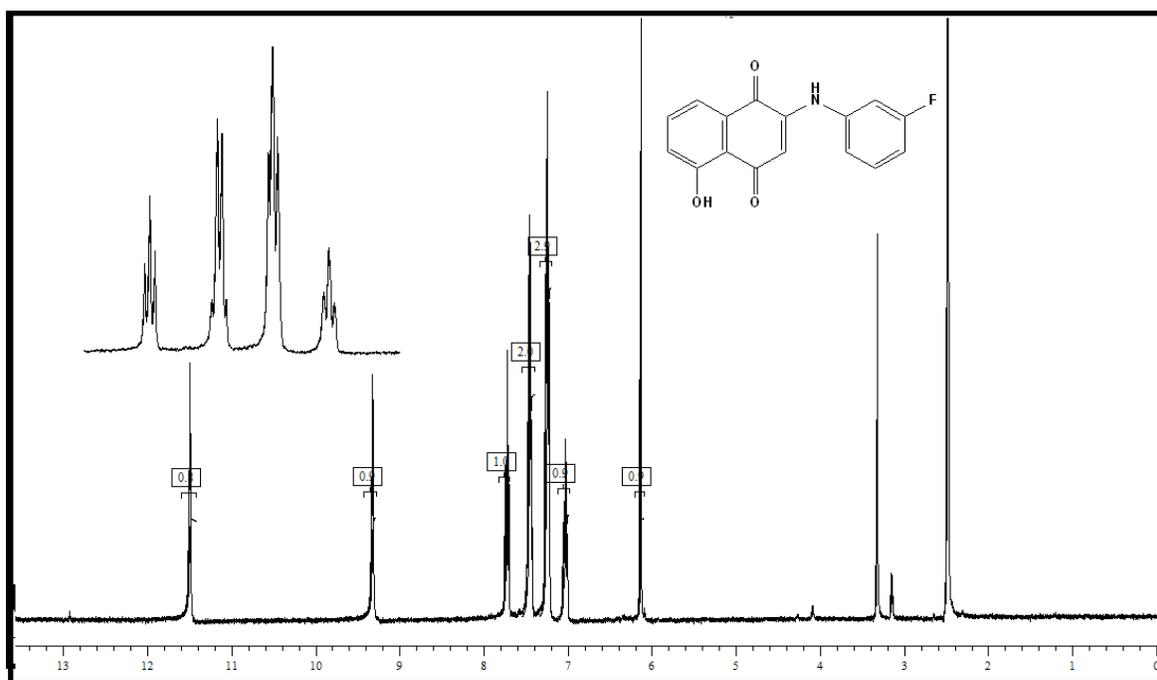


Figura 112. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1c**

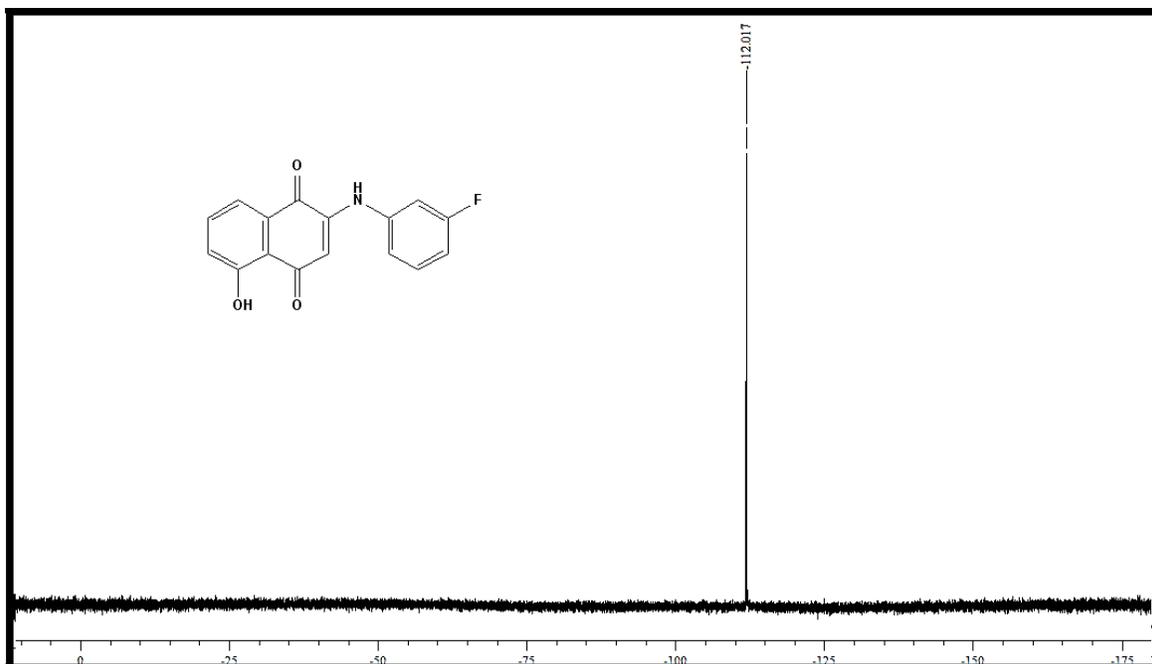


Figura 113. Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  3-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1c**

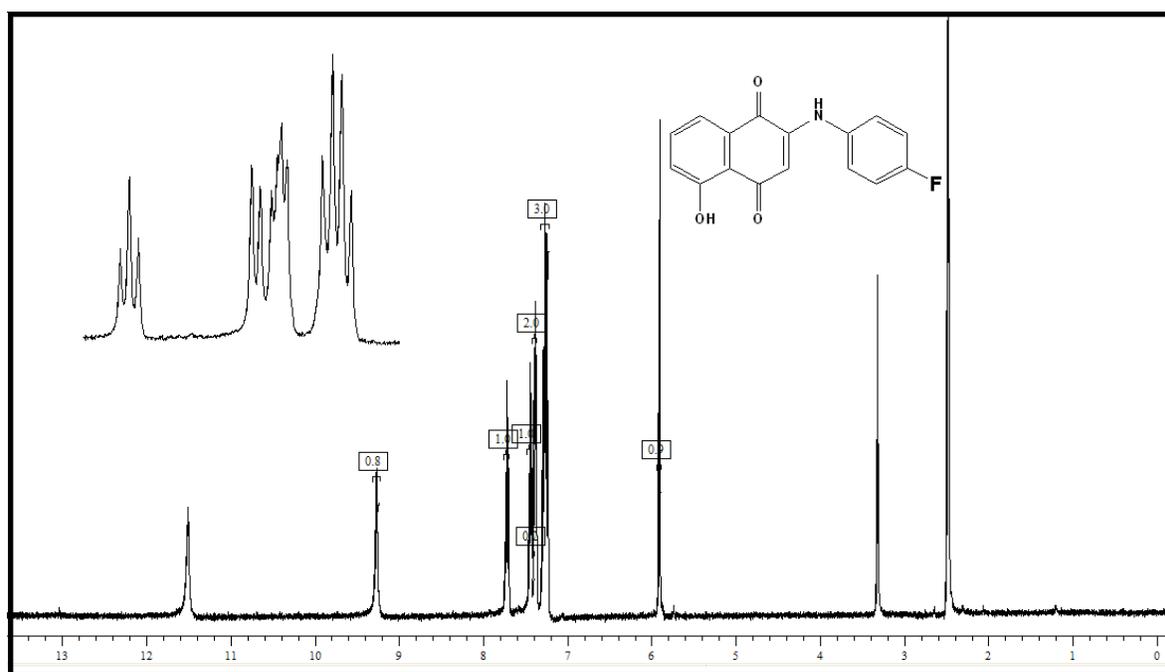


Figura 114. Espectro RMN  $^1\text{H}$  4-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1d**

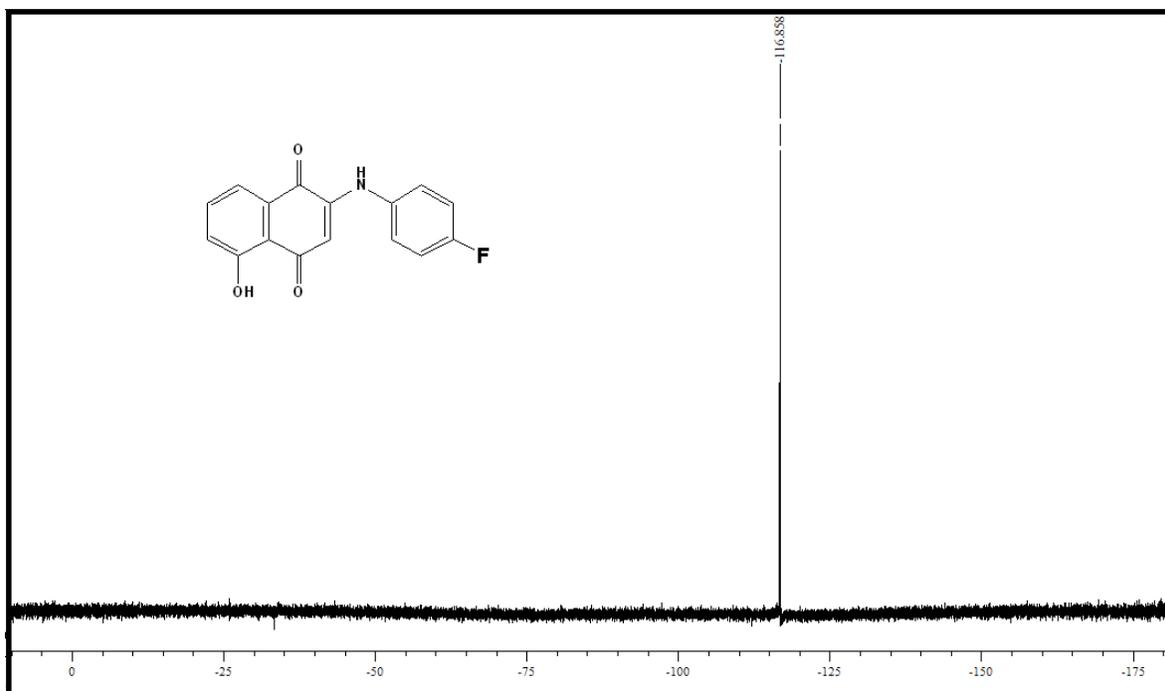


Figura 115. Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  4-fluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1d**

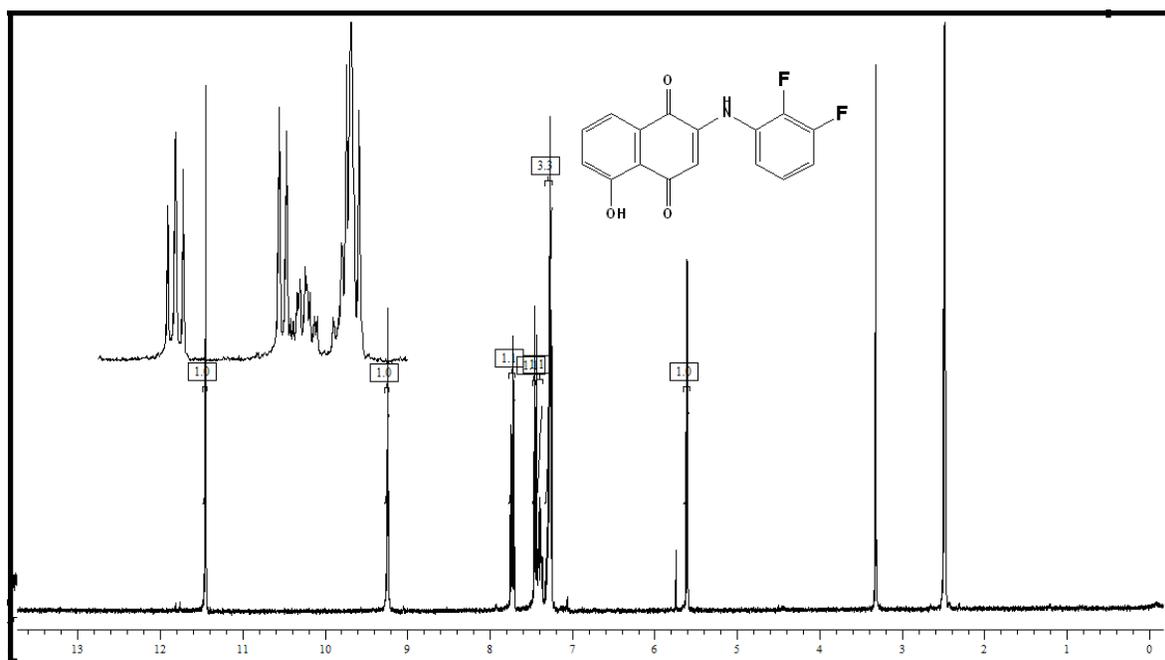


Figura 116- Espectro RMN  $^1\text{H}$  2,3-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1e**

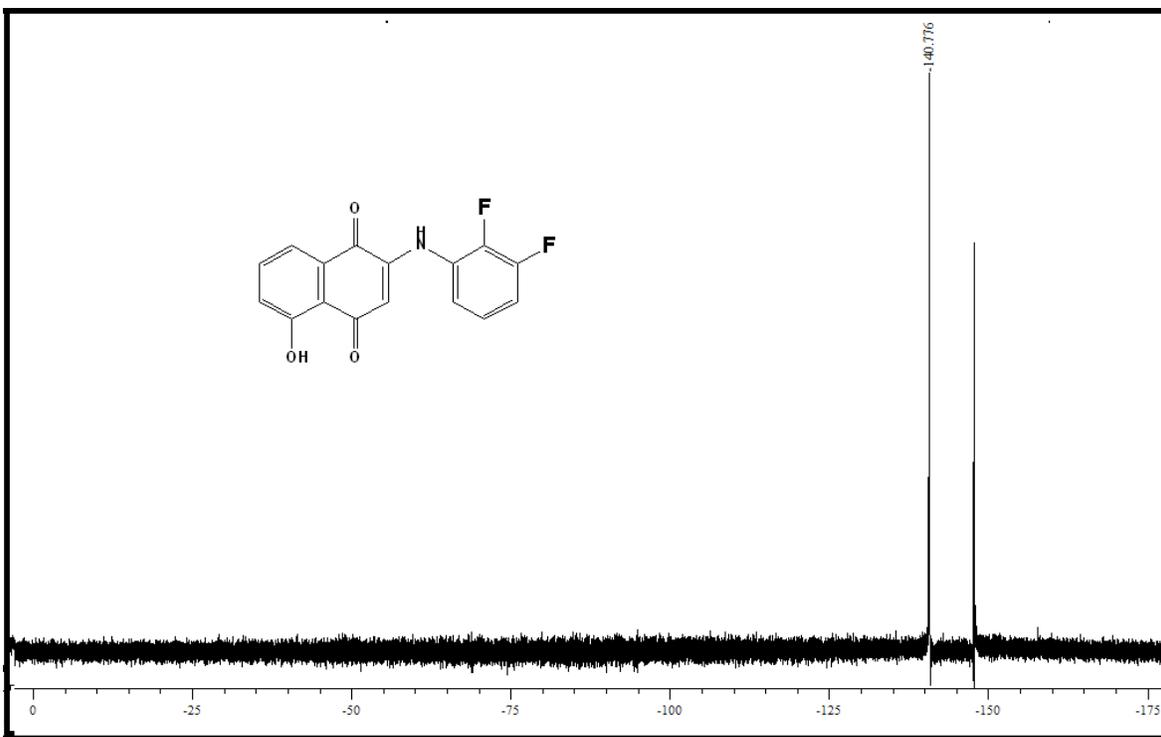


Figura 117. Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  2,3-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1e**

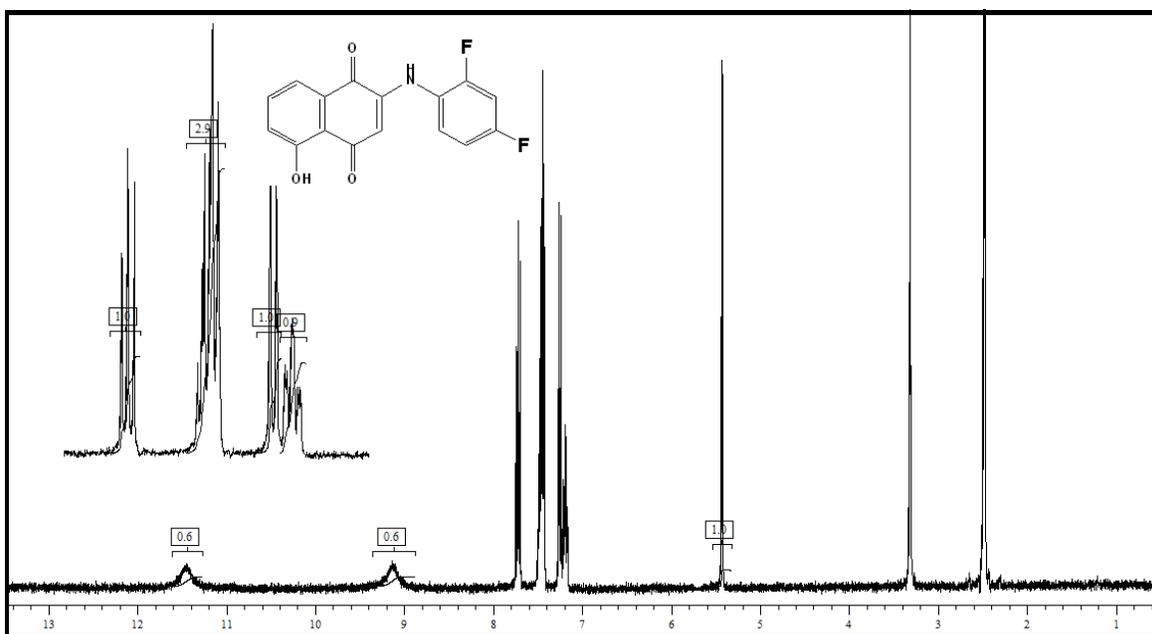


Figura 118. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1f**

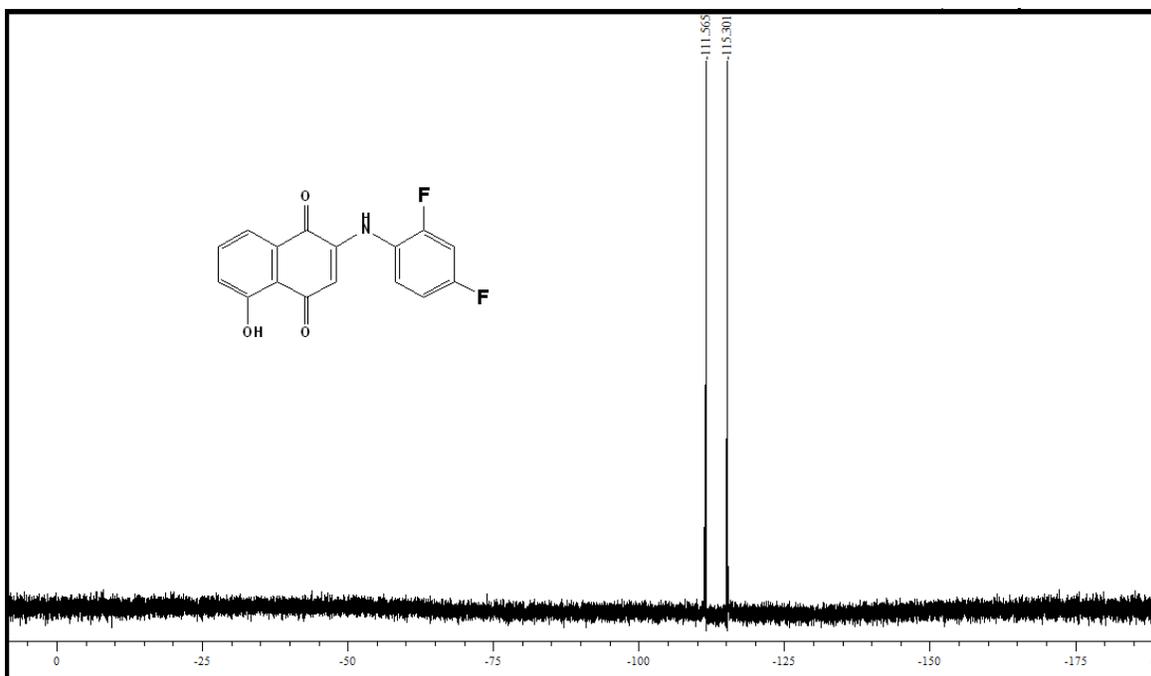


Figura 119. Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  2,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona 1f

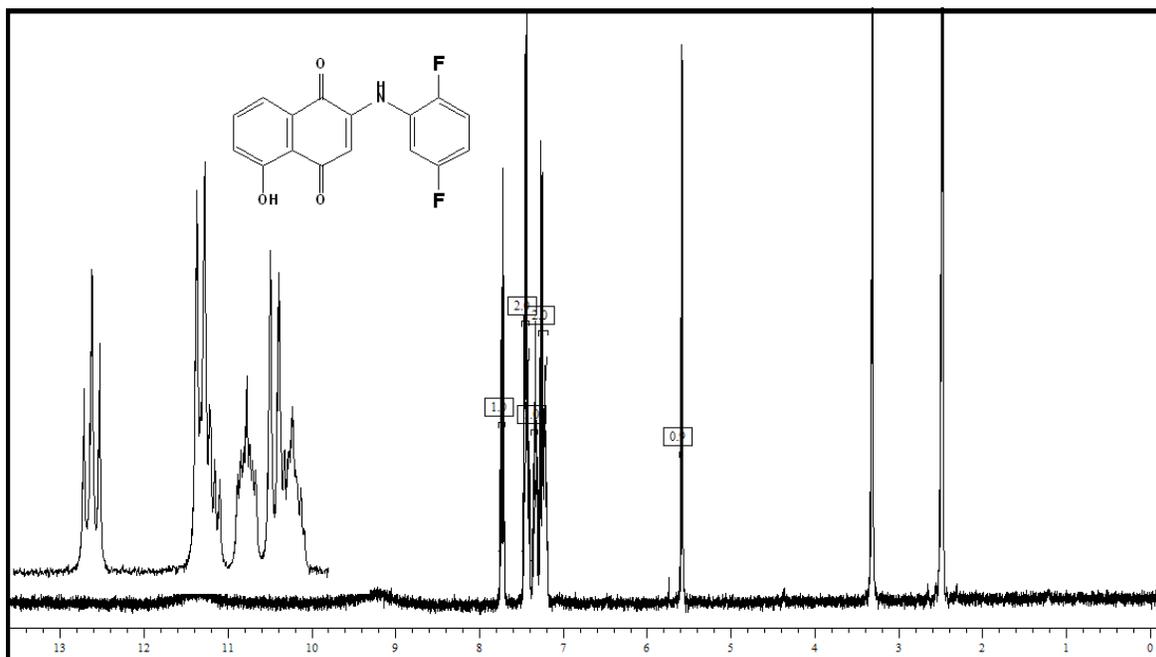


Figura 120. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2,5-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona 1g

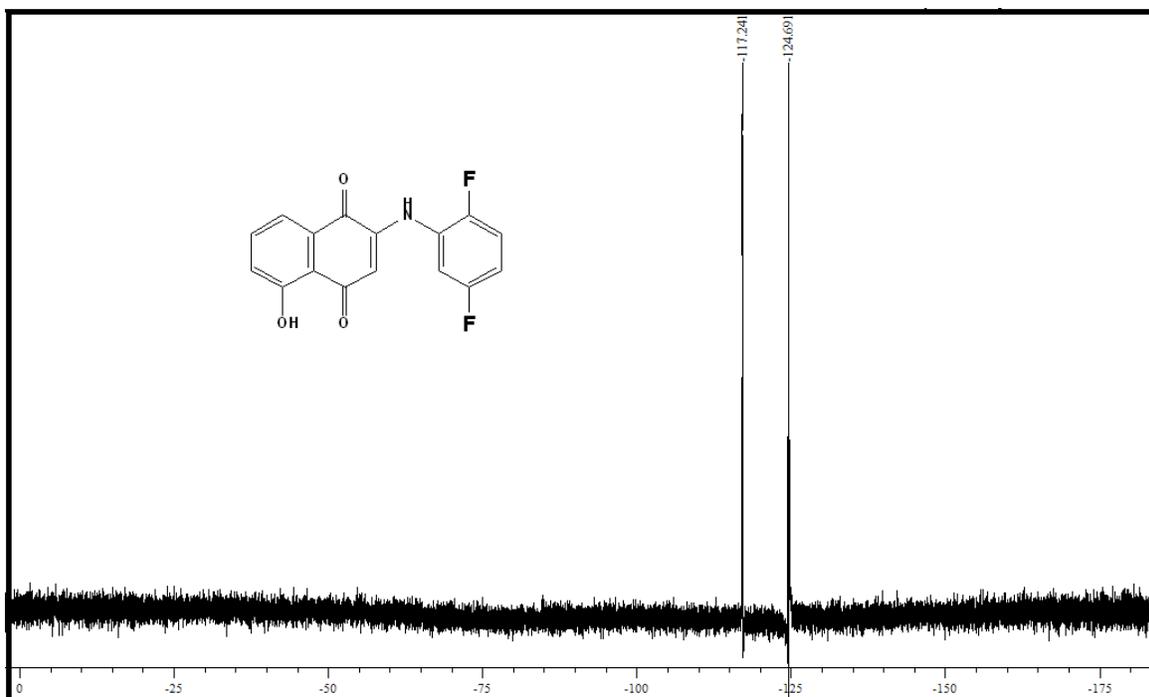


Figura 121. Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  2,5-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1g**

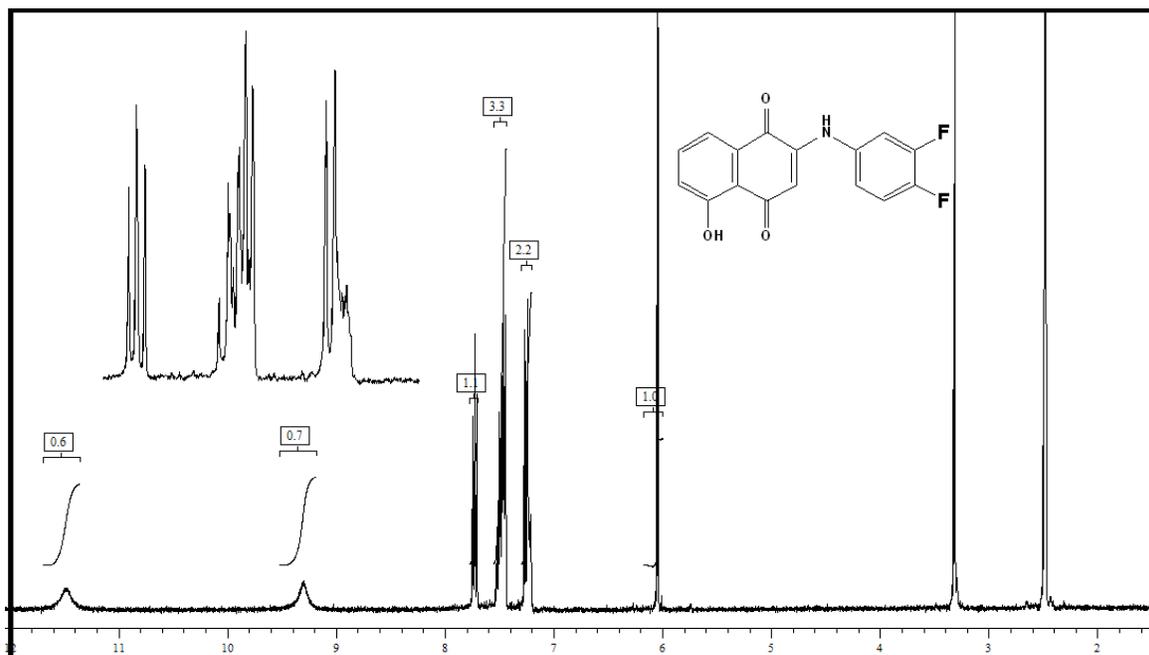


Figura 122. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1h**

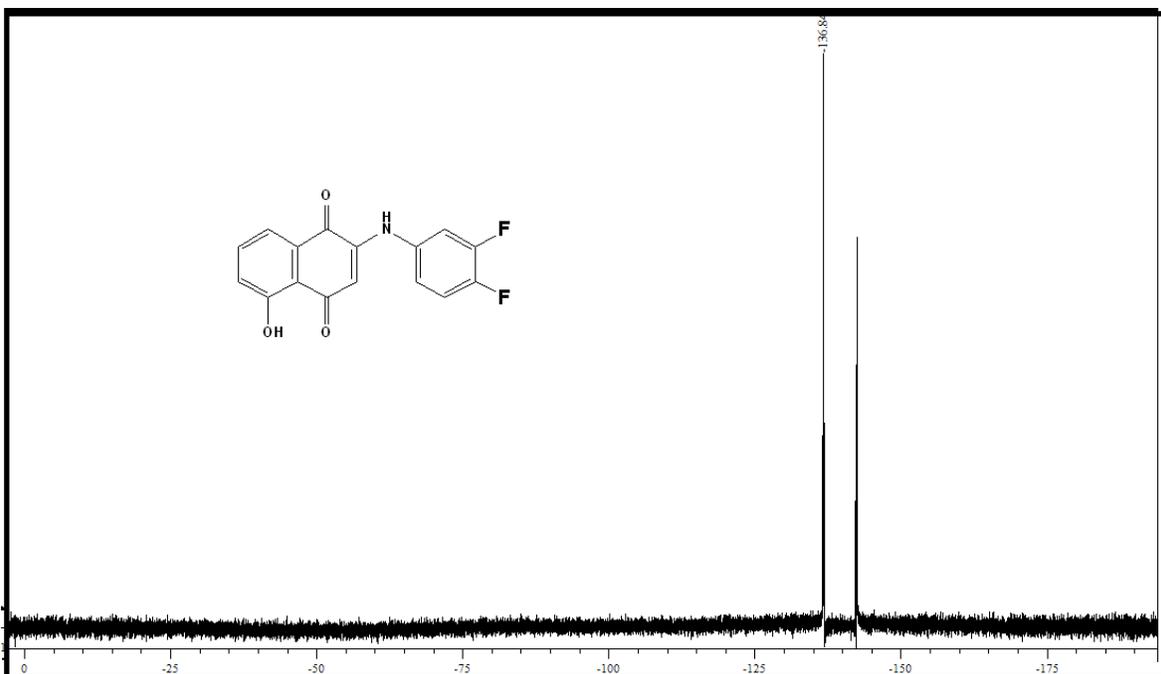


Figura 123. Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  3,4-difluorofenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1h**

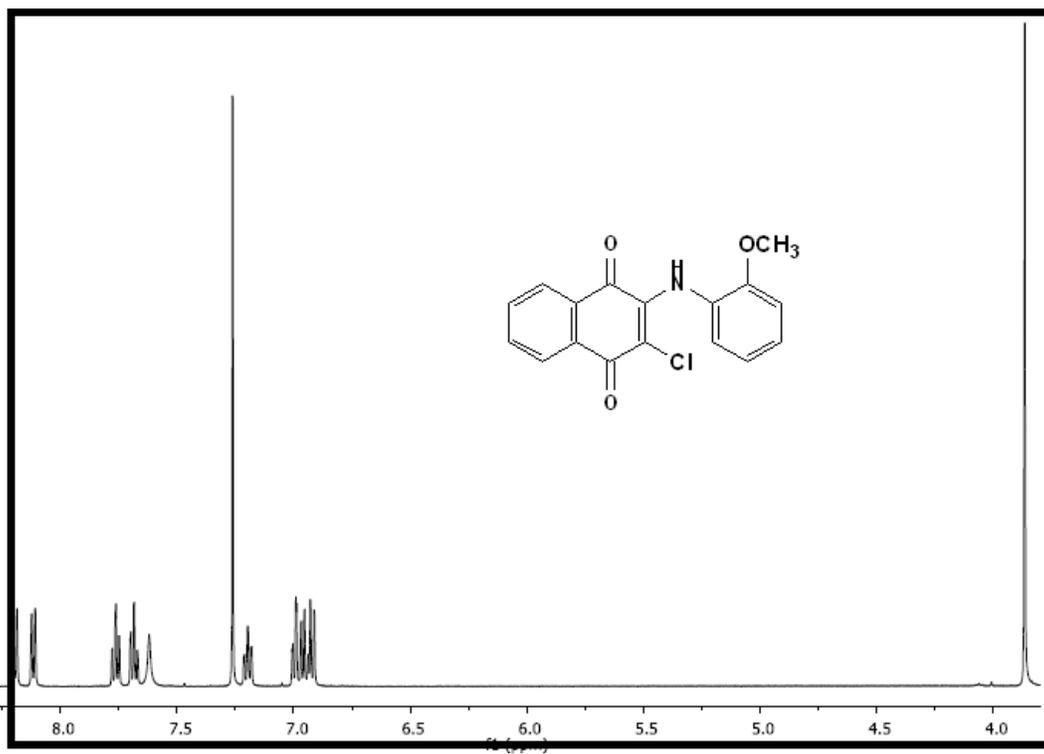


Figura 124. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3-Cl-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2a**

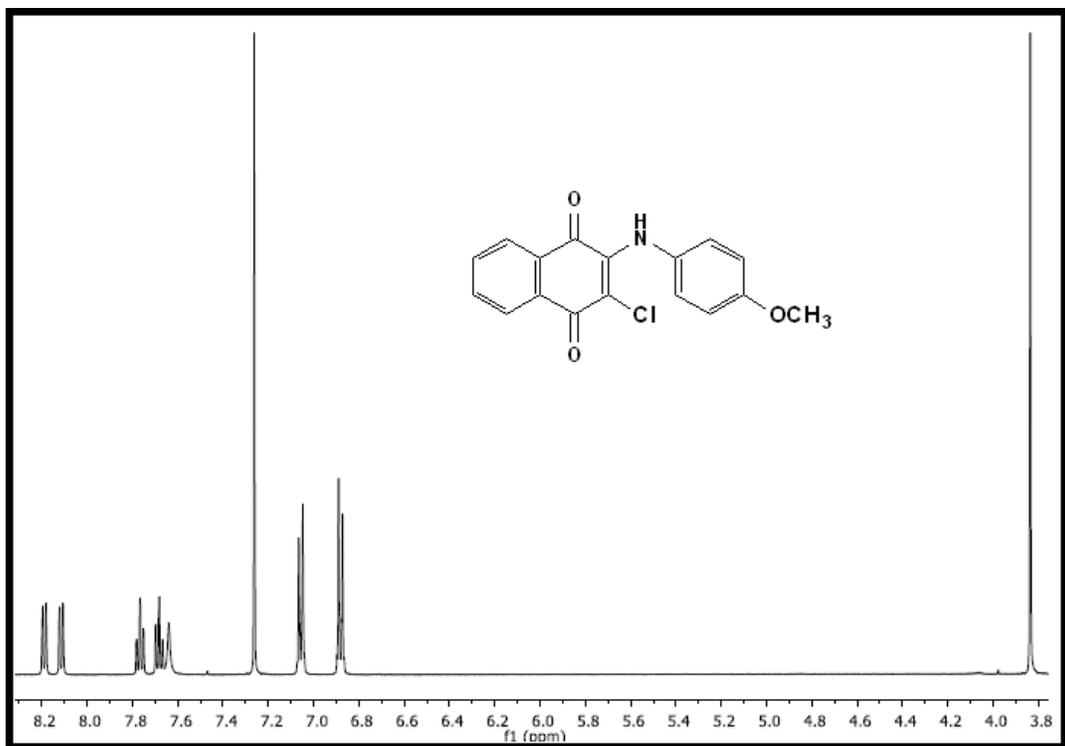


Figura 125. Espectro RMN <sup>1</sup>H 3-Cl-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2b**

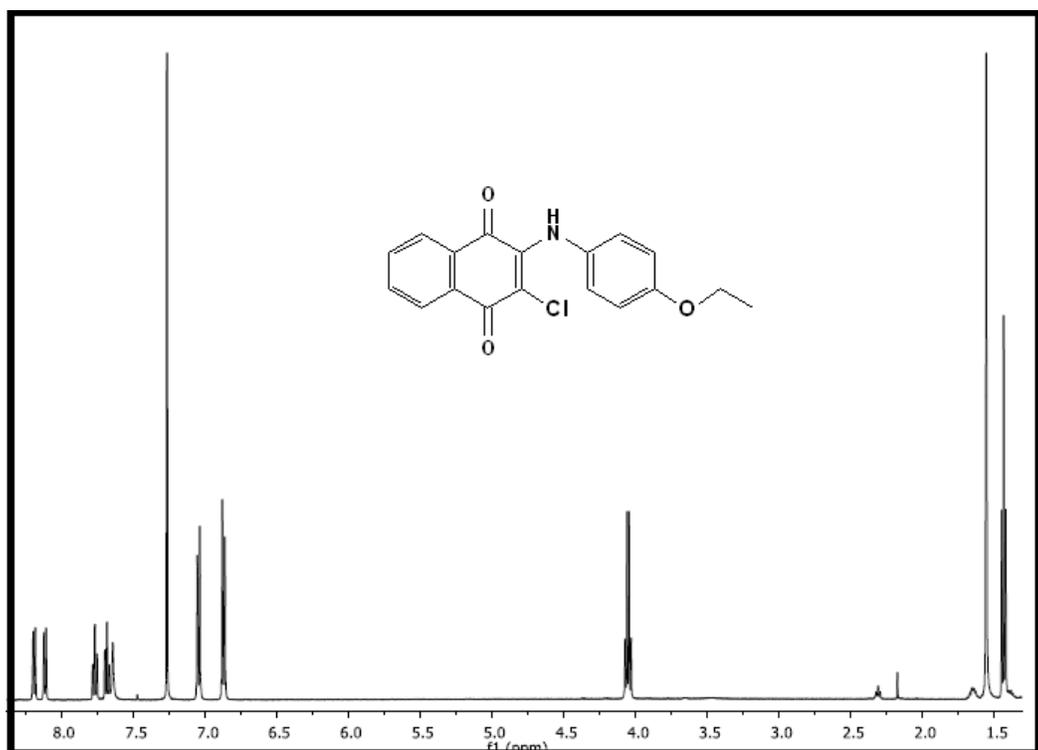


Figura 126. Espectro RMN <sup>1</sup>H 3-Cl-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **2c**

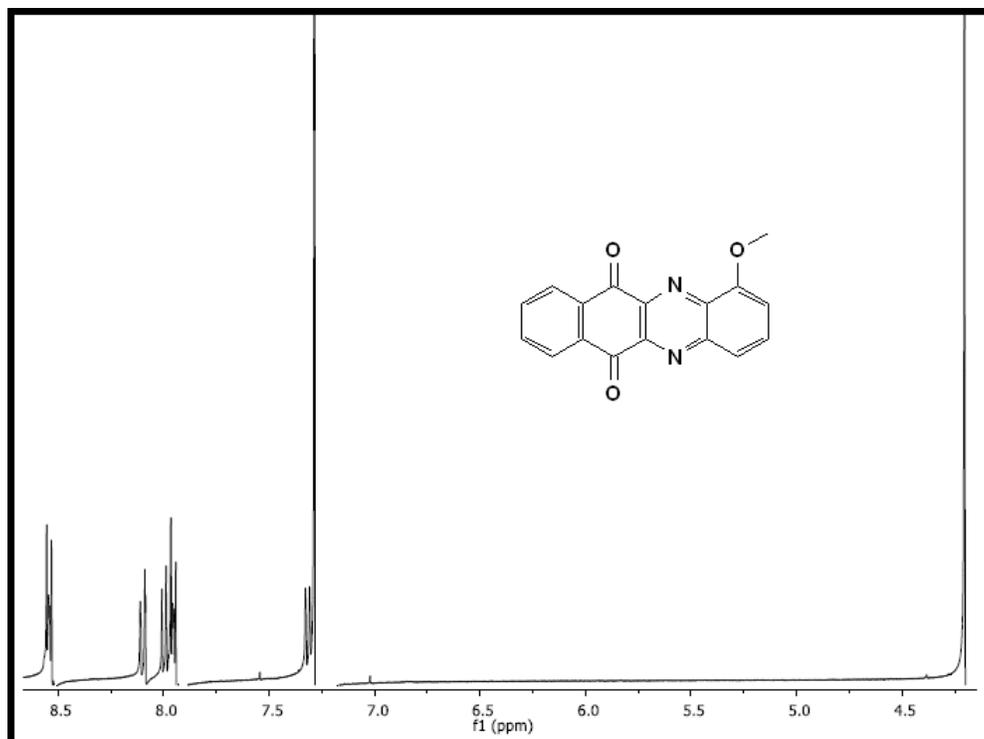


Figura 127. Espectro RMN <sup>1</sup>H metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5a** (a partir de **2a**)

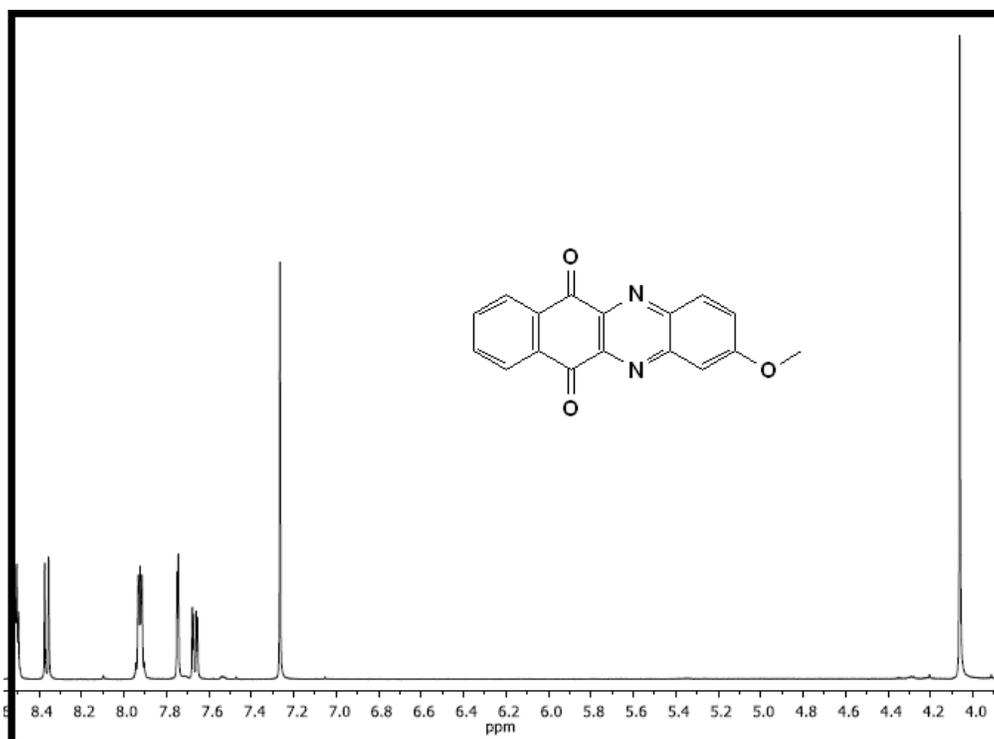


Figura 128. Espectro RMN <sup>1</sup>H metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5b** (a partir de **2b**)

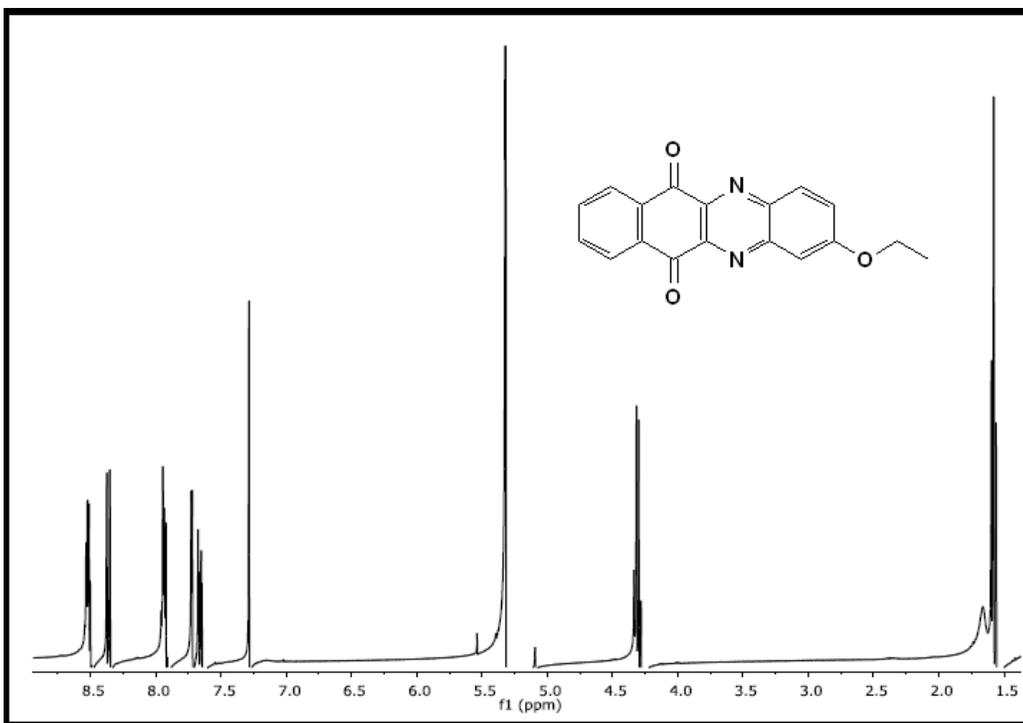


Figura 129. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5c** (a partir de **2c**)

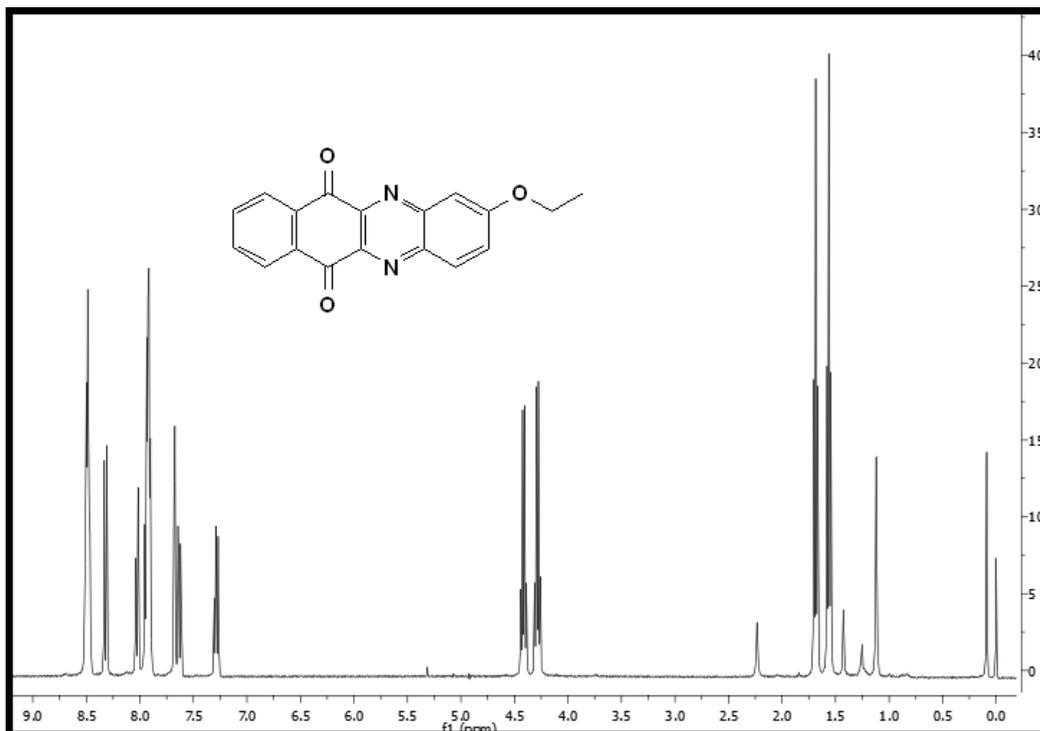


Figura 130. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5d** (a partir de **2d**)

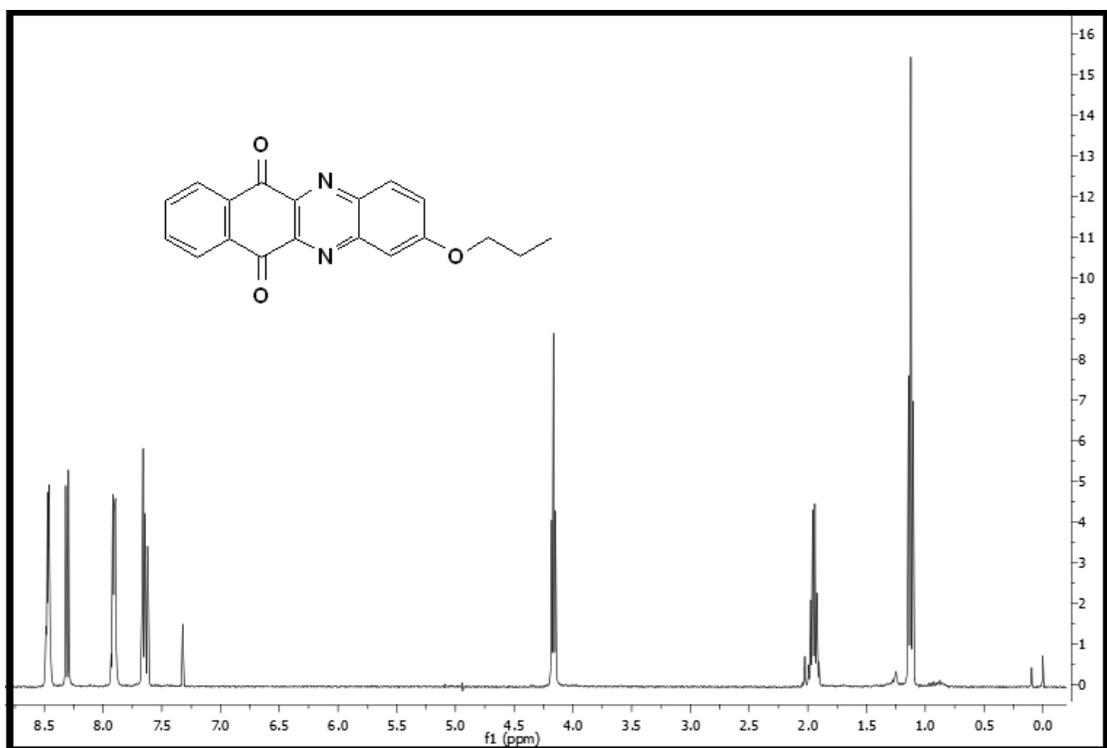


Figura 131. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5e**

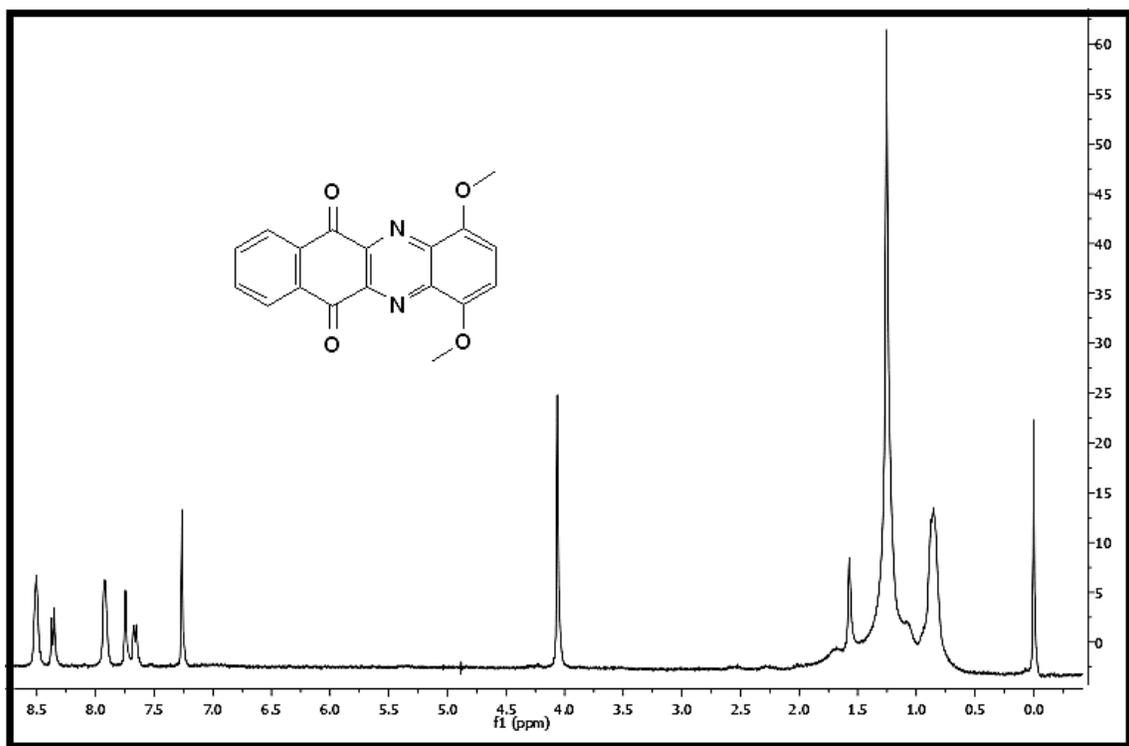


Figura 132. Espectro RMN  $^1\text{H}$  1,4-dimetoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5f**

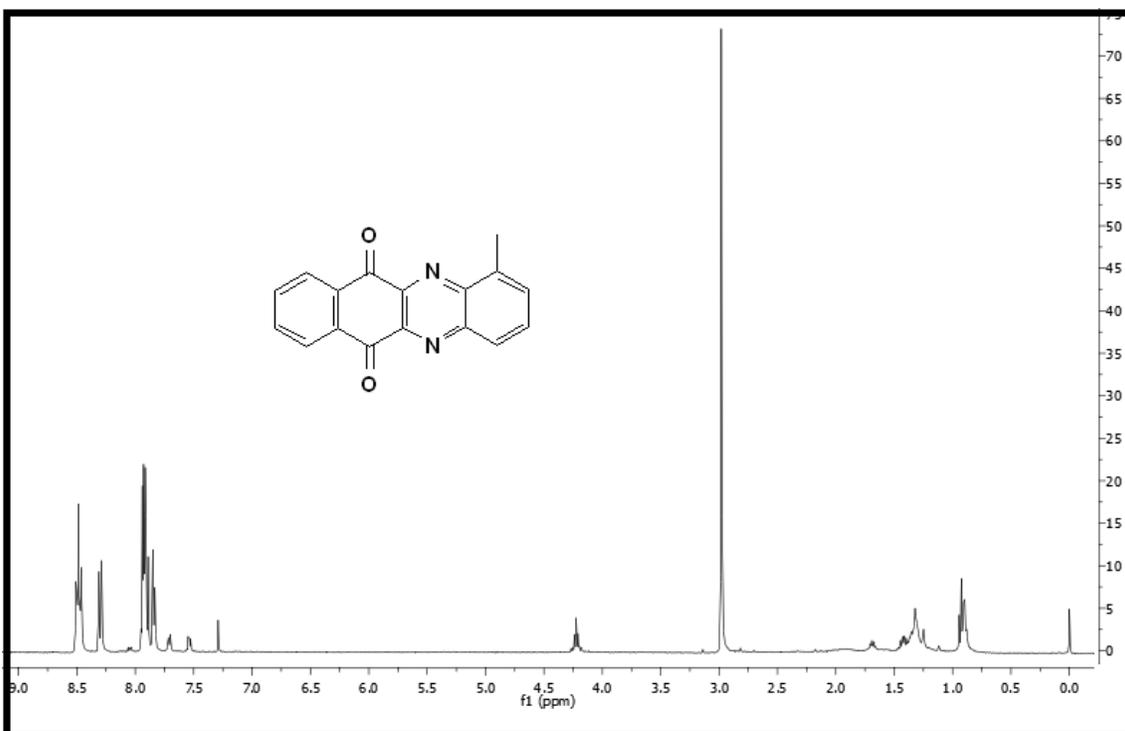


Figura 133. Espectro RMN  $^1\text{H}$  metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5i**

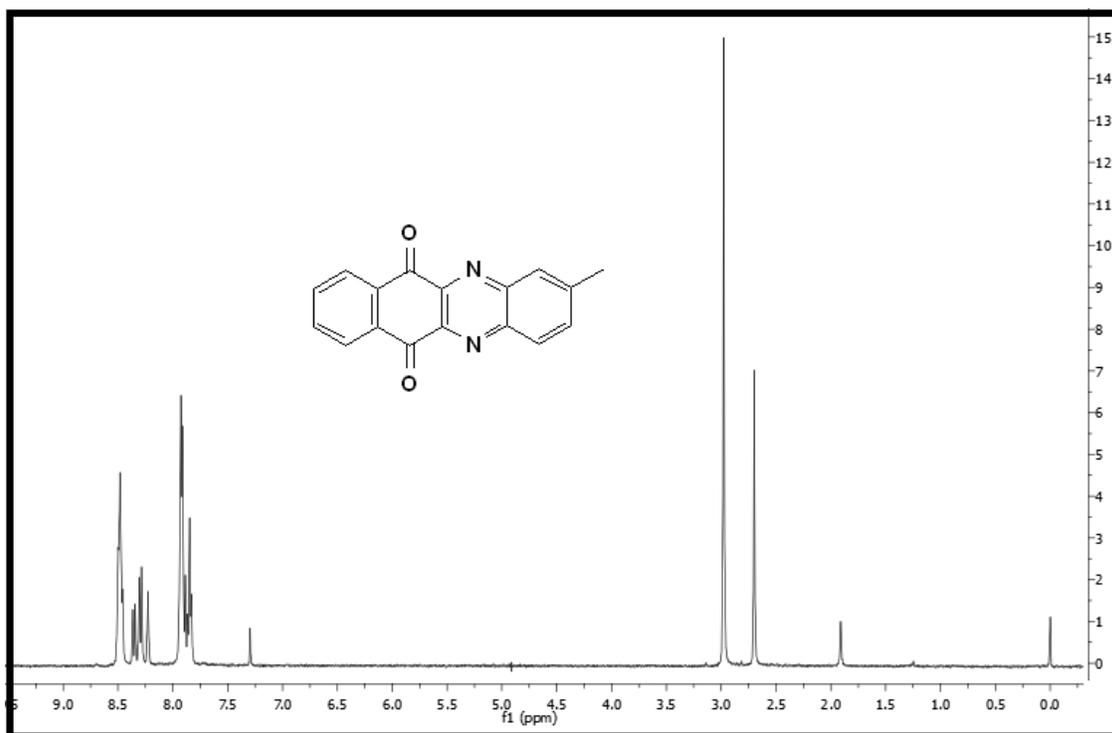


Figura 134. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5h** (a partir de **2h**)

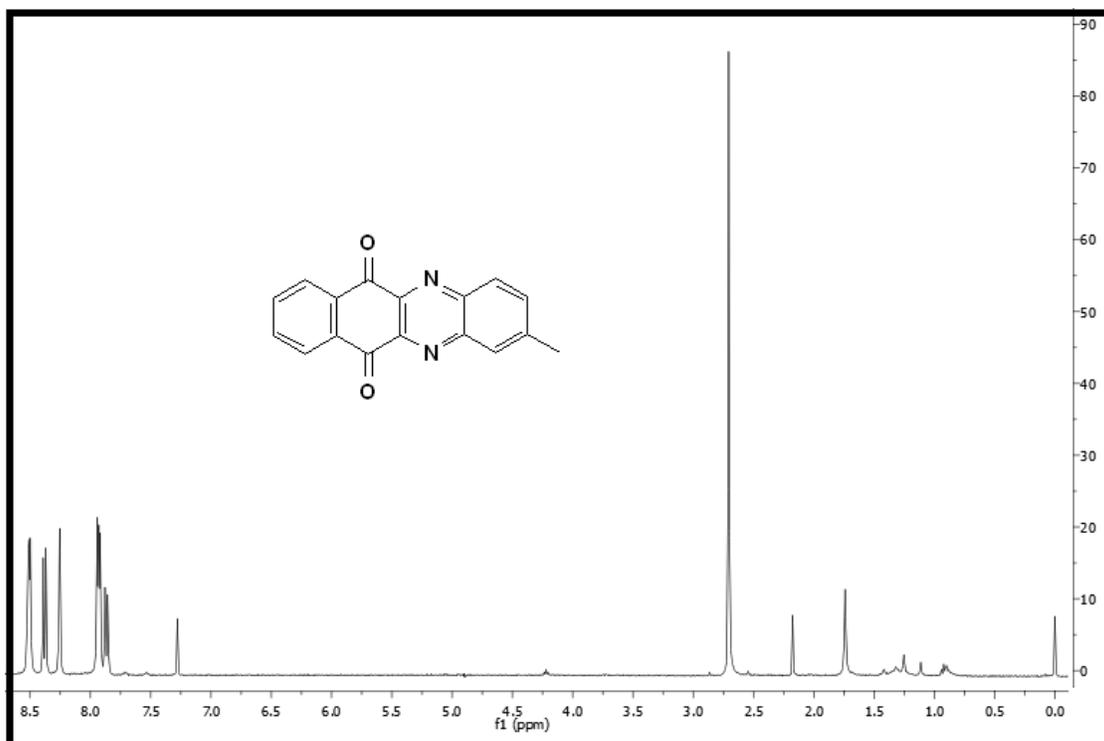


Figura 135. Espectro RMN  $^1\text{H}$  2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5g** (a partir de **2g**)

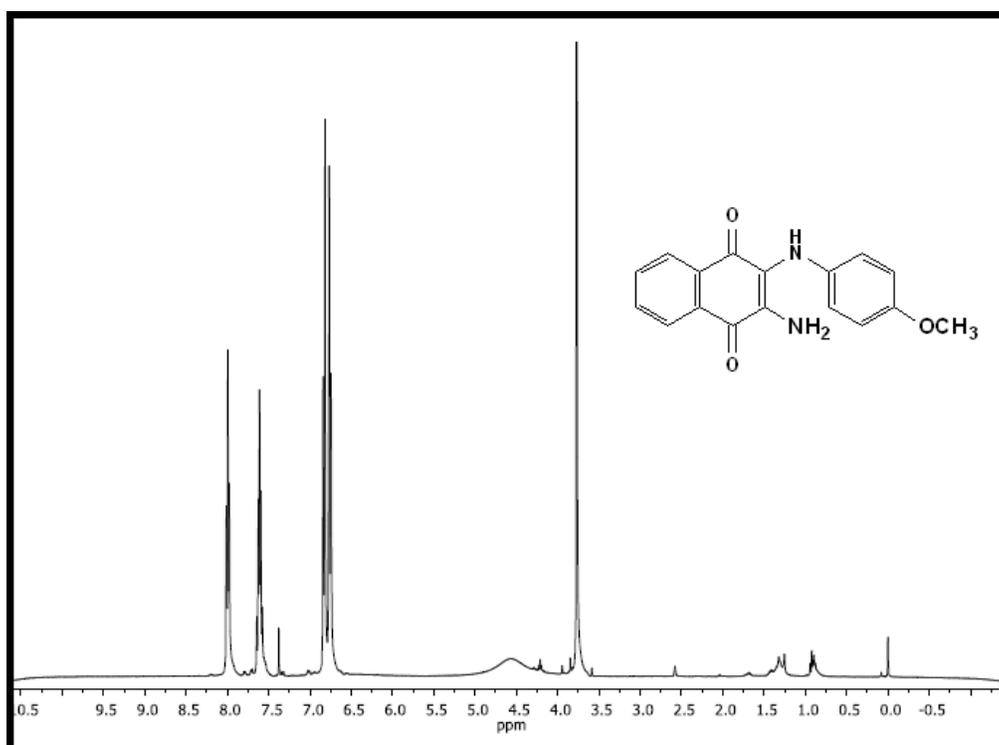


Figura 136. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6b**

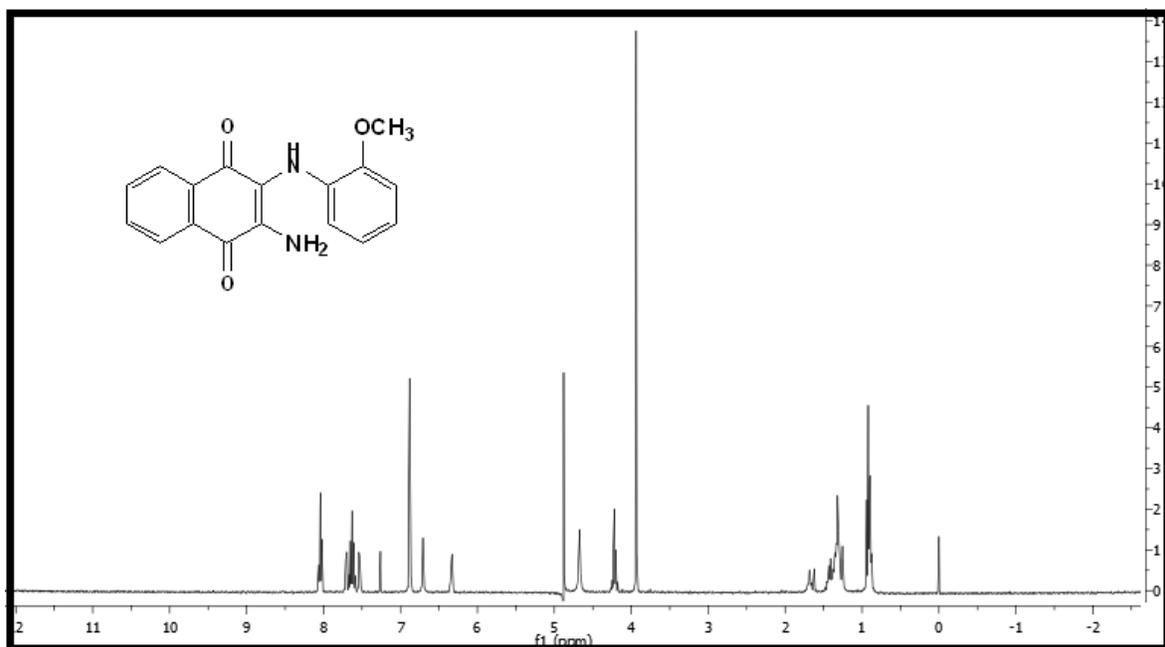


Figura 137. Espectro RMN <sup>1</sup>H 3-amino-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6a**

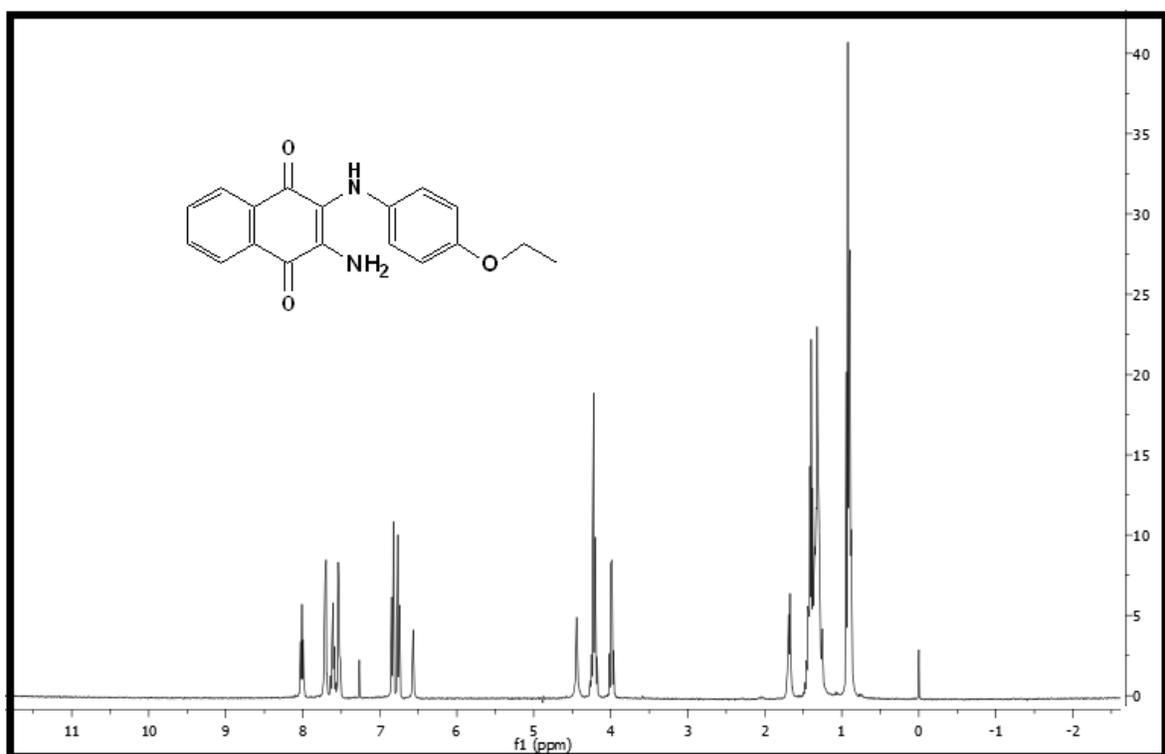


Figura 138. Espectro RMN <sup>1</sup>H 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6c**

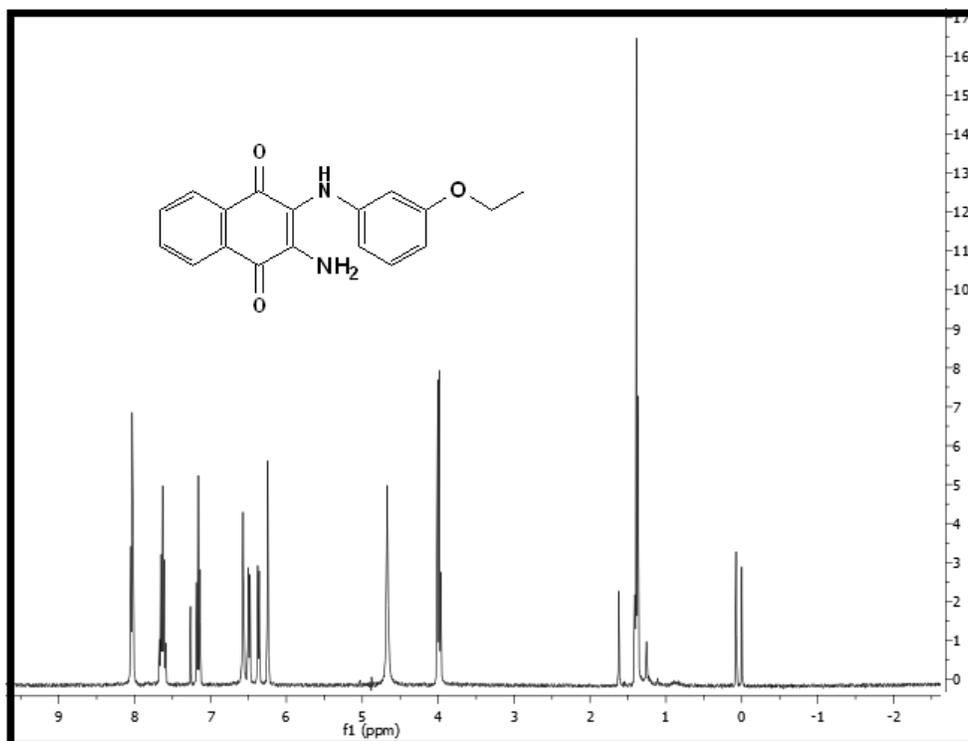


Figura 139. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6d**

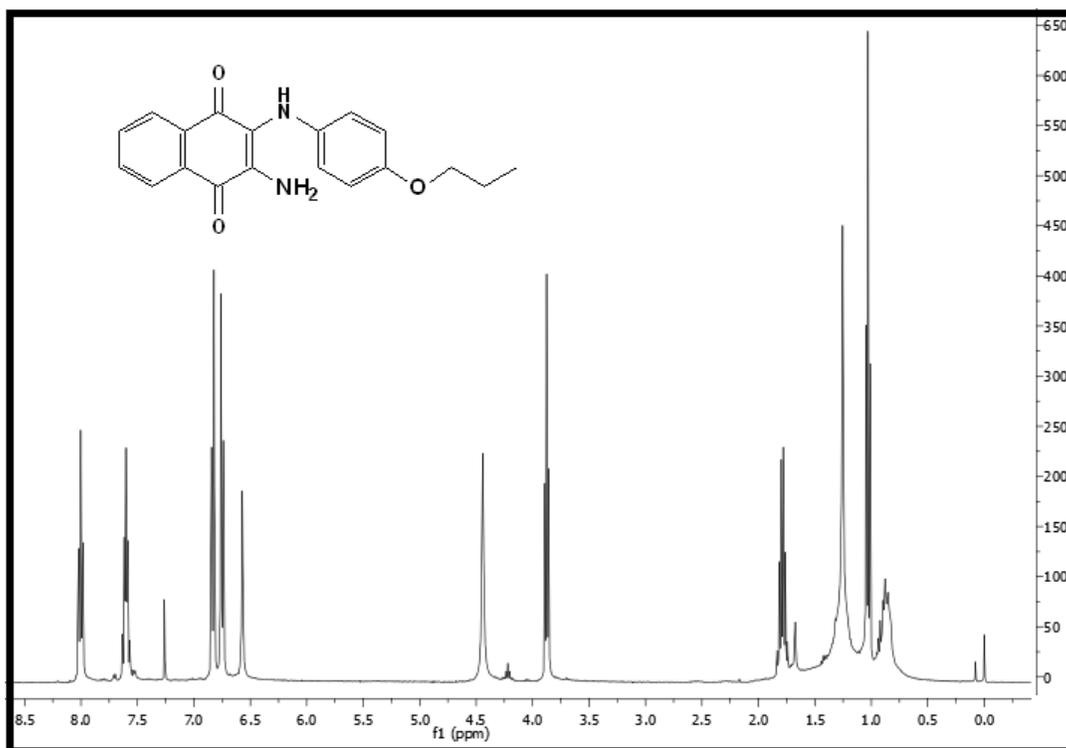


Figura 140. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3-amino-2-(4-propoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6e**

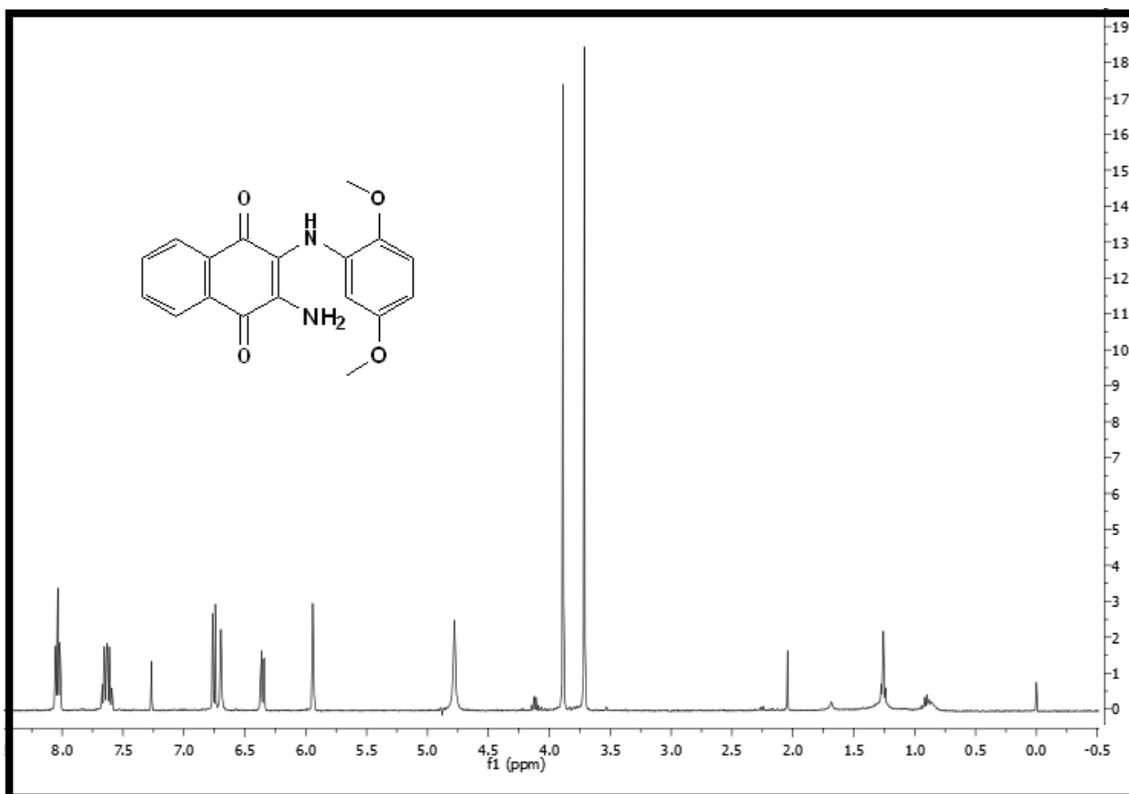


Figura 141. Espectro RMN <sup>1</sup>H 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6f**

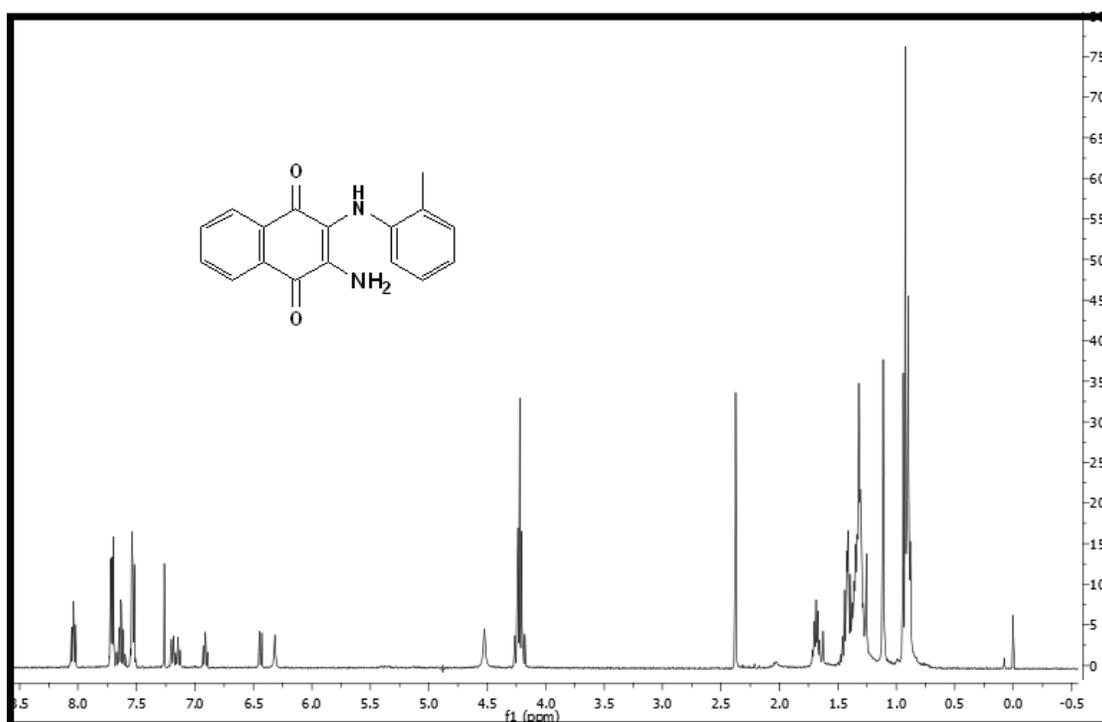


Figura 142. Espectro RMN <sup>1</sup>H 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6i**

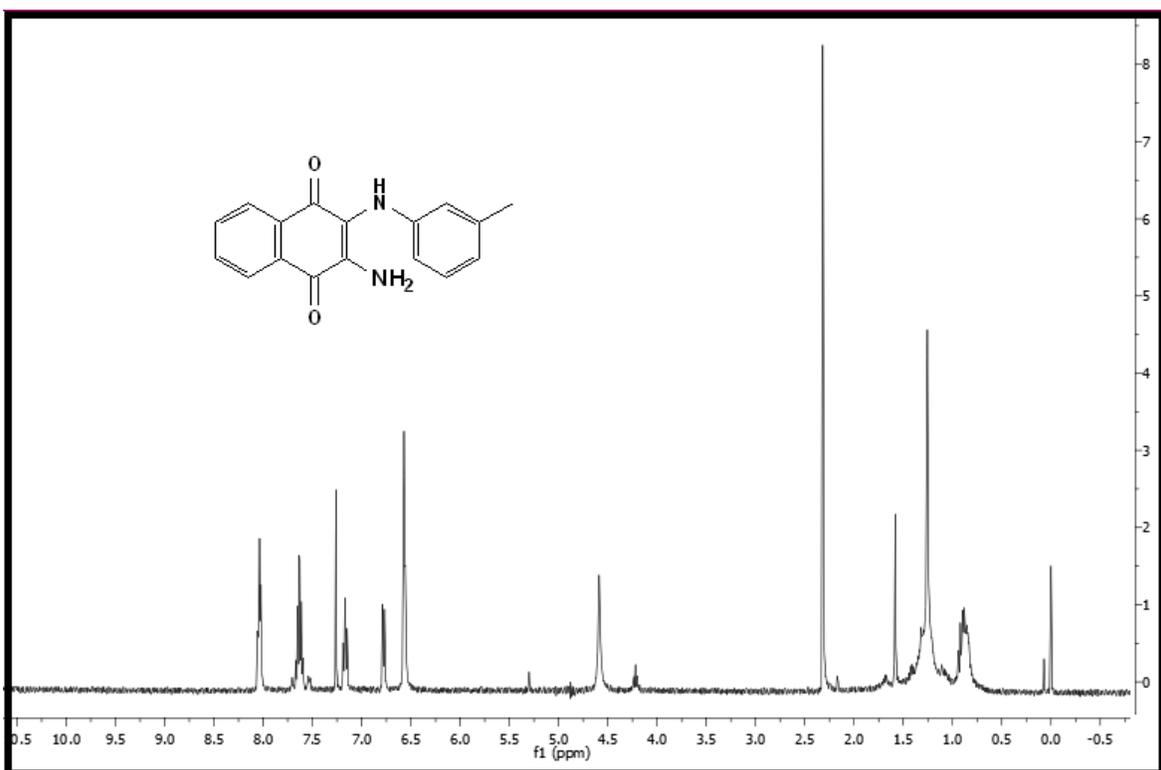


Figura 143. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6h**

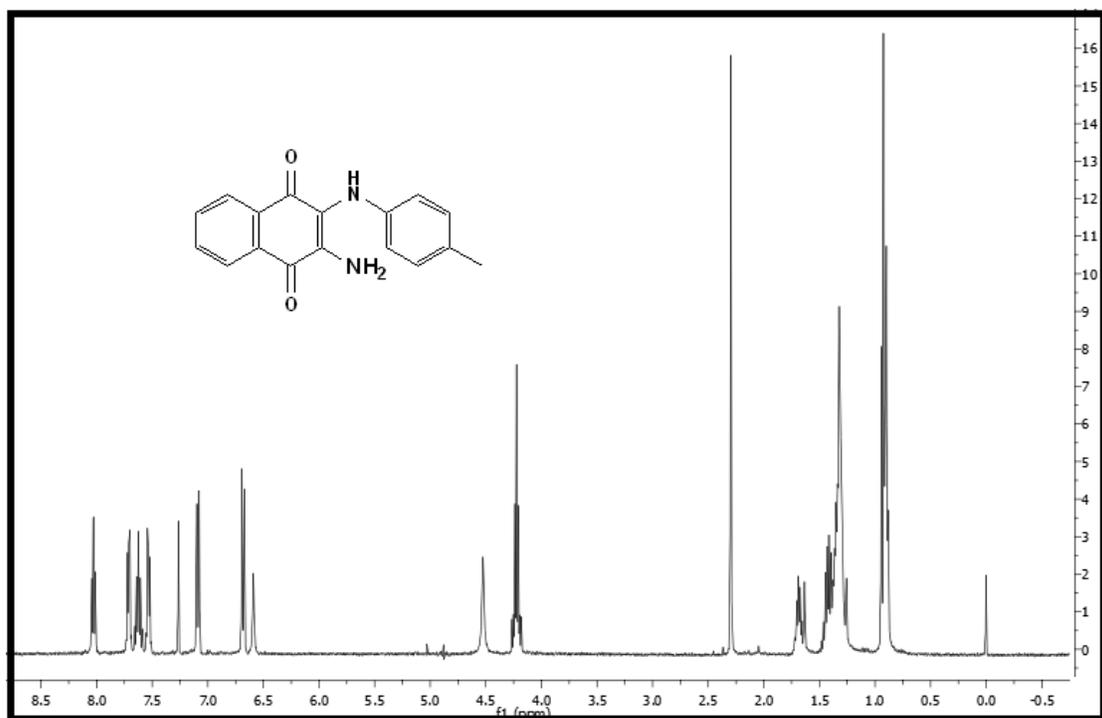


Figura 144. Espectro RMN  $^1\text{H}$  3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6g**

## 12. ANEXO 4. ESPECTROS RMN $^{13}\text{C}$

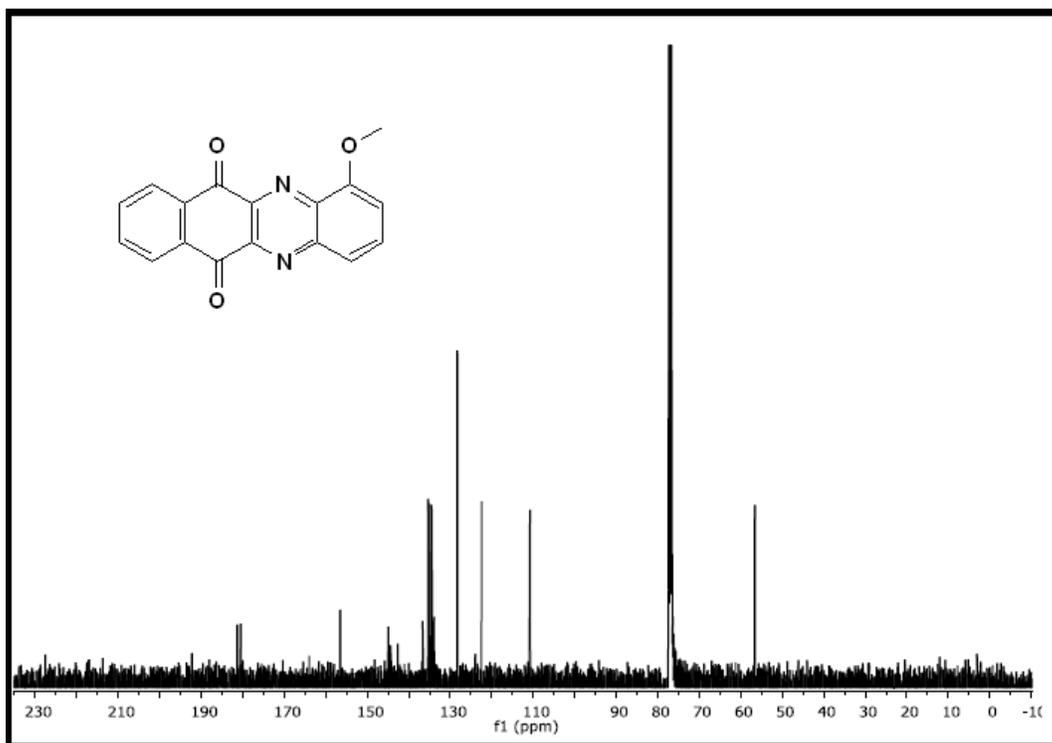


Figura 145. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5a**

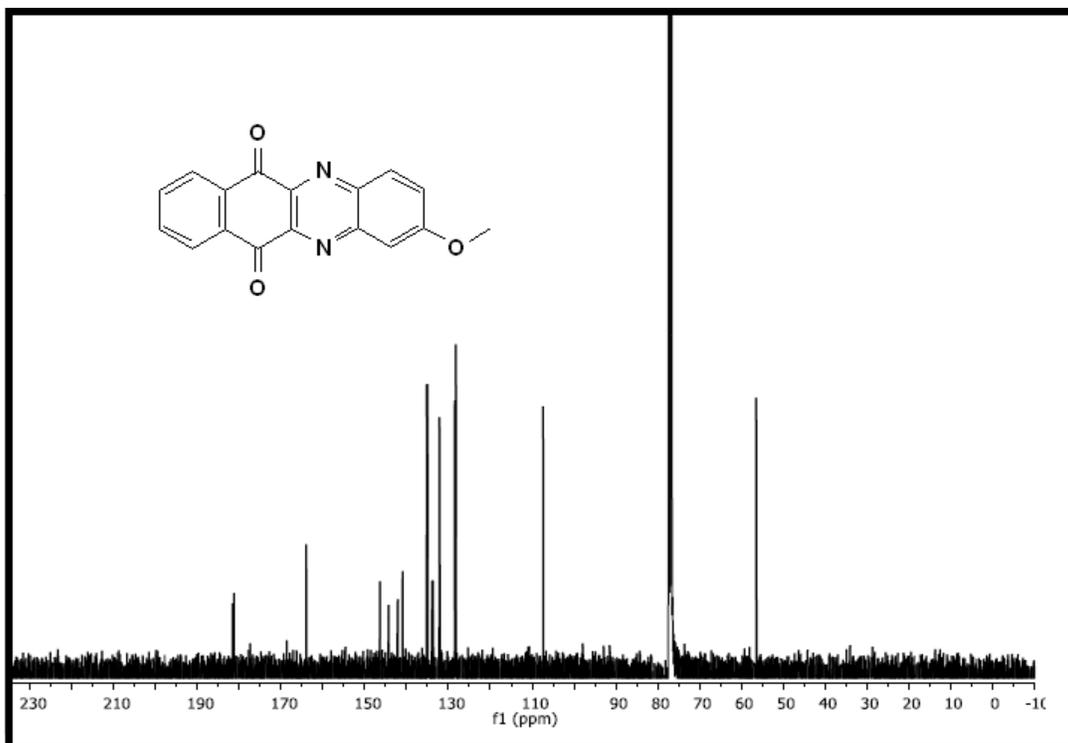


Figura 146. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5b**

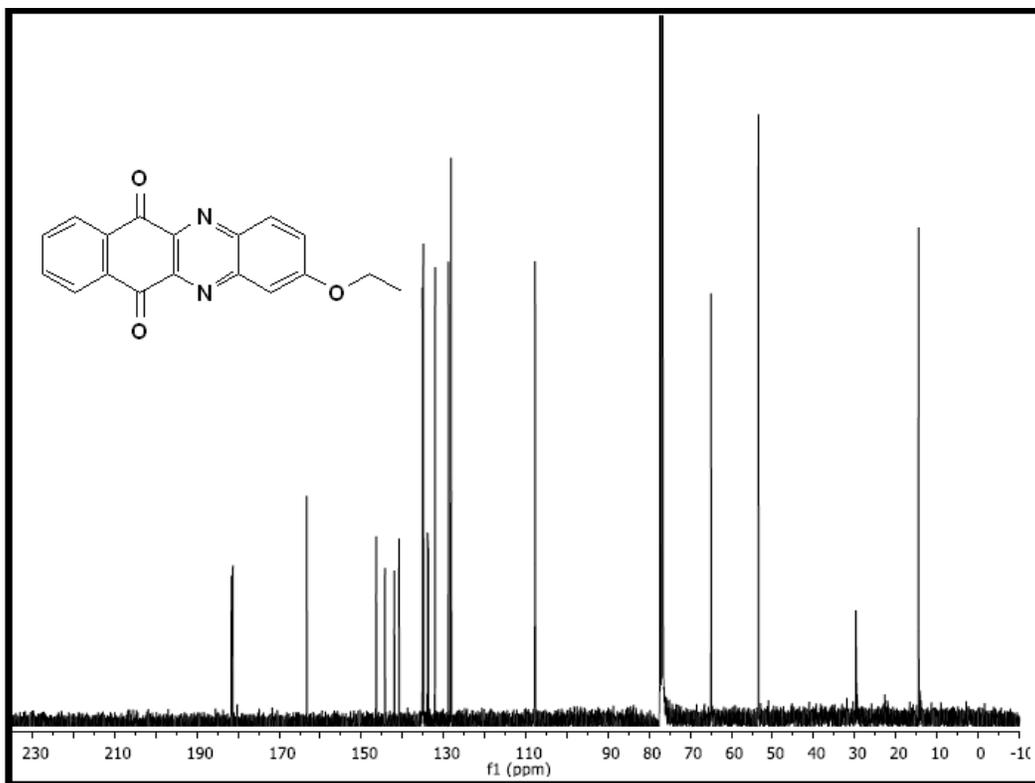


Figura 147. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5c** (a partir de **2c**)

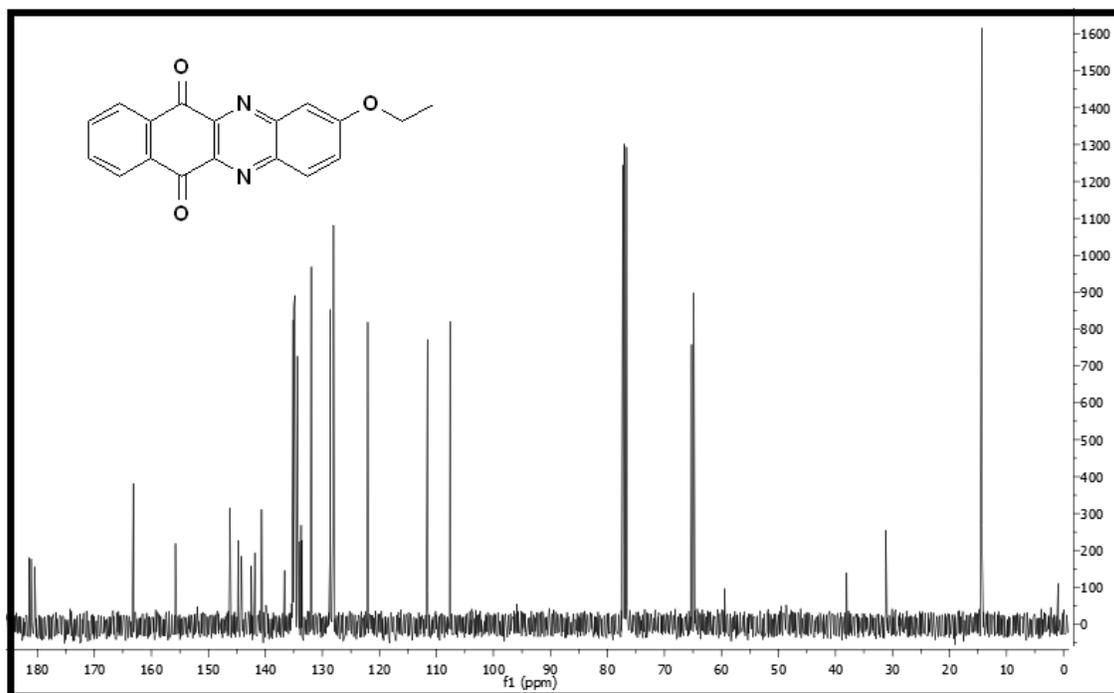


Figura 148. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  2-etoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5d** (a partir de **2d**)

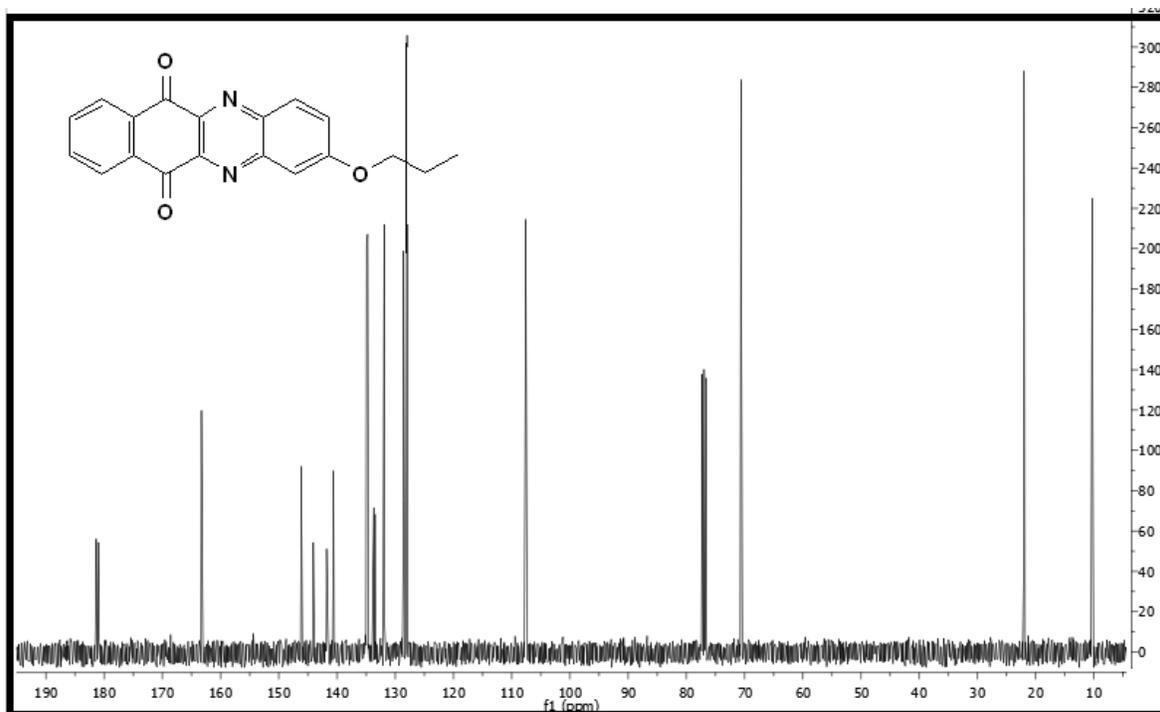


Figura 149. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  2-propoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona **5e**

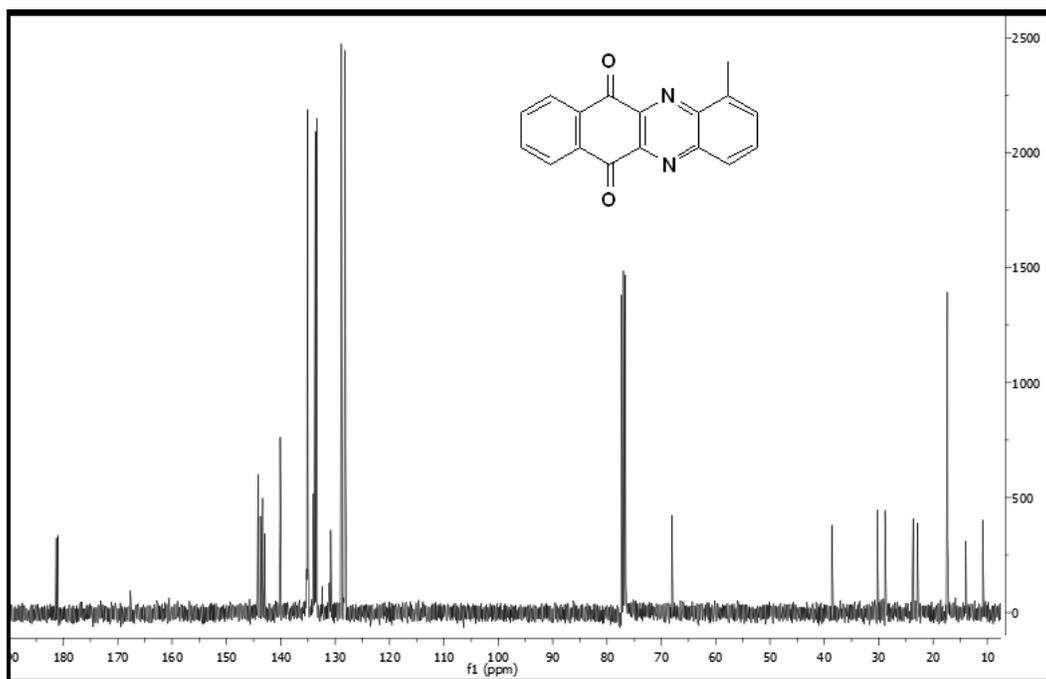


Figura 150. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5i**

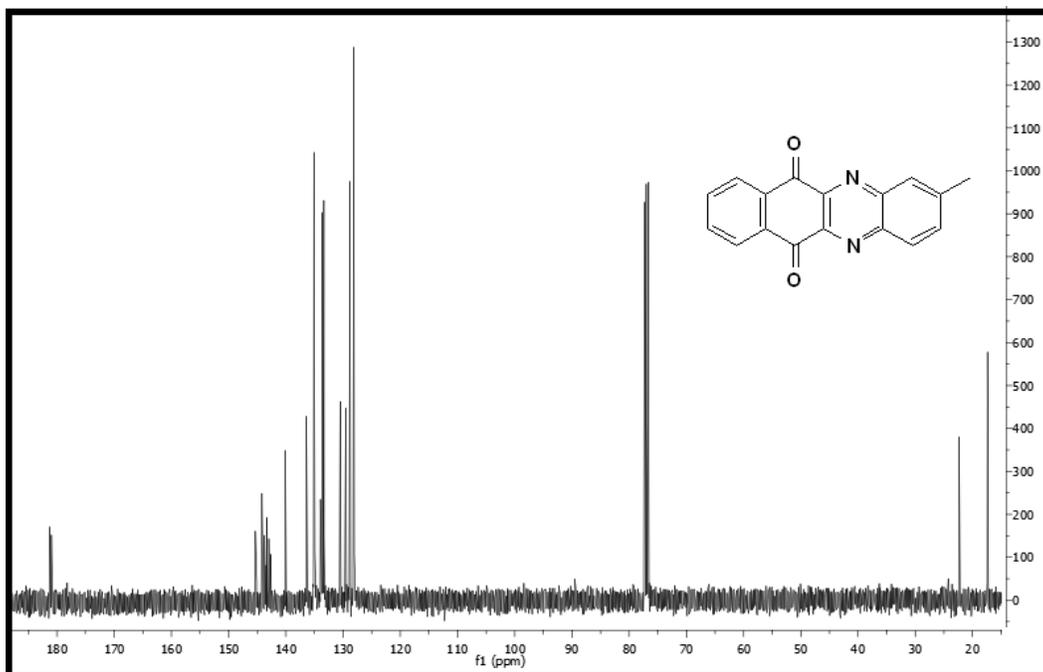


Figura 151. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5h** (a partir de **2h**)

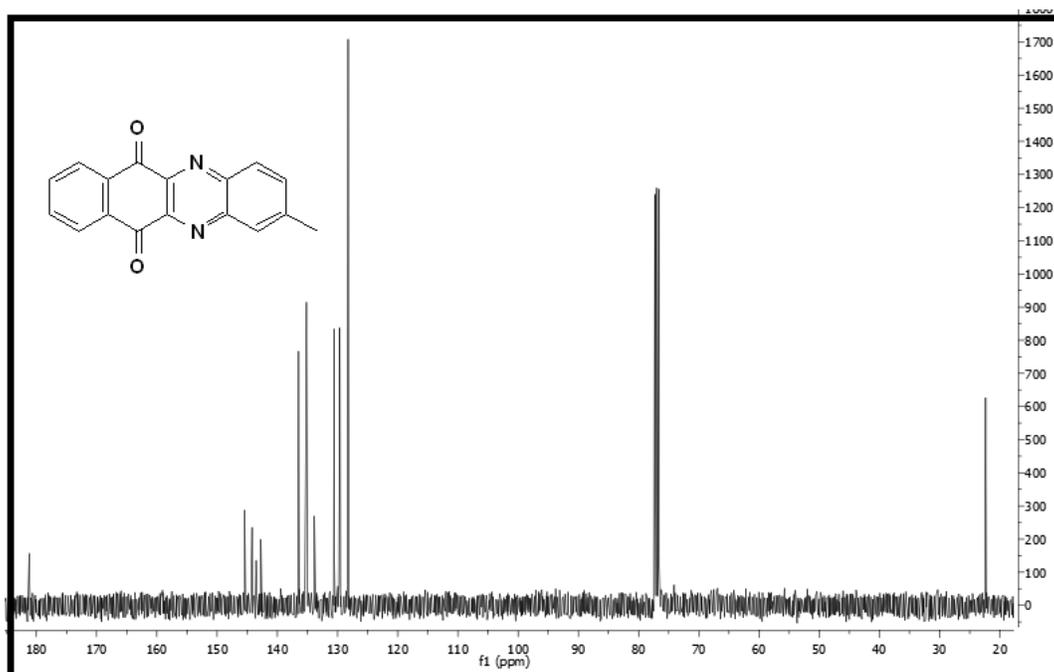


Figura 152. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  2-metilbenzo[b]fenazin-6,11-diona **5g** (a partir de **2g**)

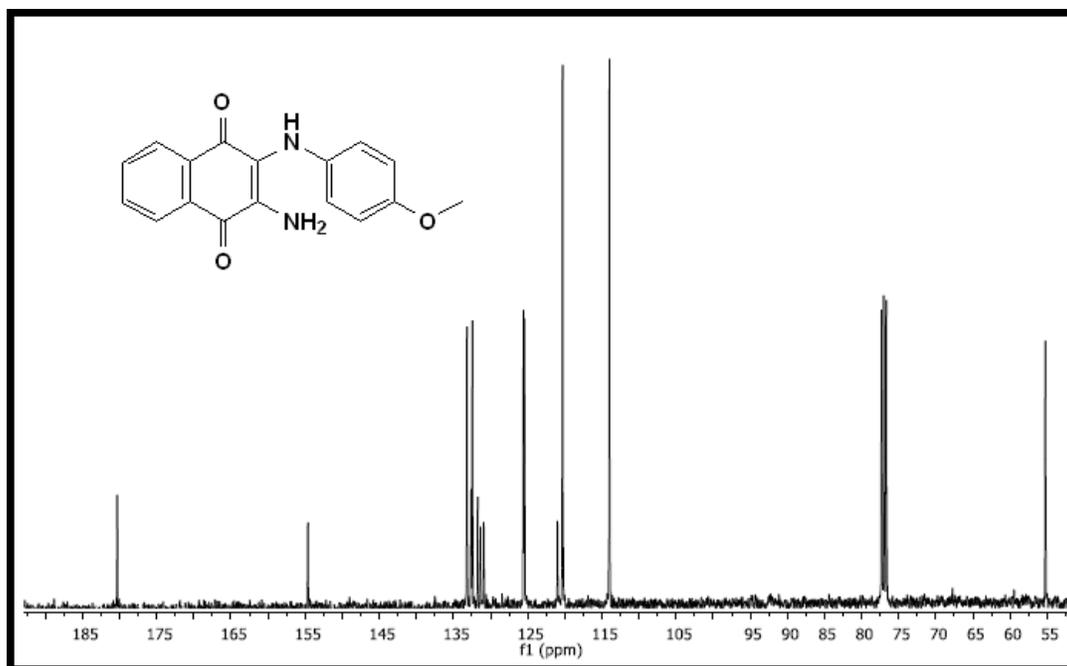


Figura 153. Espectro RMN <sup>13</sup>C 3-amino-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6b**

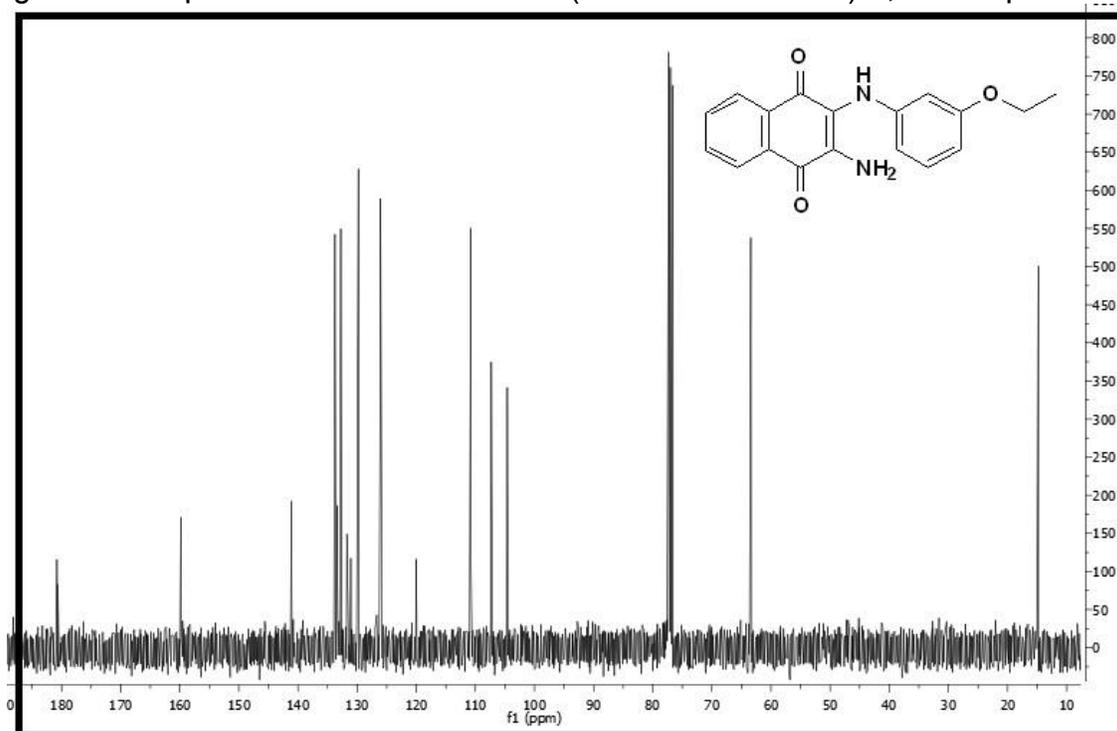


Figura 154. Espectro RMN <sup>13</sup>C 3-amino-2-(3-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6d**

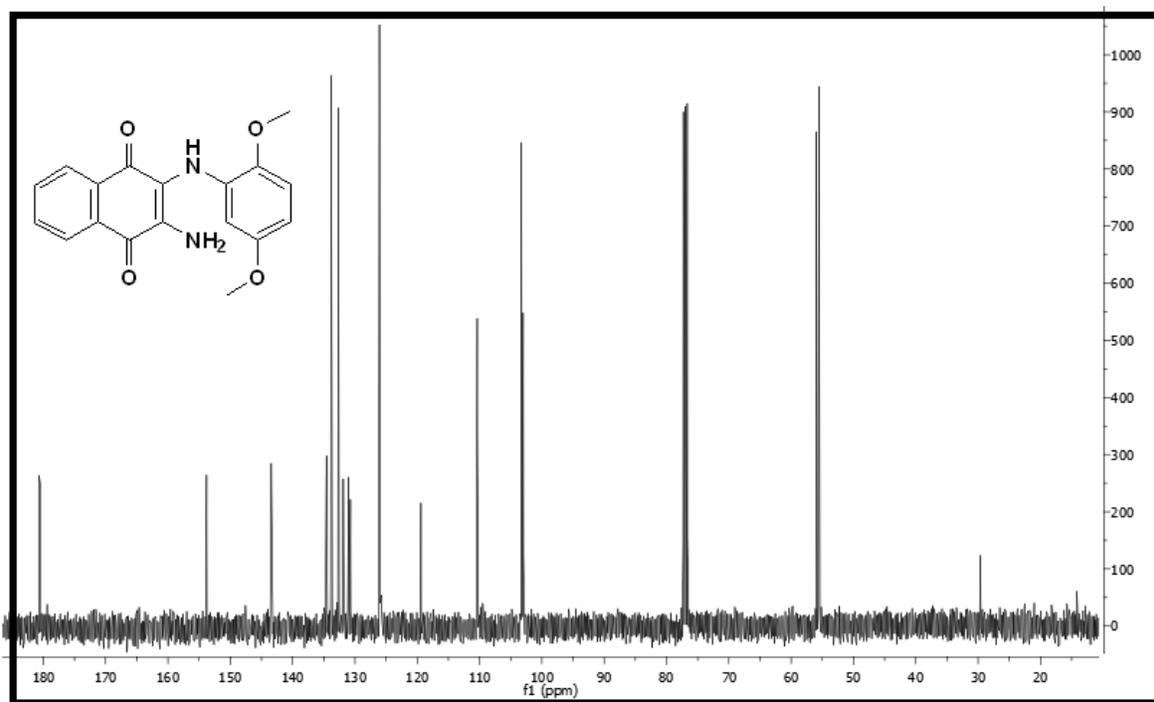


Figura 155. Espectro RMN <sup>13</sup>C 3-amino-2-(2,5-dimetoxifenilamino)-1,4-naftoquinona **6f**

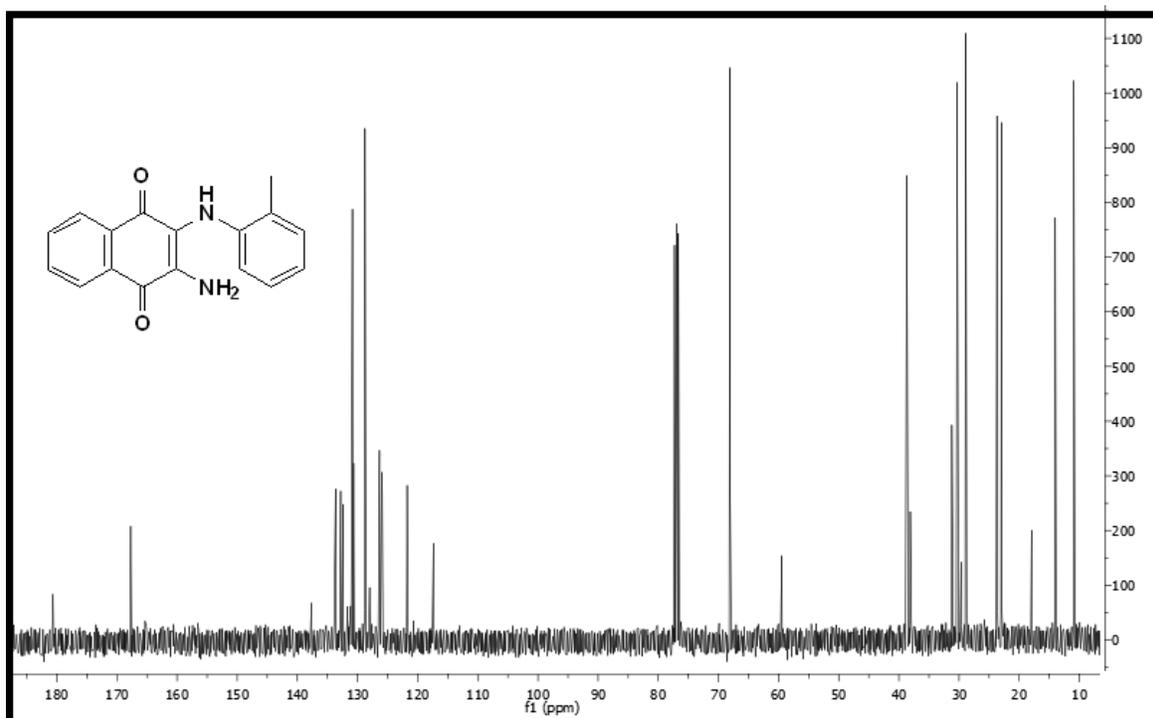


Figura 156. Espectro RMN <sup>13</sup>C 3-amino-2-(2-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6i**

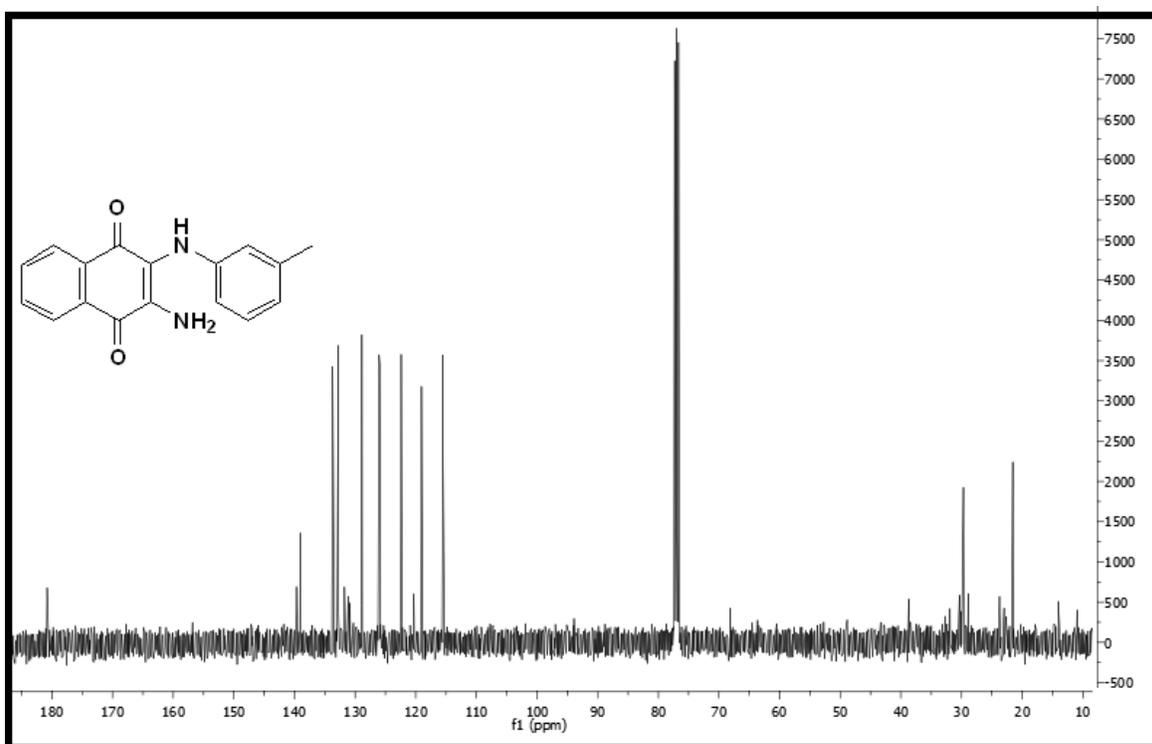


Figura 157. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  3-amino-2-(3-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6h**

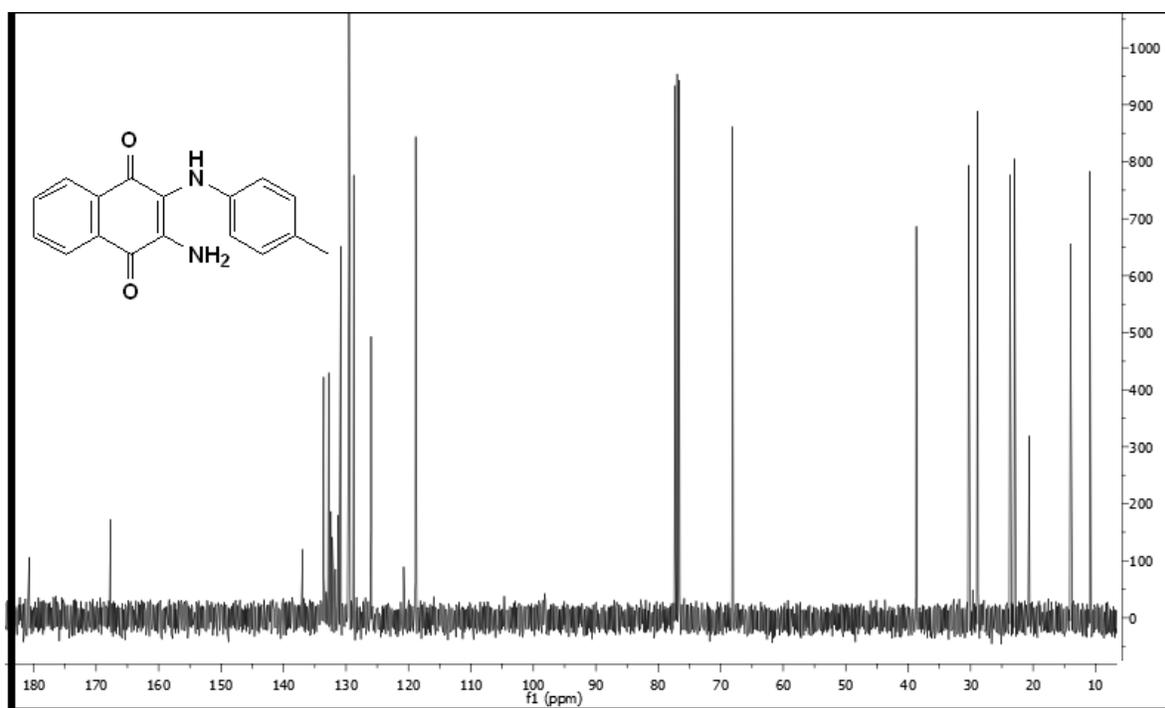


Figura 158. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  3-amino-2-(4-metilfenilamino)-1,4-naftoquinona **6g**

### 13. ANEXO 5. ESPECTROS MASAS

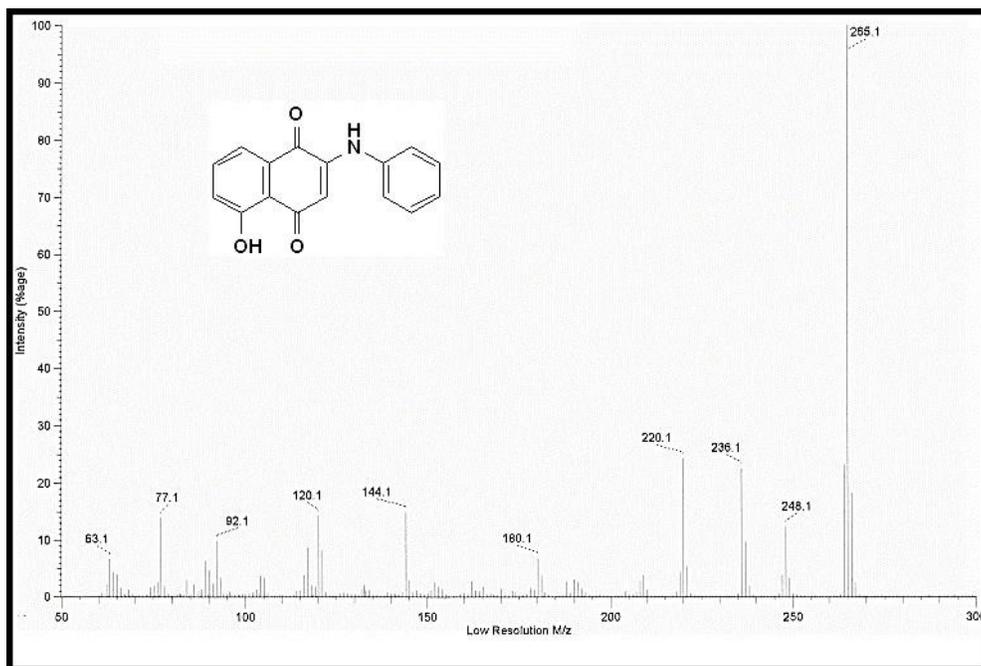


Figura 159. Espectro de Masas de 2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1a**

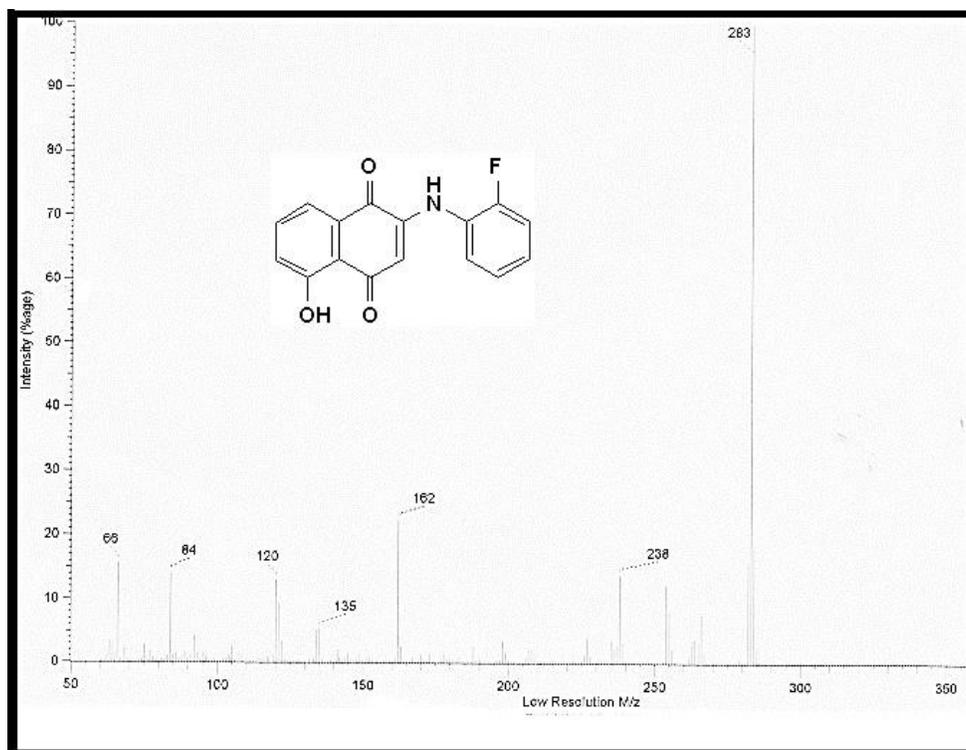


Figura 160. Espectro de Masas de 2-(2-fluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1b**

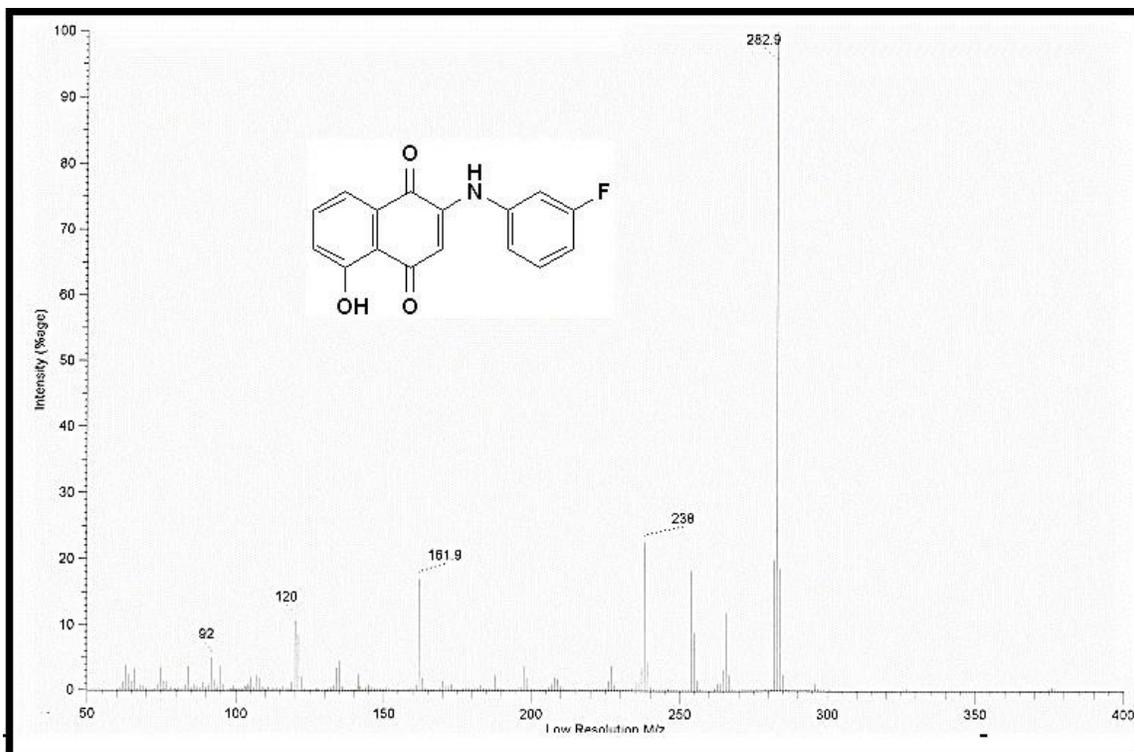


Figura 161. Espectro de Masas de 2-(3-flúorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1c**

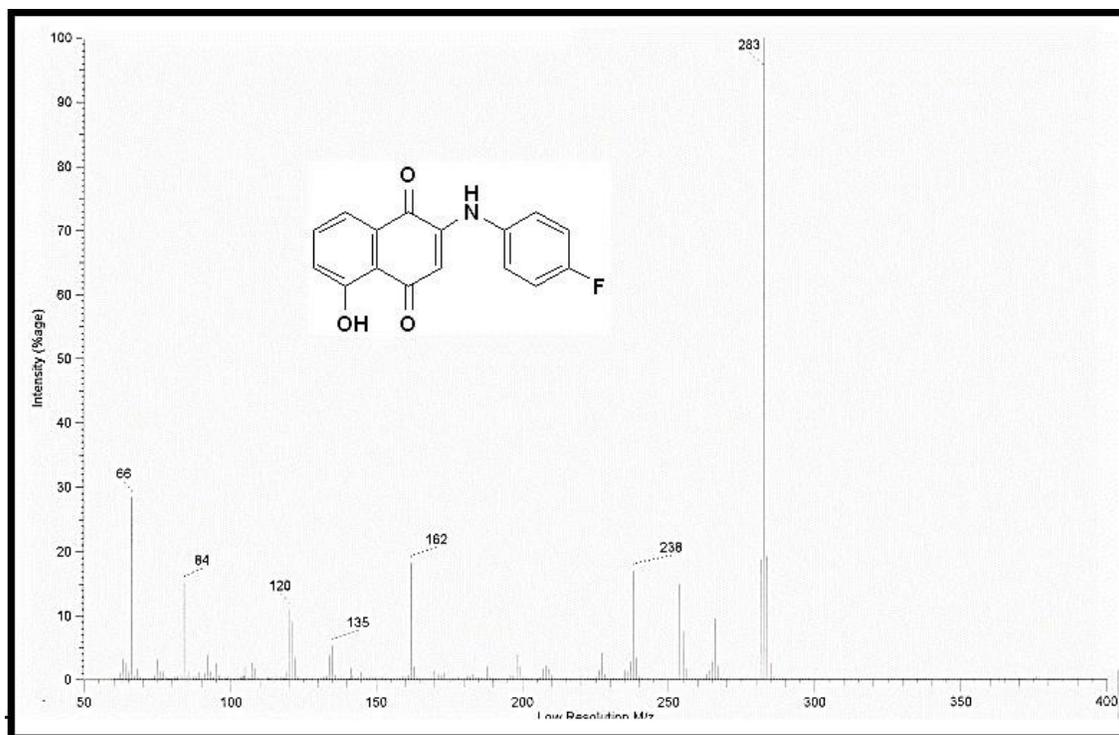


Figura 162. Espectro de Masas de 2-(4-flúorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1d**

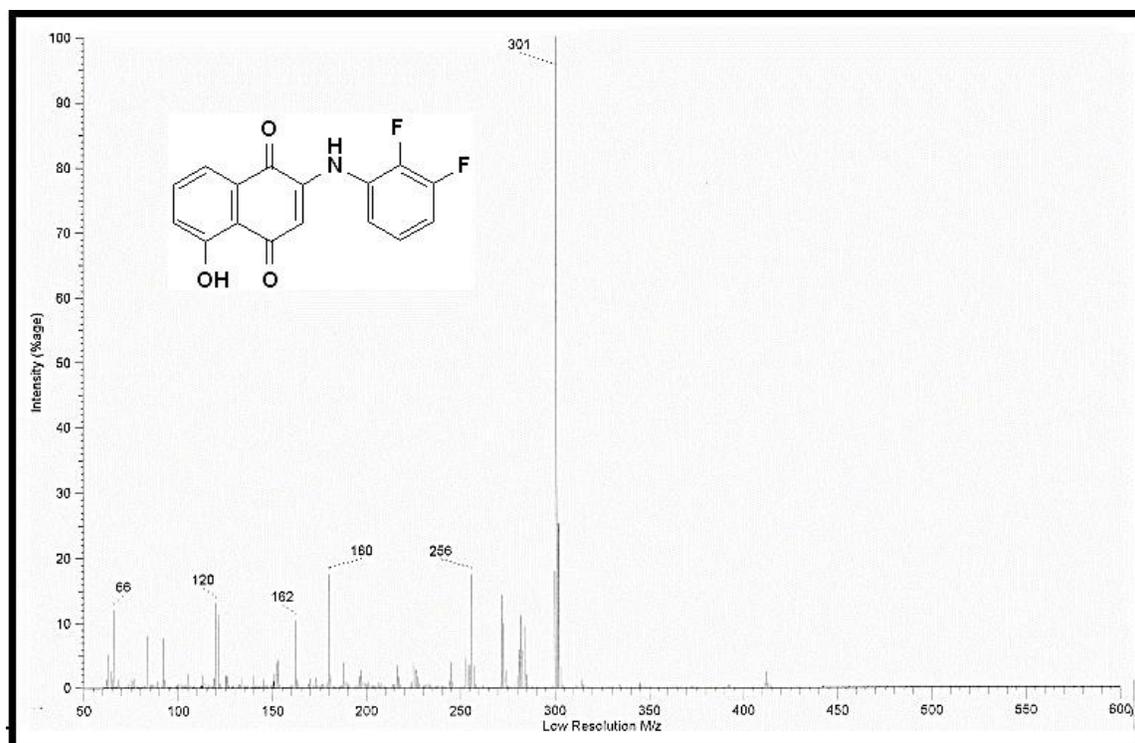


Figura 163. Espectro de Masas de 2-(2,3-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1e**

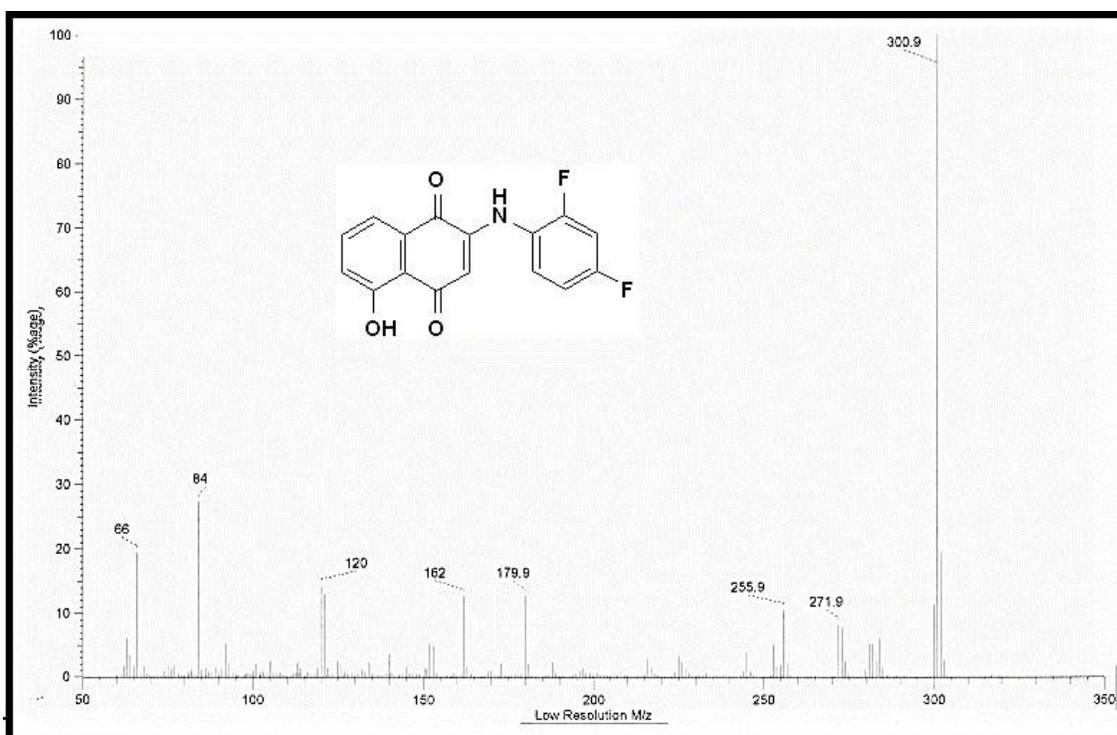


Figura 164. Espectro de Masas de 2-(2,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1f**

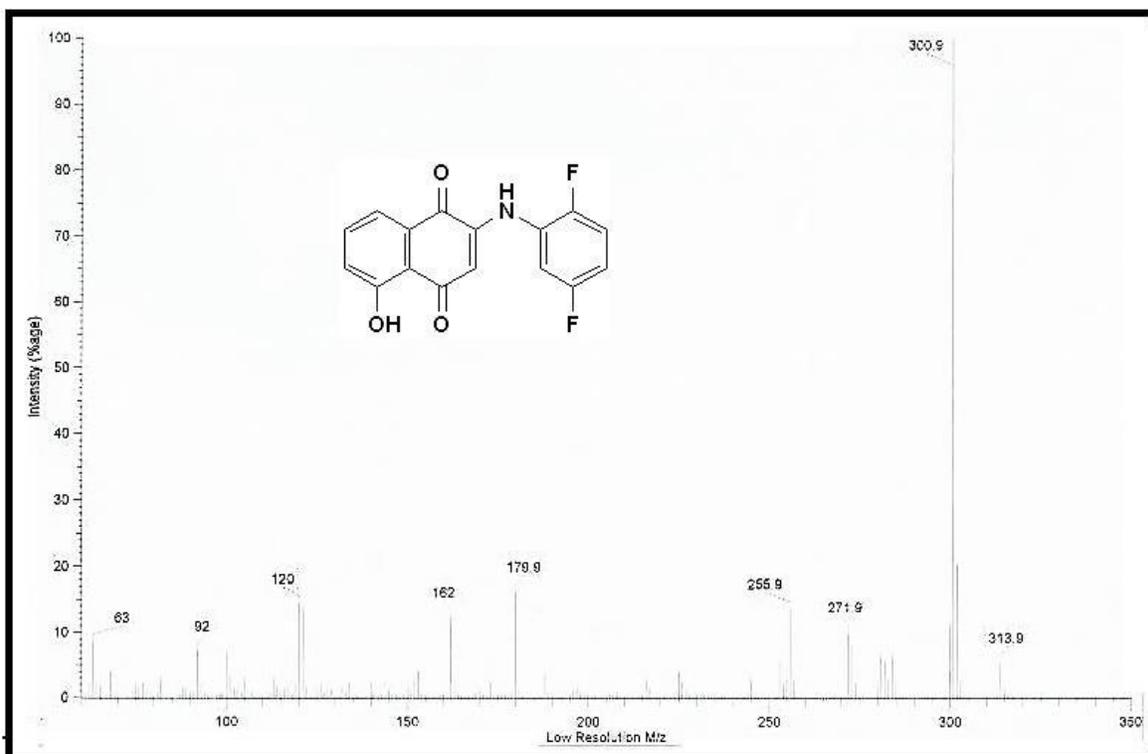


Figura 165. Espectro de Masas de 2-(2,5-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1g**

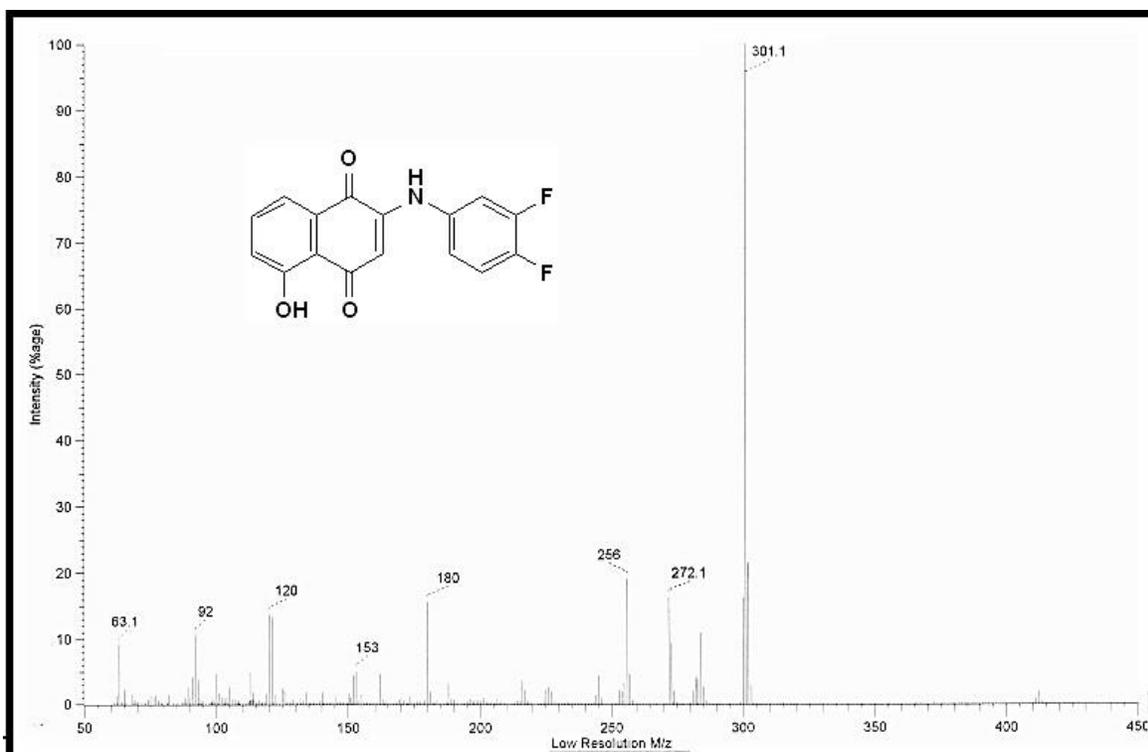


Figura 166. Espectro de Masas de 2-(3,4-difluorofenilamino)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona **1h**

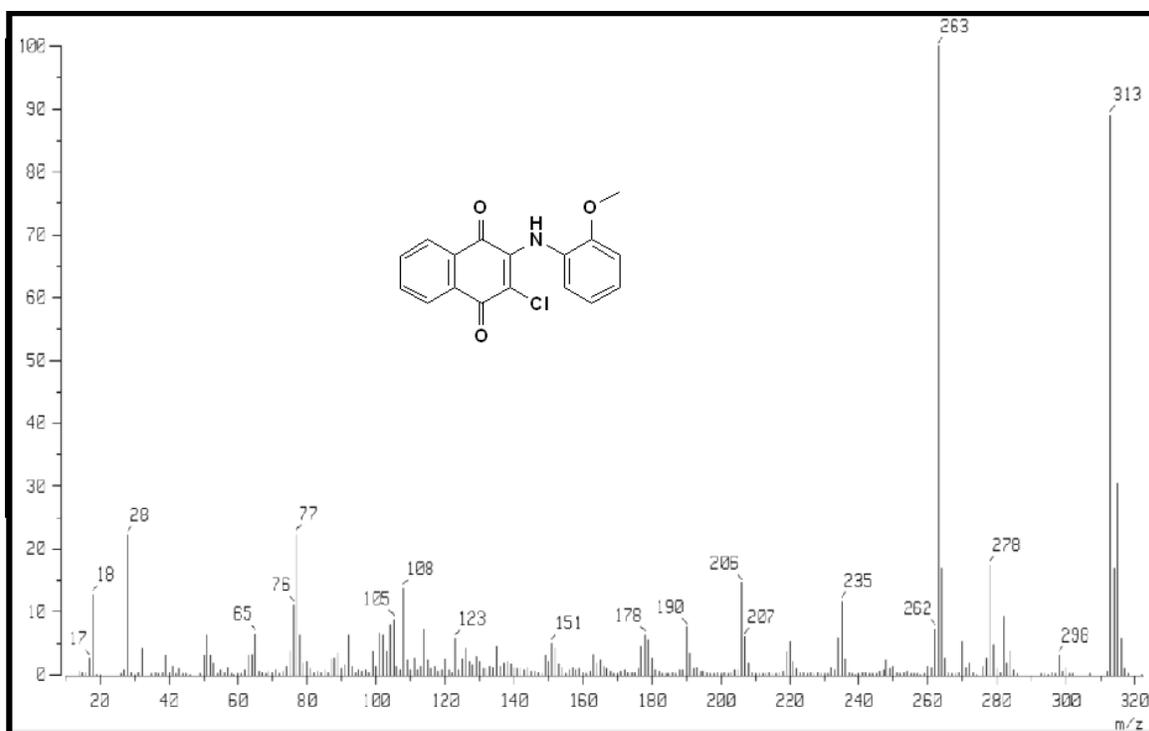


Figura 167. Espectro de Masas de 3-cloro-2-(2-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona  
**2a**

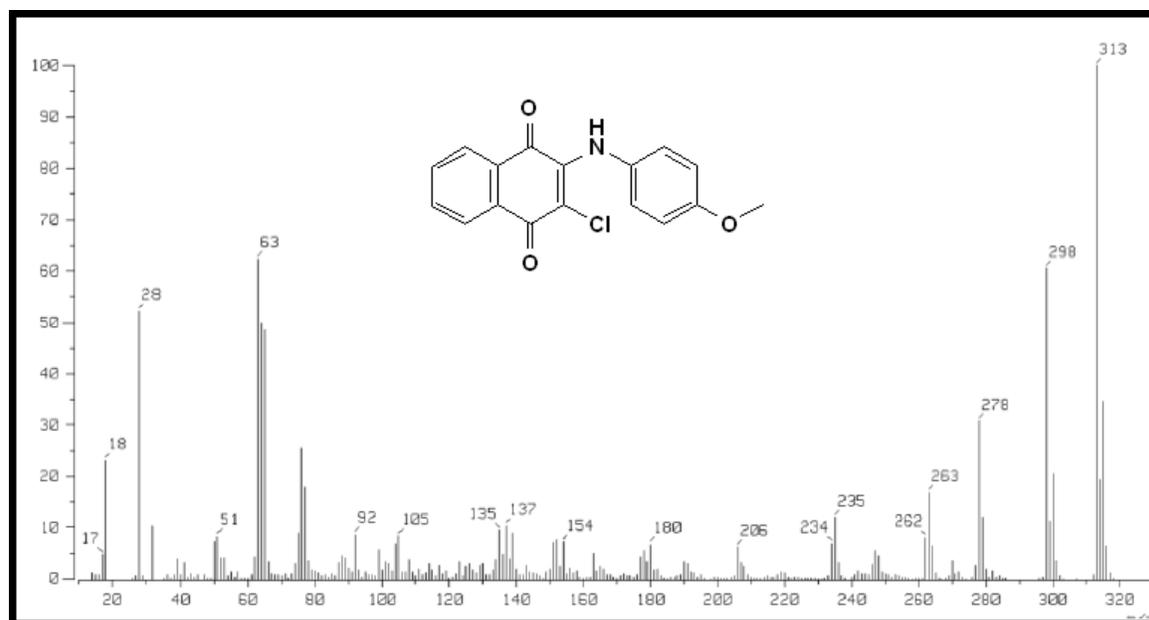


Figura 168. Espectro de Masas de 3-cloro-2-(4-metoxifenilamino)-1,4-naftoquinona  
**2b**

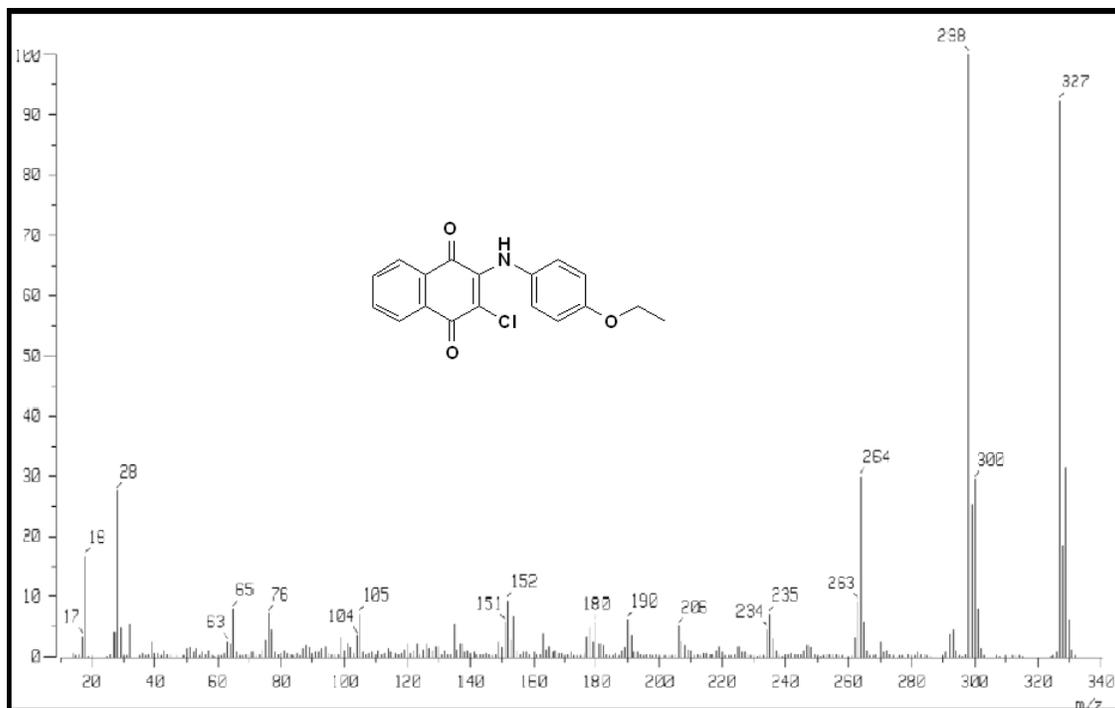


Figura 169. Espectro de Masas de 3-cloro-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona  
**2c**

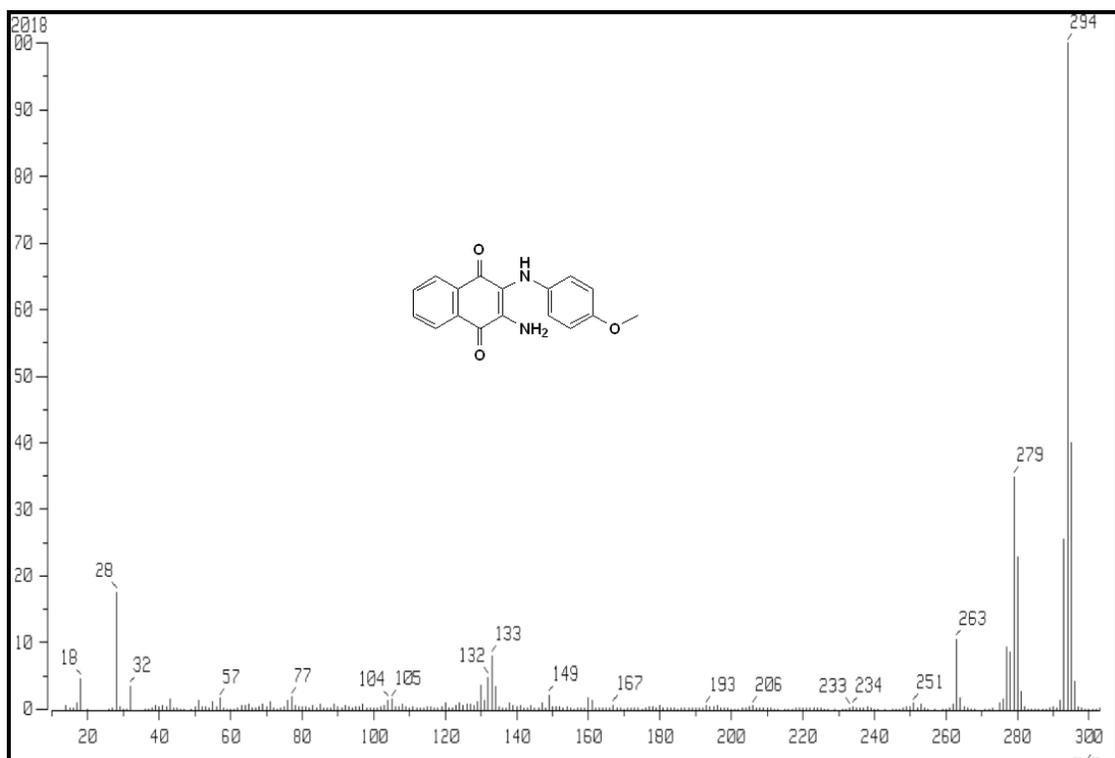


Figura 170. Espectro de Masas de 3-amino-2-(4-etoxifenilamino)-1,4-naftoquinona  
**6b**

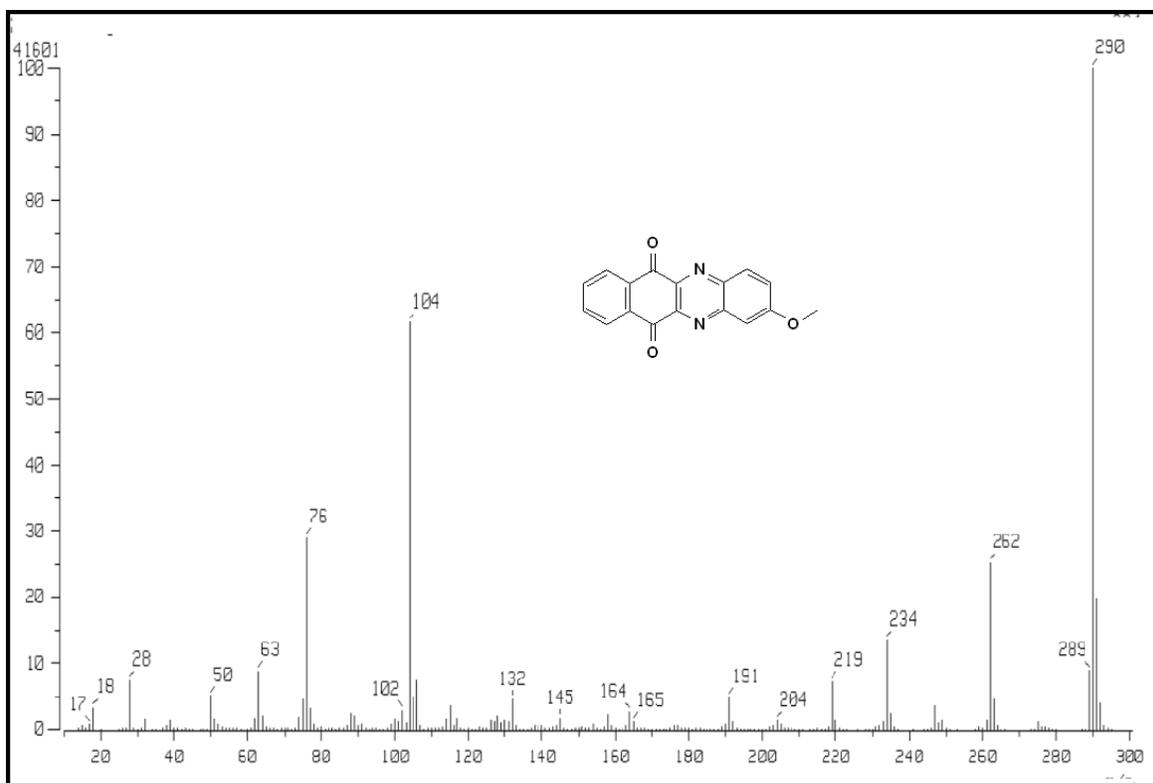


Figura 171. Espectro de Masas de 2-metoxibenzo[b]fenazin-6,11-diona 5b

## 13. GLOSARIO

∩H	Puente de hidrógeno
ROS	Especies reactivas de oxígeno
PANOH	2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona
CL-PAN	2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinona
DCNQ	2,3-dicloro-1,4-naftoquinona
FEN	Fenazina
NHPAN	2-amino-3-fenilamino-1,4-naftoquinona
UV-Vis	Ultravioleta - Visible
RMN	Resonancia magnética nuclear
IR	Infrarrojo
EtOH	Etanol
DMF	Dimetilformamida
T. A.	Temperatura Ambiente
CeCl <sub>3</sub>	Tricloruro de cerio
SAR	Relación estructura-actividad
CCF	Cromatografía en capa fina
MW	Microondas
W	Watts
NaN <sub>3</sub>	Azida de sodio
CC	Cromatografía en columna
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
2F5OHNQ	2-fenilamino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona
HCl	ácido clorhídrico
EM	Espectrometría de masas
ISC	Cruce intersistemico