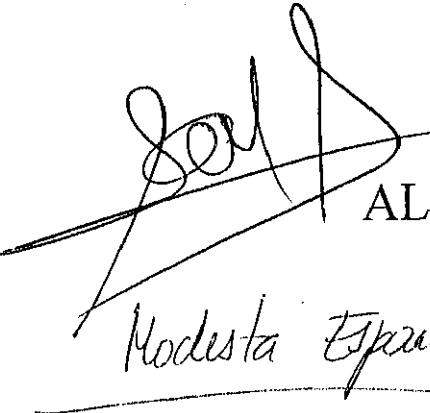
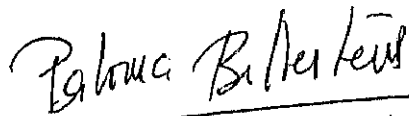


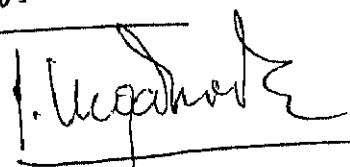
“ REACTIVIDAD DE AMINOQUINONAS
FRENTE A ELECTROFILOS.
SINTESIS DE ANALOGOS DE
DIAZAQUINOMICINA A .”

TESIS DOCTORAL

ALICIA MARCOS LLORENTE


Modesta Espada


Paloma Ballesteros


J. Uceda

FACULTAD DE FARMACIA

U.C.M.

Presenta: Sr. Dr. ALICIA MARCOS LLORENTE

Proponedor: Sr. Dr. BENITO DEL CASTILLO

Vocal Sr. Dr. SALVADOR VEGA

Vocal Sr. Dr. MODESTA ESPADA

Vocal Sr. Dr. PALOMA BALLESTEROS

Secretario: Sr. Dr. JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ

TRIBUNAL



FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
Y FARMACEUTICA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

CIUDAD UNIVERSITARIA

28040 MADRID

DÑA. CARMEN AVENDAÑO LOPEZ, CATEDRATICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO Y DÑA. CARMEN PEDREGAL FREIRE, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo contenido en la presente memoria bajo el título de:

" REACTIVIDAD DE AMINOQUINONAS FRENTE A ELECTROFILOS.
SINTESIS DE ANALOGOS DE DIAZAQUINOMICINA A."

que para optar al Grado de Doctor en Farmacia presenta DÑA. ALICIA MARCOS LLORENTE, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección y reúne las condiciones necesarias para ser juzgada por el tribunal correspondiente, autorizando, por tanto su presentación.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid a diecisiete de Noviembre de mil novecientos noventa y cinco.

C. Avendaño López
Carmen Pedregal Freire

Fdo. Carmen Avendaño López y Carmen Pedregal Freire
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO
QUIMICA ORGANICA
Y FARMACEUTICA
M A D R I D



FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
Y FARMACEUTICA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

DÑA. CARMEN AVENDAÑO LOPEZ, CATEDRATICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo contenido en la presente memoria bajo el título de

" REACTIVIDAD DE AMINOQUINONAS FRENTE A ELECTROFILOS.
SINTESIS DE ANALOGOS DE DIAZAQUINOMICINA A."

que para optar al Grado de Doctor en Farmacia presenta DÑA. ALICIA MARCOS LLORENTE, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección de las Dras. Dña. Carmen Avendaño López y Dña. Carmen Pedregal Freire, Catedrática y Profesora Titular respectivamente, del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid a diecisiete de Noviembre de mil novecientos noventa y cinco.

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE
QUIMICA ORGANICA
Y FARMACEUTICA
M A D R I D

Carmen Avendaño López
Dña. Carmen Avendaño López

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

- 1.1. El problema del cáncer
- 1.2. Fármacos antitumorales de estructura quinónica.
- 1.3. Diazaquinomicina A.
- 1.4. Estrategias previas para la síntesis de análogos de Diazaquinomicina A.
- 1.5. Objetivos.
- 1.6. Bibliografía.

2. RESULTADOS Y DISCUSION.

- 2.1. Síntesis de aminoquinonas.
 - 2.1.1. Antecedentes.
 - 2.1.2. Métodos y resultados.
 - 2.1.2.1. Síntesis de 2-amino-1,4-naftoquinona.
 - 2.1.2.2. Síntesis de 6- y 7-aminoquinolina-5,8-diona.
 - 2.1.2.3. Síntesis de 6-amino-4-metilcarbostiril-5,8-diona.
 - 2.1.2.4. Síntesis de 2,6-diamino-1,4-benzoquinona.
 - 2.1.3. Bibliografía.
- 2.2. Reactividad de 2-amino-1,4-naftoquinona frente a dielectrófilos.
 - 2.2.1. Antecedentes.
 - 2.2.1.1.- Reactividad de sistemas β aminocarbonílicos α,β -insaturados como dinucleófilos frente a compuestos carbonílicos α,β - no saturados.
 - 2.2.1.2.- Reactividad de sistemas β -aminocarbonílicos α,β -insaturados frente a compuestos β -dicarbonílicos.

2.2.1.3.- Reactividad de anilinas como dinucleófilos frente a compuestos β -dicarbonílicos.

2.2.2 Métodos y resultados.

2.3. Reactividad de 2-amino-1,4-naftoquinona frente a aldehídos y acetales.

2.3.1 Antecedentes.

2.3.2 Métodos y resultados.

2.3.3 Estudio estructural

2.3.4. Bibliografía

2.4 Reactividad de otras aminoquinonas

2.4.1 Antecedentes .

2.4.2 Métodos y resultados

2.4.3. Estudio estructural

2.4.4. Bibliografía

2.5. Estudio de los potenciales redox de compuestos representativos

2.5.1 Antecedentes

2.5.2 Métodos y resultados

2.5.3 Bibliografía

2.6. Actividad Biológica

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Síntesis orgánica

3.2. Determinación de potenciales redox

3.3. Ensayos de actividad antitumoral

4. ESPECTROS

5. CONCLUSIONES

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

1.1 El problema del cáncer.

El cáncer constituye la primera causa de mortalidad entre la población europea comprendida entre 35 y 65 años, constituyendo un importante problema de salud que comporta un elevado coste social y económico. Las autoridades sanitarias europeas están llevando a cabo una serie de campañas de información y educación sanitaria basadas en el hecho de que un gran número de muertes debidas al cáncer podrían evitarse con un diagnóstico precoz del tumor y un tratamiento adecuado. Es aquí donde los fármacos antitumorales juegan un importante papel en la lucha contra esta enfermedad.

La historia de los modernos agentes quimioterápicos se inició en los años 40 con los agentes alquilantes. A partir de 1950 se produjo una aceleración con la introducción de los antimetabolitos, actinomicina D (1955) y el empleo de glucocorticoides. Desde entonces han aparecido un gran número de fármacos entre los que destacan la citosina-arabinósido y los alcaloides de la Vinca en los años 60, y más recientemente la procarbacina, las nitrosoureas, la adriamicina y bleomicina.

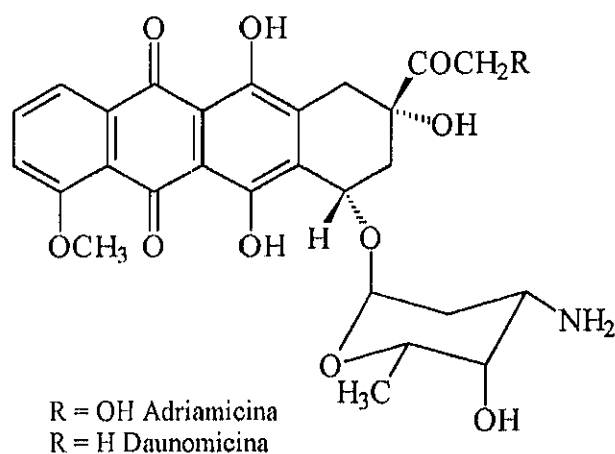
No se conocen las diferencias fundamentales entre la célula normal y la célula neoplásica, por lo que los medicamentos utilizados hoy día como antineoplásicos carecen de selectividad, afectando a las células que se reproducen a mayor velocidad, sean o no tumorales.

En el momento actual, los objetivos de la terapéutica del cáncer son los siguientes:

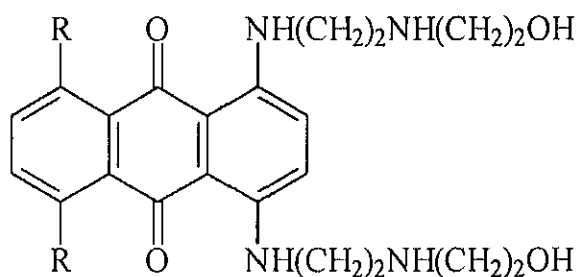
- conseguir identificar precozmente a las células cancerosas y determinar sus diferencias cinéticas y metabólicas con las normales.
- aprovechar la acción del sistema inmune del huésped en contra de las células tumorales.
- conocer mejor las características y la utilidad de los fármacos antineoplásicos.

1.2. Fármacos antitumorales de estructura quinónica.

Bastantes fármacos con actividad antitumoral son antibióticos aislados de distintas cepas de *Streptomyces*. Muchos de ellos contienen en su estructura el sistema quinónico, lo cual es interesante destacar teniendo en cuenta el objetivo de este trabajo que comentaremos más adelante. Entre los antibióticos con estructura quinónica se encuentran adriamicina y daunomicina,¹ pertenecientes a la familia de las antraciclina, cuyo mecanismo de acción se basa en la intercalación con la doble hélice de ADN y formación de un complejo ternario con topoisomerasa II, con la consiguiente inhibición de la replicación y la transcripción.²



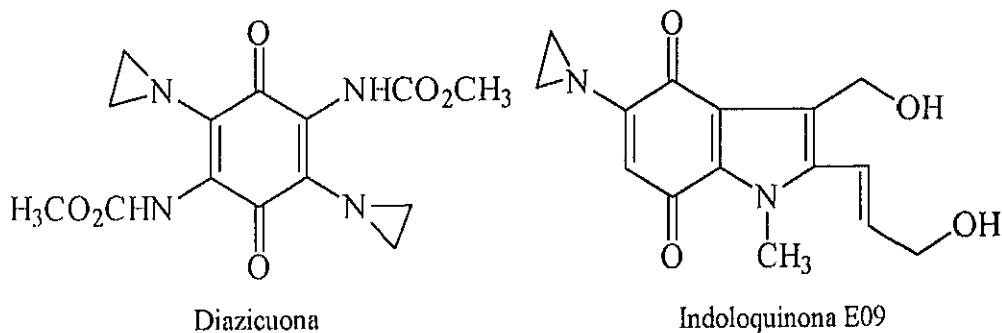
Las antraquinonas mitoxantrona y ametrantrona,¹ que actúan como agentes intercalantes del ADN.



R = OH Mitoxantrona

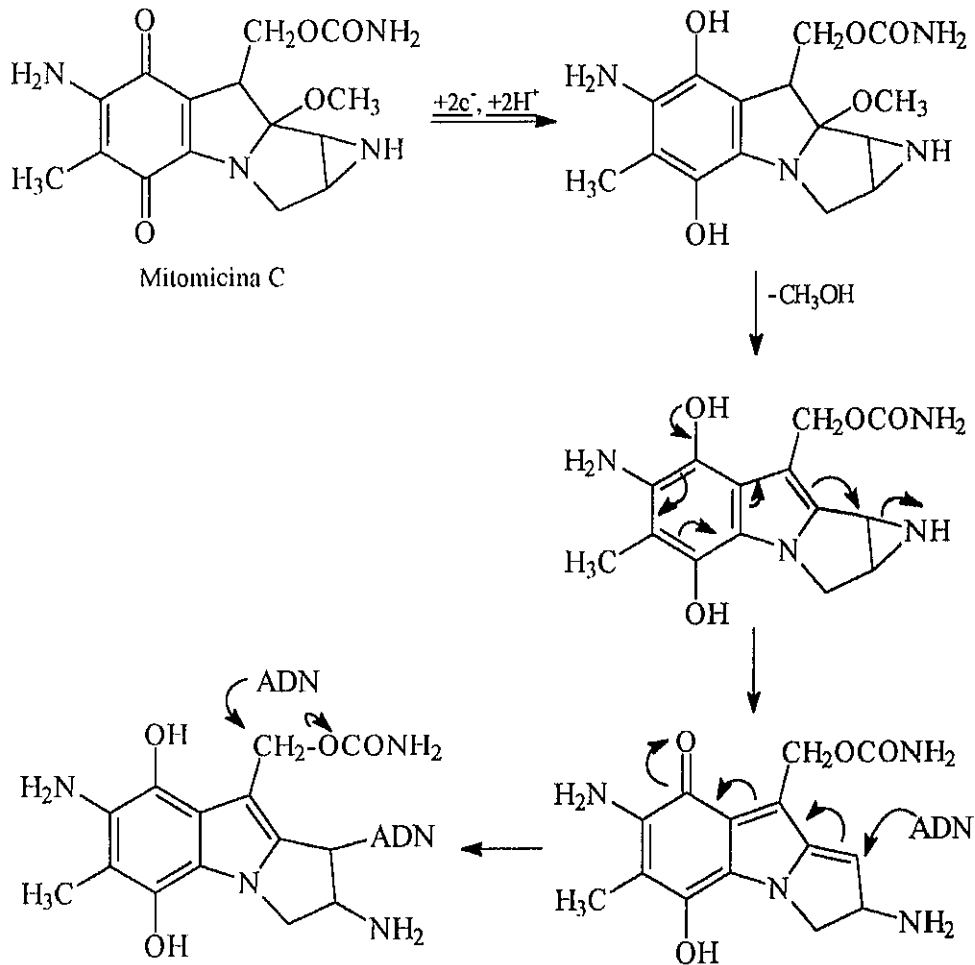
R = H Amctantrona

La mitomicina C,³ es el prototipo del grupo de antitumorales que actúan como agentes alquilantes tras su activación biológica.⁴ El proceso de activación (esquema 1), se produce tras la reducción del sistema quinónico, que ocasiona la pérdida de metanol y conduce a una carbinolamina vinílica que genera una semiquinona con un carbono sp^2 electrofílico, y por tanto, reactivo frente a nucleófilos (ADN). Entonces puede producirse una segunda alquilación en el metileno unido a la función carbamato resultando así, un agente bis-alquilante. Este mecanismo de acción sugiere que la mitomicina debe ser efectiva en tumores hipóxicos, en los que la concentración de oxígeno es baja y está favorecida la reducción. Este proceso de alquilación que experimenta la mitomicina se conoce como "alquilación reductora", y en base a este mecanismo de interacción con el ADN, se han diseñado muchas quinonas heterocíclicas como antineoplásicos, por ejemplo, la indoloquinona E09⁵ ó la diazicuona.⁶



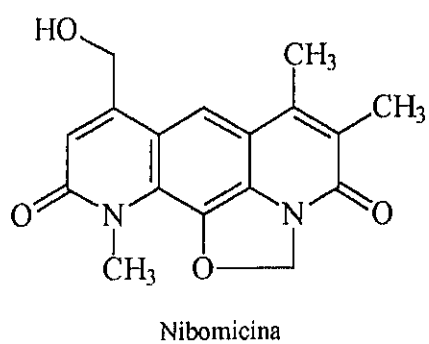
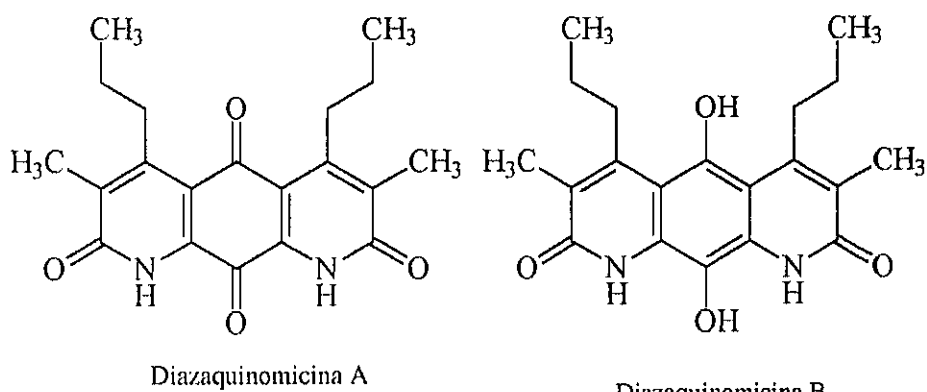
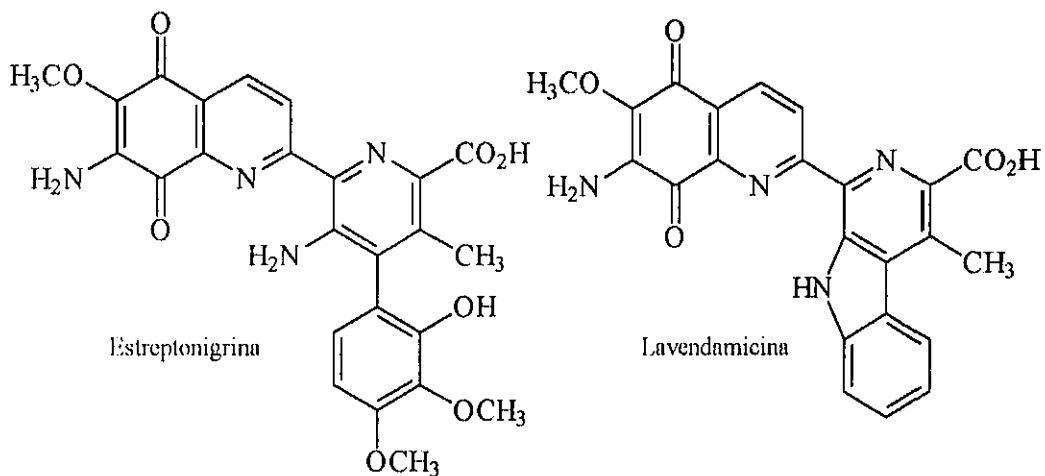
Diazicuona

Indoloquinona E09



Esquema 1

Otros antibióticos antitumorales con estructura quinónica, aislados de *Streptomyces* son estreptonigrina⁷ que daña al ADN generando radicales hidroxilo y superóxido, y lavendamicina,⁸ estrechamente relacionada con la anterior. Estudios acerca de posibles modificaciones químicas en la estructura de la estreptonigrina demostraron que el anillo de quinolinaquinona era esencial para la actividad antineoplásica.⁹



Pertenece también a este grupo de antibióticos antitumorales la DIAZAQUINOMICINA A¹⁰ ó DQM, primer ejemplo de una diazaantracenotetraona natural, si bien el antibiótico nibomicina y sus análogos tienen una estructura relacionada.¹¹ La DQM se seleccionó en nuestro grupo de trabajo como modelo para el estudio de análogos de síntesis.

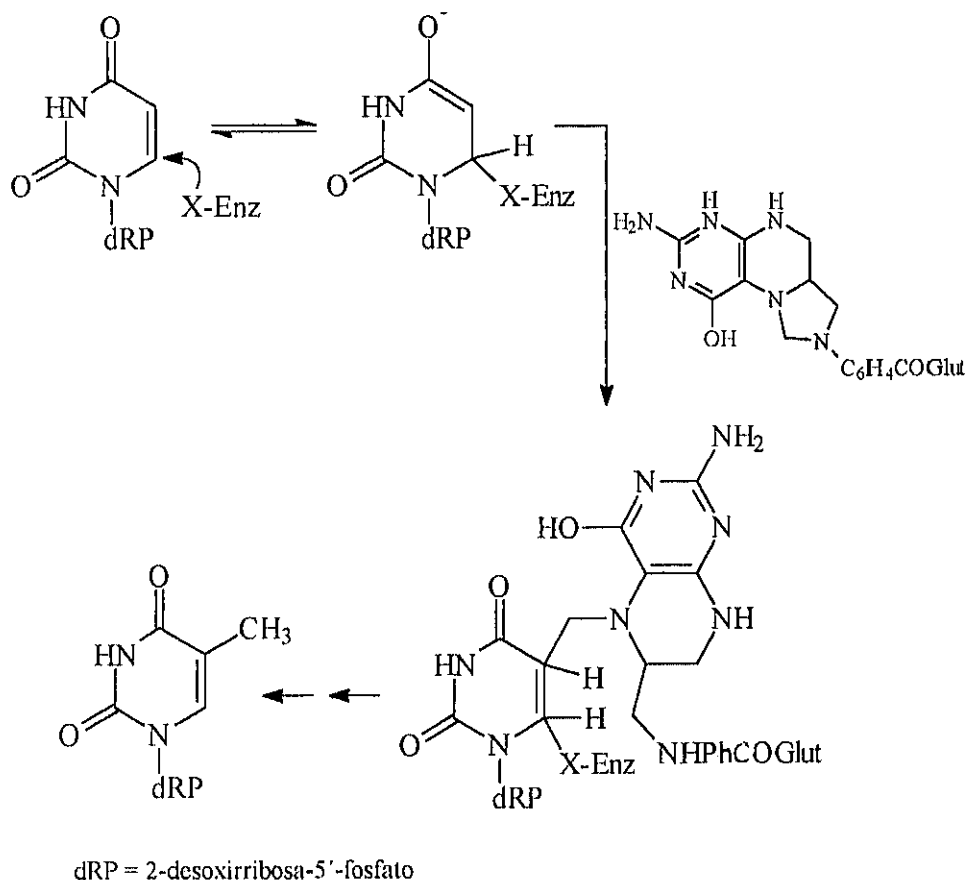
1.3. Diazaquinomicina A.

El antibiótico diazaquinomicina A, (3,6-dimetil-4,5-dipropil-(1*H*,8*H*)-diazantraceno-2,7,9,10-tetraona), fue aislado y caracterizado por Omura,¹² como producto del metabolismo de una cepa de *Streptomyces*, resultando activo frente a bacterias Gram positivas.

Del mismo cultivo de *Streptomyces* se aisló como producto minoritario, la hidroquinona derivada de su reducción, a la que se denominó diazaquinomicina B.

La diazaquinomicina A se describió como inhibidor de timidilato sintetasa, una enzima que participa en la conversión del ácido deoxiuridílico en ácido desoxitimidílico (esquema 2). Un inhibidor de dicha enzima es, por tanto, un posible fármaco antineoplásico, pero la insolubilidad de la DQM impidió el estudio de su actividad *in vivo*.

El conocimiento de la actividad antitumoral de diazaquinomicina A y la ausencia de relación estructural entre este antibiótico y los demás inhibidores de timidilato sintetasa conocidos, cuyas estructuras son similares al sustrato o al cofactor, llevó a nuestro grupo de trabajo a adoptarla como cabeza de serie en la búsqueda de análogos que superaran los problemas de solubilidad anteriormente mencionados y permitieran aclarar el por qué esta estructura se describía como inhibidora de timidilato sintetasa. Los trabajos de semisíntesis realizados por Omura, dirigidos a la manipulación estructural del antibiótico natural, eran muy escasos cuando comenzamos este proyecto, y se pueden resumir en el enmascaramiento de uno ó ambos agrupamientos lactama en forma de imidatos (iminoéteres), y en la funcionalización de los agrupamientos metílicos tras su halogenación (figura 1).



Esquema 2

La pérdida de actividad biológica en los derivados que carecían de los agrupamientos amida llevó a Omura a asociar dicha actividad con la presencia del sistema de doble lactama.¹³ Sin embargo, cuando se comenzó en nuestro grupo a preparar análogos más sencillos, los primeros resultados acerca de su citotoxicidad frente a células HeLa, indicaron que los derivados monolactámicos presentaban una excelente actividad citotóxica.¹⁴ De esta forma nos propusimos desarrollar métodos de síntesis de estructura de doble lactama, análogos de diazaquinomicina, de sistemas de monolactama viniloga y sistemas monolactámicos, como posibles agentes antitumorales.

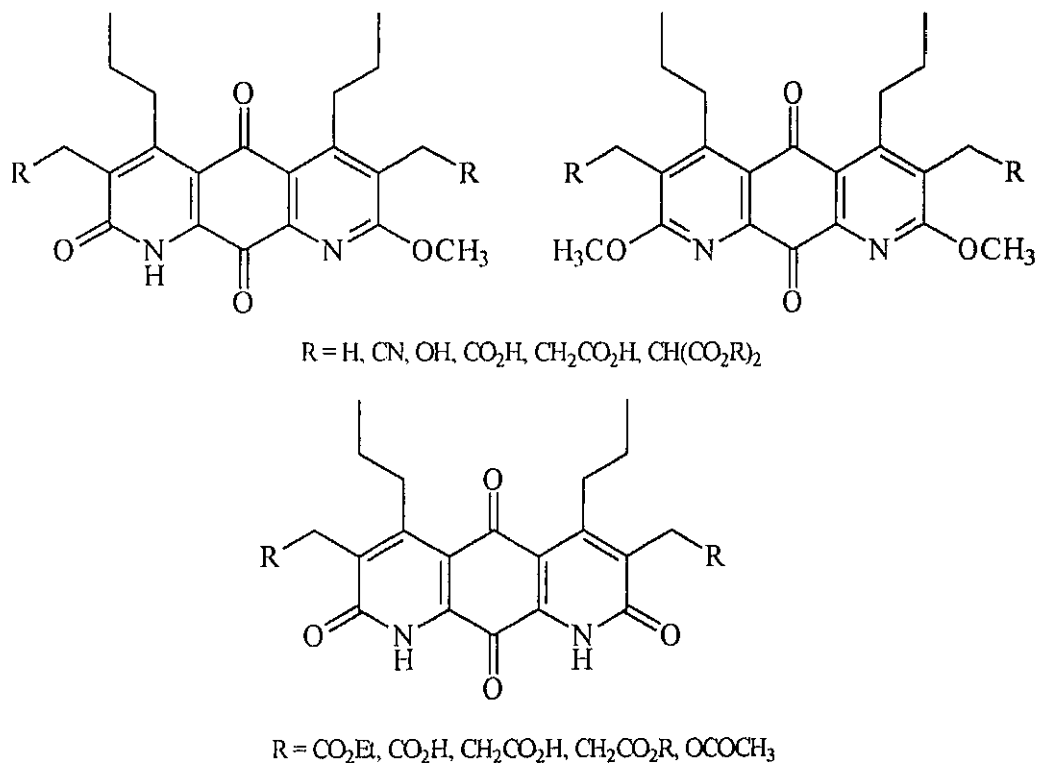
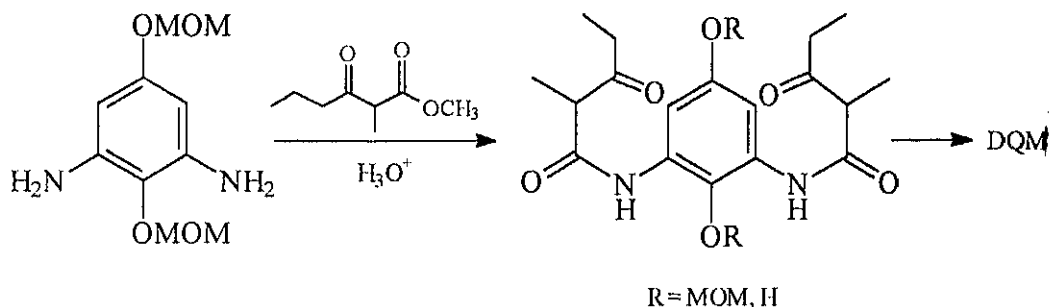


Figura 1

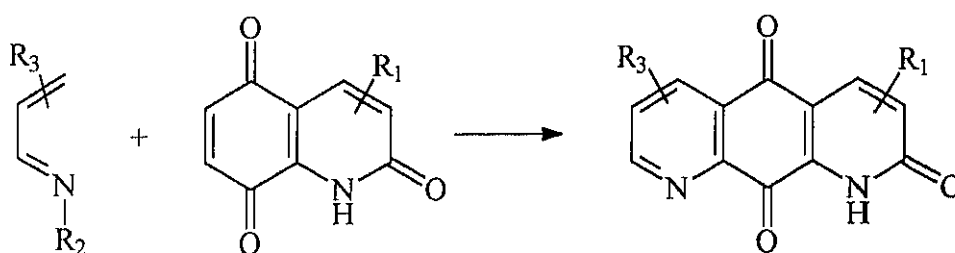
1.4. Estrategias previas para la síntesis de análogos de diazaquinomicina A.

La única síntesis total conocida de diazaquinomicina A se debe a Kelly y colaboradores,¹⁵ quienes tras múltiples experiencias, lograron centrar las condiciones para su obtención a través de una doble condensación de Knorr entre 2,6-diaminohidroquinona convenientemente protegida, y el correspondiente β-oxoéster (esquema 3).



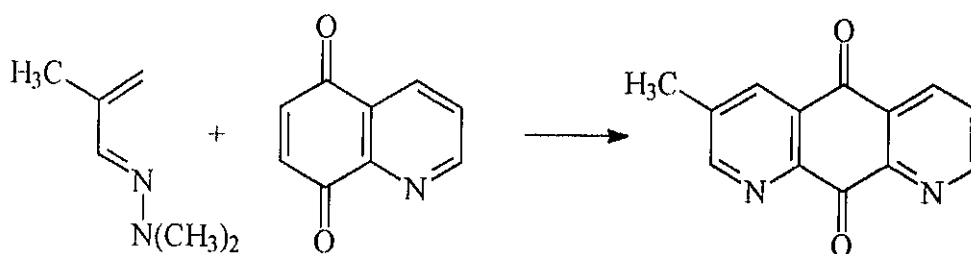
Esquema 3

Nuestro grupo está llevando a cabo con éxito la síntesis de análogos a través de diversas estrategias. En la mayoría de ellas, el paso fundamental es la heterociclación Diels-Alder de 2,5,8(1*H*)-quinolinatrionas con diversos 1-azadienos^{16,17} (esquema 4). Muchos de los aductos, al estado de dihidroderivados ó totalmente aromatzados, han mostrado importantes actividades como antitumorales, encontrándose algunos⁸ en fase de desarrollo preclínico.



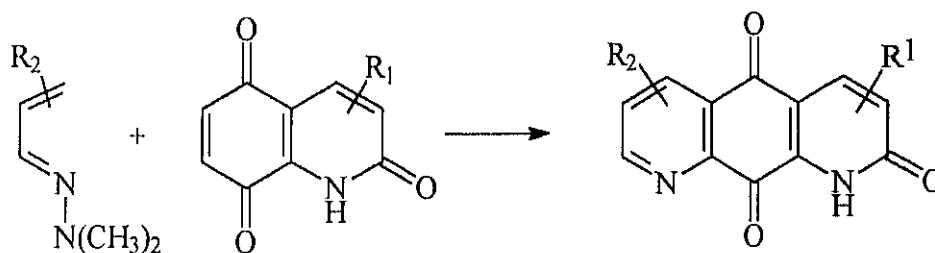
Esquema 4

La reacción Diels-Alder entre naftoquinonas y dienos apropiados, ya había resultado ser un método eficaz de síntesis de derivados antraquinónicos. Potts demostró que la reacción entre quinolina-5,8-diona y *N,N*-dimetil-2-metil-2-propenilidenedhidrazina es regioselectiva, y está gobernada por el efecto electrón-atrayente del nitrógeno quinolinico, que conduce mayoritariamente a 1,8-diaza-9,10-antraquinona¹⁹⁻²² (esquema 5).



Esquema 5

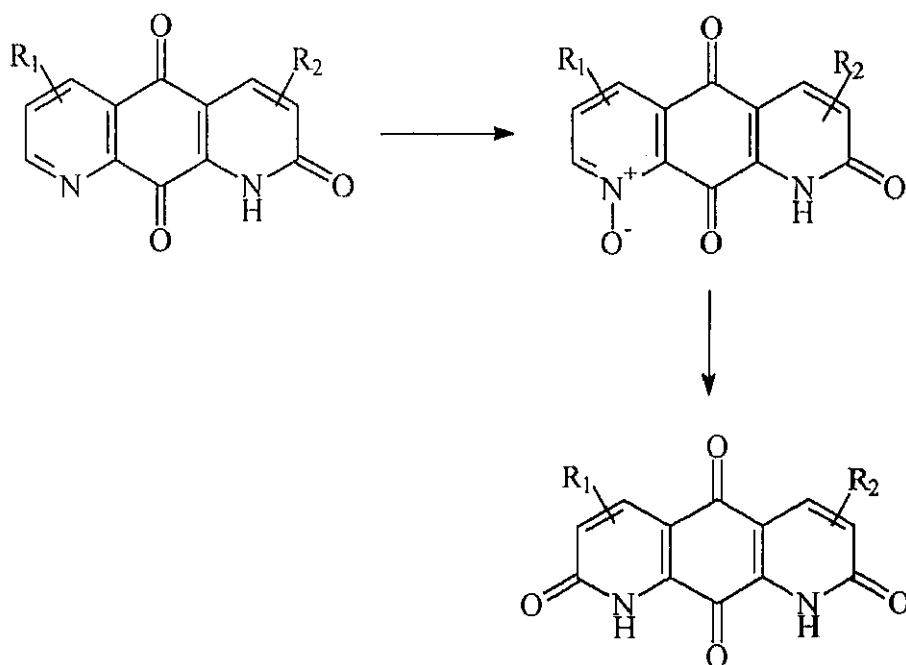
El 1-azadieno citado fue desarrollado por Ghosez,²³ y su éxito radica en que el carácter electrón-donante del grupo dimetilamino permite la interacción HOMO del dieno/LUMO de la quinona. Su principal inconveniente es la limitación de rendimientos causada por la adición al dienófilo de dimetilamina, que se elimina del aducto Diels-Alder antes ó después de su oxidación. Nuestro grupo ha demostrado que sus reacciones con 1*H*-2,5,8-quinolinatriones (carbostirilquinonas) dan lugar a cicloadiciones totalmente regioselectivas, debido a que el efecto electrón-atrayente del grupo C₂=O, el electrón-donante del N₁-H y el posible enlace de hidrógeno C₈=O...H-N₁ hacen al carbonilo C₈=O más electrón-atrayente que al C₅=O^{16a,17} (esquema 6).



Esquema 6

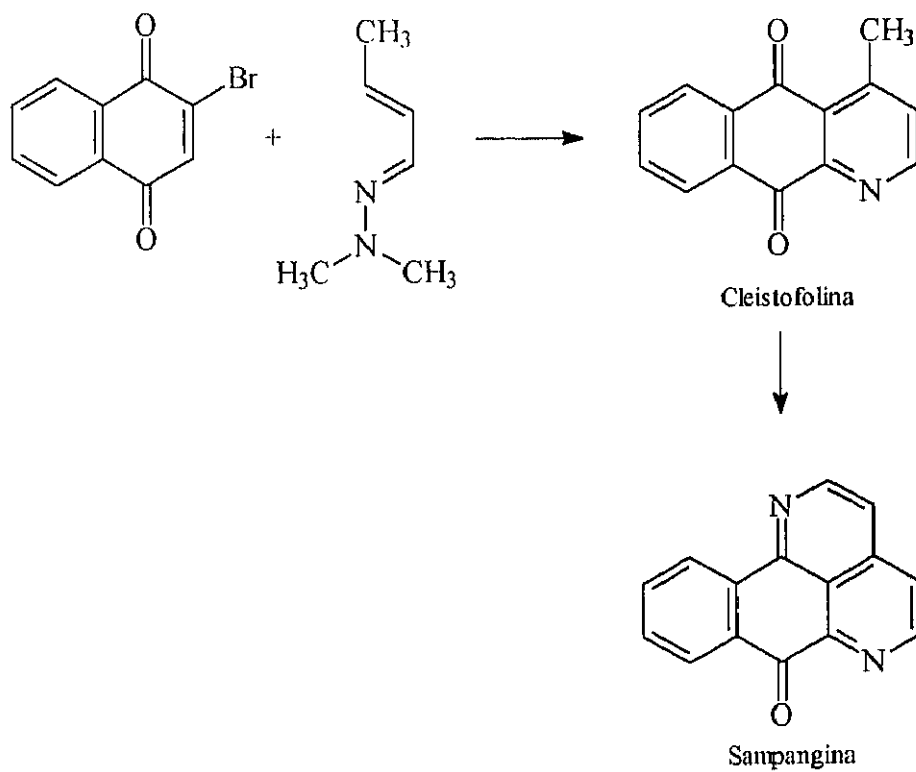
En esta línea se han estudiado otros azadienos y carbodienos, así como la utilización de ultrasonidos.^{24,25} Por otra parte se han puesto a punto métodos de síntesis de carbostirilquinonas diversamente sustituidas en C₃ y/o C₄,²⁶⁻²⁹ y también se ha resuelto la transformación de sistemas de (1*H*)-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona en sistemas de

doble lactama (*1H,8H*)-1,8-diazaantraceno-2,7,9,10-tetraona, a través de la *N*-oxidación de aquéllos (esquema 7).³⁰ Este procedimiento permite en general transformar anillos piridínicos de azaantraquinonas en sistemas lactámicos.



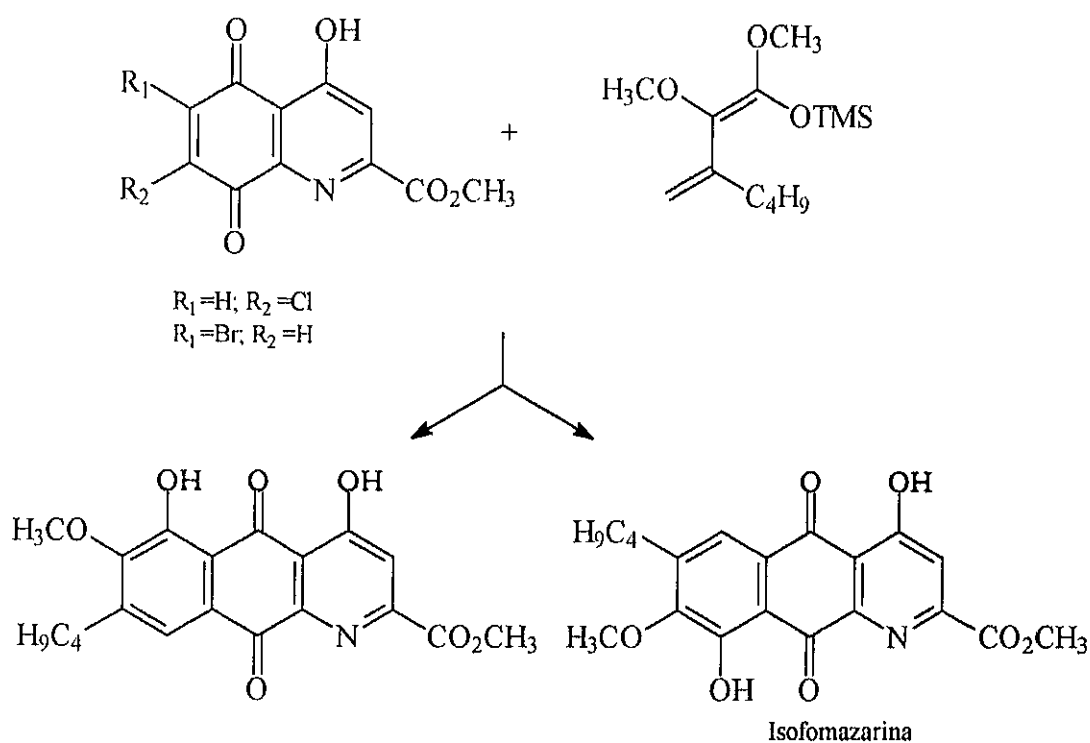
Esquema 7

Otros ejemplos de aplicación de reacciones Diels-Alder de quinonas y 1-azadienos activados incluyen la síntesis de los alcaloides cleistofolina y sampangina³¹ (esquema 8).



Esquema 8

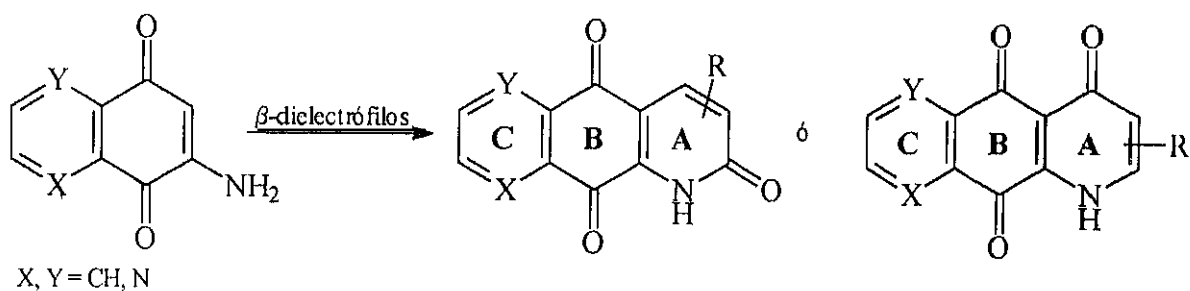
También se ha llevado a cabo la síntesis de isofomazarina, un metabolito del hongo *Phoma terrestris*, a través de la reacción Diels-Alder entre 6,7-haloderivados de quinolina-5,8-diona y el dieno adecuado, seguido de aromatización³² (esquema 9).



Esquema 9

1.5. Objetivos.

En este trabajo se planteó el estudio de una estrategia alternativa a la anteriormente comentada, que es poco usual en la química de quinonas. Estas se utilizan habitualmente como electrófilos, mientras que nuestro objetivo, en esencia, consistía en investigar las posibilidades de reacción de 2-amino-1,4-quinonas carbocíclicas y heterocíclicas como dinucleófilos con diversos β -dielectrófilos (esquema 10). De esta forma, podrían obtenerse sistemas de lactama ó lactama viniloga (derivados de 1-aza, 1,5-diaza ó 1,8-diazaantracetriona) a través de la formación del anillo A como paso clave. Esto es lo que distingue este método del general del grupo, que utiliza como compuestos de partida estructuras que contienen los anillos A y B para utilizarlos como dienófilos.

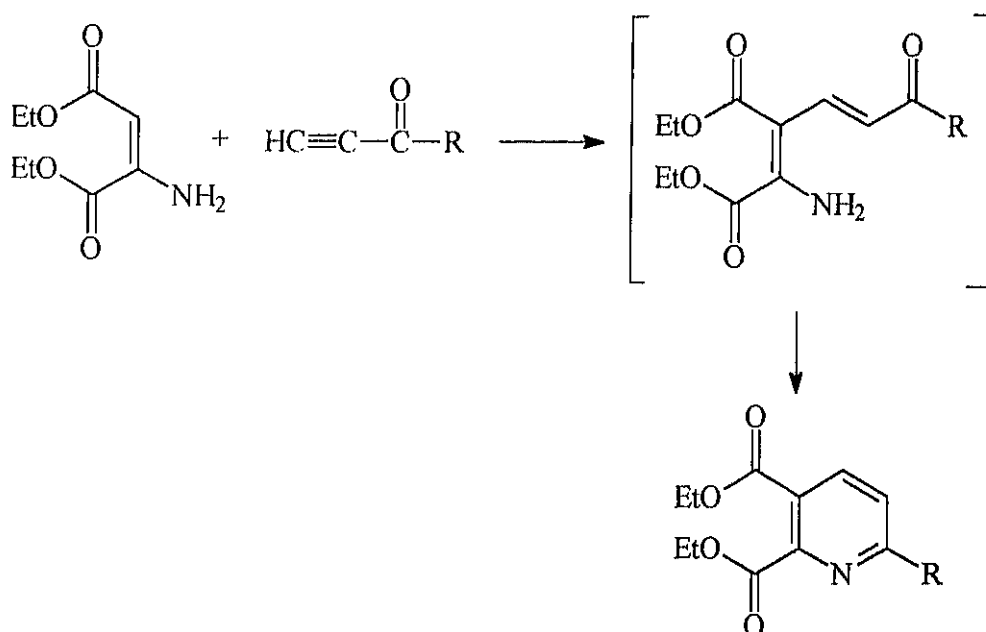


Esquema 10

Este planteamiento era arriesgado, ya que no existían prácticamente antecedentes acerca de la utilización de 2-amino-1,4-quinonas como nucleófilos bidentados. Además, la reactividad como enamina de la porción $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_2=\text{C}_3$ de aquéllas debería estar muy limitada por el carácter electrón-atrayente de ambos grupos carbonilo, y por tanto, la utilidad de su reacción con electrófilos tanto en el átomo de nitrógeno como en el de carbono C_3 , era más que dudosa. De hecho, el grupo amino forma parte de la subestructura $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_2=\text{C}_3-\text{C}_4=\text{O}$,^{4.e} puede considerarse una "amida conjugada" ó "amida viníloga", la mayoría de las reacciones que se han descrito y suponen un ataque electrofílico a dicho grupo requieren, como se comentará más extensamente, la previa reducción del sistema a derivados de hidroquinona, y la oxidación posterior a dicha transformación.³³

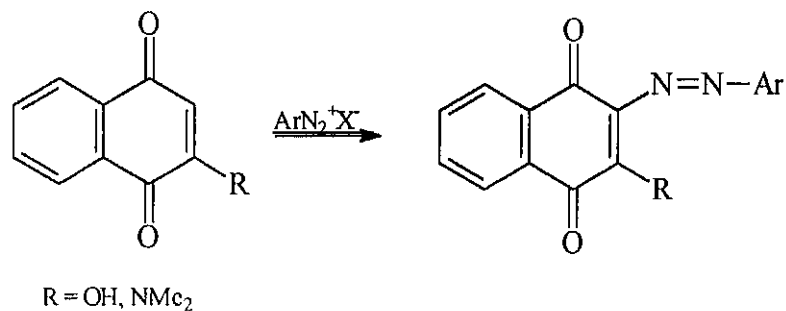
A pesar de estas consideraciones nos planteamos esta estrategia como posible fundamentalmente en base a los siguientes hechos:

1. Los aminomaleatos (o fumaratos) de dietilo, sistemas β -aminocarbonílicos- α, β -insaturados que podrían considerarse análogos acíclicos de 2-amino-1,4-quinonas, reaccionan con compuestos carbonílicos α, β -insaturados como las cetonas acetilénicas, para originar derivados de piridina-2,3-dicarboxilato de etilo (esquema 11).³⁴ La reacción debe interpretarse a través de la alquilación de la enamina, que funciona como C^- -nucleófilo, en una adición tipo Michael, seguida de condensación del intermedio.



Esquema 11

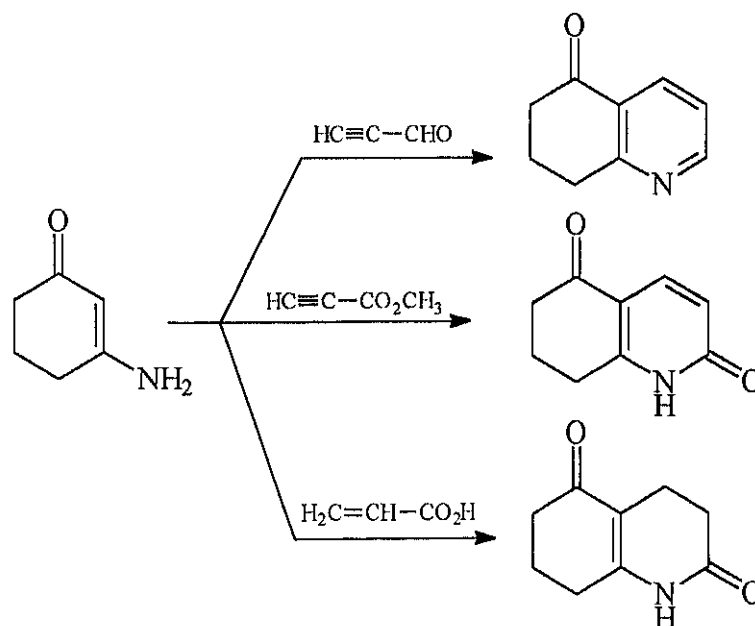
2. El doble enlace $C_2=C_3$ de quinonas con ciertos sustituyentes electrón-donantes en la posición 2, tales como hidroxilo ó dimetilamino, está suficientemente polarizado como para permitir su reacción con algunos electrófilos débiles, como los cationes de arenodiazonio^{35,36} (esquema 12).



Esquema 12

3. La 3-amino-2-ciclohexenona, otro sistema β -aminocarbonílico- α,β -insaturado que posee la subestructura de amida vinílica (si bien carece de la desactivación adicional

del segundo carbonilo quinónico), se condensa con aldehído propargílico y propiolato de metilo para dar (6*H*)7,8-dihidro-5-quinolina y su (1*H*)2-oxoderivado respectivamente,^{37,38} originando con ácido acrílico y metacrílico,³⁹ sistemas más hidrogenados de quinolina-2,5-diona (esquema 13).



Esquema 13

En el apartado 2.2.1 se comenta más extensamente la reactividad como dinucleófilos de sistemas β -aminocarbonílicos- α,β -insaturados.

Para el desarrollo de este trabajo se han utilizado como modelos las siguientes aminoquinonas: 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**), 6-aminoquinolina-5,8-diona (6-aminoquinolinaquinona) (**2**), 7-aminoquinolina-5,8-diona (7-aminoquinolinaquinona) (**3**), 6-amino-4-metil-(1*H*)-2,5,8-quinolinatriona (6-amino-4-metilcarbostirilquinona) (**4**) y 2,6-diamino-1,4-benzoquinona (**5**) (figura 2).

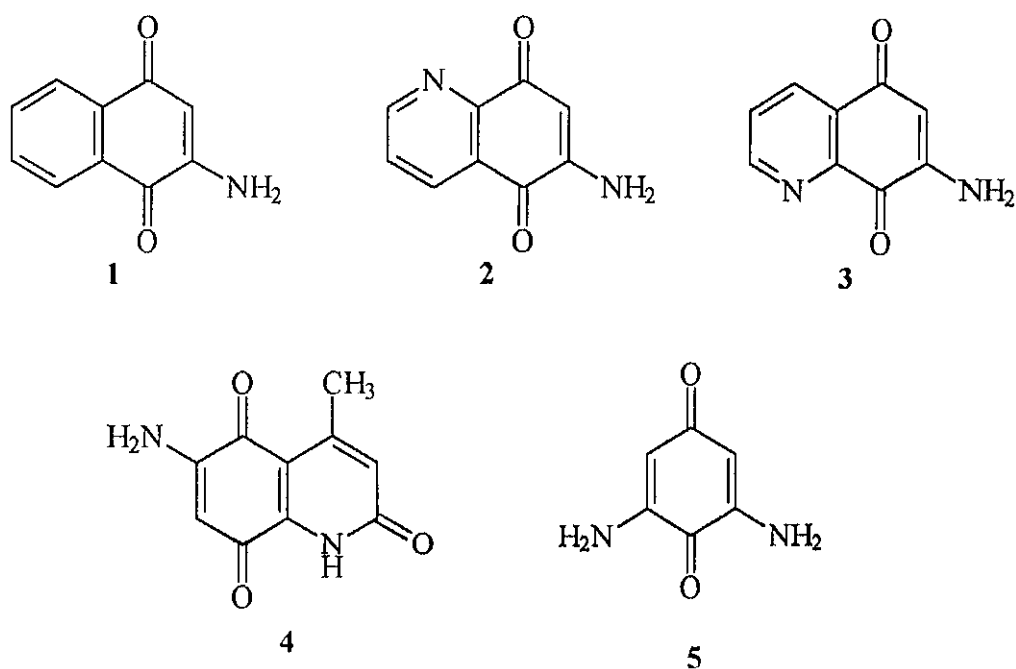


Figura 2

Los β -dielectrófilos primeramente seleccionados fueron: etoximetilenmalonato de dietilo (EMME), 3-etoxi-2-nitroacrilato de etilo (EENA), propiolato de metilo, malonitrilo, 3-oxobutanonato de etilo (acetilacetato de etilo ó AAE), 2-metil-3-oxobutanoato de etilo, 3-oxohexanoato de etilo, 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona (dioxinona) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (ácido de Meldrum). Se planteó también el estudio de la reacción de las aminoquinonas citadas anteriormente frente a α -dielectrófilos y monoelectrófilos de tipo aldehído y acetal.

A lo largo de esta memoria sólo se han numerado la mayor parte de los compuestos obtenidos experimentalmente. Salvo excepciones, se trata de estructuras que se describen por primera vez.

1.6. Bibliografía.

1. C. C. Cheng, R. K. Zee-Cheng, en G. P. Ellis, y G. B. West (Eds): *Prog. Med. Chem.*, 20, 83, 1983.
2. K. M. Tervey, G. L. Chen, E. M. Nelson, L. F. Lin, *J. Biol. Chem.*, 259, 9182, 1984.
3. Y. J. Kishi, *Nat. Prod.* 42, 551, 1979.
4. S. Rockwell, K. A. Kennedy, A-C. Sartorelli, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8, 753, 1982.
5. H. R. Mendriks, P. E. Pizao, D. P. Berger, *Eur. J. Chem.*, 29A, 897, 1993.
6. G. Powis, *Pharmacol. Ther.*, 35, 47, 1987.
7. J. W. Lown, S-K. Sim, *Can. J. Bioch.*, 54, 446, 1976.
8. T. W. Doyler, D. M. Balitz, R. E. Grulich, D. E. Nettleton, S. J. Gould, C.-H. Tann, A. E. Moews, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4595, 1981.
9. K.V. Rao, *Cancer Chemother. Rep.*, 4, 11, 1974.
10. S. Omura, A. Nakagawa, H. Aoyama, K. Hinotozava, H. Sano, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3643, 1983.
11. K. L. Rinehart, G. Leadbetter, R. A. Larson, R. M. Forbis, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 6994, 1970.
12. S. Omura, *Microbiological Reviews*, 50, 259, 1986.
13. K. Tsuzuki, T. Yokozuka, M. Murata, H. Tomaka, S. Omura, *J. Antibiot.*, 42, 727, 1989.
14. C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, F. Emling, *J. Pharm. Sci.*, 81, 815, 1992.
15. T. R. Kelly, J. A. Field, Q. Li, *Tetrahedron Lett.*, 29, 3545, 1988.
16. a) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 45, 4477, 1989.
b) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Synthesis*, 727, 1991.
17. J. M. Pérez, L. Vidal, M. T. Grande, J. C. Menéndez, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 50, 7923, 1994.
18. J. M. Pérez, J. C. Menéndez, C. Avendaño, M. D. García- Grávalos, British

- Patent Appl. 9,212,000-5, 5-junio-1992.
19. K. T. Potts, D. Bhatlacharjee, E. B. Walsh, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 114, 1984.
 20. K. T. Potts, D. Bhatlacharjee, E. B. Walsh, *J. Org. Chem.*, 51, 2011, 1986.
 21. K. T. Potts, D. Bhatlacharjee, E. B. Walsh, *J. Org. Chem.*, 52, 2285, 1987.
 22. H. Lee, W. K. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4405, 1990.
 23. B. Serckx- Poncin, A. M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3261, 1982,.
 24. M. Villacampa, J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, 50, 10047, 1994.
 25. J. M. Pérez, J. C. Menéndez, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 51, 6573, 1995.
 26. M. Blanco, C. Avendalo, N. Cabezas, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 1387, 1993.
 27. M. A. Alonso, M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 2315, 1993.
 28. O. Martin, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 51, 7547, 1995.
 29. P. Ferrer, C. Avendaño, M. Sölhuber, *Liebigs Ann.*, 1895, 1995.
 30. a) B. Ocaña, M. Espada, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 50, 9505, 1994.
b) B. Ocaña, M. Espada, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 51, 1253, 1995.
 31. T. Bracher, *Liebigs Ann. Chem.*, 87, 1989.
 32. V. Guay, P. Brassard, *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1649, 1987.
 33. E. J. Corey, D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2045, 1980.
 34. P. J. Wepplo, American Cyanamid Co. US. 4,460, 776, Jul-17, 1984.
 35. A. G. Wilson, E. Wilson, M. Wu, M. T. Leffler, K. E. Hamlin, E.J. Matson, E. E. Moore, M. B. Moore, H. E. Zangg, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3203, 1948.
 36. A. N. Gimev, N. K. Venevtseva, A. P. Terentiev, *Zh. Obshch. Khim.*, (Eng. Trasl). 30, 193, 1960.
 37. F. Zymalkowski, H. Rimek, *Arch. Pharm.*, 294, 759, 1961.
 38. M. A. Sluyter, U. K. Pandit, W. N. Speckamp, H. O. Huisman, *Tetrahedron*

Lett., 1, 87, 1966.

39. T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, *J. Org. Chem.*, 46, 3719, 1981.

2.RESULTADOS Y DISCUSION.

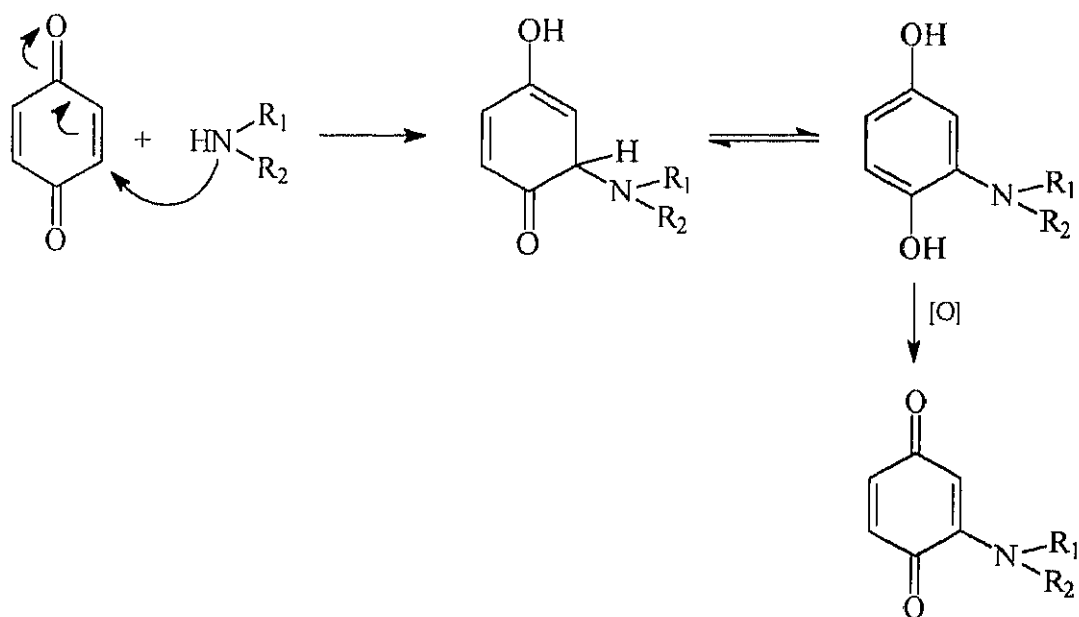
2.1. SINTESIS DE AMINOQUINONAS.

2.1.1. Antecedentes.

La estructura de aminoquinona se encuentra presente en un gran número de compuestos de interés terapéutico que han mostrado actividad como antitumorales,¹⁻⁵ antibacterianos,⁶⁻⁸ antiprotozoarios,⁹ antifúngicos,^{8,10-11} herbicidas¹²⁻¹⁴ ó larvicidas,¹⁵ entre otras.

Aunque muchos de éstos se han aislado de productos naturales,¹⁶ su fácil accesibilidad desde el punto de vista químico, incrementa su interés. Los métodos de obtención de aminoquinonas son múltiples y variados, destacando las reacciones de adición-oxidación en el anillo de quinona (aminación directa), y las reacciones de sustitución nucleófila, en las que un grupo amino reemplaza a grupos o átomos diferentes al hidrógeno.

La adición directa de aminas a quinonas se produce por un ataque nucleofílico de aminas primarias ó secundarias, alifáticas o aromáticas, al sistema α,β -insaturado del anillo quinónico mediante un mecanismo de adición conjugada, para formar el hemiaminal vinílico que se tautomeriza a la hidroquinona y, posteriormente, se oxida a aminoquinona, ya sea por acción directa del aire, de oxidantes químicos, ó por la misma quinona de partida (esquema 14).



Esquema 14

La aminación oxidativa de *p*-benzoquinonas está descrita en la bibliografía por un gran número de autores bajo diferentes condiciones experimentales,¹⁷ conduciendo a mezclas de quinonas 2-monosustituídas y 2,5-disustituídas¹⁸⁻²¹ (figura 3).

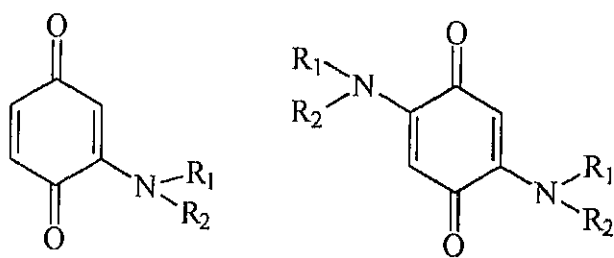
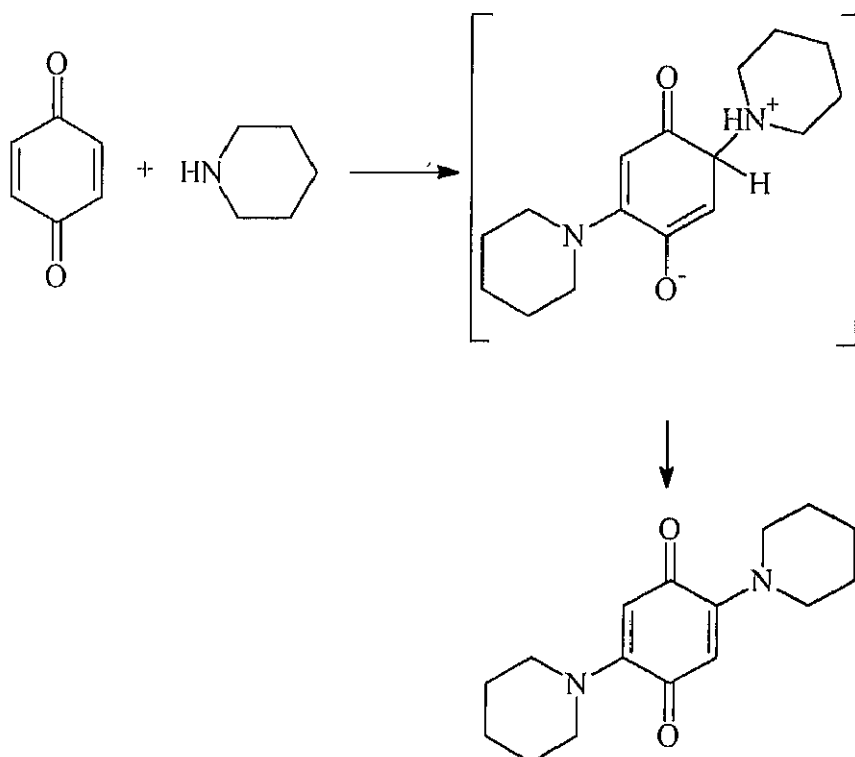


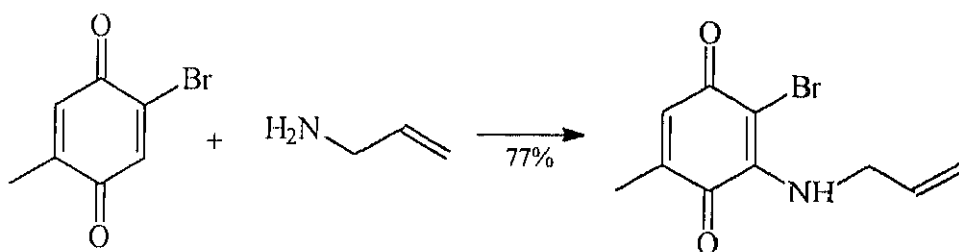
Figura 3

Muchos de los estudios cinéticos y mecanísticos de estas reacciones sugieren la formación de complejos de transferencia de carga entre la benzoquinona y la amina. Así, se ha hecho una cuidadosa investigación de la cinética de la reacción entre 1,4-benzoquinona y piperidina en cloroformo²² concluyendo que el citado complejo es razonablemente estable, y evoluciona al intermedio dipolar por adición de otra molécula de amina (esquema 15). Sin embargo, la formación del complejo de transferencia de carga en la adición de anilinas a quinonas ha sido motivo de controversia.^{23,24}



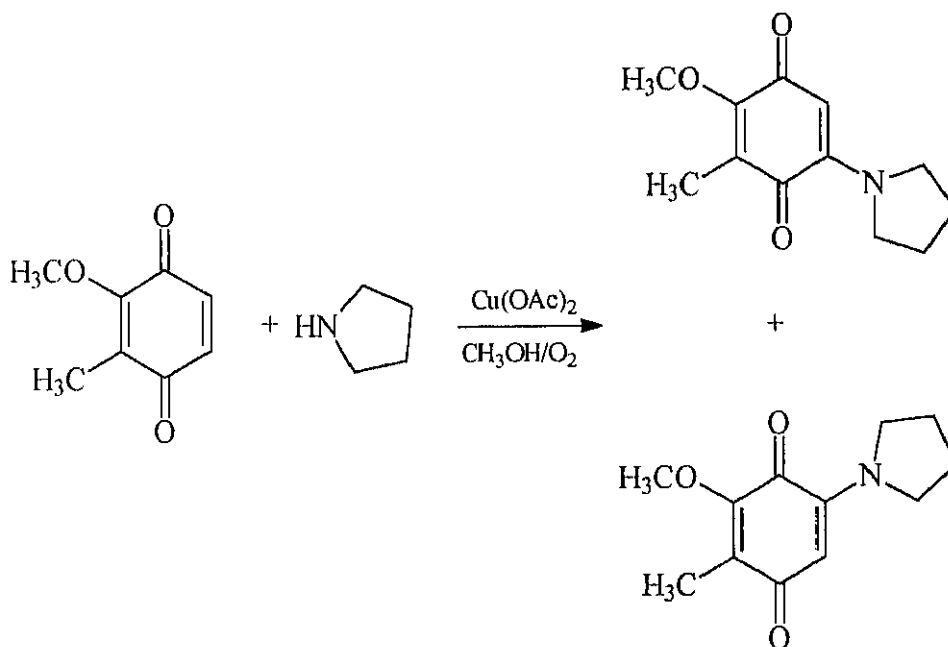
Esquema 15

La facilidad con que la amina se adiciona al sistema quinónico depende en gran medida de la naturaleza de aquélla,²⁵ siendo más frecuente la formación de productos de monoación en el caso de aminas secundarias, y de doble adición con aminas primarias.²⁶ Como es lógico, si en el anillo de benzoquinona existen sustituyentes, la reacción de aminación es regioselectiva²⁷ dependiendo la posición del grupo amino de la naturaleza electrónica y de los efectos estéricos de los sustituyentes. En general, la aminación ocurre predominantemente en el lugar más electrófilo del anillo quinónico. Por ejemplo, la aminación adyacente a un sustituyente donador electrónico como metoxilo o amino es desfavorable, mientras que si se trata de un sustituyente aceptor electrónico como bromo está favorecida, tal y como se recoge en el esquema 16. En éste se observa que la adición está favorecida frente a la sustitución, presumiblemente por razones estéricas.²⁷



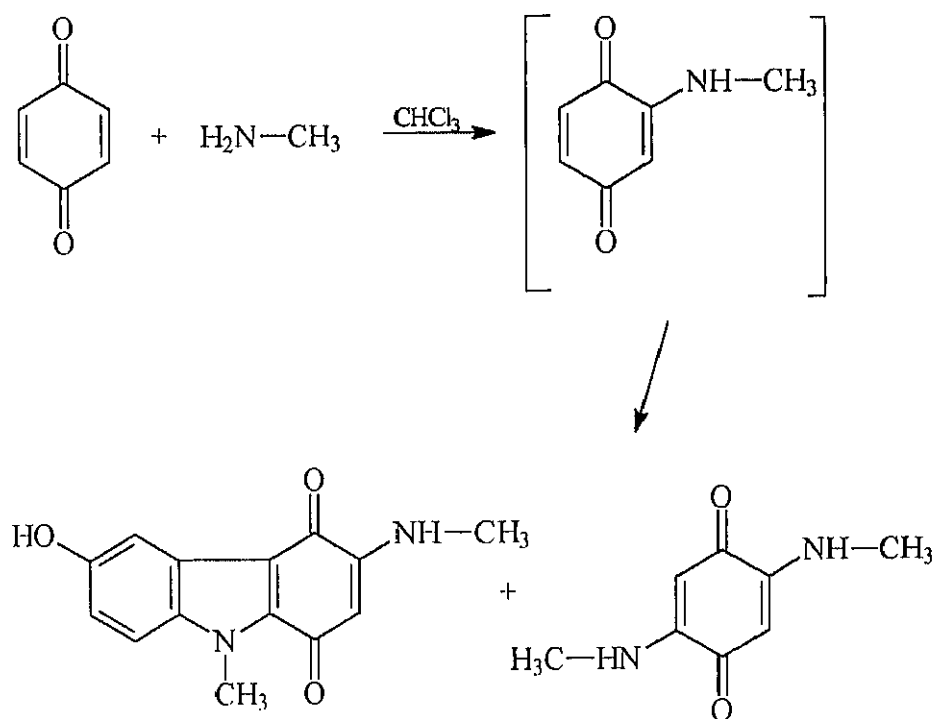
Esquema 16

Rapoport y Luly,^{28,29} han demostrado que la quelación con metales aumenta la regioselectividad. Así, en la aminación de 2-metil-3-metoxi-1,4-benzoquinona, el acetato de cobre favorece la adición en 6 (93:5). En ausencia de sal de cobre, la proporción de regioisómeros fue mucho menor (2:1) (esquema 17).



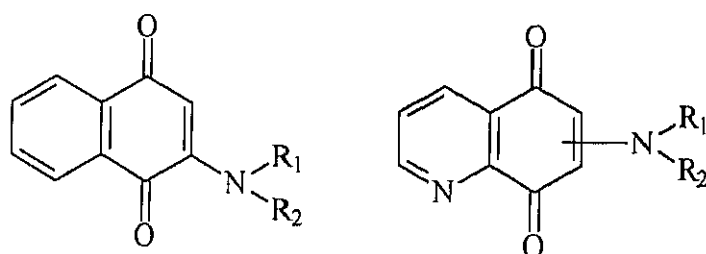
Esquema 17

En un estudio de adición de aminas alifáticas primarias a 1,4-benzoquinona, Ott y colaboradores³⁰ pusieron de manifiesto el importante papel que juegan también los disolventes, así como que los productos pueden no ser tan sencillos como cabría esperar. Mientras que en la adición de metilamina a 1,4-benzoquinona en cloroformo se forman (a través del intermedio 2-metilamino-1,4-benzoquinona) 6-hidroxi-9-metil-3-metilaminocarbazol-1,4-quinona como producto principal y 2,5-bis(metilamino)-1,4-benzoquinona como secundario (esquema 18), cuando se examinaron otros disolventes, como piridina ó dimetilformamida, la proporción de los productos fue la contraria (19% del derivado de carbazol y 62% de la diaminoquinona), mientras que la reacción en etanol a baja temperatura rindió el producto de monoaddición en un 77%.



Esquema 18

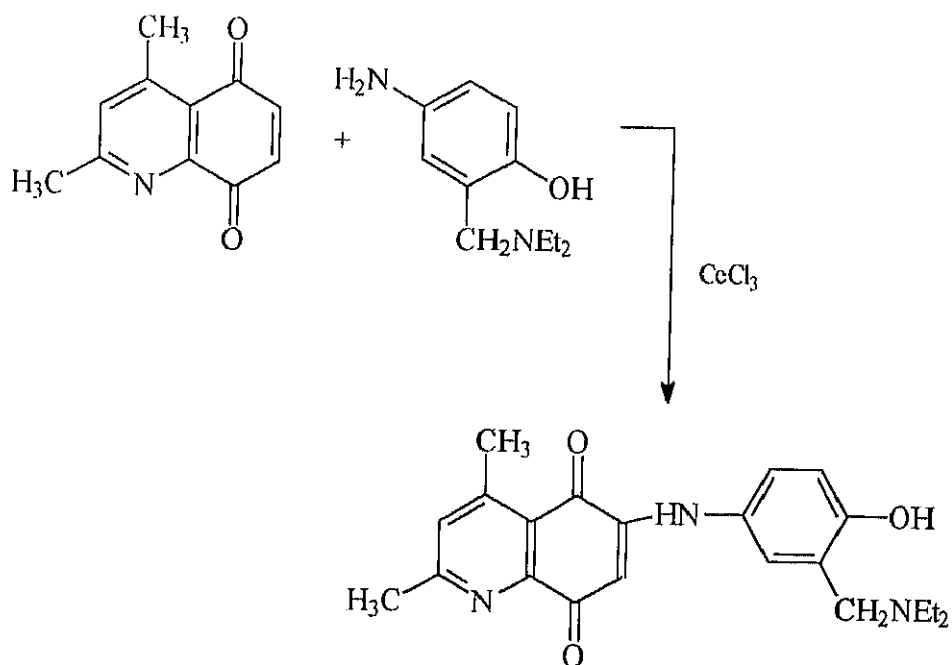
La adición conjugada de aminas se ha empleado con otros sistemas quinónicos como 1,4-naftoquinona^{11,31-32} o 5,8-quinolinaquinona,³³⁻³⁵ obteniéndose los derivados *N*-sustituídos correspondientes (figura 4).



R₁, R₂ = H, Ar, alquilo

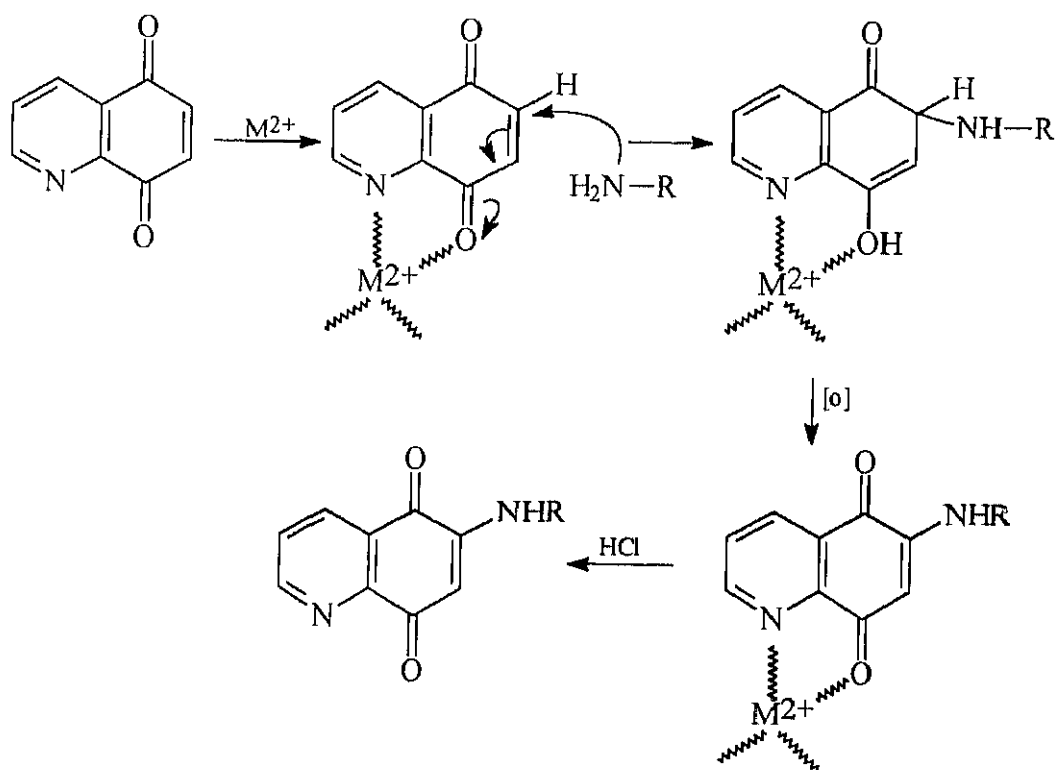
Figura 4

En el caso de quinolina 5,8-quinona siempre se obtiene una mezcla de productos 6- y 7-aminados. La posición 6 es la más susceptible al ataque nucleofílico, debido a que el carbonilo C₈=O se encuentra conjugado con el enlace C₂=N. Esta regioselectividad se puede incrementar en gran medida por aumento de la electrofilia de dicha posición mediante catálisis con iones metálicos como Ce³⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Co²⁺ ó Al³⁺. Así, los derivados de anilina reaccionan con quinolinaquinonas para dar exclusivamente los 6-aminoderivados cuando la reacción se cataliza con cloruro de Cerio³⁶ (esquema 19).



Esquema 19

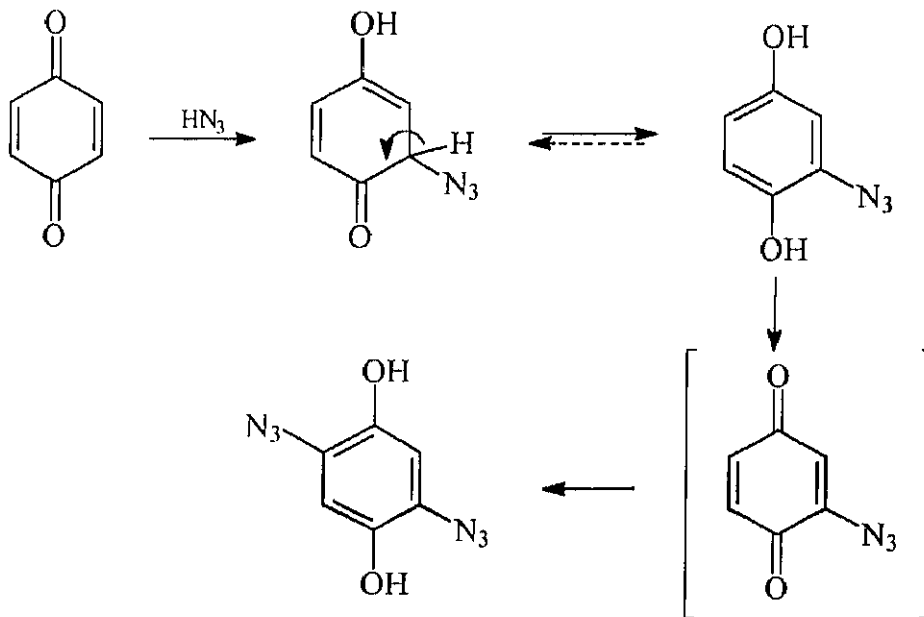
En estos casos la mayor regioselectividad de la aminación puede explicarse en base al mecanismo propuesto en el esquema 20, por la formación de un quelato interno entre el metal, el nitrógeno de la posición 1 y el oxígeno del carbonilo en 8, que aumenta la electrofilia de la posición 6³³ promoviendo el ataque por el nucleófilo.



Esquema 20

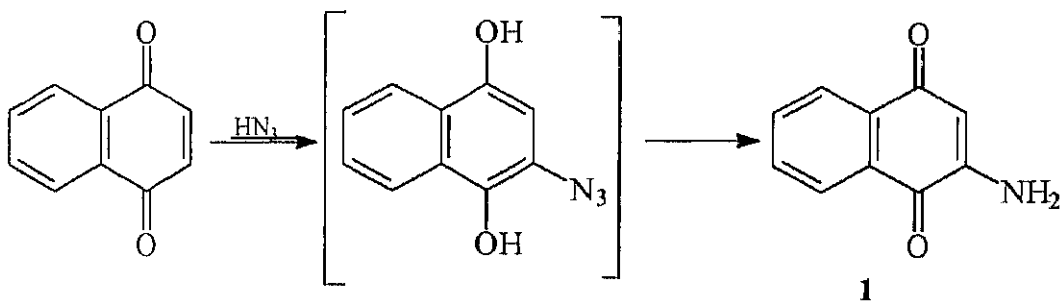
La sustitución en posición 7 de un átomo de hidrógeno es posible cuando en la posición 6 de la quinolina-5,8-quinona hay un sustituyente donador electrónico.³⁷

Cuando se quieren conseguir aminoquinonas no sustituidos en el nitrógeno amínico, resulta interesante la adición de ácido hidrazóico. Estas reacciones se conocen desde 1915,³⁸ cuando se hizo reaccionar *p*-benzoquinona con ácido hidrazóico en benceno para dar lugar a 2-azido-1,4-benzohidroquinona, la cual proviene de la adición del reactivo seguida de enolización. Con exceso de azida sódica en ácido acético, se obtiene 2,5-diazido-1,4-benzohidroquinona³⁹ (esquema 21).



Esquema 21

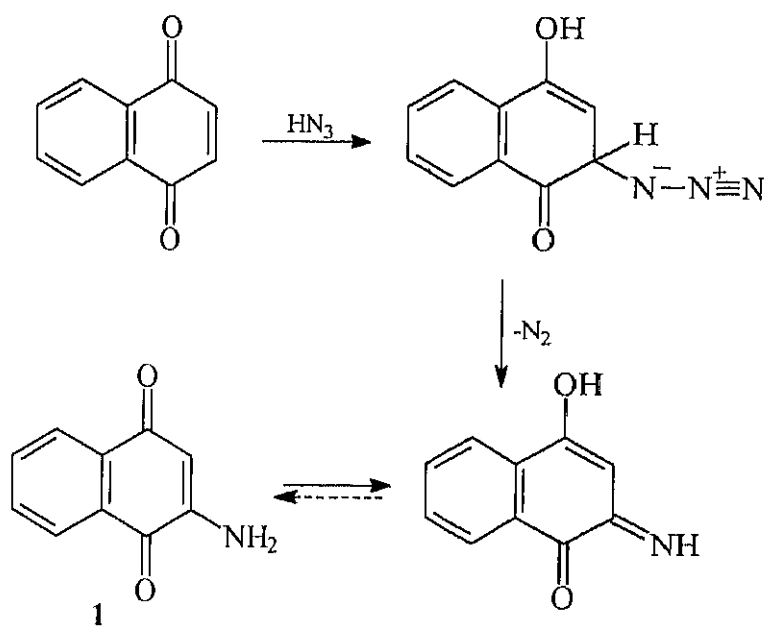
En 1935, Fieser y Hartwell¹⁰ prepararon 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) por adición de azida sódica en ácido acético a 1,4-naftoquinona. La adición del ácido hidrazóico origina un intermedio no aislable de azidonaftohidroquinona, que por transferencia intramolecular redox de átomos de hidrógeno de la hidroquinona que se oxida al grupo azido, que se reduce con liberación de nitrógeno, origina directamente **1** (esquema 22).



Esquema 22

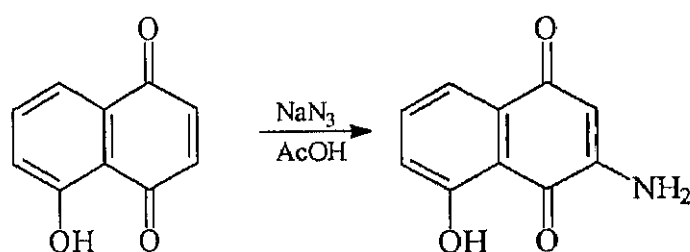
La reacción de ácido hidrazóico con quinonas sigue pues el patrón general de adición a sistemas carbonílicos α,β -insaturados.⁴¹ El aislamiento del intermedio azidohidroquinona depende del valor del potencial redox del anillo quinónico. Dado que la naftohidroquinona es un agente reductor más potente (menor potencial redox) que la benzohidroquinona, la azidobenzohidroquinona es suficientemente estable para ser aislada, mientras que la azidonaftohidroquinona no se aísla.

Esta diferencia también podría explicarse por la menor tendencia a la enolización en las series bicíclicas⁴² que favorecería la eliminación de nitrógeno del aducto seguida de un desplazamiento prototrópico y el reacomodo de la iminoquinona resultante (esquema 23).



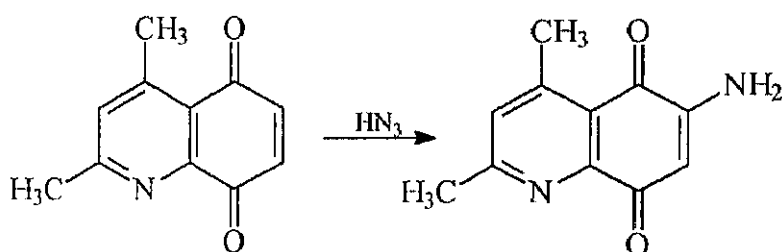
Esquema 23

El carácter electrónico de los sustituyentes dirige la regioselectividad de la adición. Así, Parker y colaboradores⁴³ estudiaron la adición regioselectiva de ácido hidrazoico a 5-hidroxinaftoquinona, obteniendo como único producto de reacción 2-amino-8-hidroxinaftoquinona (esquema 24).



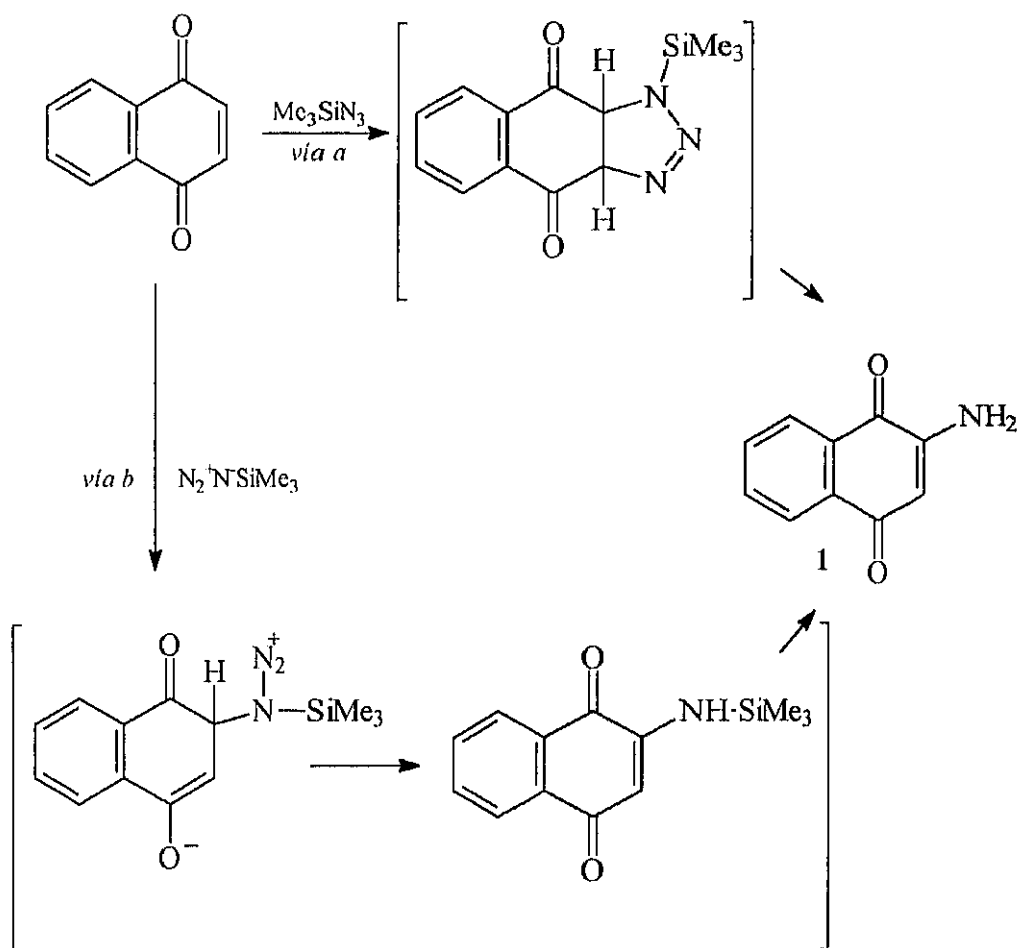
Esquema 24

Para derivados de quinolina-5,8-quinona, la adición de ácido hidrazoico sigue mostrando la regioselectividad esperada. Así la 2,4-dimetilquinolina-5,8-quinona da lugar a 6-amino-2,4-dimetilquinolina-5,8-quinona a través de la óxido-reducción intramolecular del intermedio 6-azido-2,4-dimetil-5,8-dihidroxiquinolina³⁴ (esquema 25).



Esquema 25

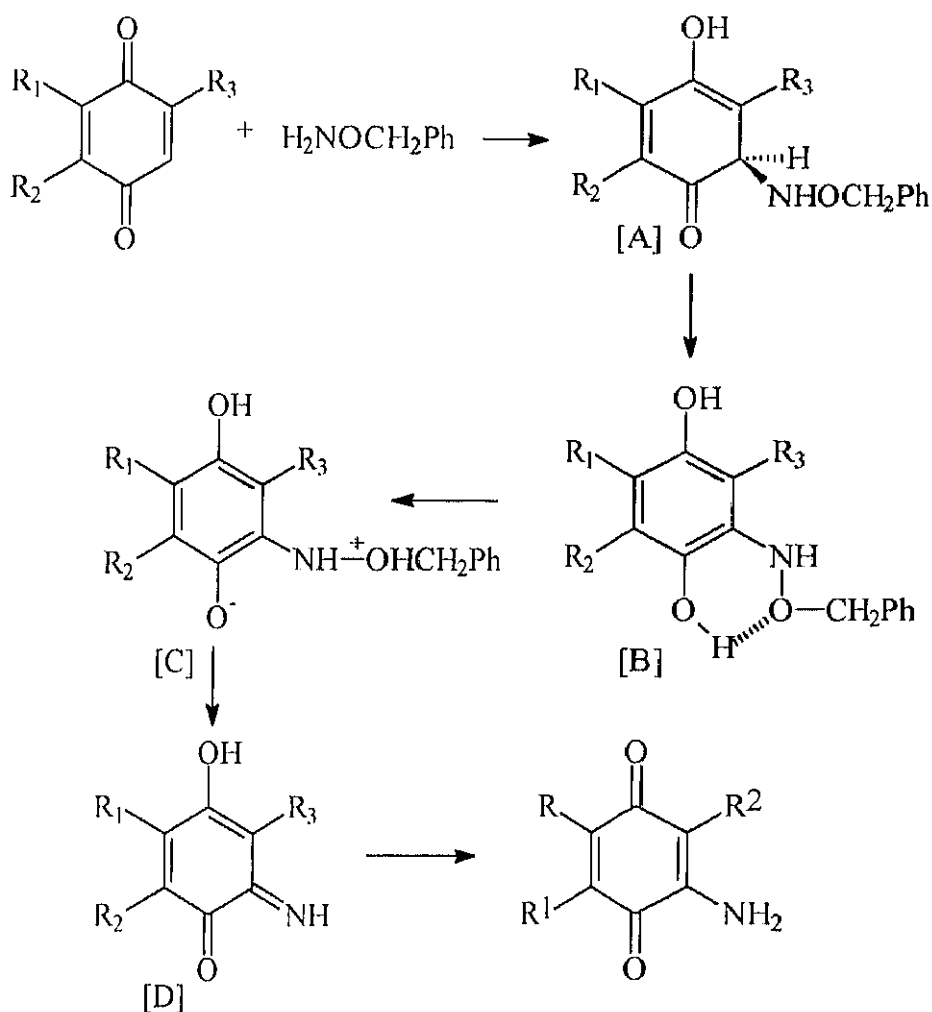
En 1988, se introdujo el uso de la trimetilsililazida para la aminación de naftoquinonas.⁴⁴ Por reacción de éstas con una cantidad equivalente de trimetilsililazida en condiciones suaves, se forman las correspondientes aminonaftoquinonas. El disolvente utilizado en esta transformación puede variar el resultado, tanto en el rendimiento como en la formación de productos secundarios, siendo los más adecuados el dimetilsulfóxido o la dimetilformamida. Para explicar la formación de la aminonaftoquinona se han propuesto los dos mecanismos reflejados en el esquema 26.



Esquema 26

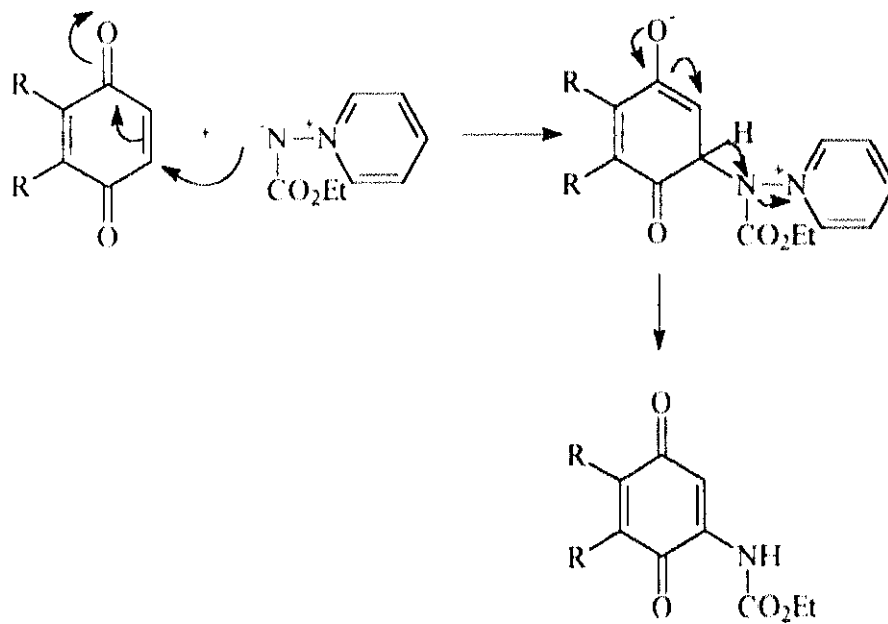
Según la *via a*, la aminación se llevaría a cabo a través de una cicloadición 1,3 dipolar, seguida de descomposición del derivado de triazolona formado. Aunque las triazolinas se forman fácilmente en reacciones de cicloadición de azidas a compuestos con doble enlace $\text{C}=\text{C}$,⁴⁵ hay pocas referencias de síntesis de triazolona 1,4-naftoquinonas^{46,47} y estos procesos requieren irradiación UV o presión. La otra variante (*via b*), supondría el ataque nucleofílico de la azida a la quinona a través de una adición conjugada y posterior reacomodo.

Un método más reciente para la síntesis de aminoquinonas no sustituidas, ha sido el desarrollado por Bittner y Lempert.⁴⁸ Estos autores han realizado la aminación en un solo paso de 1,4-naftoquinona y 1,4-benzoquinona, utilizando *O*-alquilhidroxilaminas como agentes aminantes. Así por ejemplo, la reacción entre hidrocloreuro de *O*-bencilhidroxilamina y 1,4-naftoquinona ó 1,4-benzoquinona en etanol, en presencia de trietilamina, condujo a los productos aminados correspondientes con rendimientos del 52-92%, cuando los reactivos se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente durante 2-5 horas. Sorprendentemente, cuando se utilizó hidroxilamina no se formó la oxima ó dioxima, como podría haberse esperado.⁴⁹ La aminación se explica como una adición 1,4- aromatización- eliminación reductora. Esto es, la hidroxilamina *O*-sustituída se adiciona a la quinona a través de una adición conjugada para dar el intermedio [A], que se enoliza espontáneamente al intermedio [B]. Un enlace de hidrógeno interno entre el hidroxilo fenólico y el oxígeno de la hidroxilamina da lugar a la formación de un buen grupo saliente (alcohol bencílico) en el intermedio [C]. La eliminación de este grupo da lugar al intermedio [D] que se tautomeriza al producto final⁴⁸ (esquema 27).



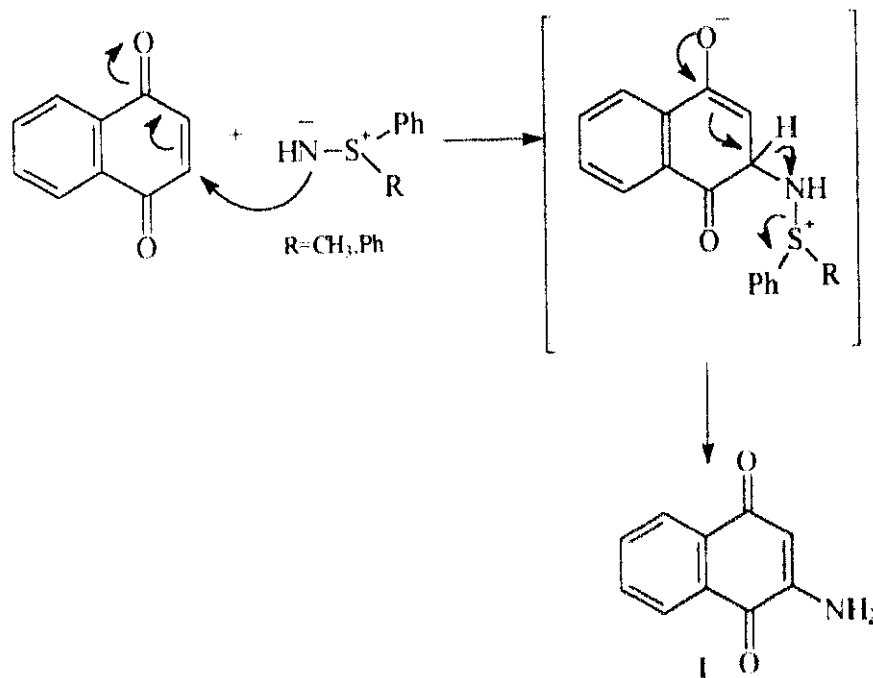
Esquema 27

Otros reactivos empleados en la aminación directa de quinonas, son los iluros de piridinio⁵⁰ y las sulfimidas no sustituidas en el nitrógeno⁵¹. Los iluros de etoxicarboniliminopiridinio reaccionan con 1,4-naftoquinona y *p*-benzoquinona en presencia de ácido silícico para dar etoxicarbonilaminoderivados con buenos rendimientos. El mecanismo de formación podría explicarse como un ataque nucleofílico del iluro al carbono β del sistema carbonílico α,β -insaturado, seguido de pérdida de piridina, tal como se refleja en el esquema 28.



Esquema 28

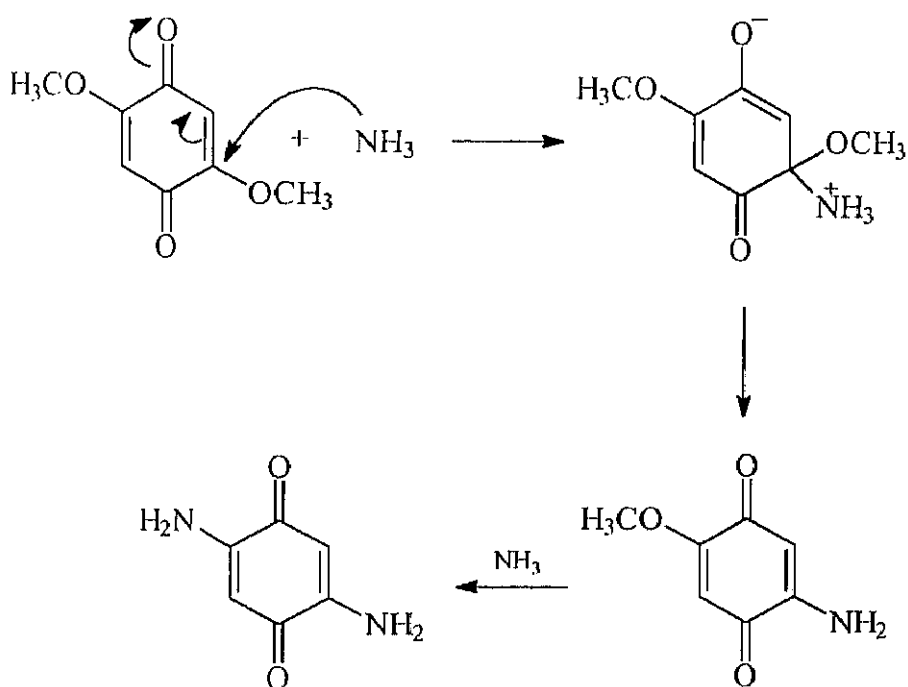
Analogamente, el tratamiento de difenilsulfimida o metilfenilsulfimida con 1,4-naftoquinona, conduce al producto aminado (esquema 29)



Esquema 29

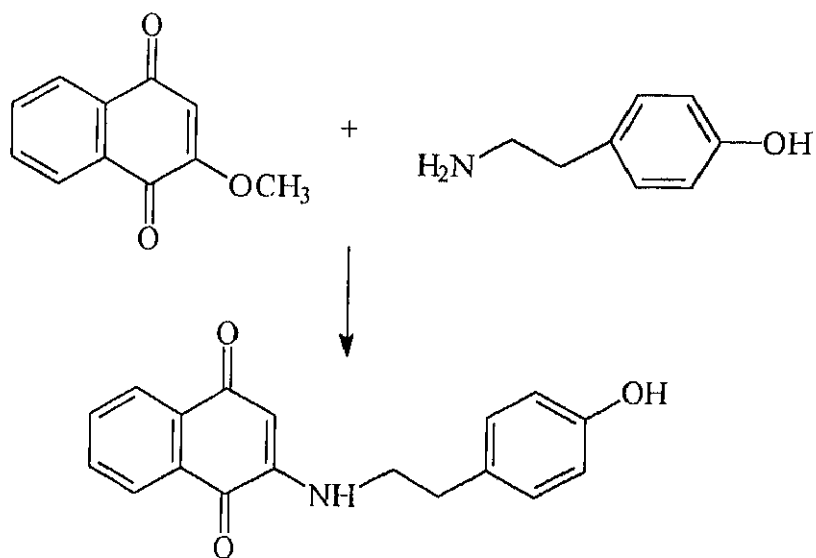
Como citamos al principio, otro importante método de síntesis de aminoquinonas es el desplazamiento nucleofílico de grupos, que como alcoxi o halógenos principalmente, se encuentran situados en el anillo quinónico. El sistema de enona al que se produce la adición de aminas es, en estos casos, un vinilogo de un éster ó un haluro de ácido.

Así, el tratamiento de 2,5-dimetoxibenzoquinona con amoníaco en etanol, conduce a la obtención de 2,5-diaminobenzoquinona⁵² a través de los intermedios indicados en el esquema 30.

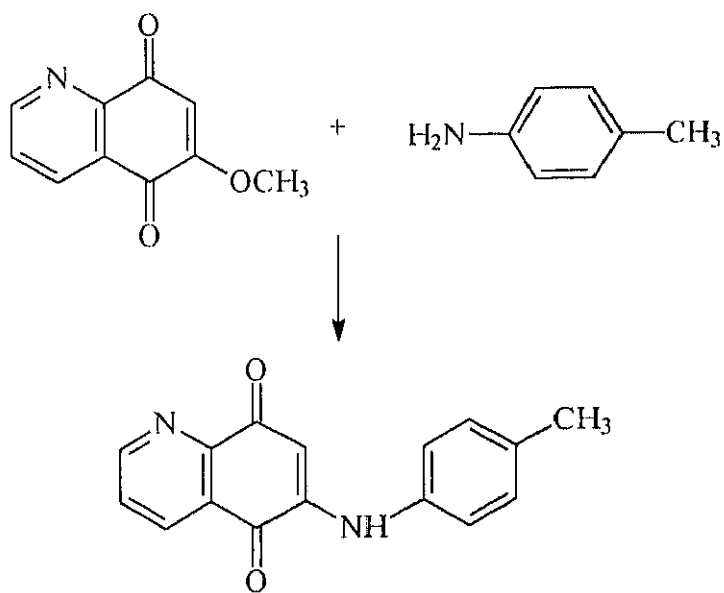


Esquema 30

Este método se ha extendido a otras aminas alifáticas y aromáticas con excelentes resultados⁵³⁻⁵⁵ así como a otros anillos quinónicos, como 2-metoxi-1,4-naftoquinona⁵⁶ (esquema 31) ó 6-metoxiquinolina-5,8-quinona⁵⁷ (esquema 32), ambos sistemas vinílogos de ésteres.

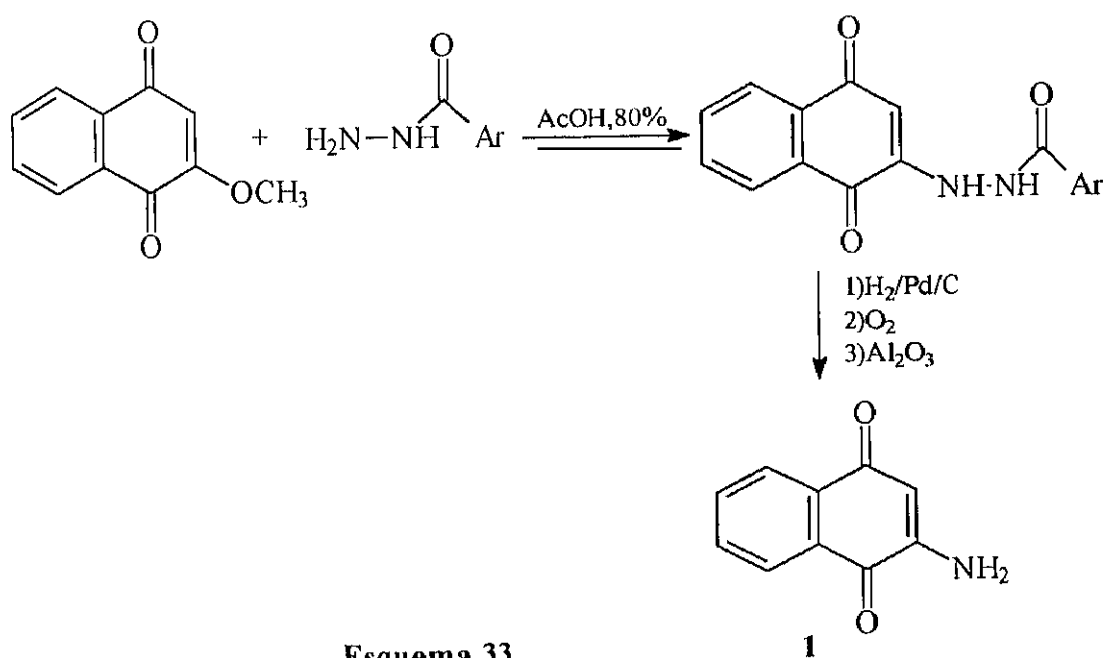


Esquema 31



Esquema 32

Variantes de este método se han utilizado en la síntesis de 2-amino-1,4-naftoquinona (1) por reacción de acilhidracinas con 2-metoxinaftoquinona y posterior hidrogenolisis del enlace -NH-NH-, tal como se muestra en el esquema 33.⁵⁸



Esquema 33

El desplazamiento nucleofílico de halógenos ha resultado de especial interés en derivados de quinolina-5,8-quinona utilizados en la síntesis de antibióticos antitumorales como estreptonigrina⁴⁵ y lavendamicina^{4,59} (figura 5) que poseen un anillo de 7-aminoquinolinaquinona en su estructura.

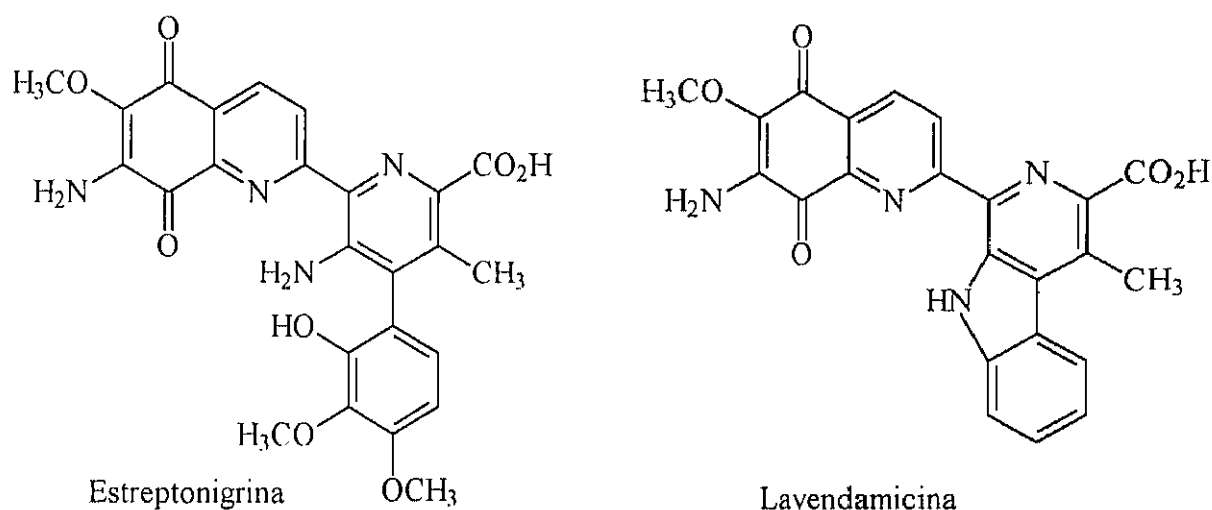
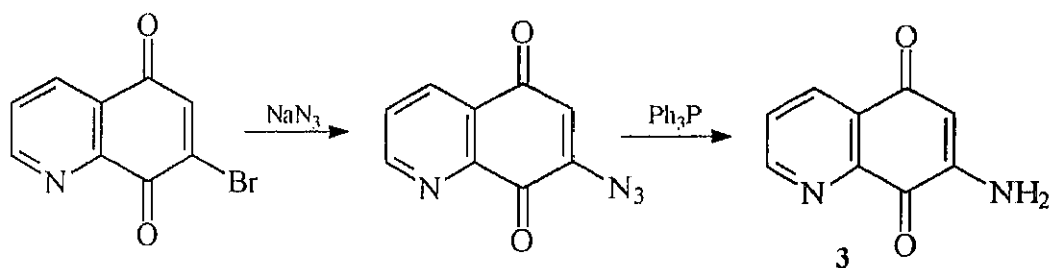


Figura 5

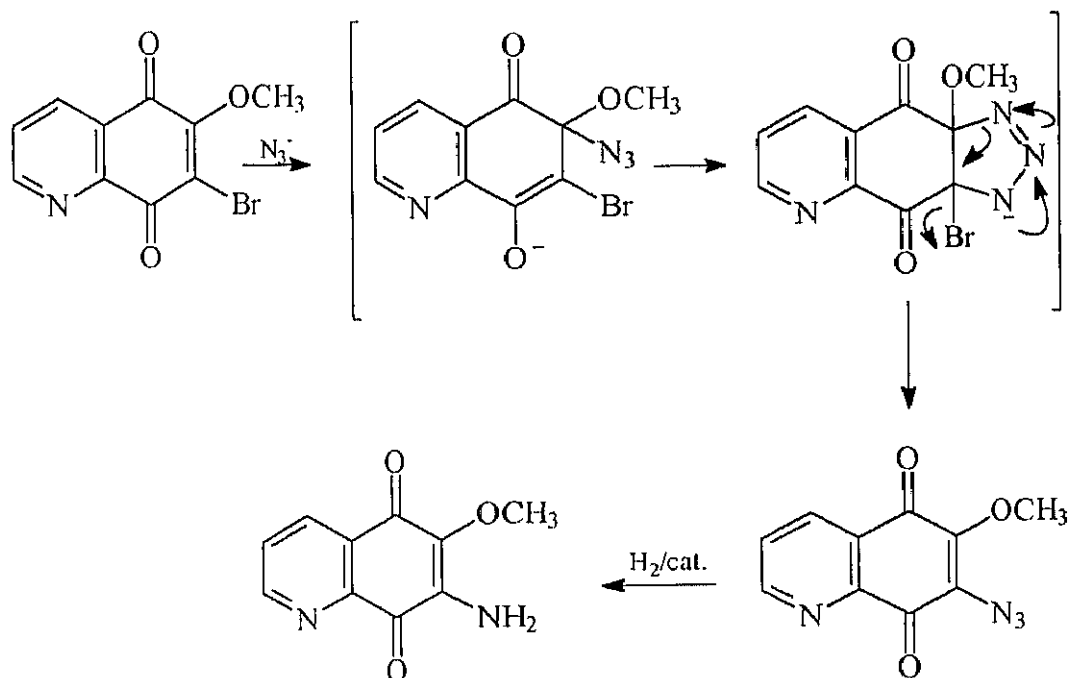
Así, a partir de 7-bromoquinolinaquinona, por reacción con azida sódica, se obtiene el 7-azidoderivado, cuya reducción posterior con trifenilfosfina origina 7-aminoquinolinaquinona (**3**)⁵⁹ (esquema 34).



Esquema 34

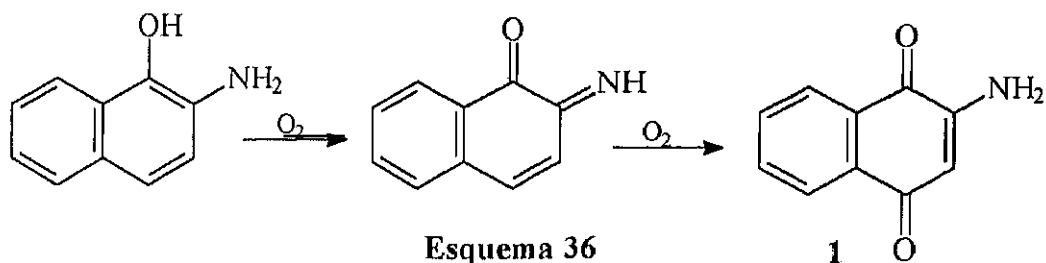
En el caso de la estreptonigrina, si se hace reaccionar 6-metoxi-7-bromoquinolinaquinona con una amina tiene lugar el desplazamiento nucleofílico del metoxilo en 6, al ser ésta la posición más electrófila. Recordemos que el carbonilo $C_8=O$ está localizado en α respecto al anillo de piridina, y es más deficitario en electrones que el carbonilo $C_5=O$ que ocupa la posición β .⁶⁰ Sin embargo, si se utiliza azida sódica, tiene lugar el desplazamiento del bromo en la posición 7. Este diferente comportamieto

se ha explicado suponiendo que tras la adición nucleófila del ión azida a la posición 6 de 6-metoxi-7-bromoquinolinaquinona se forma un anillo de triazol. La apertura de dicho anillo, de forma concertada con el desplazamiento de bromuro, daría el azido derivado, y por reducción catalítica posterior, 7-amino-6-metoxiquinolinaquinona (esquema 35).⁶¹



Esquema 35

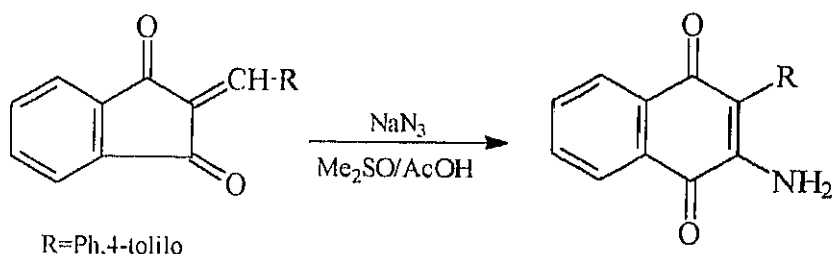
Existen otros métodos aunque menos empleados. Entre ellos destaca la oxidación de precursores aromáticos como los aminofenoles (ver el caso de 2-amino-1-naftol en el esquema 36).⁶²



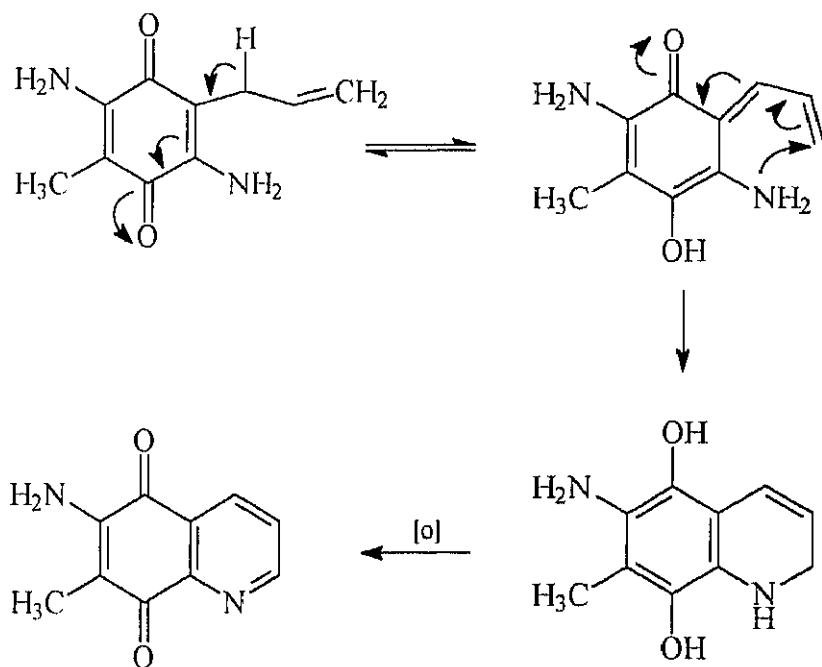
Esquema 36

1

Se han descrito también reacciones de expansión de anillo, como la que ocurre con indandionas y azida sódica en medio de ácido acético⁶³ (esquema 37), y ciertas reacciones de anhelación, como es el caso de 2-alil-3,6-diamino-5-metil-1,4-benzoquinona, que en presencia de una gran variedad de agentes oxidantes, conduce a 6-amino-7-metilquinolinaquinona a través de una reacción electrocíclica y posterior oxidación (esquema 38).⁶⁴



Esquema 37



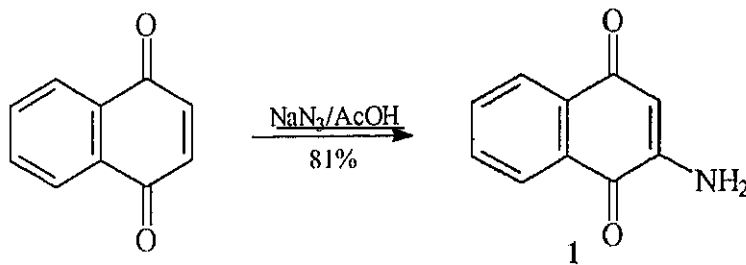
Esquema 38

2.1.2. Métodos y resultados.

Según lo indicado en el apartado 2.1.1, se decidió utilizar la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) como modelo de estudio, ya que su fácil accesibilidad desde el punto de vista sintético permitiría llevar a cabo una primera aproximación a la síntesis de sistemas de monoazaantracenotriona a través de las reacciones con β -dielectrófilos. Dado que el método resultó satisfactorio, se sintetizaron los azaanálogos 6- y 7-aminoquinolinaquinona (**2**) y (**3**) y 6-amino-4-metilcarbostirilquinona (**4**), ya que estos proporcionarían sistemas de diazaantracenotriona y tetraona más semejantes a la diazaquinomicina.

2.1.2.1. Síntesis de 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**).

La síntesis de **1** se llevó a cabo utilizando el método tradicional desarrollado por Fieser y Hartwell⁴⁰ que consiste en la adición de un ligero exceso de azida sódica a una solución precalentada a 40°C de 1,4-naftoquinona en ácido acético glacial. El ácido hidrazoico liberado en el medio de reacción, se adiciona al sistema carbonílico α,β -insaturado del anillo quinónico, recogándose como producto 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) (esquema 39).



Esquema 39

La purificación de **1** se llevó a cabo por sublimación del crudo de reacción, método más adecuado que el descrito en la bibliografía por recristalización en etanol. De esta forma se obtuvo un producto muy puro, como se confirmó por los datos obtenidos del análisis elemental. Aunque el uso de la trimetilsililazida⁴⁴ es un método más moderno, requiere tiempos de reacción más largos. Esta circunstancia, unida a la mayor economía del método tradicional hizo que el procedimiento de Fieser y Hartwell fuera el utilizado.

Los datos de resonancia magnética nuclear protónica y de ¹³C de **1**, se recogen en la figura 6, tal y como se citan en la bibliografía⁶⁵.

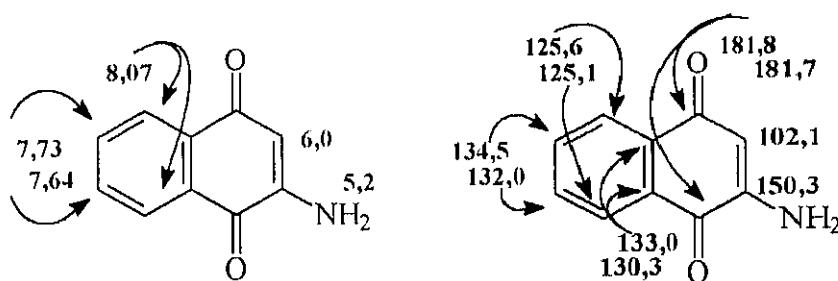


Figura 6

2.1.2.2. Síntesis de 6- y 7-aminoquinolinaquinona (2 y 3).

La reacción de adición entre azanaftoquinonas y nucleófilos apropiados es un método eficiente y regioselectivo para obtener azanaftoquinonas sustituidas, debido a la mayor polaridad del doble enlace 6-7 respecto a la naftoquinona. Ya se ha comentado que la quinolina-5,8-quinona da lugar a un solo isómero en la adición conjugada de aminas, ya que su posición 6 es más susceptible al ataque nucleofílico⁶⁰.

El lugar de ataque de los nucleófilos a quinonas depende de cual de los dos grupos carbonílicos atraiga más fuertemente a los electrones del doble enlace etilénico. El átomo de carbono carbonílico C₈=O de quinolina-5,8-quinona se sitúa en posición α al átomo de nitrógeno de piridina y por ello es deficiente en electrones, mientras que el átomo de carbono carbonílico C₅=O ocupa la posición β del anillo de piridina (figura 7).

Esta mayor deficiencia en el átomo de carbono 8, se transfiere al carbono 6 por conjugación y permite un ataque preferente de nucleófilos a dicha posición⁶⁰.

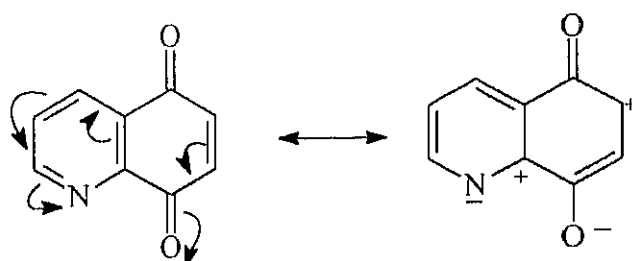
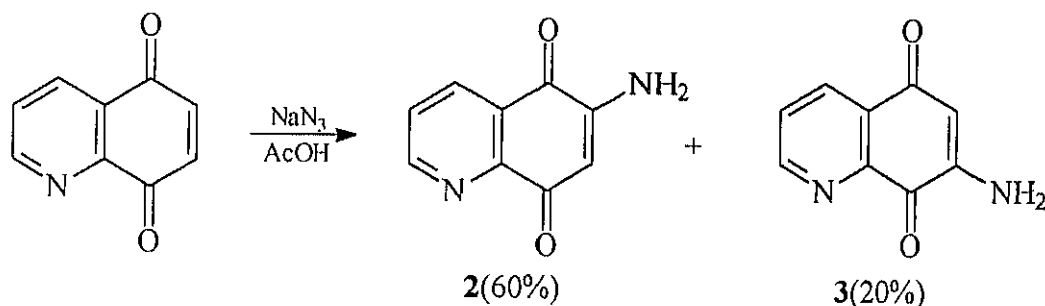


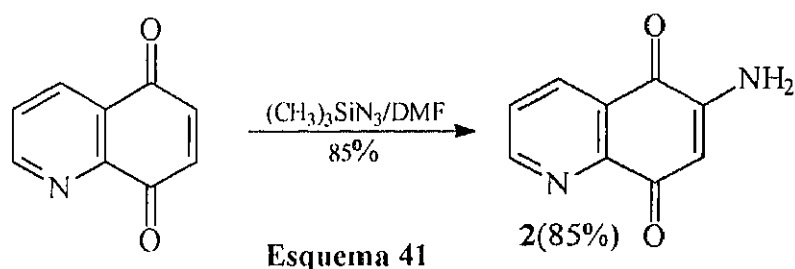
Figura 7

Ya que la adición de ácido hidrazóico en forma de azida sódica, se ha practicado también sobre otros sistemas de quinonas heterocíclicas nitrogenadas como 2,4-dimetil-5,8-quinolinaquinona³⁴, se pensó utilizar esta estrategia en la síntesis de 6-amino- (2) y 7-aminoquinolinaquinona (3), a partir de la correspondiente quinona⁶⁶. Cuando se utilizaron condiciones de reacción similares a las empleadas para la síntesis de la 2-amino-1,4-naftoquinona (1), se obtuvieron mezclas de los productos 6- y 7-aminados en proporción 3:1 respectivamente (esquema 40).



Esquema 40

Afortunadamente, empleando cantidades equimoleculares de 5,8-quinolinaquinona y trimetilsililazida en dimetilformamida, y tras agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, se originó como único producto 6-aminoquinolinaquinona (2) con excelentes rendimientos (esquema 41). Así pues se consideró éste como el mejor método para la preparación de 2, ya que no requiere la formación de quelatos metálicos.



Aunque la regioselectividad hacia la posición 7 en 5,8-quinolinaquinona se consigue partiendo de 7-bromo-5,8-quinolinaquinona⁵⁹ por desplazamiento nucleofílico de bromuro por ión azida, el proceso total resulta laborioso y el rendimiento no justifica el método. Por eso, en nuestro caso se obtuvo **3** por el clásico proceso de adición de azida sódica a 5,8-quinolinaquinona. La aminoquinona **3**, aunque es minoritaria, se separó fácilmente por cromatografía (esquema 40).

En las tablas 1 y 2 se recogen los datos de espectroscopía ¹H RMN y ¹³C RMN de las aminoquinonas **2** y **3**.

TABLA 1. ^1H RMN de 6- y 7-aminoquinolina-5,8-diona (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H ₇	NH ₂	$J_{2,3}$ ^b	$J_{4,3}$ ^b
2	CDCl ₃	9,02	7,61	8,38	-	6,19	5,23	3,6	7.3
3	CDCl ₃	8,94	7,66	8,42	6,08	-	5,30	4,1	6.5

TABLA 2. ^{13}C RMN de 6- y 7-aminoquinolina-5,8-diona (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅ y C ₈	C ₆	C ₇	C ₈
2	DMSO-d ₆	154,2	126,4	133,7	127,4	181,8 y 180,4	149,9	103,5	148,6
3	DMSO-d ₆	152,4	128,3	133,2	130,1	180,8 y 180,0	101,5	151,0	146,6

a: valores relativos a TMS

b: J en Hz

2.1.2.3. Síntesis de 6-amino-4-metilcarbostirilquinona (4).

Aunque no se han realizado cálculos teóricos acerca de las densidades de carga en la 4-metilcarbostiril-5,8-quinona, parece razonable que ésta sea más regioselectiva en las reacciones de ataque por nucleófilos que la quinolina-5,8-quinona, ya que el NH se encuentra conjugado con el carbonilo $C_5=O$ y el $C_2=O$ con el $C_8=O$. Ambos efectos deben provocar una marcada deficiencia electrónica en la posición 6 (figura 8). Por otra parte, el posible enlace de hidrógeno entre el NH y el grupo $C_8=O$, puede aumentar todavía más la electrofilia en dicha posición. Sin embargo la reactividad del agrupamiento amídico puede alterar las reacciones.

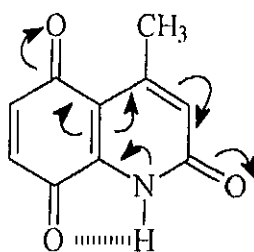
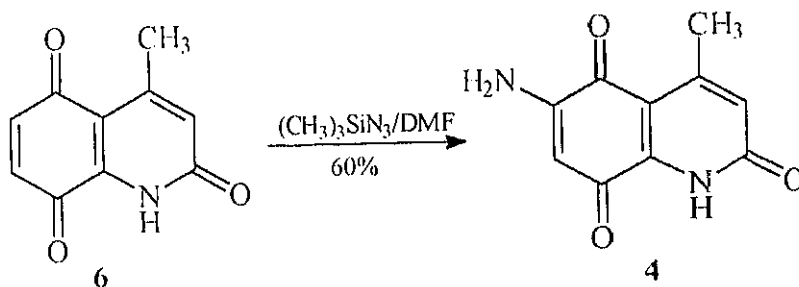


Figura 8

La síntesis de 4 se llevó a cabo por reacción de 4-metilcarbostirilquinona (6), preparada como se describe en la referencia 67, con trimetilsililazida en las mismas condiciones empleadas para 2. Aunque el rendimiento en el caso de 4 no es tan favorable como para 2, no deja por ello de ser bastante aceptable (esquema 42).



Esquema 42

Los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C RMN de **4** se han reflejado en la figura 9.

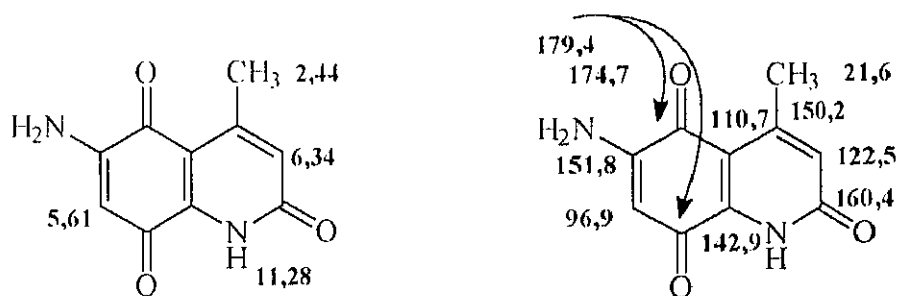
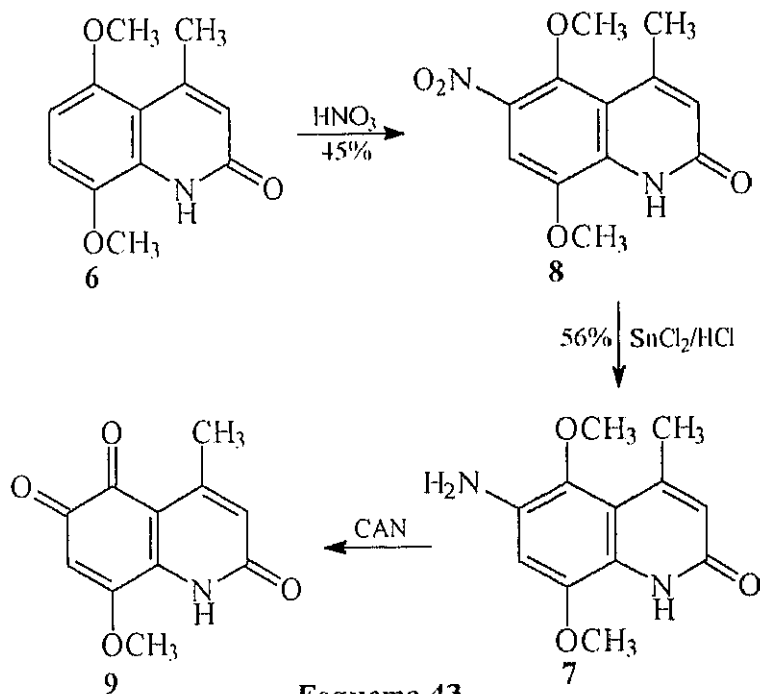


Figura 9

Por otra parte, se planteó un procedimiento alternativo para la síntesis de **4**: la oxidación de su precursor 6-amino-4-metil-5,8-dimetoxicarboestirilo (**7**), pero resultó infructuoso. En efecto, se modificó un método recogido en la bibliografía⁶⁸ nitrándose el 4-metil-5,8-dimetoxicarboestirilo (**6**). La reducción posterior del grupo nitro a amino, originó **7**, pero desafortunadamente, la demetilación oxidativa de este compuesto con nitrato cérico amónico (CAN) no condujo al producto esperado **4**, recogiéndose en su lugar el producto de *orto*-oxidación **9** (esquema 43).



Esquema 43

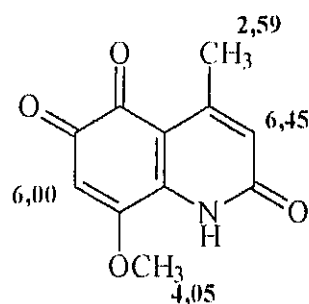
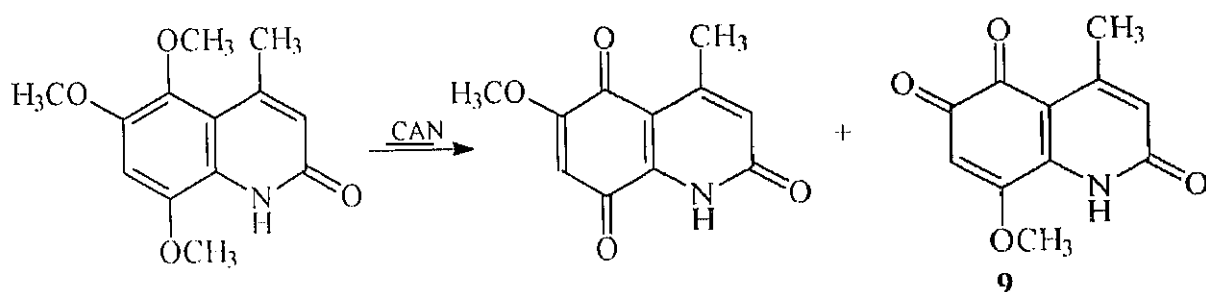


Figura 10

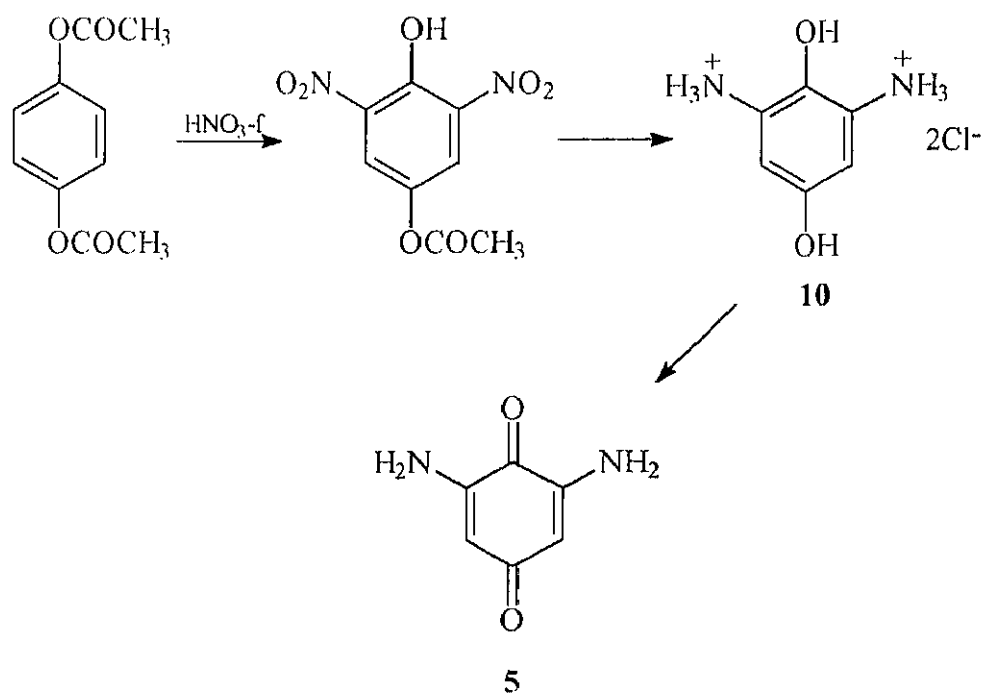
La estructura de **9** se confirma por los datos espectroscópicos de ^1H RMN (figura 10) que coinciden con los descritos en la bibliografía para el producto secundario que se forma en la reacción de oxidación de 4-metil-5,6,8-trimetoxi-2(*1H*)-quinolinona con CAN^{69} (esquema 44).



Esquema 44

2.1.2.4. Síntesis de 2,6-diamino-1,4-benzoquinona (5).

Ya que la adición en exceso de ácido hidrazóico a *p*-benzoquinona conduce a 2,5-diazidobenzohidroquinona³⁹, se planteó una síntesis alternativa para llegar al compuesto objeto de estudio: 2,6-diamino-1,4-benzoquinona (**5**), ya que no existe ninguna referencia acerca de su síntesis (esquema 45).



Esquema 45

Se preparó primeramente bishidrocloruro de 2,6-diamino-*p*-benzohidroquinona (10), siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 45,⁷⁰ pero todos los intentos de oxidación de 10 a 5, tanto con el empleo de oxidantes químicos como sales de cromo, ó por oxidación mediante corriente de aire, no permitieron recoger el compuesto deseado, obteniéndose en su lugar alquitranes negros, intratables, producto de posibles polimerizaciones. Ante las dificultades de manejo de 5, decidimos generarlo *in situ* en sus reacciones con electrófilos, utilizando óxido de propileno como aceptor de ácido clorhídrico según se comentará en el apartado 2.4.2.

2.1.3. Bibliografía.

1. E. M. Hodnett, C. Wongwiechintana, W. Dunn, P. Marrs, *J. Med. Chem.*, **26**, 570, **1983**.
2. S. Petersen, W. Gauss, H. Kiehne, L. Z. Juehling, *Krebsforsch*, **72**, 162, **1969**.
3. D. M. Balitz, J. A. Busch, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. C. Nettleton, *J. Antibiot.*, **35**, 259, **1982**.
4. M. Yasuda, D. L. Boger, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1253, **1987**.
5. J.W. Lown, S-K. Sim, *Can. Jour. Bioch.* **54**, 446, **1976**.
6. N. Ikeda, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **75**, 469, **1955**.
7. R. F. Silver, H. L. Holmes, *Can. Jour. Chem.*, **46**, 1859, **1968**.
8. H. Yamazoe, S. Takamura, Y. Tanaka, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **88**, 1602, **1968**.
9. F. J. Bullock, J. F. Tweedie, D. D. Mc Ritchie, M. A. Tucker, *J. Med. Chem.* **13**, 97, **1970**.
10. H. Iwamoto, M. Kikuchi, *Hakko Kyokaishi*, **18**, 352, **1960**.
11. N. G. Clark, *Pestic. Sci.*, **16**, 23, **1985**.
12. U. S. Rubber Co. British Patent 862489, **1959**.
13. Takeda Chemical Industry Co. Ltd., Japanese Patent 18520, **1963**.
14. Ube Industries Ltd, Japanese Patent 126725, **1979**.
15. J. N. López, A. W. Johnson, J. F. Grove, M. S. Bulhoes, *Cienc. Cult. (Sao Paulo)*, **29**, 1145, **1977**.
16. R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones*, Academic Press, London and New York, **1971**.
17. Y. A. Shaikh, *J. Heterocyclic Chem.* **14**, 925, **1977**.
18. A. W. Hoffmann, *Proc. Roy. Soc. London*, **13**, 4, **1863**.

19. H. Suida, W. Suida, *Ann.*, **416**, 113, **1918**.
20. R. N. Harger, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 2540, **1924**.
21. M. Martynoff, G. Tsatsas, *Bull. Soc. Chim.*, **29**, 52, **1947**.
22. M. Muralikrishna, M. Krishnamurthy, *Indian J. Chem.*, **22A**, 858, **1983**.
23. I. B. Chattopadhyay, M. N. Deshmukh, C. I. Jose, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **71**, 1127, **1975**.
24. C. E. Alciaturi, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **73**, 433, **1977**.
25. H. Suida, W. Suida, *Ann.*, **426**, 116, **1918**.
26. A. Hikosaka, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 3928, **1970**.
27. L. S. Hegedus, T. A. Mulhern, A. Mori, *J. Org. Chem.*, **50**, 4282, **1985**.
28. J. R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **46**, 2745, **1981**.
29. J. R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **47**, 2404, **1982**.
30. R. Ott, E. Pinter, P. Kajtna, *Monatsch. Chem.*, **110**, 51, **1979**.
31. J. V. Schurman, E. I. Becker, *J. Org. Chem.*, **18**, 211, **1953**.
32. P. A. Aristoff, P. D. Johnson, *J. Org. Chem.*, **57**, 6234, **1992**.
33. K. Yoshida, M. Ishiguro, H. Honda, M. Yamamoto, Y. Kubo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 4335, **1988**.
34. C. Temple, J. D. Rose, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **17**, 972, **1974**.
35. F. Bracher, *Liebigs Ann. Chem.*, 1205, **1992**.
36. F. Tüdos, *J. Polym. Sci.*, **1958**, **30**, 345,
37. J. C. Bevington, N. A. Granem, M. W. Melville, *J. Chem. Soc.*, 2822, **1955**.
38. a) E. Oliveri-Mandala, *Gazz. Chim. Ital.*, **45**, II, 120, **1915**.
b) E. Oliveri-Mandala, E. Calderaro, *Gazz. Chim. Ital.*, **45**, I, 307, **1915**.
39. R. Adams, D. C. Blomstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3405, **1953**.
40. L. F. Fieser, J. L. Hartwell, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 1482, **1935**.
41. W. T. Dixon, P. M. Hoyle, D. Murphy, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II*, **11**, 2027, **1978**.
42. M. E. C. Biffin, J. Miller, D. B. Paul, Eds. S. Patai, Z. Rappoport, "*The Chemistry of the quinoid compounds*", Vol. **1**, pag. 128, John Wiley and Sons, 1974.

43. K. A. Parker, M. E. Sworin, *J. Org. Chem.*, **46**, 3218, 1981.
44. B. Husu, S. Kafka, Z. Kadunc, M. Tisler, *Monatsh. Chem.*, **119**, 215, 1988.
45. A. Padwa, *1-3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol, 1, 2. J. Wiley, New York, 1984.
46. G. Caronna, S. Palazzo, *Gazz. Chim. Ital.*, **82**, 292, 1952.
47. W. C. Mosby, M. L. Silva, *J. Chem. Soc.*, 272, 1965.
48. S. Bittner, D. Lempert, *Synthesis*, **9**, 917, 1994.
49. a) F. Khehrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **21**, 3315, 1888.
b) F. Khehrmann, J. Messinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **23**, 3557, 1890.
50. T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, *Tetrahedron*, **28**, 1469, 1972.
51. Y. Tamura, K. Sumoto, H. Matsushima, H. Taniguchi, M. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **38**, 25, 1973.
52. A. M. Osman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 966, 1957.
53. W. Schafer, A. Aguado, *Angew. Chemie Inter. Edit.*, **10**, 405, 1971.
54. M. Ueda, N. Sakai, Y. Imai, *Makromol. Chem.*, **180**, 2819, 1979.
55. K. Sugita, J. Kumanotani, *Chiba. Daigaku Kogakubu Kenkyu Hokoku*, **20**, 131, 1969. *Chem. Abst.* **74**, 52885q, 1971.
56. Y. Kita, T. Yakura, H. Tohma, K. Kikuchi, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1119, 1989.
57. Y. T. Pratt, N. L. Drake, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 37, 1955.
58. K. Dudley, W. Miller, P. Schneider, R. Mckee, *J. Org. Chem.*, **34**, 2750, 1969.
59. D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.*, **50**, 5782, 1985.
60. Y. Pratt, *J. Org. Chem.* **27**, 3905, 1962.
61. T. K. Liao, W. H. Nyberg, C. C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1063, 1976.
62. S. Belman, K. Ferber, W. Troll, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **125**, 39, 1967.
63. M. Y. Krysin, I. K. Anokhina, L. P. Zalukaev, *Zh. Org. Khim.*, **23**, 2017, 1987. *Chem. Abst.* **108**, 204308q, 1988.
64. P. R. Weider, L. S. Hegedus, H. Asada, S. W. D'Andreq, *J. Org. Chem.*, **50**, 4276, 1985.

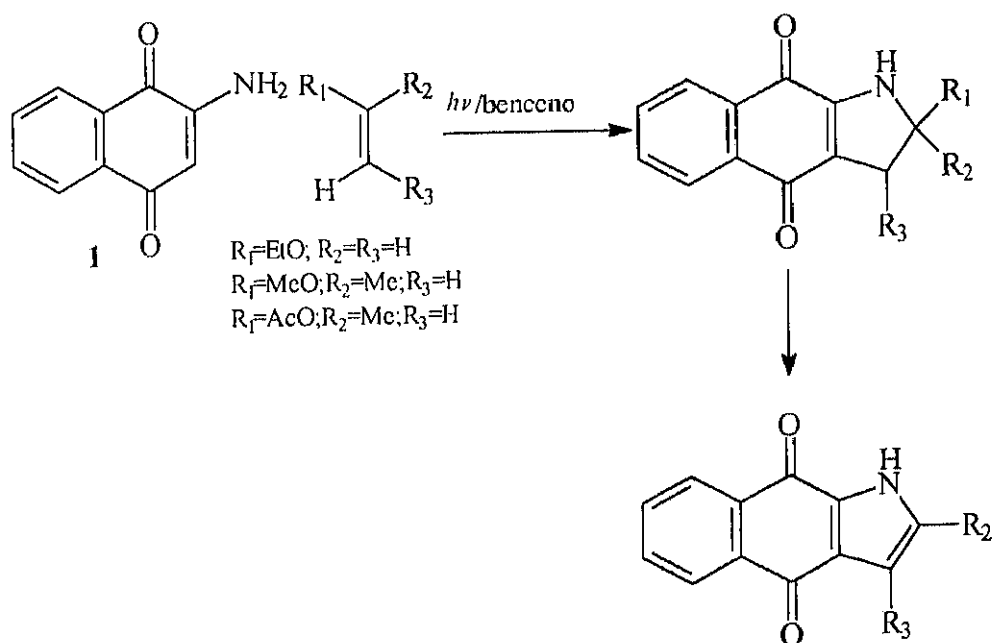
65. R. Neidlein, W. Kramer, R. Leidholdt, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 2285, **1983**.
66. Y. T. Pratt, N. L. Drake, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1155, **1960**.
67. C. Avendaño, E. de la Cuesta, C. Gesto, *Synthesis*, 727, **1991**.
68. F. Brody, J. J. Leavitt, R. S. Long, U.S. 2,754,293, July 10, **1956**. *Chem. Abst.* **51**, 2288a, **1957**.
69. Y. Kitahara, S. Nakahara, M. Shimizu, T. Yonezawa, A. Kubo, *Heterocycles*, **36**, 1909, **1993**.
70. G. Zemplén, J. Schwartz, *J. Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, **3**, 487, **1953**.

2.2. Reactividad de 2-amino-1,4-naftoquinona frente a dielectrófilos.

2.2.1. Antecedentes.

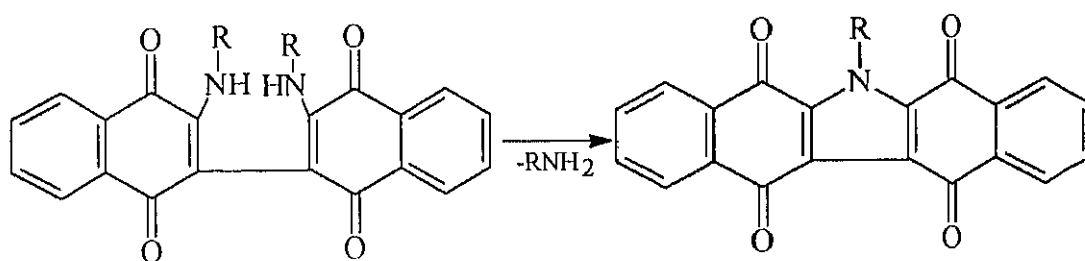
Aunque las referencias acerca de la reactividad de 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) son escasas, los procesos en los que interviene son diversos, participando por ejemplo en reacciones de fotoadición^{1,2,3} ó de dimerización oxidativa.^{4,5}

Entre los primeros, se ha encontrado recientemente que pueden formarse en un solo paso 2,3-dihidro-(1*H*)-benzo[*f*]indol-4,9-dionas, con un 45-82% de rendimiento, a través de una fotocicloaddición regioselectiva tipo [2+3] entre 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) y alquenos. Las dihidro-(1*H*)-benzoindoldionas, formadas a partir de **1** con éteres vinílicos y acetatos de vinilo ($R_1=OEt, OMe, OAc$), pierden espontáneamente alcohol ó ácido acético para dar las correspondientes (1*H*)-benzo[*f*]indol-4,9-dionas con un 33-72% de rendimiento² (esquema 46).



Esquema 46

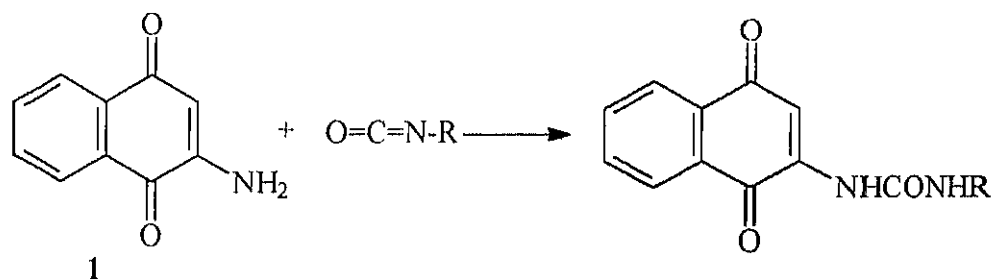
Por otra parte, la dimerización oxidativa de aminonaftoquinonas^{4,5} en presencia de agentes oxidantes como perclorato ó persulfato, es otro proceso en el que participa la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**). Los dímeros así obtenidos pueden ciclarse por calentamiento en medio ácido a las correspondientes carbazoldiquinonas, a través del ataque nucleofílico de un grupo amino al sistema α,β -insaturado de la otra quinona (esquema 47).



R=Me, Et

Esquema 47

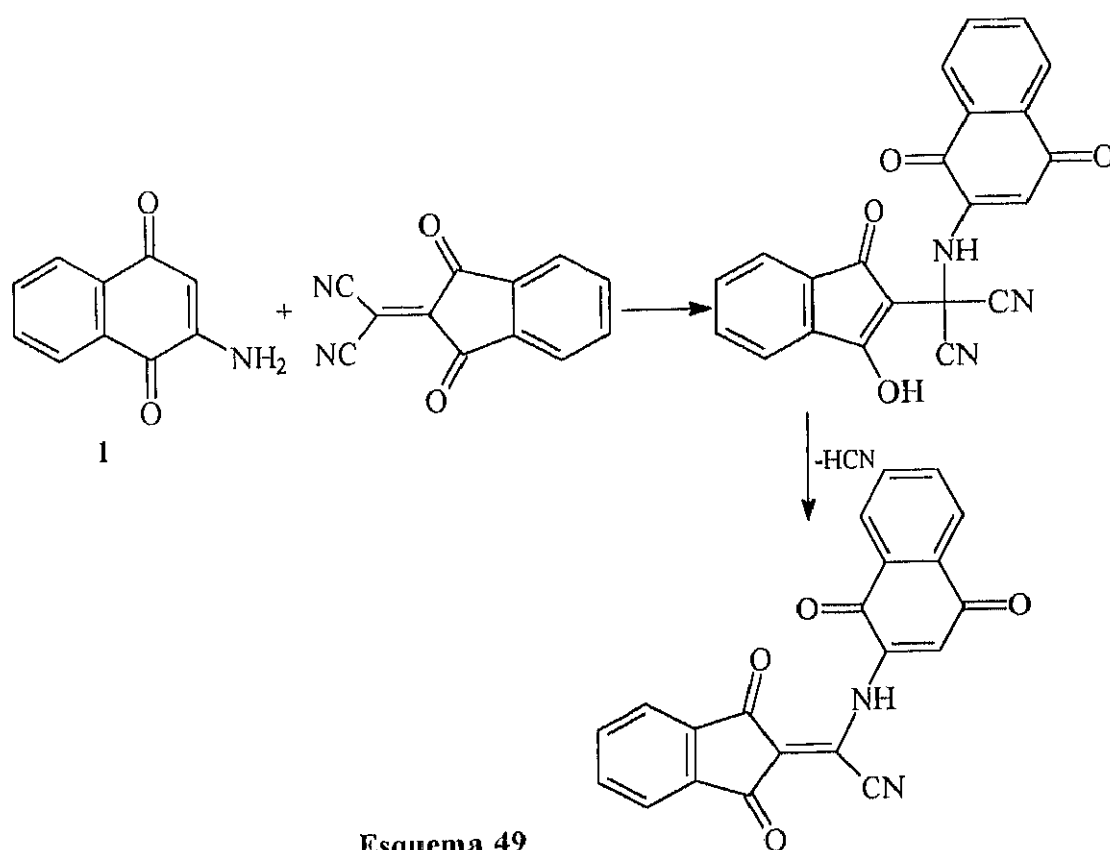
Sin embargo, las reacciones más conocidas de **1** son aquéllas en las que el grupo amino actúa como *N*-nucleófilo. Así, la reacción de 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) con metil ó fenilisocianatos en presencia de trietilamina, conduce a los correspondientes 2-alquilureidoderivados^{6,7} (esquema 48).



R=Me, Ph

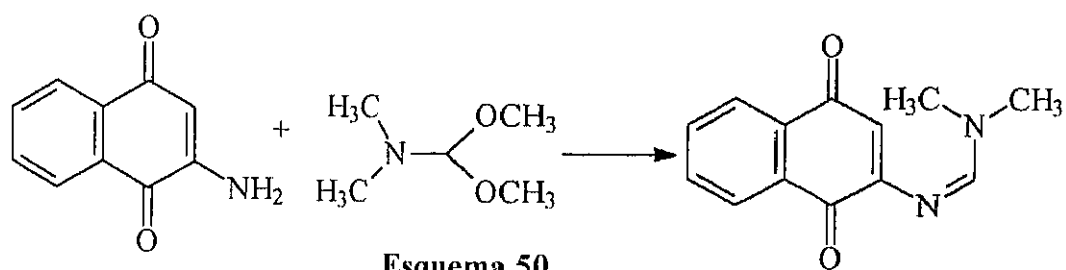
Esquema 48

Por otra parte, el calentamiento de **1** con dicianometilen-1,3-indandiona, conduce al producto de adición conjugada del grupo amino al doble enlace activado. Por calentamiento en nitrobenceno este aducto pierde ácido cianhídrico dando la estructura recogida en el esquema 49.^{8,9}



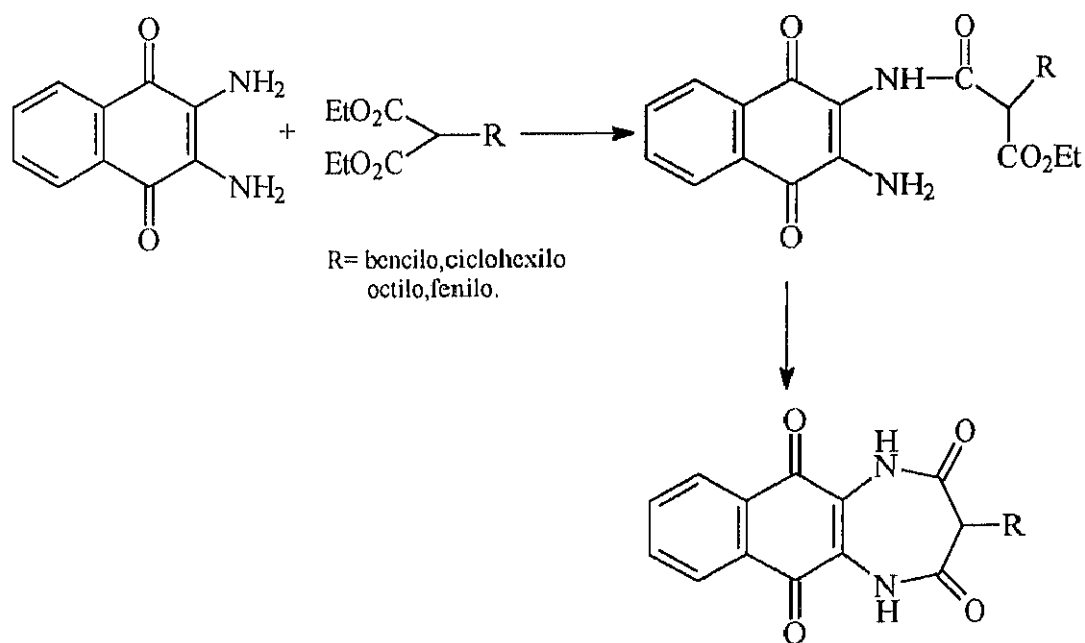
Esquema 49

El empleo de acetales como electrófilos equivalentes a carbonilo conduce a productos de *N*-condensación (iminas), como la obtenida por reacción de **1** con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal en tetrahidrofurano a reflujo (esquema 50)¹⁰.



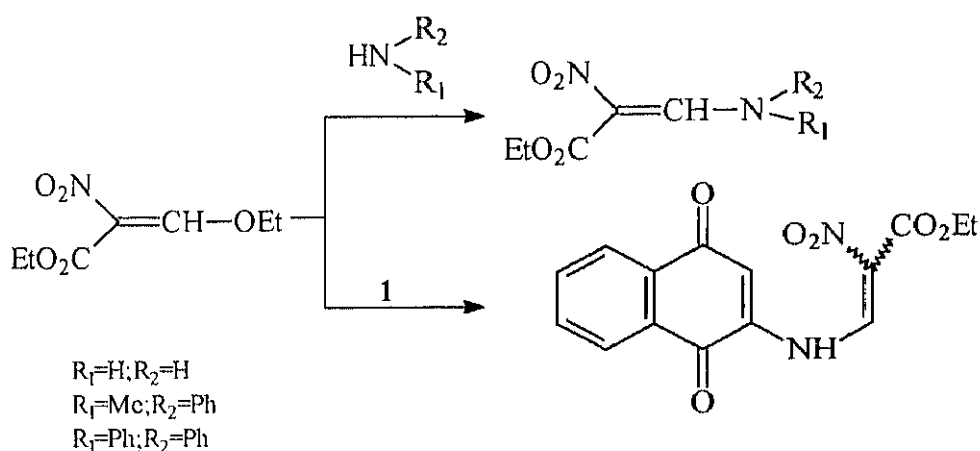
Esquema 50

También se dan reacciones de condensación con ésteres. Así, un método de síntesis de 1,4-diazepinas condensadas por su cara *b*, con 1,4-naftoquinona, consiste en hacer reaccionar 2,3-diamino-1,4-naftoquinona con derivados del éster malónico a 150°C durante 2 horas. El intermedio formado, se cicla a través de una segunda acilación dando la diazepina por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas en metanol y KOH¹¹ (esquema 51).



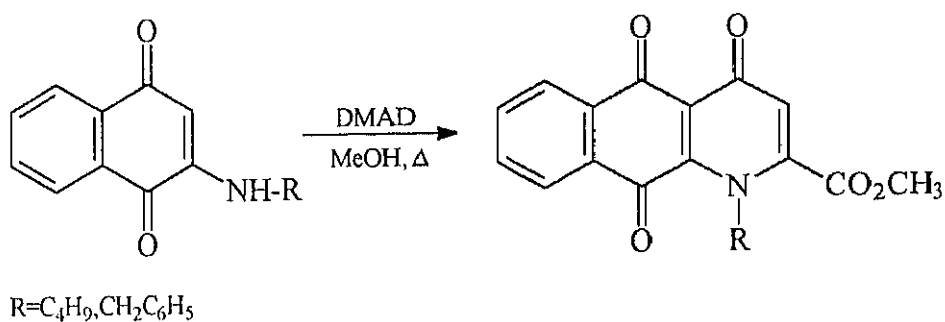
Esquema 51

Los ésteres α, β -insaturados pueden reaccionar con **1** de dos formas: por adición conjugada del grupo amino ó por condensación de éste con la función éster. Es conocido que el etoximetilennitroacetato de etilo (EENA)¹² reacciona con **1** del mismo modo que el amoníaco u otras aminas, originando 3-(1,4-dioxo-2-naftilamino)-2-nitroacrilato de etilo¹³ (esquema 52).



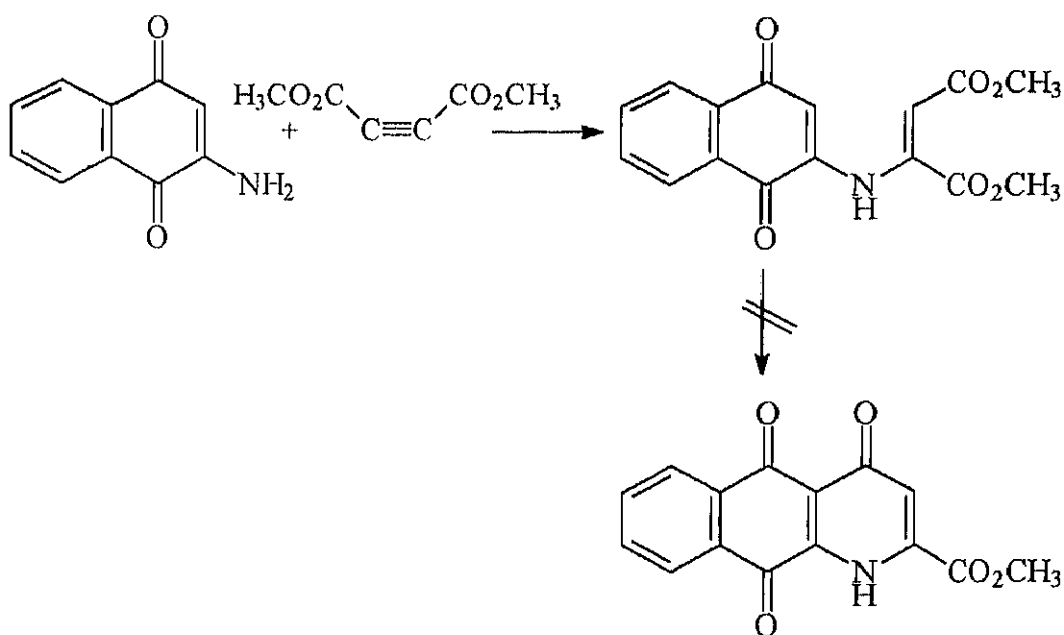
Esquema 52

Las *N*-alquil-2-aminonaftoquinonas, como 2-*N*-butil ó 2-*N*-bencilamino-1,4-naftoquinona, reaccionan análogamente con acetilendicarboxilato de etilo (DMAD) para dar finalmente un sistema tricíclico¹⁴ (esquema 53).



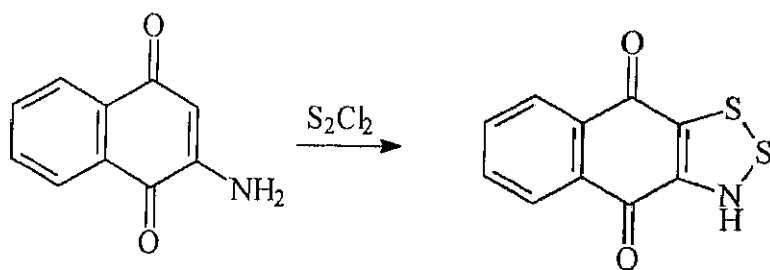
Esquema 53

Por el contrario, en un intento de sintetizar una serie de (1*H*)-1-azaantraceno-4,9,10-trionas con grupos carboxilato en 2, se hizo reaccionar **1** con acetileno dicarboxilato de metilo en metanol a reflujo durante 48 horas, aislándose el aducto con la esteoquímica *E*. Todos los intentos realizados para la ciclación de esta enamina (medio ácido o por calefacción) al compuesto tricíclico indicado, fallaron (esquema 54), siendo difícil justificar por qué se obtiene un compuesto tricíclico en el esquema 53 y la reacción se para en la adición conjugada en el esquema 54.¹⁴



Esquema 54

Por último citaremos que **1** también reacciona como dinucleófilo con S₂Cl₂ para dar sistemas condensados como se indica en el esquema 55.¹⁵



Esquema 55

Como ya se ha comentado, y debido a la conjugación del grupo amino con el carbonilo $C_4=O$, el sistema de 2-amino-1,4-naftoquinona (**I**) posee carácter de amida vinílica, lo que explica que algunos autores no hayan conseguido que dicho grupo actúe como nucleófilo. Este es el caso de la *N*-acilación intramolecular que Corey intentó llevar a cabo para la síntesis del acetónido de Rifamicina S (**II**) a partir de **I**¹⁶. El fracaso de esta acilación, requirió la previa reducción del sistema quinónico al de aminohidroquinona, más nucleófilo, y la posterior oxidación tras la amidificación (figura 11).

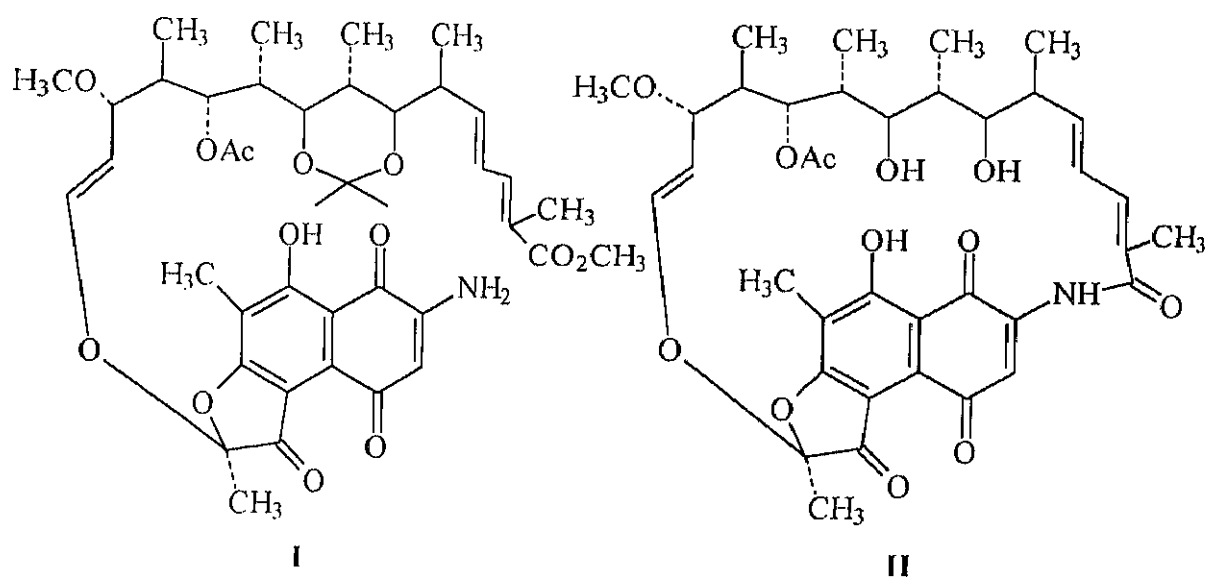
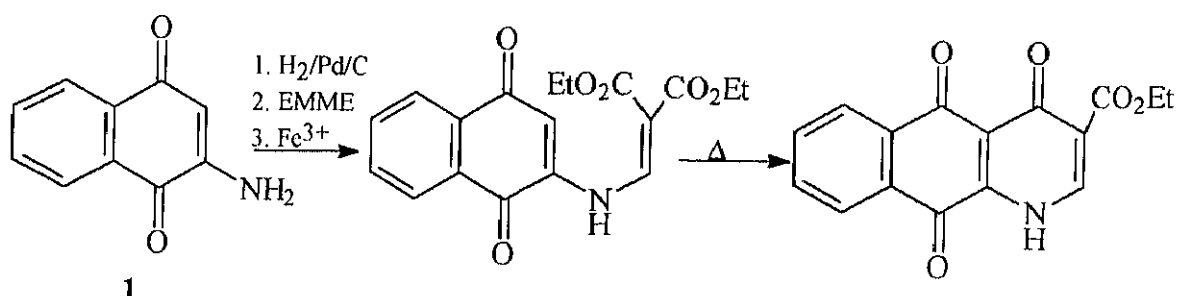


Figura 11

Un procedimiento similar de síntesis en varios pasos (reducción del sistema quinónico, seguido de alquilación, condensación y oxidación) se ha utilizado en la reacción del **I** con etoximetilmalonato de dietilo (EMME), como aproximación en la obtención de 1-azaantraquinonas que sirvan como modelos comparativos de estudio con la 1-azaantraquinona natural fomarazina.¹⁷ La previa reducción catalítica del sistema quinónico es imprescindible también en este caso para que la alquilación tenga lugar. Así, el aducto producido en la adición conjugada se cicla a la 1-azaantraquinona en reflujo con Dowtherm A (esquema 56).



Esquema 56

En general, los sistemas β-aminocarbonílicos-α,β-insaturados (O=C-C=C-N-) son un caso interesante de nucleófilos ambidentados, que pueden ser alquilados en el átomo de carbono (I), en el de oxígeno (II), ó en el de nitrógeno (III)¹⁸ (figura 12).

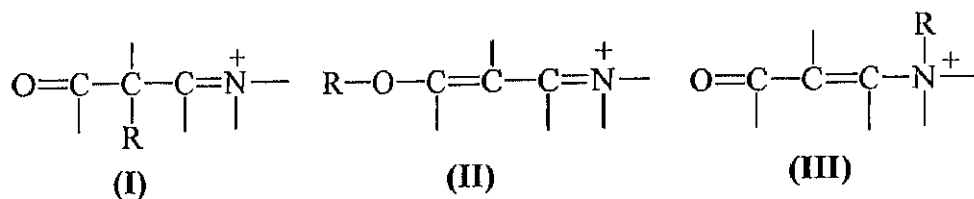
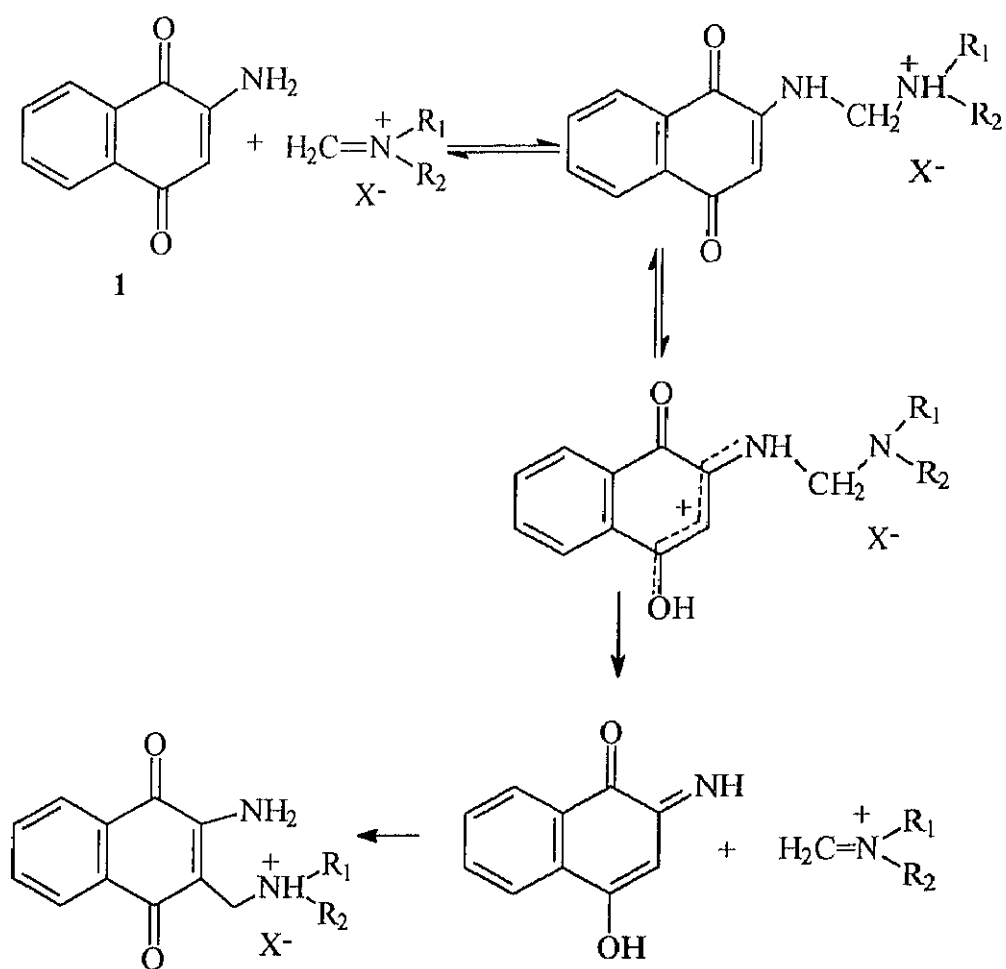


Figura 12

Establecer qué átomo será el que actúe primero como nucleófilo es un proceso difícil y complicado que depende de un gran número de variables. Sin embargo, se puede decir que en aquellos casos en que el producto está determinado por control termodinámico, el principal producto es siempre aquel en el que ataca el átomo de más alta nucleofilia (C>N>O>S), mientras que no ocurre así cuando el control es cinético. Esto se ha demostrado en la reacción de 1 con sales de imonio,¹⁹ en la que inicialmente se obtienen los productos de N-alkilación por control cinético, mientras que por control termodinámico se obtienen los productos de C-alkilación (esquema 57).

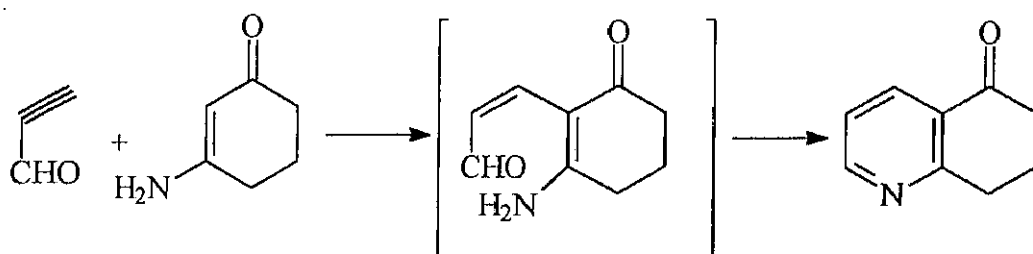


Esquema 57

Aunque **1** es un sistema α,β -insaturado aminodicarbonílico el entendimiento de su reactividad debe hacerse previo análisis de sistemas relacionados. Este estudio se comenta lo más brevemente posible a continuación.

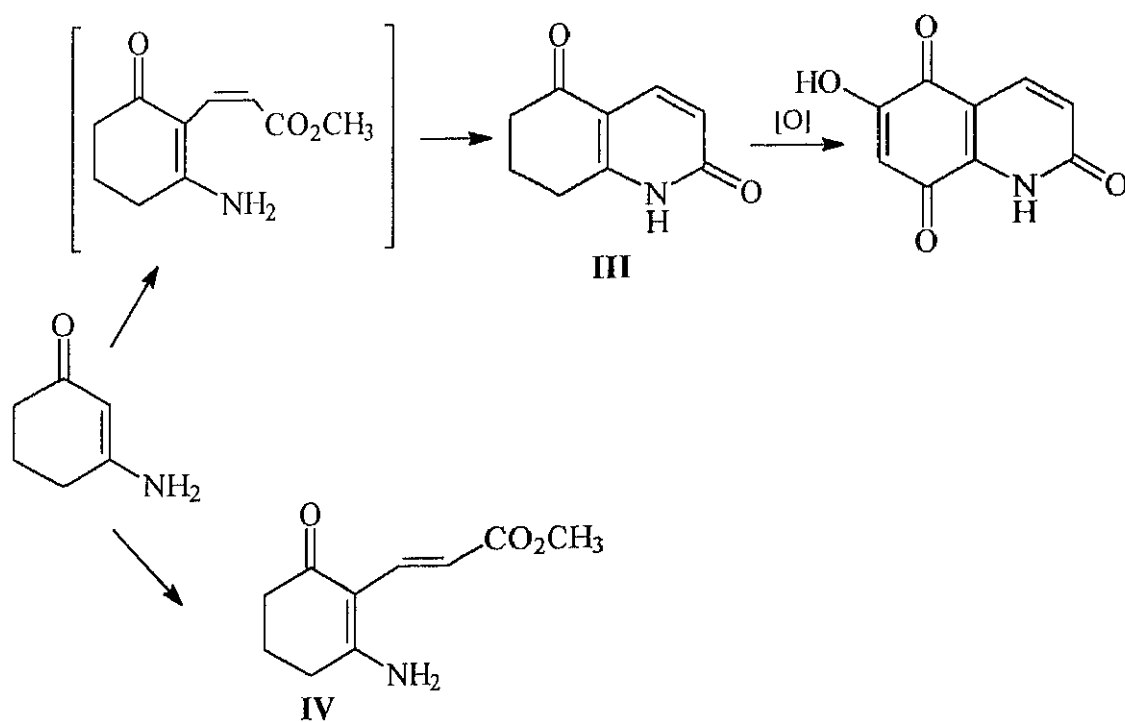
2.2.1.1. Reactividad de sistemas β -aminocarbonílicos α,β -insaturados como dinucleófilos frente a compuestos carbonílicos α,β -no saturados.

Existen numerosos antecedentes de sistemas β -aminocarbonílicos α,β -insaturados en los que el producto obtenido se explica por su reactividad inicial como *C*-nucleófilos. Así, Zymalkowski y Rimek²⁰ prepararon 7,8-dihidro(6*H*)-5-quinolonas con un rendimiento del 60% por reacción de 3-amino-2-ciclohexenona con aldehído propargílico en cantidades equimoleculares, calentando en DMF durante 30 minutos. El proceso se puede interpretar a través del intermedio representado en el esquema 58.



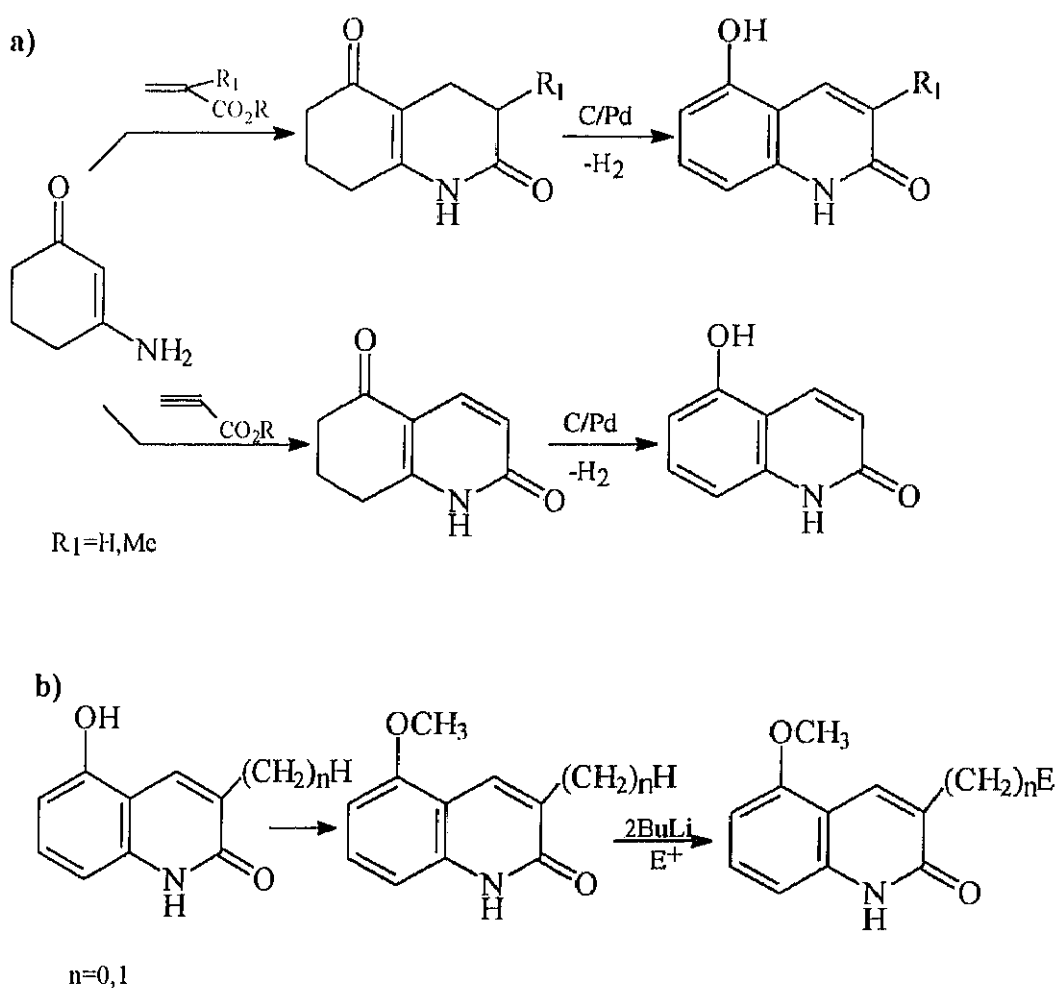
Esquema 58

En una reacción análoga, utilizando propiolato de metilo, se obtuvo 1,6,7,8-tetrahydroquinolina-2,5-diona (**III**), que posteriormente formaría el anillo A y B de un esteroide heterocíclico.²¹ Un primer calentamiento de la aminociclohexenona y el propiolato de metilo a 105°C durante una hora, seguido de un aumento de la temperatura a 170°C, permite la ciclación completa obteniéndose **III** en un 39% de rendimiento. Empleando temperaturas de reacción más bajas, se puede aislar la *trans*-olefina intermedia **IV**, que se cicla a **III** calentando a 170°C. Más tarde, Pettit y colaboradores²² obtuvieron el producto de oxidación de **III**, el 6-hidroxi-5,8-dioxocarbostirilo por tratamiento con oxígeno y *t*-butóxido potásico en *N,N*-dimetilformamida (esquema 59).



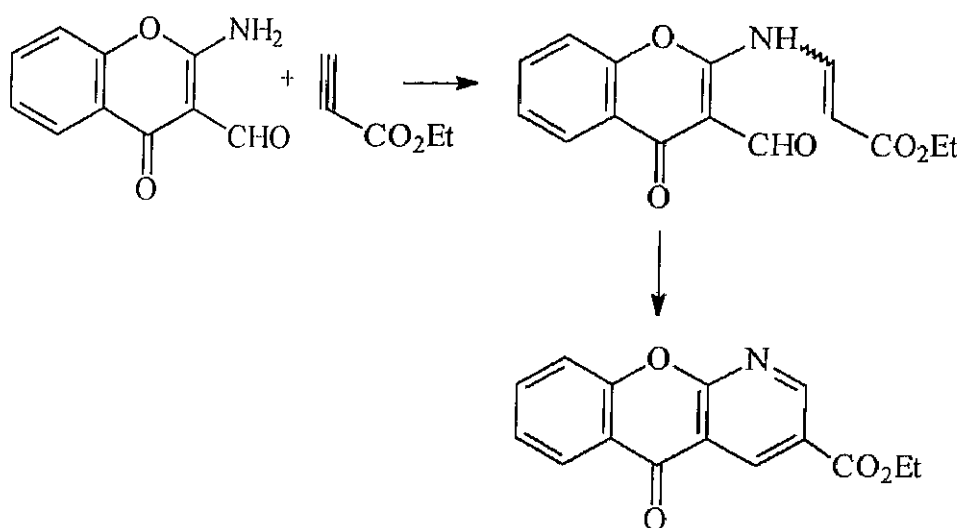
Esquema 59

Estas reacciones se han utilizado también por nuestro grupo de trabajo para la obtención de 5-hidroxi-2(1H)-quinolinona y 3-metil-5-hidroxi-2(1H)-quinolinona, habiéndose investigado la deshidrogenación del intermedio y la metilación del grupo fenólico. Los compuestos originados se han utilizado como precursores de diversas (1H)-2,5,8-quinolinatrinonas a través de reacciones de metalación^{23,24} (esquema 60).



Esquema 60

La catálisis básica (triethylamina) en reacciones de compuestos β -aminocarbonílicos- α,β -insaturados con propiolatos se recoge en la síntesis de derivados de benzopirano[2,3-b]piridinas.²⁵ Así, cuando 2-amino-4-oxobenzopirano-3-carbaldehído y un ligero exceso de propiolato de etilo (1:1,7) se calentaron a 90°C durante una hora en presencia de una gota de triethylamina en *N,N*-dimetilformamida, se obtuvo el compuesto de *N*-alquilación que pudo ciclarse por reflujo en tolueno y triethylamina durante 24 horas (esquema 61).



Esquema 61

Shono y colaboradores,²⁶ han utilizado también 3-amino-2-ciclohexenona como enamina *C*-nucleófila en la preparación de una serie de intermedios de síntesis de compuestos con actividad β -bloqueante, como el representado en la figura 13, empleando ácido acrílico como electrófilo bidentado.

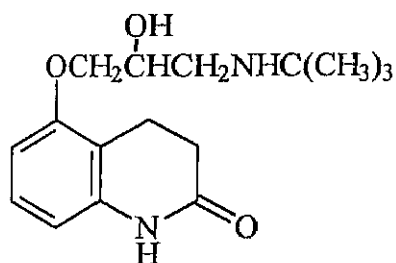
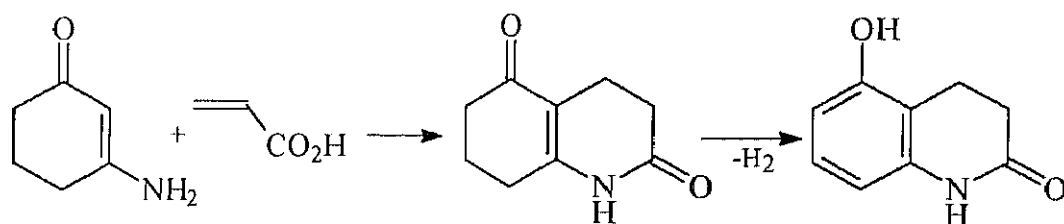


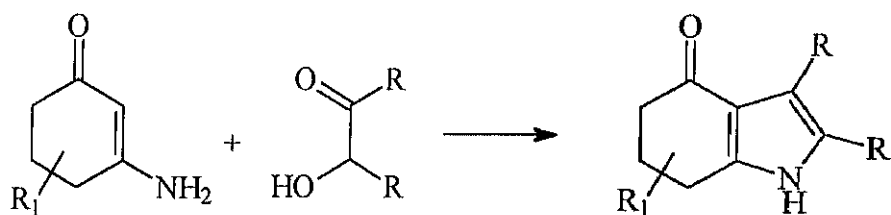
Figura 13

En este caso la reacción transcurre por calentamiento de ambos reactivos a 140°C durante tres horas. El producto de condensación 1,3,4,6,7,8-hexahidroquinolin-2,5-diona se obtuvo con un rendimiento del 95% (esquema 62). El uso de ácido metacrílico dió un resultado similar, aunque se requirieron temperaturas más altas para la misma reacción. Sin embargo, los ácidos crotonico y cinámico así como el acrilato de etilo no reaccionaron en estas condiciones.²⁶



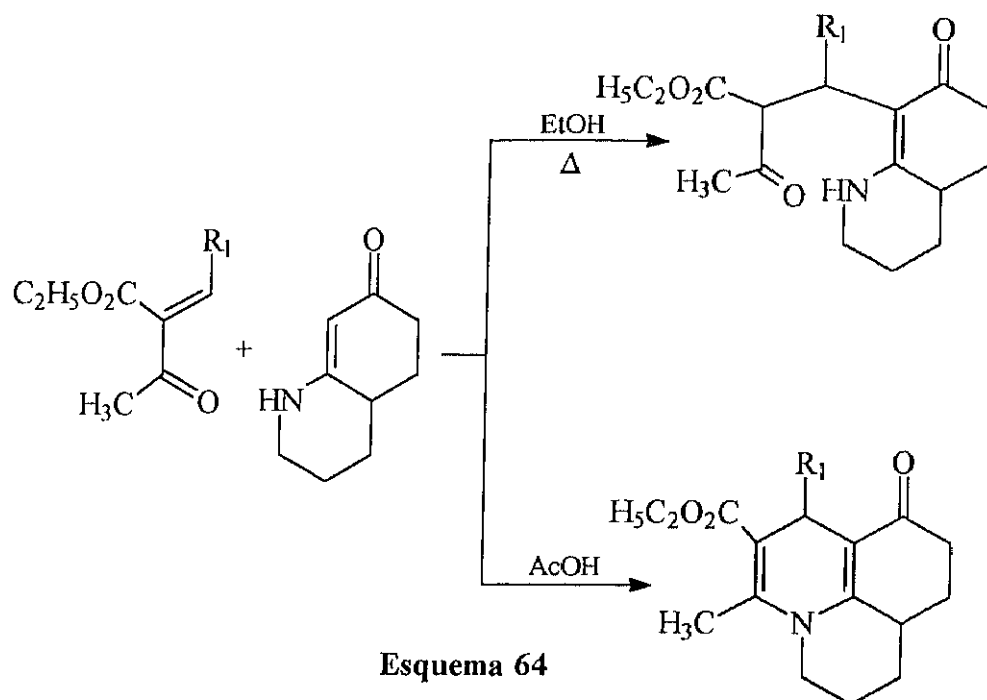
Esquema 62

La 3-amino-2-ciclohexenona se ha utilizado también en la preparación de 6,7-dihidro(5*H*)-4-indolonas,²⁷ por reacción con α -hidroxicetonas, como se refleja en el esquema 63.

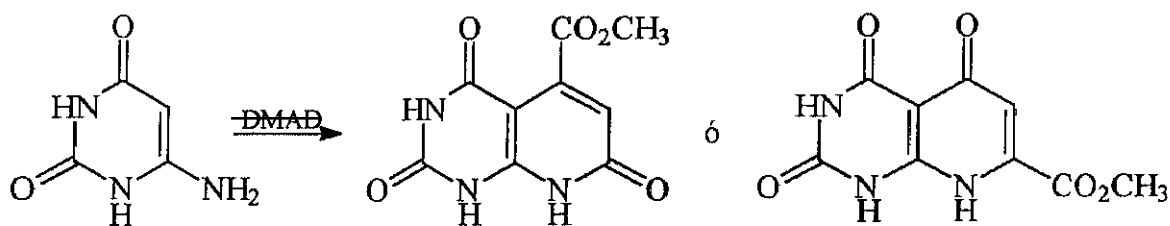


Esquema 63

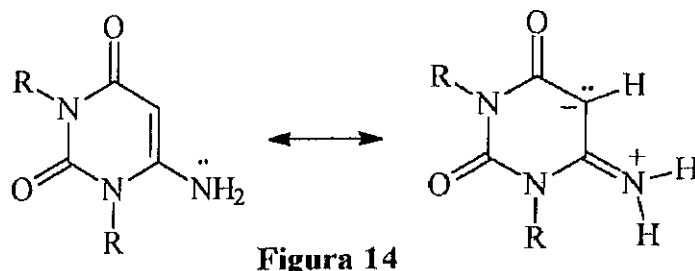
Un ejemplo más de este comportamiento es la reacción entre 2,3,4,4a,5,6-hexahidro(1*H*)-7-quinolona y 2-alkilidenacetoacetato de etilo.²⁸ Cuando se practica por calentamiento en etanol, se obtiene el aducto de Michael acíclico, mientras que si se utiliza ácido acético se produce la ciclación originando un sistema de 1,4-dihidropiridina (esquema 64).



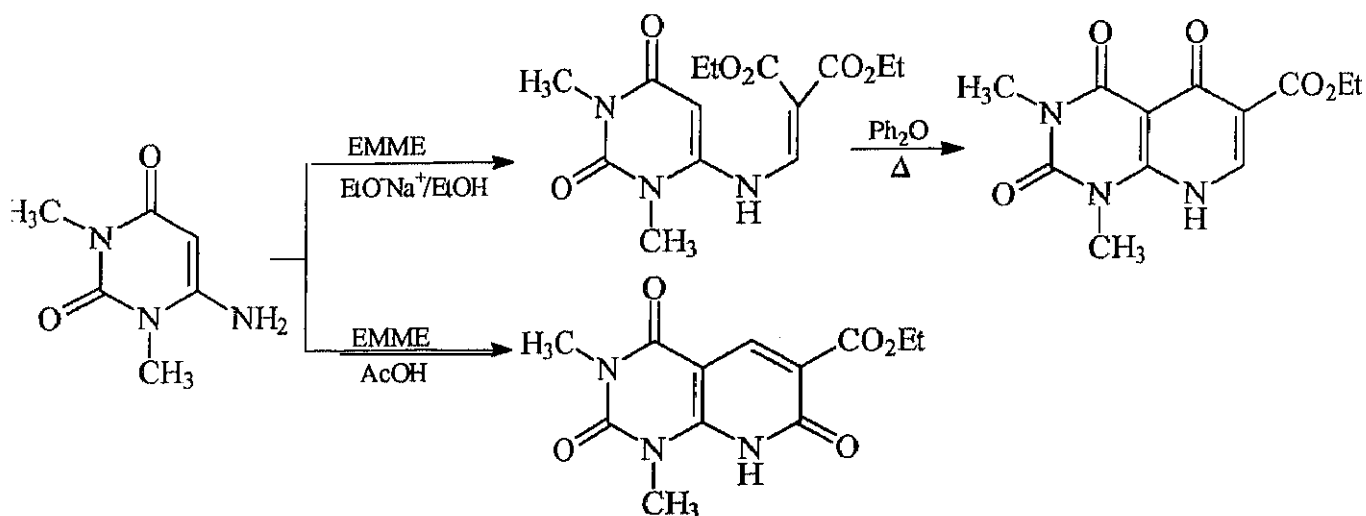
El comportamiento como nucleófilos bidentados de las enaminas presentes en sistemas de amida vinílica, se ha observado también en derivados de 6-aminouracilo, que originan sistemas de pirido[2,3-d]pirimidinas en su reacción con compuestos carbonílicos α,β -insaturados como dielectrófilos. Cuando aquellos derivados se hacen reaccionar con DMAD, la adición de Michael puede ocurrir tanto por ataque del C-5 al triple enlace (C-nucleófilo) para dar una 2-piridona tras la ciclación, o por el ataque del grupo amino en C-6 (N-nucleófilo), obteniéndose en este caso una 4-piridona (esquema 65).²⁹



Esta dualidad se ha explicado a través de las formas resonantes representadas en la figura 14.

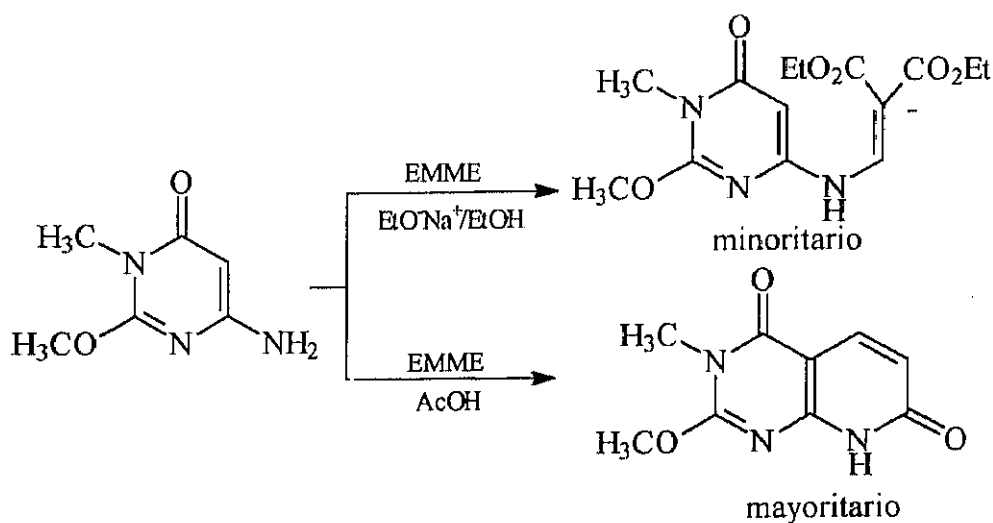


Se ha comprobado que en la reacción entre EMME y 6-amino-1,3-dimetiluracilo las condiciones básica favorecen la formación del *N*-alquilderivado (reacción de Gould-Jacobs), mientras que un medio ácido origina el producto de *C*-alquilación y ciclación en difeniléter³⁰ (esquema 66). Se ha interpretado que la base neutraliza la carga positiva sobre el nitrógeno y permite la *N*-alquilación mientras que el medio ácido debe aumentar la electrofilia del sistema carbonílico α, β -insaturado.²⁹



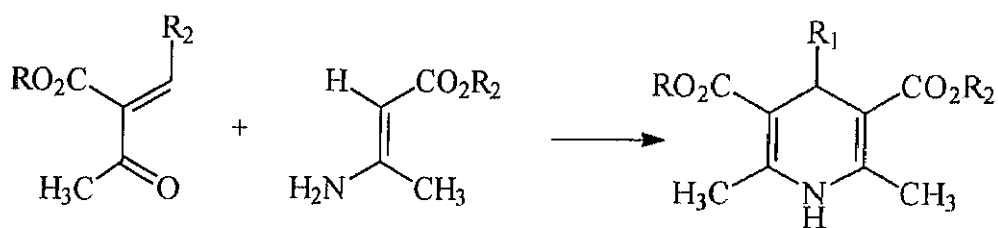
Esquema 66

Aunque se han obtenido resultados similares con 6-amino-3-metil-2-metoxi-(3*H*)-pirimidina-4-ona como dinucleófilo y EMME como dielectrófilo, la interpretación de este proceso no se ha hecho de acuerdo con lo expuesto anteriormente.³¹ Cuando esta reacción se practicó sin ningún tipo de catálisis, (fusión de los reactivos a 170°C en ausencia de disolvente ó reflujo en etanol), se obtuvo el producto de *N*-alquilación, al igual que cuando se empleó etóxido sódico como catalizador básico. Cuando se llevó a cabo en medio de ácido acético se obtuvieron mezclas de compuesto derivado de *C*-alquilación (mayoritario) y *N*-alquilación (minoritario) (esquema 67). Los autores dan una explicación alternativa a la formación del producto mayoritario en medio ácido y suponen un ataque inicial del grupo amino a uno de los grupos carboxilato, seguido de ciclación y posterior descarboxilación.



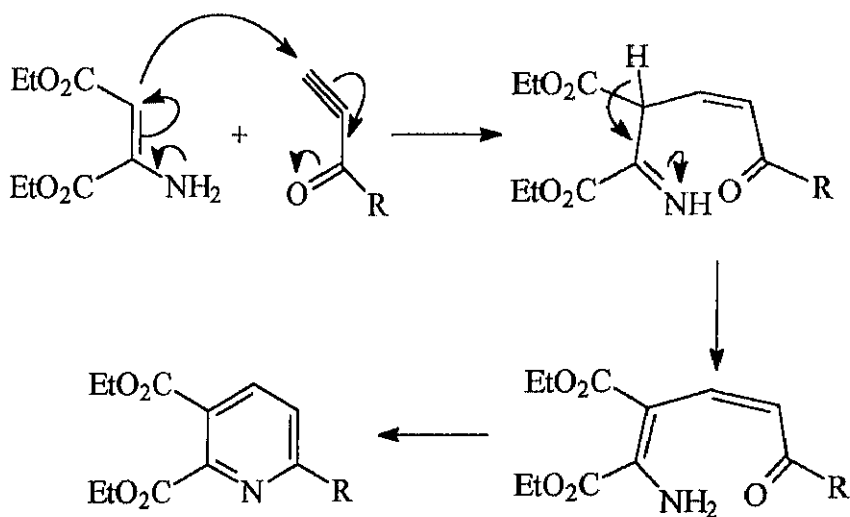
Esquema 67

Reacciones análogas se observan si se utilizan 3-aminocrotonatos como sistemas β -aminocarbonílicos α,β -insaturados frente a 2-alkilidenacetoacetatos como β -dielectrófilos. Se obtienen así 1,4-dihidropiridinas asimétricas si R y R₂ son diferentes³² (esquema 68).



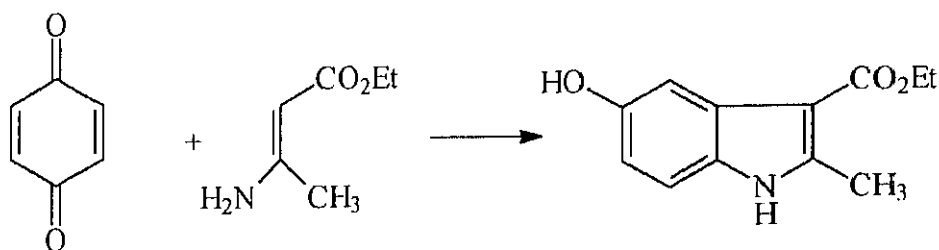
Esquema 68

La reacción de aminomaleatos con etinilcetonas (esquema 69) en disolventes polares origina 6-alkilpiridina-2,3-dicarboxilatos a través de un proceso análogo.³³



Esquema 69

Otras enaminas conjugadas con grupos carbonilo, como los β -aminocrotonatos, se han empleado como nucleófilos bidentados en la preparación de indoles a través de la reacción de Nenitzescu,³⁴ en la que la enamina se condensa con 1,4-benzoquinonas que funcionan como dielectrófilos (esquema 70).



Esquema 70

Aunque esta reacción ha sido modificada ampliamente en trabajos posteriores,³⁵⁻³⁸ casi siempre se propone la hidroquinona V, ó su producto de oxidación VI,³⁹ como intermedio de reacción (figura 15).

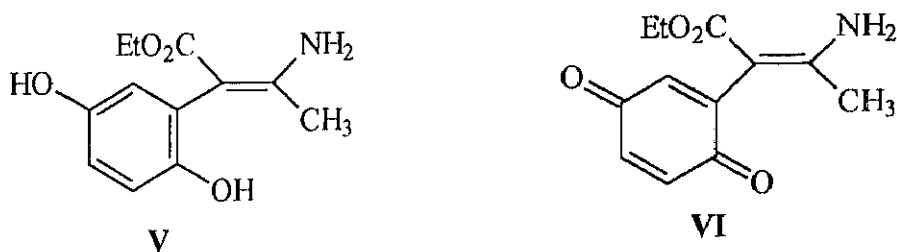
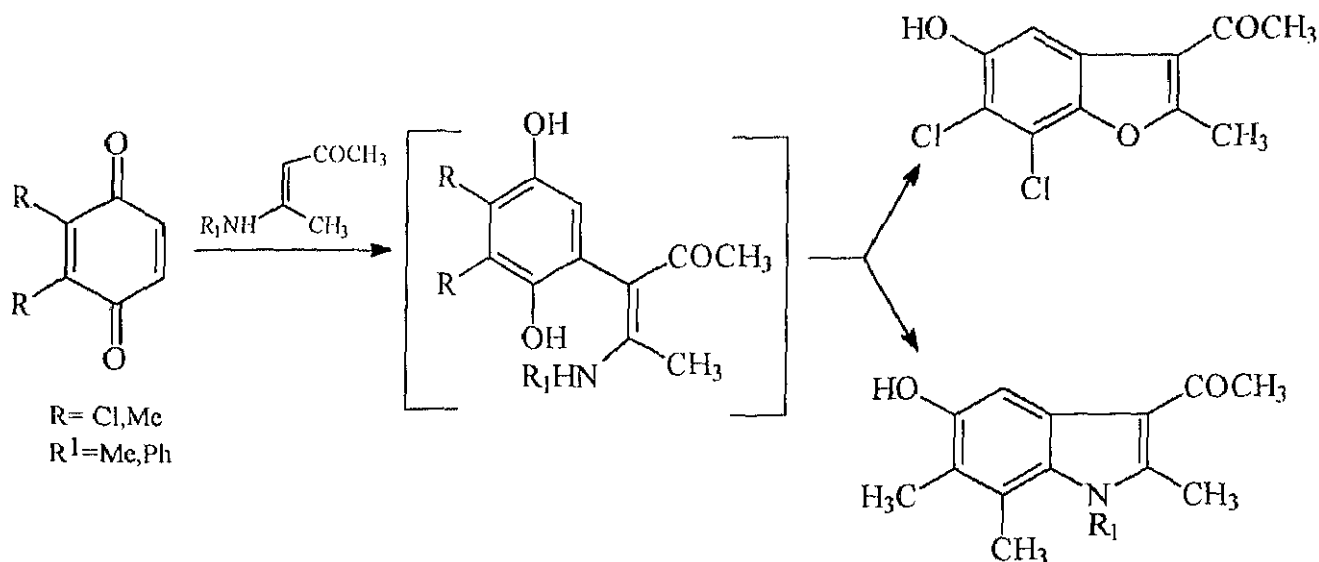


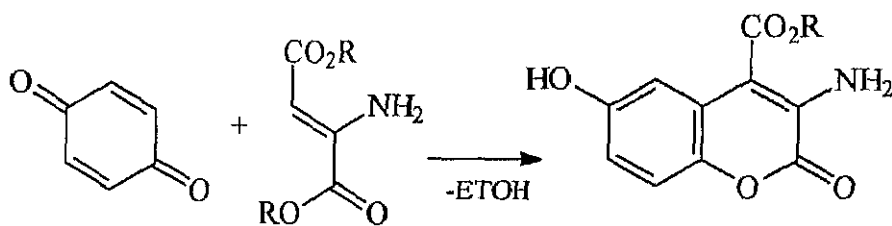
Figura 15

Este método se ha empleado también en la obtención de benzofuranos sustituidos, pero en estos casos el compuesto β -aminocarbonílico- α,β -insaturado no se comporta como β -dinucleófilo.⁴⁰ La naturaleza electrónica de los sustituyentes de la quinona ejerce un fuerte efecto en la dirección de la ciclación hacia el anillo de benzofurano ó de indol (esquema 71).



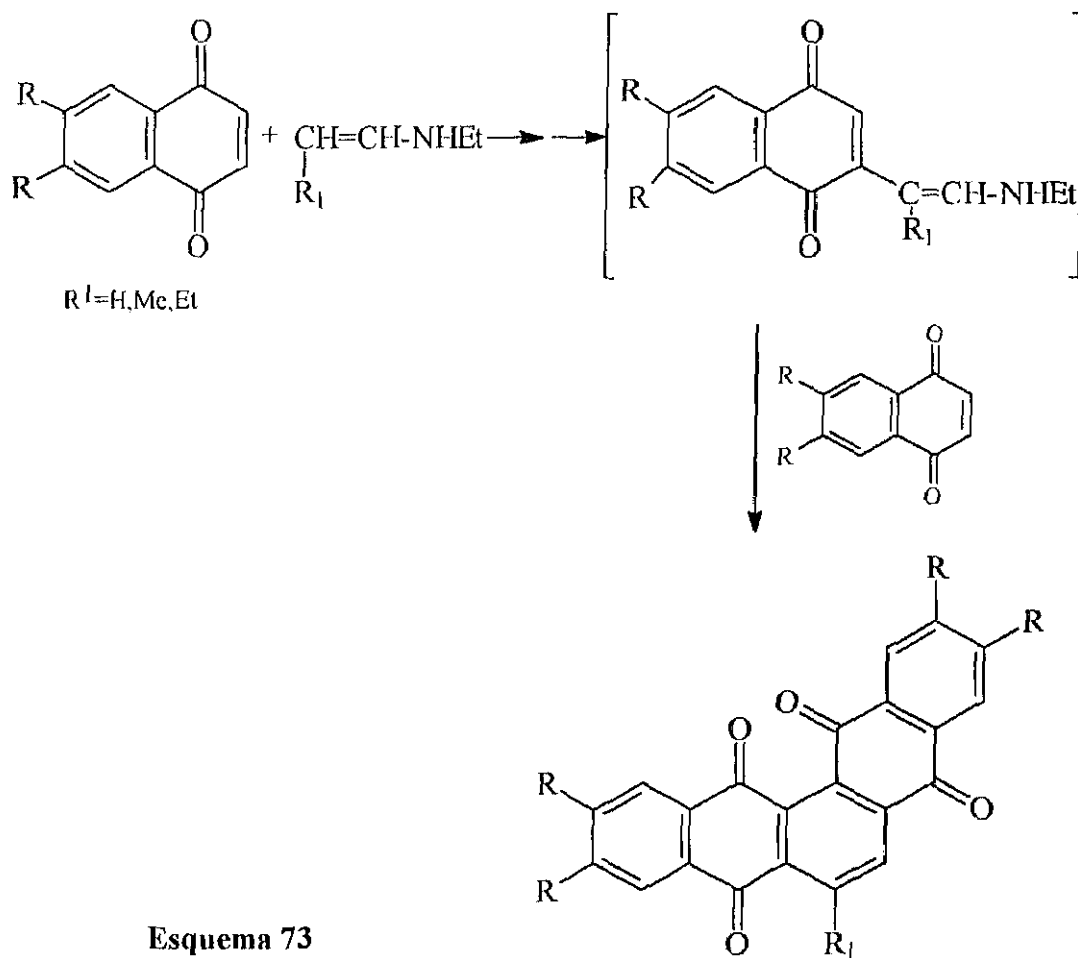
Esquema 71

Otros sistemas que pueden prepararse por reacción de compuestos β -aminocarbonílicos α,β -insaturados con quinonas son las cumarinas, aunque en estos casos la ciclación final se origina por ataque del hidroxilo fenólico al carbonilo electrófilo. Así, la reacción entre β -aminofumaratos y *p*-quinonas da lugar a 3-amino-6-hidroxicumarina-4-carboxilato de etilo⁴¹ (esquema 72).



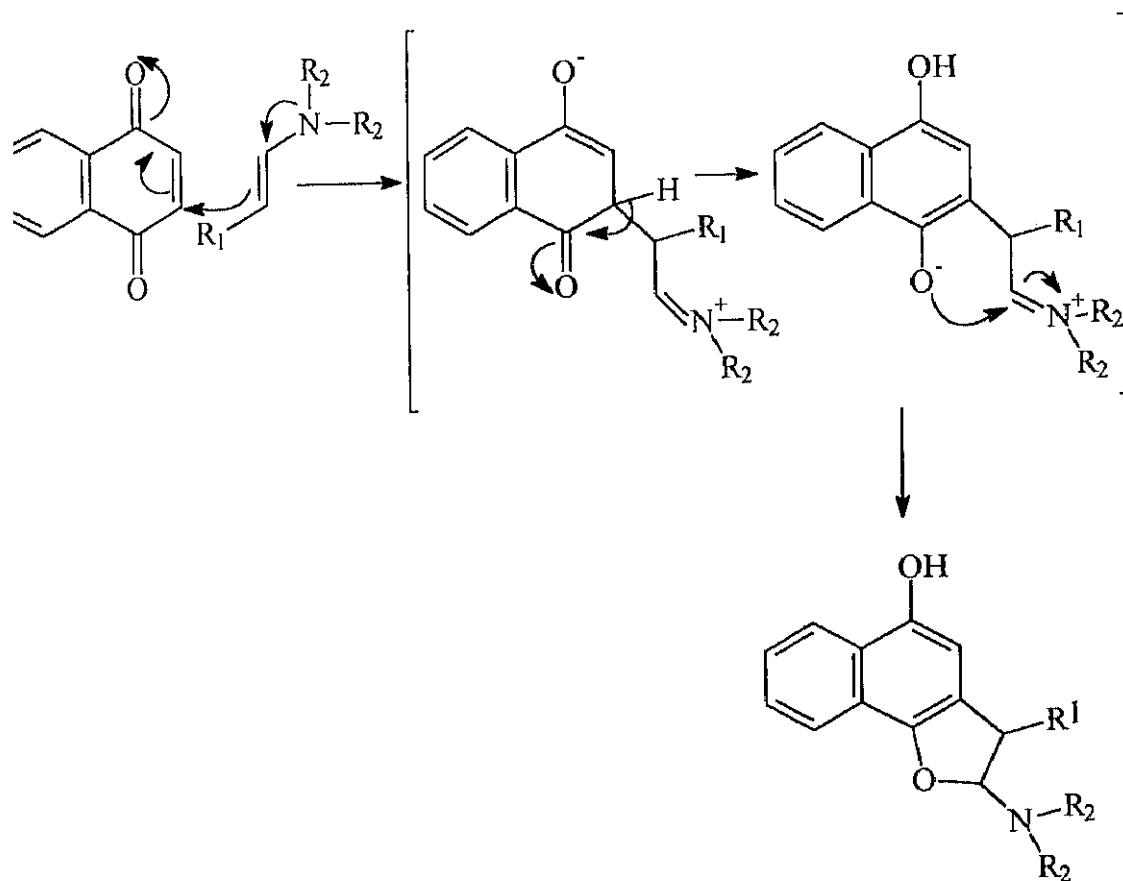
Esquema 72

Una interesante combinación de las reacciones de Michael y Diels-Alder entre enaminas y quinonas tiene lugar cuando el producto de Michael oxidado a quinona reacciona con una nueva molécula de quinona, obteniéndose compuestos policíclicos, con pérdida de alquilamina y oxidación⁴² (esquema 73). La quinona en exceso presente en el medio parece actuar en ambos procesos oxidativos.



Esquema 73

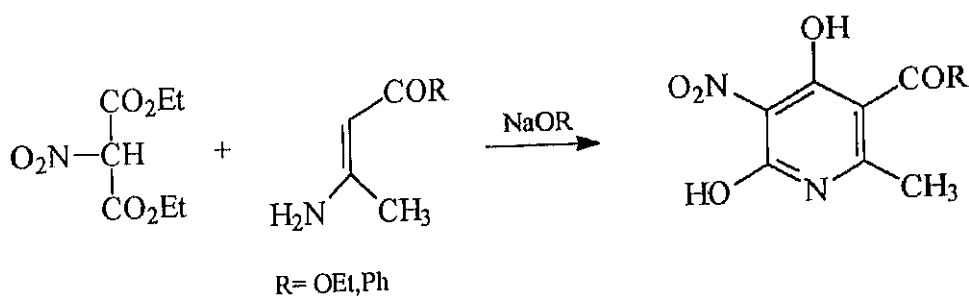
Otro caso interesante en el que enaminas reaccionan con quinonas es la ciclación *5-exo-trig* que tiene lugar en la obtención de derivados furánicos según se indica en el esquema 74 y que se inicia a través de un intermedio iónico generado en la primera etapa de C-alkilación.⁴³⁻⁴⁶



Esquema 74

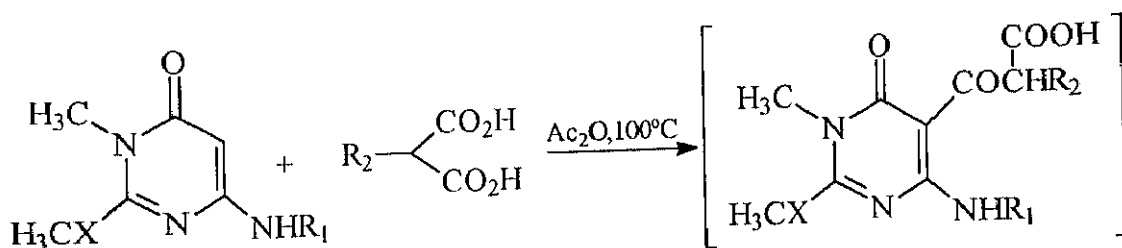
2.2.1.2. Reactividad de sistemas β -aminocarbonílicos α,β -insaturados frente a compuestos β -dicarbonílicos.

No es difícil encontrar en la bibliografía numerosos ejemplos acerca de la obtención de sistemas piridínicos por reacción de aminovinilcetonas ó aminovinilésteres con ésteres malónicos como β -dielectrófilos.^{47,48} Así, el nitromalonato de etilo reacciona con 2-amino-2-metiletenilfenilcetona ó 3-aminocrotonato de etilo en medio básico para originar 2,4-dihidroxipiridinas⁴⁹ (esquema 75).

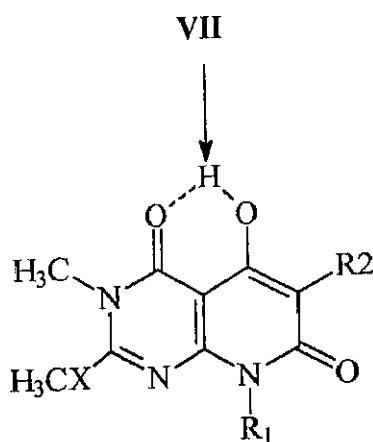


Esquema 75

En la reacción con derivados del ácido malónico de derivados de 6-glicopiranosilaminopirimidin-4-ona, con dos centros nucleofílicos (el carbono 5 y el grupo amino), se produce también el ataque de éstos como *C*-nucleófilos.⁵⁰ Se ha propuesto el intermedio de reacción **VII** para llegar al producto cíclico final (esquema 76).

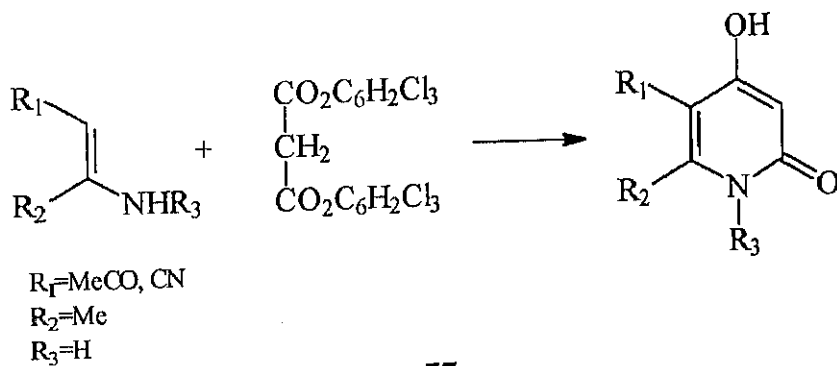


X	R	R
O	β -D-(tri-O-acetil)xilopiranosil	Me
S	β -D-(tri-O-acetil)xilopiranosil	Me
O	β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil	Et
S	β -D-(tetra-O-acetil)glucopiranosil	Et



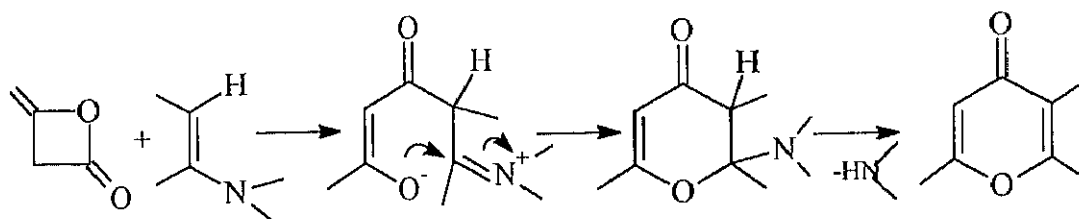
Esquema 76

También se han preparado derivados de 4-hidroxi-2-piridona a través del ataque como C-nucleófilos de enaminas conjugadas a malonatos de 2,4,6-triclorofenilo⁵¹ (esquema 77).



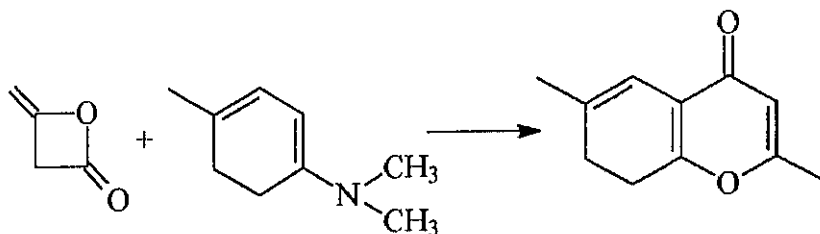
Esquema 77

En general, las enaminas reaccionan con dicetena para rendir heterociclos de seis miembros a través de una acetoacetilación inicial en el carbono y pérdida de una molécula de amina⁵² (esquema 78).

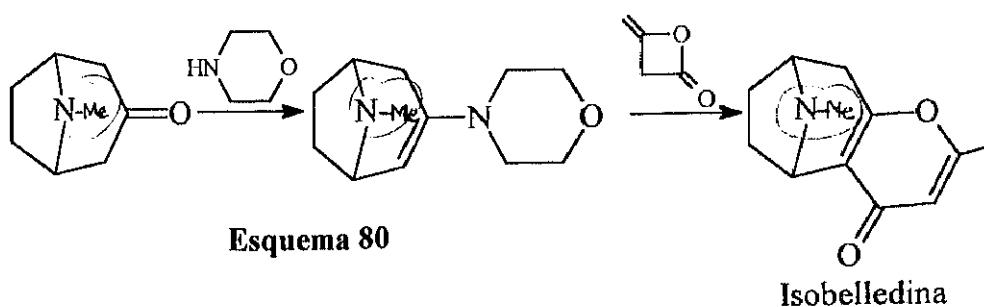


Esquema 78

Estas reacciones se han usado en la preparación de 7,8-dihidro-2,6-dimetilcromona⁵³ (esquema 79) y en la síntesis en dos pasos del alcaloide isobelledina⁵⁴ (esquema 80).



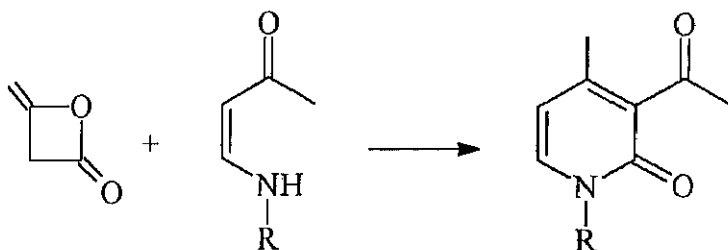
Esquema 79



Esquema 80

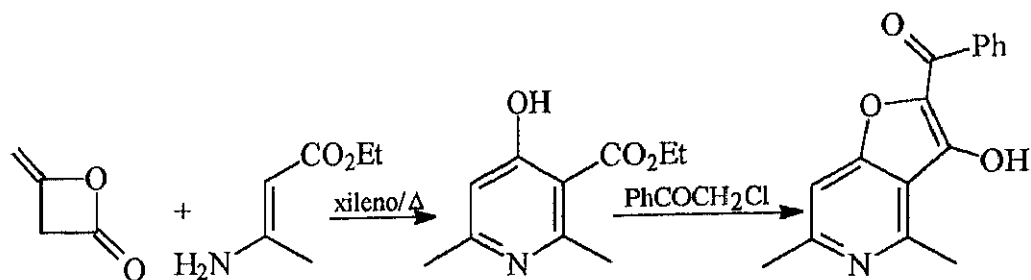
Isobelledina

En presencia de "trietanolamina" sin embargo, algunas β -aminocetonas α,β -insaturadas reaccionan con dicetena para dar 2-piridonas a través de una anómala *N*-acetoacetilación de aquéllas que se ha atribuído a las condiciones básicas de la reacción⁵⁵ (esquema 81).



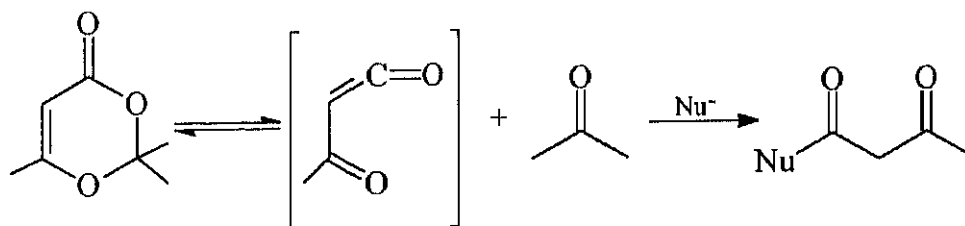
Esquema 81

En general, la reacción de 3-aminocrotonatos con dicetena rinde 4-piridonas⁵⁶ que pueden posteriormente convertirse en sistemas heterocíclicos fusionados⁵⁷ (esquema 82). En estos procesos el sistema β -aminocarbonílico α,β -insaturado se comporta como nucleófilo bidentado, iniciándose a través de su reacción como *C*-nucleófilo. En efecto, estas heterociclaciones comienzan con la *C*-acetoacetilación típica de una enamina.⁵⁶ Este mismo proceso tiene lugar cuando reaccionan 3-alkilamino ó 3-arilaminocrotonatos^{58,59} así como con 4-(metilamino)-3-penten-2-ona,⁵⁹ con dicetenas para dar 4-piridonas sustituidas en la posición 1.



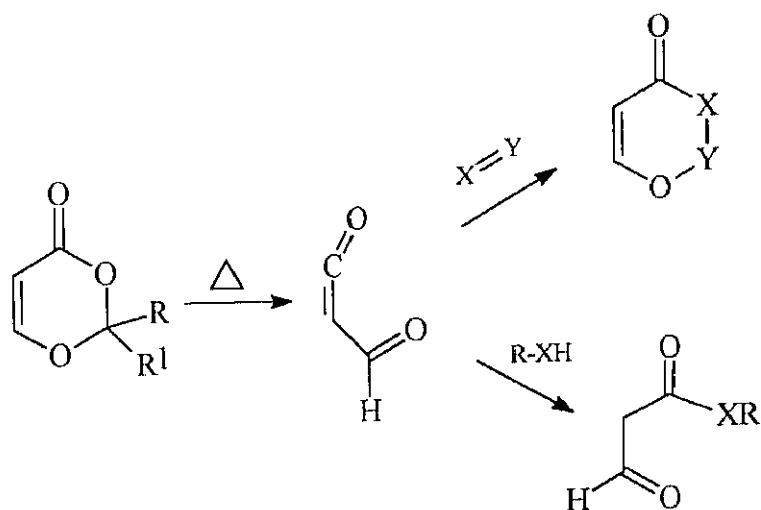
Esquema 82

Aunque la dicetena ha resultado ser un excelente reactivo acetoacetilante,⁶⁰ su difícil manejo y toxicidad ha llevado a la búsqueda de otros agentes que reaccionen de la misma forma pero sin los problemas de ésta. Así, en 1952, Carrol y Bader sintetizaron a partir de dicetena y acetona, 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona (dioxinona), capaz de acetilar alcoholes en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico.⁶¹ Investigaciones posteriores,⁶² demostraron que la pirólisis de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona en presencia de nucleófilos, es un procedimiento excelente de acetoacetilación de alcoholes aromáticos y alifáticos, tioles y aminas sin necesidad de catálisis, siendo un reactivo de fácil manejo y almacenamiento. El producto resultante del calentamiento de la dioxinona supone el intermedio de acetilcetena⁶³ reflejado en el esquema 83, que posteriormente adiciona el nucleófilo.



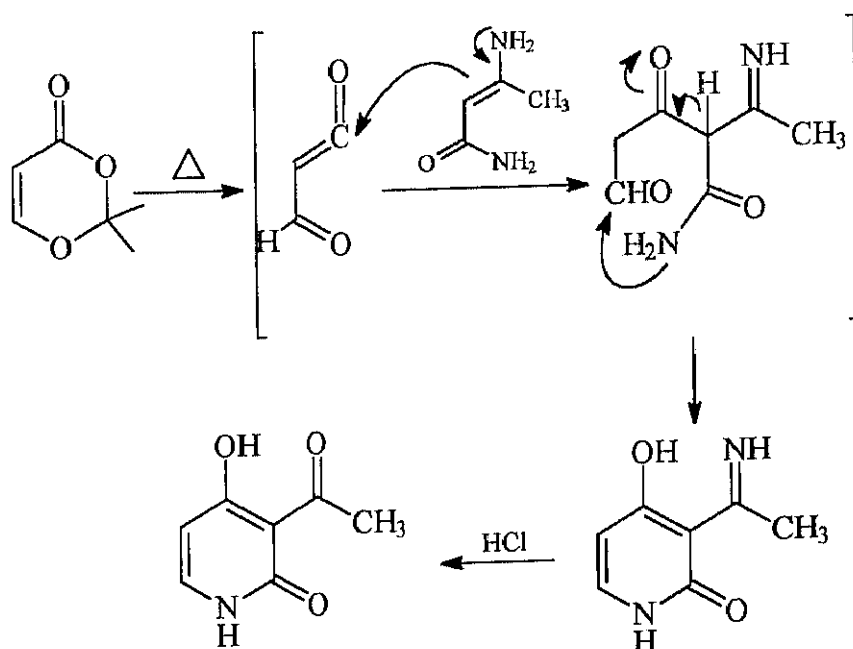
Esquema 83

Un comportamiento similar muestran las 1,3-dioxin-4-onas no sustituidas en las posiciones 5,6,⁶⁴ consideradas como equivalentes de ésteres formilacéticos.⁶⁵ Cuando éstas se calientan a 100-120°C, se genera formilcetena, capaz de reaccionar *in situ* tanto con 1,2-dipolos a través de un mecanismo [4+2] para dar heterociclos de seis miembros, o con nucleófilos para dar productos formilacetilados⁶⁶ (esquema 84).



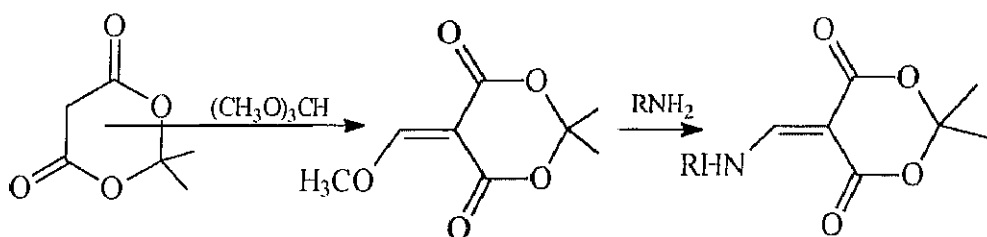
Esquema 84

Este segundo caso es el de la reacción de 2,2-dimetil-1,3-dioxin-4-ona con el sistema β -aminocarbonílico α,β -insaturado 3-amino-2-butenamida.⁶⁶ Cuando los reactivos se calientan a reflujo en dioxano, se produce el ataque como C-nucleófilo de la enamina al carbono carbonílico de la cetona, seguido de ciclación del intermedio. Se forma así 4-hidroxi-3-(1-iminoetil)-2-piridona que, tras su aislamiento, se hidroliza en ácido clorhídrico diluido para dar 3-acetil-4-hidroxi-2-piridona (esquema 85).



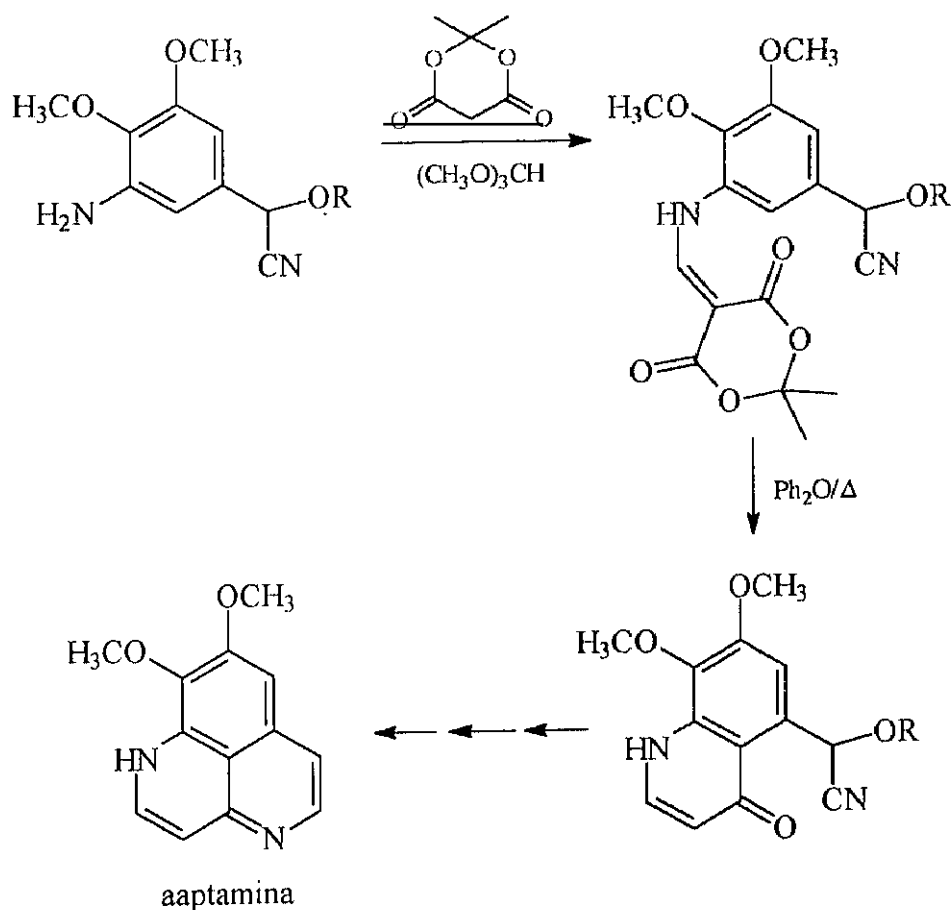
Esquema 85

El ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona),⁶⁷ es un conocido reactivo que interviene en procesos versátiles. Puede actuar como nucleófilo en C-5 (vía anión), ó como dielectrófilo en C-4 y C-6. Entre las reacciones en que actúa como nucleófilo se encuentra la reacción con ortoformiato de trimetilo⁶⁸ que origina un ester vinilogo susceptible de ser atacado por nucleófilos como aminas, para originar aminometilen derivados del ácido de Meldrum como los reflejados en el esquema 86⁶⁹ y que son un ejemplo más de compuestos β -aminocarbonílicos α, β -insaturados.



Esquema 86

Un ejemplo de estas reacciones se utiliza en los pasos intermedios para la síntesis de aaptamina, un sistema de (1*H*)benzo[d,e]-1,6-naftiridina con actividad bloqueante de receptores α -adrenérgicos.⁷⁰ La reacción de la anilina convenientemente sustituida con ácido de Meldrum y ortoformiato de trimetilo, rinde el aminometilenderivado, que se cicla por reflujo en difeniléter a una quinolona intermedia y tras varios pasos conduce a aaptamina (esquema 87).



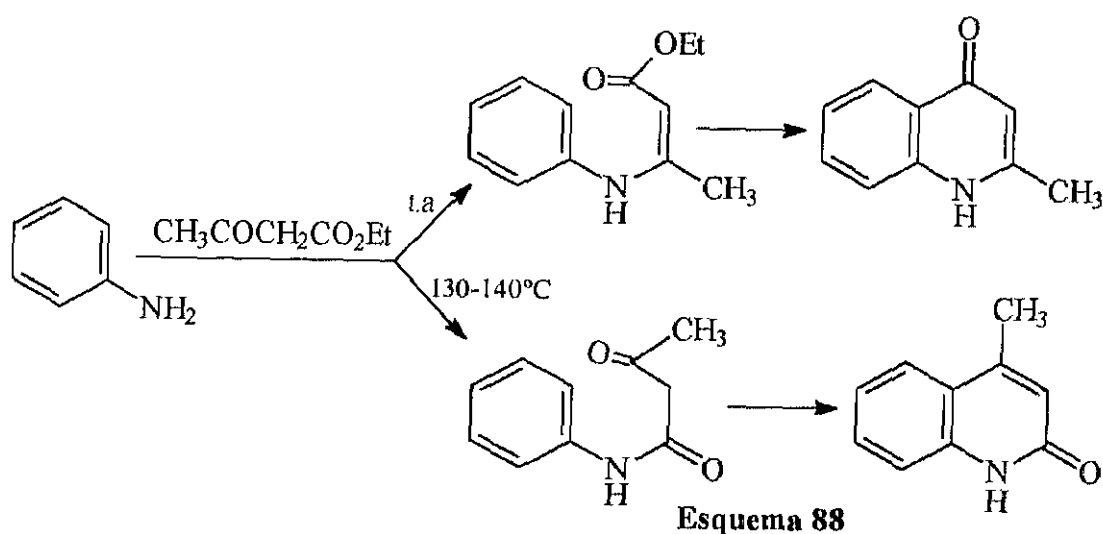
Esquema 87

Es interesante destacar el empleo de disolventes de alto punto de ebullición como el difeniléter para la obtención de 4-quinolonas, es un método frecuente de ciclación para diversos compuestos con estructura de arilaminocrotonatos.⁷¹

A pesar de que una gran variedad de aminas reaccionan de esta forma,⁶⁹ no existe ningún antecedente acerca de la reacción de un sistema enamínico con ácido de Meldrum y ortoformiato de trimetilo.

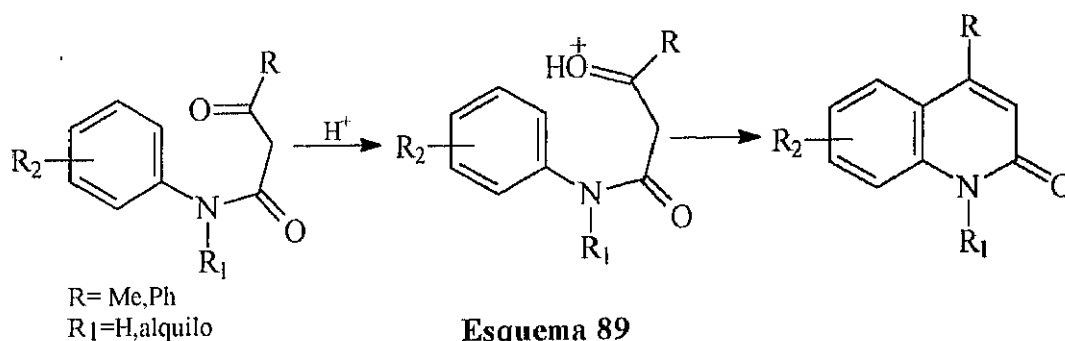
2.2.1.3. Reactividad de anilinas como dinucleófilos frente a compuestos β -dicarbonílicos.

De acuerdo con Hauser y Reynolds,⁷² anilinas reaccionan con acetilacetato de etilo por control cinético (temperatura ambiente) para dar aminocrotonatos ó por control termodinámico (130-140°C) para dar anilidas. La ciclación posterior de estos intermedios conduce a 4-quinolonas ó 2-quinolonas, respectivamente (esquema 88).

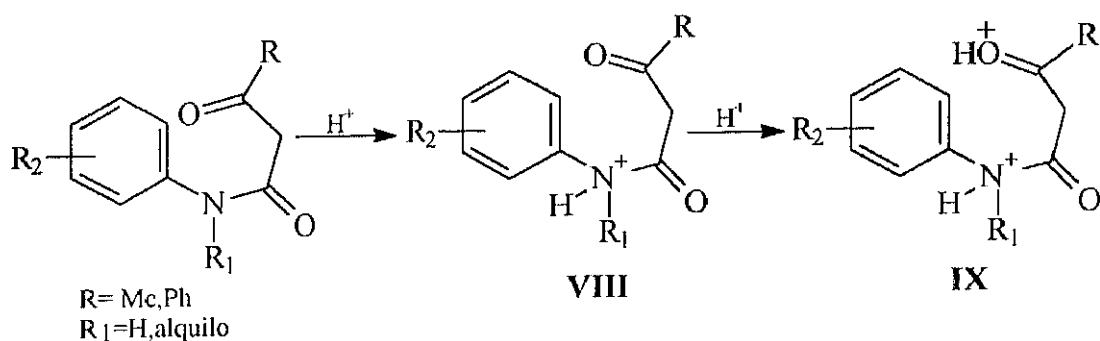


Más recientemente se ha estudiado que la reacción de β -oxoésteres con aminas puede dirigirse a la formación de anilidas mediante el uso de bis(trimetilsilil)amiduro de estaño(II), $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$, sin que se observe producto de adición de la amina a la cetona,⁷³ lo cual puede deberse a la estabilización como enolato del β -oxoéster por $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ para dar una $\text{Sn}(\text{II})$ alcoxiamina intermedia que enmascara al carbonilo cetónico.

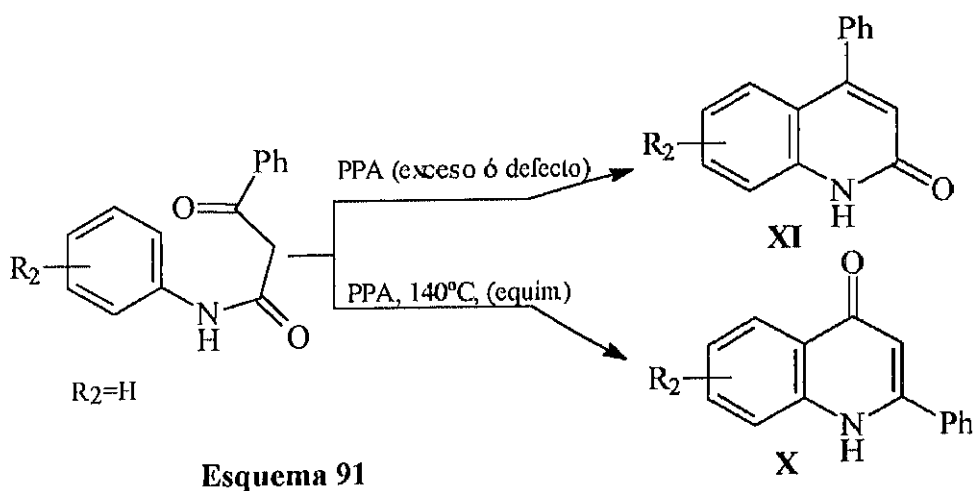
La ciclación de 2-acilacetanilidas a 2-quinolonas (ciclación de Knorr), es una reacción que cuenta con bastantes fracasos y se realiza generalmente en ácido sulfúrico concentrado. Para dicha ciclación puede proponerse el intermedio protonado del esquema 89.⁷⁴⁻⁷⁶



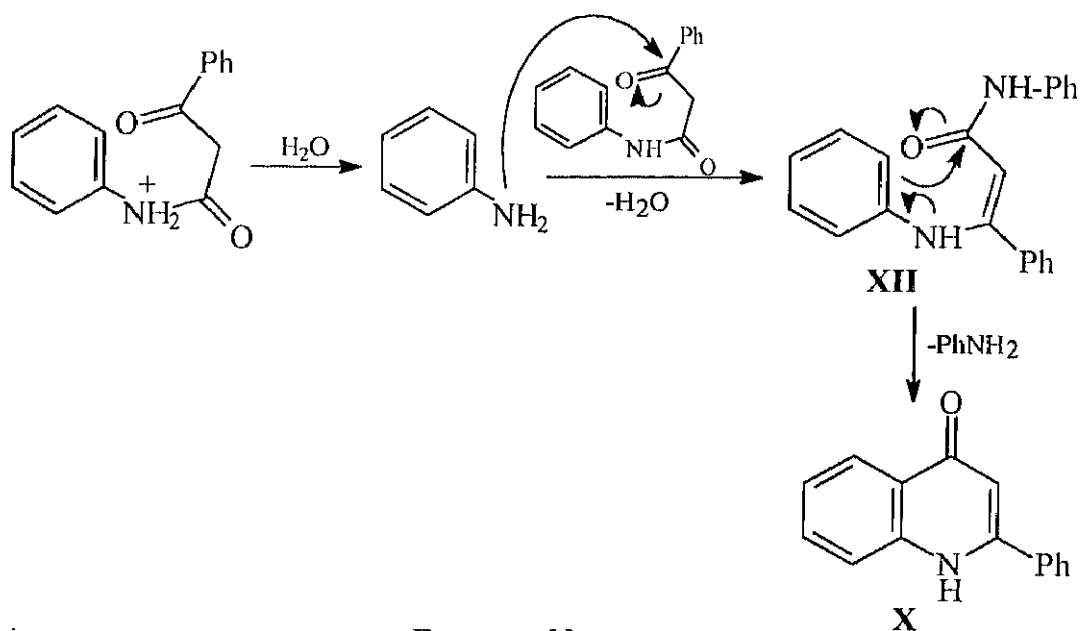
Sin embargo, dado que en presencia de pequeñas proporciones de ácido polifosfórico ó de cloruro de aluminio anhidro, las benzoilacetanilidas se convierten en 4(1*H*)-quinolonas mientras que con exceso de ácido se obtiene 2(1*H*)-quinolonas, Staskum⁷⁷ propuso que la monoprotonación ocurre únicamente en la función amida, originando un intermedio tipo VIII. Al calentar, éste no puede ciclarse y se produce su ruptura a arilamina⁷⁸ y en algunos casos a acetofenona por posterior ataque de una molécula de anilina.⁷⁶ Cuando la proporción de ácido es mayor, se origina la anilida diprotonada IX, la cual puede sufrir la ciclación o la ruptura heterolítica, en función de la naturaleza de los sustituyentes en IX. Así, nitro y cloroacetacetanilidas (R = CH₃, R₁ = H y R₂ = NO₂ ó Cl) se descomponen de forma importante a arilaminas incluso en exceso de ácido sulfúrico concentrado. Por otra parte, la ciclación a 2(1*H*)-quinolinona, se produce más fácilmente con acetoacetanilidas (R = CH₃, R₁ = H) que con benzoilacetanilidas (R = Ph, R₁ = H) en condiciones semejantes.⁷⁹⁻⁸⁰ La fuerza del ácido es también importante, ya que ciertos medios son incapaces de efectuar la segunda protonación^{81,82} (esquema 90).



De acuerdo con la interpretación anteriormente comentada, puede explicarse la formación de 4(1*H*)-quinolinonas **X**⁸³ (esquema 91).



Las proporciones de **X** y **XI** varían con la relación PPA:anilina. En exceso de PPA se forma **XI** a través de la especie diprotonada **IX**. En defecto de PPA, la benzoilacetanilida se monoprotona y se hidroliza a anilina la cual, se condensa con benzoilacetanilida sin transformar para dar una acrilanilida **XII**, que se cicla a 4(1*H*)-quinolinona **X**⁷⁷ (esquema 92).



Efectos similares de la relación anilida/ácido se han observado cuando se utilizan como catalizadores en la ciclación de Knorr ácidos de Lewis (por ejemplo AlCl_3). También puede interpretarse la formación de **X** a través de una transposición de Fries.⁸³

Podemos resumir aquí que contrasta el enorme uso que se ha hecho de compuestos β -aminocarbónicos α,β -insaturados como dinucleófilos frente a los escasos antecedentes referentes a 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) y otras aminoquinonas. La razón hay que buscarla por una parte, en la dificultad de manejo de estos compuestos, que se autocondensan y polimerizan dando alquitranes con mucha facilidad. Por otra parte esta laguna se debe a la escasa nucleofilia que posee el sistema de enamina debido a su conjugación con dos grupos carbonilo. Este trabajo pretende llenar en parte este vacío.

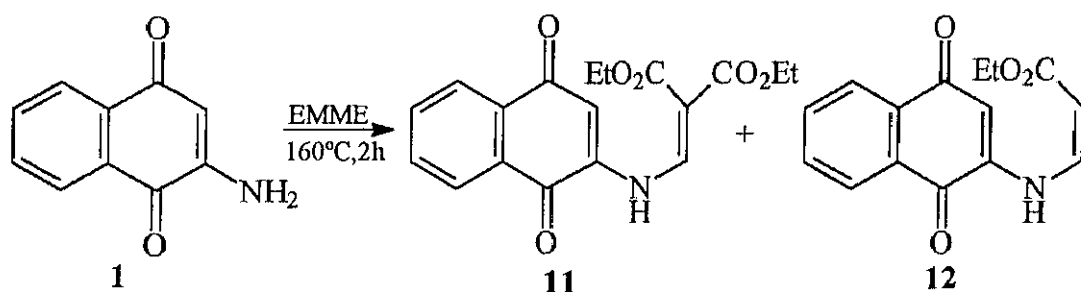
2.2.2. Métodos y resultados.

Con objeto de sintetizar monoazaanálogos de DQM, se estudiaron diversas reacciones de condensación entre 2-amino-1,4-naftoquinona (1) y varios β -dielectrófilos.

2.2.2.1. Reacciones con etoximetilenmalonato de dietilo (EMME).

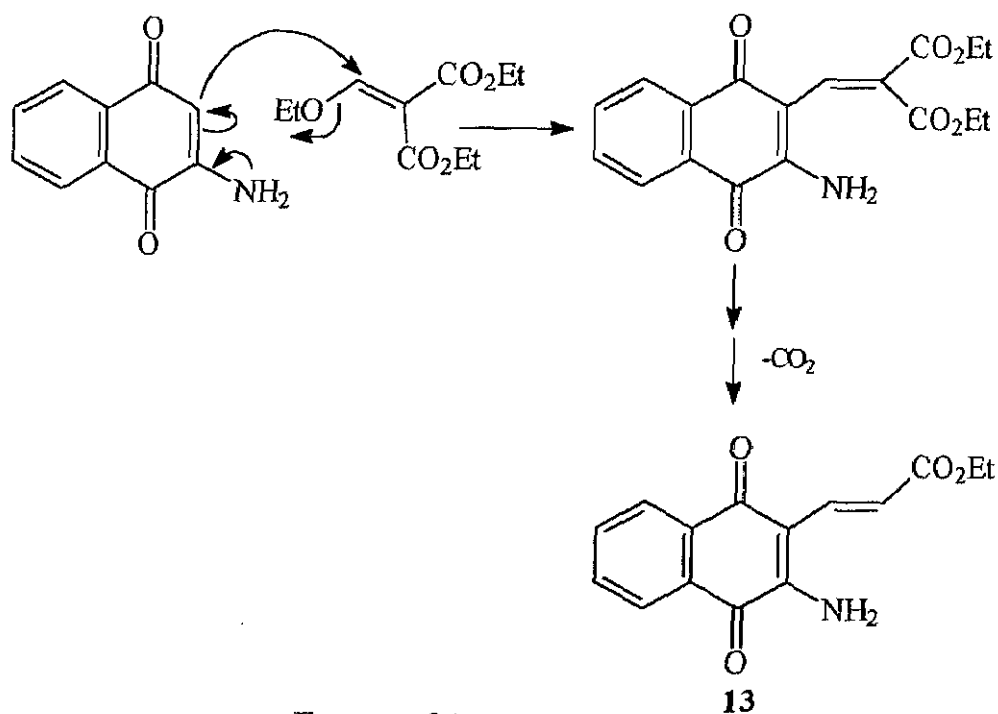
A pesar de la experiencia previa de Dudley y McKee,¹⁷ para los que la reacción de 1 con EMME resultó inadecuada en la preparación de 1,4-dioxonaftilaminometilenmalonato, se estudiaron distintos procedimientos. Las reacciones con EMME se realizaron en nuestro caso en ausencia de catálisis, ó utilizando catálisis ácida. Cuando la reacción se llevó a cabo por fusión, calentando a 160°C durante 2 horas en exceso de EMME (1:4), se obtuvo el producto de *N*-alquilación 11 con un 40% de rendimiento, junto con trazas del producto de descarboxilación 12 con estereoquímica *Z*, según se dedujo del valor de las constantes de acoplamiento de los protones etilénicos en los espectros de ¹H RMN, (esquema 93).

Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones menos drásticas, utilizando xileno como disolvente y calentamiento a reflujo durante 2 horas, el rendimiento del derivado *N*-alquilado 11 disminuyó al 13%, si bien no se observó el producto descarboxilado 12.

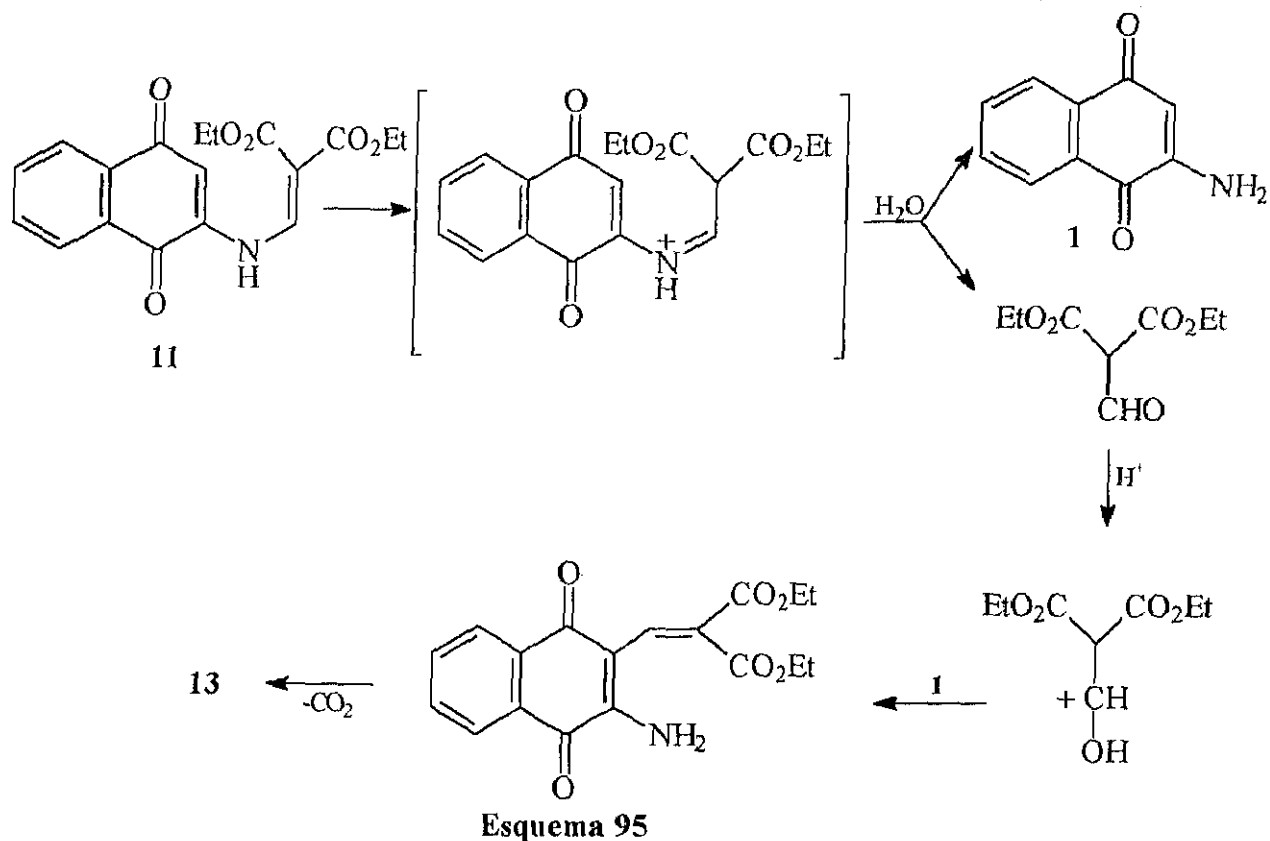


Esquema 93

Dado que el producto de *N*-alquilación se obtuvo fácilmente sin necesidad de catálisis básica, se intentó obtener el producto de *C*-alquilación utilizando para ello un medio ácido. Se realizaron varias experiencias empleando ácido acético y un pequeño exceso de β-dielectrófilo (1:1,2) y calentamiento a reflujo. Cuando el tiempo de reacción fue de 4 horas, se obtuvo una mezcla de **11** (15%) y **12** en proporción 2:1. Cuando la reacción se prolongó hasta 24 horas, aparecieron trazas de un nuevo compuesto (**13**), resultado de la reacción de **1** como *C*-nucleófilo y posterior descarboxilación de un producto parcialmente hidrolizado, como se refleja en el esquema 94.



Para comprobar que **13** no es el resultado de una posible hidrólisis de 1,4-dioxo-2-naftilaminometilenmalonato de dietilo (**11**), según se indica en el esquema 95, se mantuvo **11** a reflujo en ácido acético durante 24 horas, pero tras este tiempo solo se recogió el producto de partida **11** y no se formó nada de producto *C*-alquilado (**13**).



Dada la escasa cantidad de **13** de que pudimos disponer, y la dificultad para su purificación, su caracterización sólo se realizó en base a los datos de ^1H RMN que se muestran en la figura 16, destacando en su espectro la ausencia del protón en 3 (observado sin embargo en el compuesto **12**). La estructura *E* se dedujo del valor de la constante de acoplamiento de los protones vinílicos ($J=16,1$ Hz).

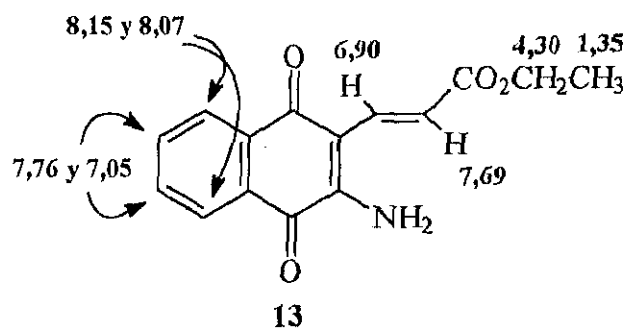
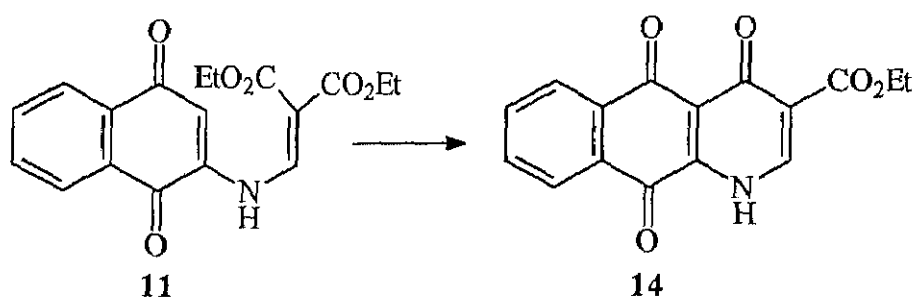


Figura 16

Ya que los resultados empleando ácido acético no fueron tan positivos como en las reacciones del EMME con derivados de aminouracilo,³⁰ se pensó en utilizar ácido trifluoroacético como catalizador. En este caso, cuando **1** y EMME (1:1,1) se calentaron a reflujo durante 20 minutos, se obtuvo **11** con un 90% de rendimiento, siendo éstas las mejores condiciones de reacción para la *N*-alquilación, en contraposición a los antecedentes citados,³⁰ en los que la catálisis ácida favorece la *C*-alquilación.

La ciclación del compuesto **11** a **14** se realizó utilizando el procedimiento habitual para la obtención de 4-quinolonas, por calentamiento a reflujo en disolventes de alto punto de ebullición. Se evitan así los medios ácidos utilizados en otras ciclaciones, que producirían la hidrólisis del sistema enamínico, presente en estos compuestos. En nuestro caso, el calentamiento a reflujo en triclorobenceno durante 7 horas del compuesto **11**, rindió un 60% del compuesto **14** (esquema 96).

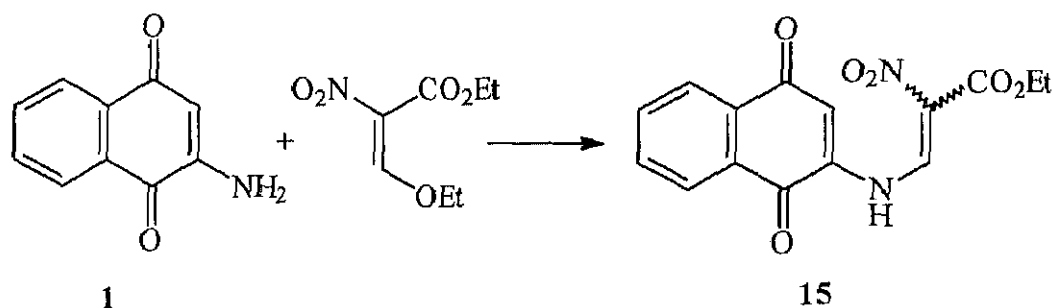


Esquema 96

2.2.2.2. Reacciones con 3-etoxi-2-nitroacrilato de etilo.

Un β -dielectrófilo análogo, el 3-etoxi-2-nitroacrilato de etilo, preparado como se indica en la referencia 12, dio resultados similares al EMME. Cuando los reactivos se calentaron a 160°C con un exceso de β -dielectrófilo (1:2) durante 2 horas, se obtuvo el producto de *N*-alquilación: 3-(1,4-dioxonaftilamino)-2-nitroacrilato de etilo (**15**) (esquema 97) en un 45% de rendimiento, que resultó ser mezcla de los isómeros *E/Z* en proporción 3:1 según reflejó su espectro de ^1H RMN. Dichos isómeros no pudieron separarse por cromatografía en columna.

Cuando la reacción se realizó en ácido trifluoroacético, los reactivos se mezclaron en las mismas proporciones (1:1,1) y se calentó a reflujo durante 20 minutos, el rendimiento aumentó al 60%, siendo éste mayor que el obtenido por Wolfbeis¹³ (48%), para la misma reacción en ausencia de ácido.



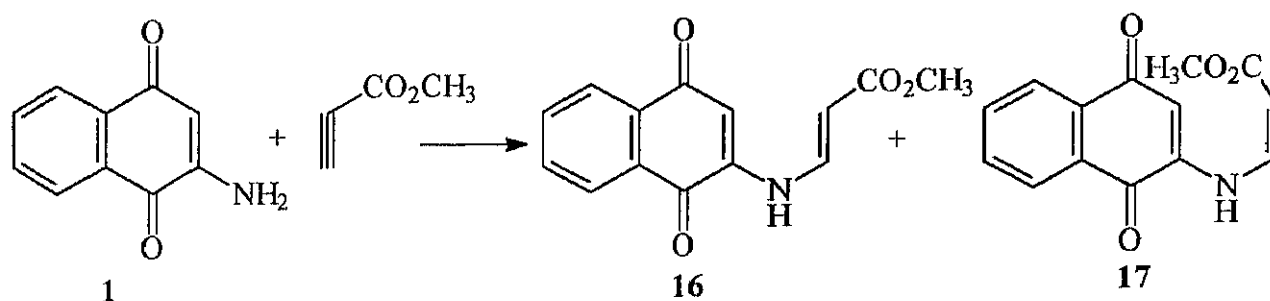
Esquema 97

2.2.2.3. Reacciones con propiolato de metilo

Cuando la reacción de **1** con propiolato de metilo se llevó a cabo en ausencia de catálisis, utilizando cantidades equimoleculares de ambos reactivos y calentando en DMF a reflujo durante 4 horas, no se recogió ningún producto de reacción. Lo mismo ocurrió cuando se utilizó ácido trifluoroacético, recuperándose la aminoquinona de partida. Solamente el uso de trietilamina como catálisis básica, al igual que en la síntesis de benzopirano[2,3-b]piridinas,²⁵ proporcionó el producto de *N*-alquilación como mezcla de los isómeros *E* (**16**) y *Z* (**17**) en proporción 2:1, que se separaron por cromatografía en columna.

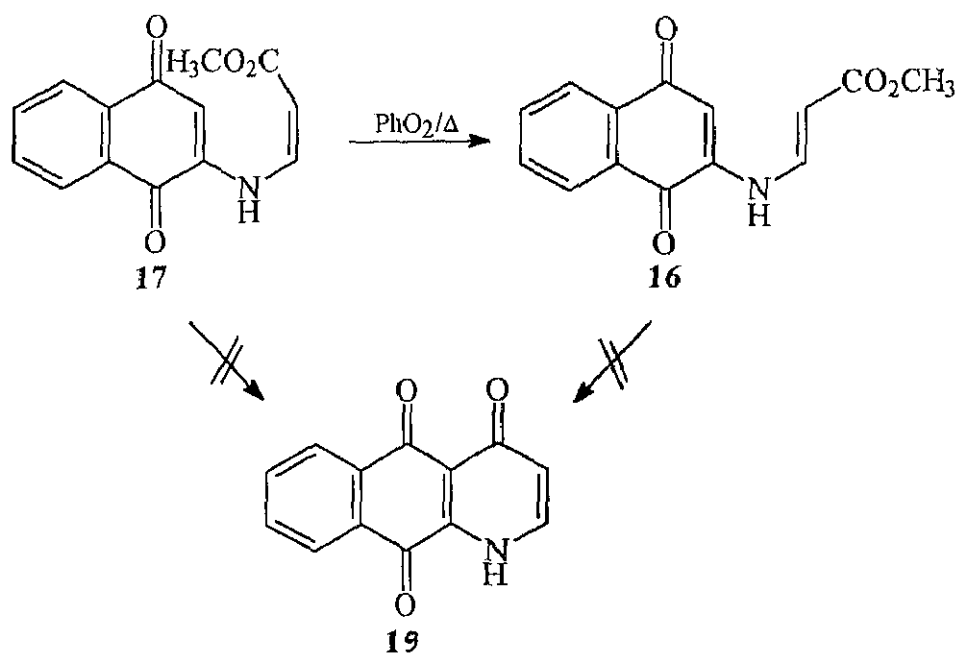
El papel del disolvente es importante en este caso. El mejor rendimiento (45%) se obtuvo utilizando dioxano; si se utiliza xileno, éste disminuye a un 15%, y si no se utiliza disolvente sólo se recoge un 5% de producto de reacción.

Así, las mejores condiciones para este caso, son el calentamiento a reflujo de **1** y propiolato de metilo (1:2) en dioxano, durante 4 horas añadiendo 2 ó 3 gotas de trietilamina como catálisis (esquema 98).



Esquema 98

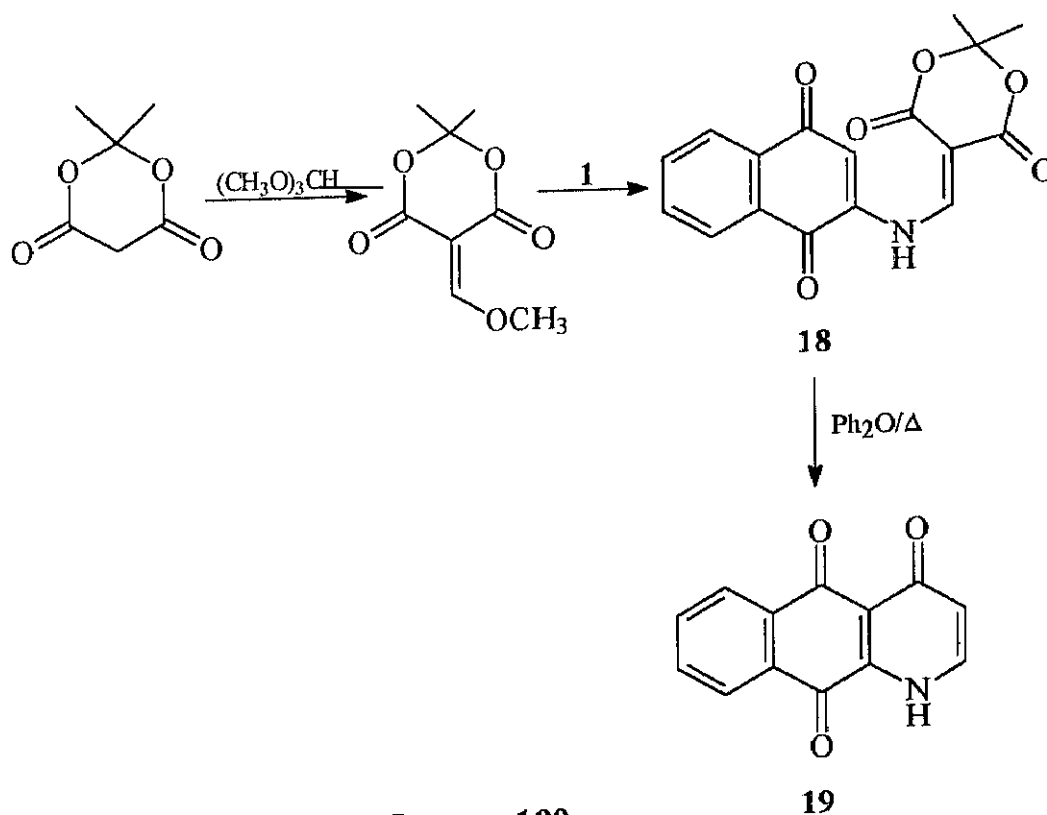
Los intentos de ciclación por calentamiento en triclorobenceno de ambos isómeros, resultaron infructuosos. En estas condiciones, el compuesto con estereoquímica *Z* (**17**) se isomerizó a *E* (**16**), más estable, que tampoco pudo ciclarse a **19** al no poseer la estereoquímica adecuada (esquema 99).



Esquema 99

2.2.2.4. Reacciones con ácido de Meldrum.

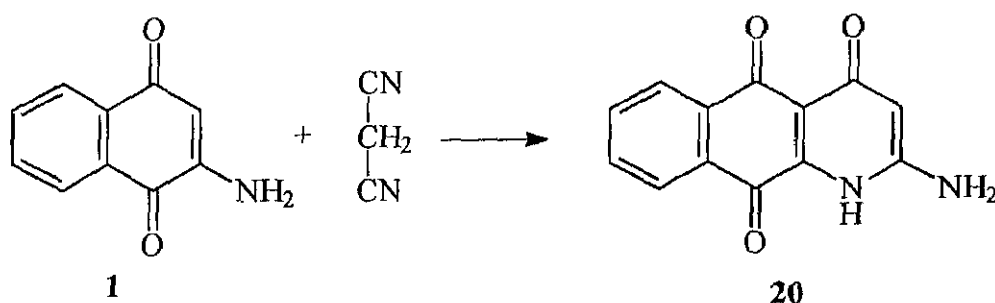
La síntesis de (1*H*)-1-azaantraceno-4,9,10-triona (**19**), sí se pudo llevar a cabo a través de la reacción de **1** y ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona) en ortoformiato de trimetilo. El calentamiento a reflujo de los dos últimos reactivos dió lugar a la formación del éster vinílico, al que se le adicionó la aminoquinona **1**, obteniéndose el producto de *N*-alquilación **18** en un 78% de rendimiento. La ciclación de **18** para dar **19** se realizó en las mismas condiciones que para los otros sistemas enamínicos, calentando a reflujo en difeniléter durante 3 horas (esquema 100).



Esquema 100

2.2.2.5. Reacciones con malononitrilo.

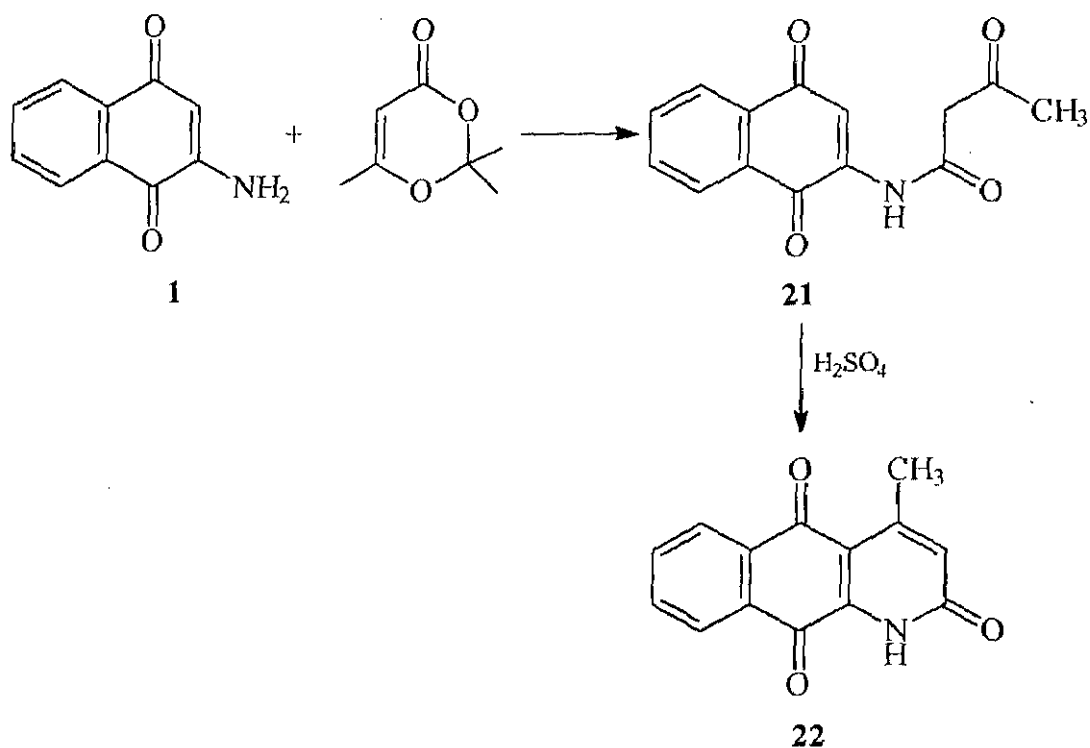
Otro dielectrófilo ensayado fue el malononitrilo. Cuando la reacción se llevó a cabo en exceso de β -dielectrófilo (1:4), calentando a reflujo tanto en ausencia de disolvente como empleando xileno, se obtuvo como resultado una gran mezcla de compuestos, como se pudo observar por cromatografía en capa fina. Dicha mezcla fue imposible de separar e identificar. Sólo pudo aislarse y caracterizarse 2-amino-(1*H*)-1-azaantraceno-4,9,10-triona **20** en la reacción catalizada por ácido acético, aunque con un nimio rendimiento (2%, esquema 101). Sin embargo ésta fue la única vez a lo largo de este trabajo que pudimos aislar un producto tricíclico de forma directa (en un solo paso).



Esquema 101

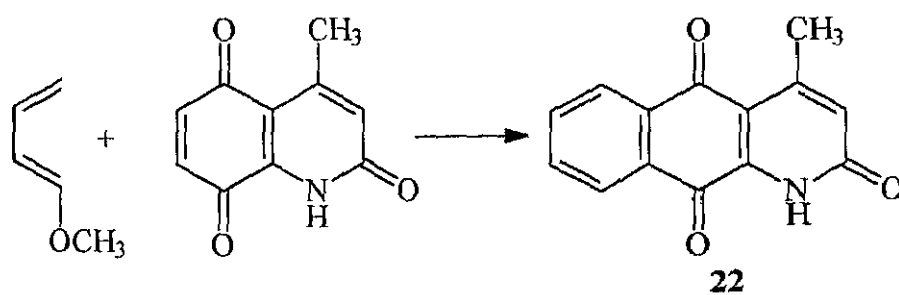
2.2.2.6. Reacciones con dioxinona y β -oxoésteres.

Se estudió la reacción de **1** con 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona (dioxinona) como reactivo acetoacetilante, debido a su fácil manejo y accesibilidad (es un reactivo comercial). Para que esta reacción tenga lugar es necesaria la descomposición térmica de la dioxinona para generar el intermedio de acetilcetena,⁶³ lo cual implica el empleo de disolventes con puntos de ebullición superiores a 100°C. Así, la reacción se llevó a cabo añadiendo una cantidad equimolecular de dioxinona a una solución de **1** en xileno, precalentada a 120°C. Tras continuar el calentamiento durante 1,5 horas, se obtuvo la anilida **21** con un rendimiento del 75% (esquema 102). La ciclación de **21** se llevó a cabo en medio ácido, procedimiento habitual empleado en la síntesis de Knorr,⁸⁴ para obtener 2-quinolonas. Ya que según hemos visto en los antecedentes, el empleo de pequeñas cantidades de ácido produce solamente la monoprotonación de la amida que no puede ciclarse y se hidroliza, y que en exceso de ácido las ciclaciones sí suelen tener lugar,⁷⁷ la acetoacetamida **21** se disolvió en ácido sulfúrico y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. De esta forma se obtuvo la 4-metil-(1*H*)-1-azaantraceno-2,9,10-triona (**22**), con un rendimiento del 88% (esquema 102).



Esquema 102

Es importante destacar que la estrategia para la síntesis de **22** reflejada en el anterior esquema es mucho más productiva que la alternativa utilizando una cicloadición Diels-Alder entre 4-metil-(1*H*)-2,5,8-quinolinatriona y 1-metoxi-1,3-butadieno⁸⁵ (esquema 103).



Esquema 103

Cuando se empleó exceso de dioxinona se formó ácido dehidroacético,⁶³ que se condensó con **1** dando 3-acetil-4-(1,4-dioxo-2-naftilamino)-6-metilpiran-2-ona (**23**), cuyos datos de espectroscopía ¹H RMN se dan en la figura 17.

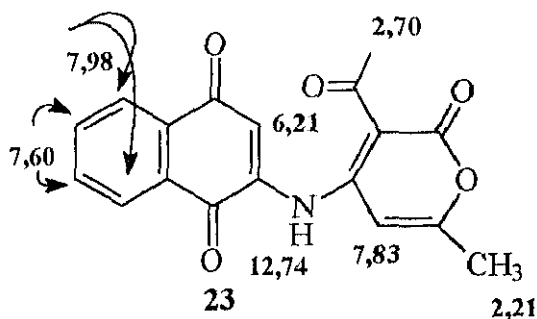
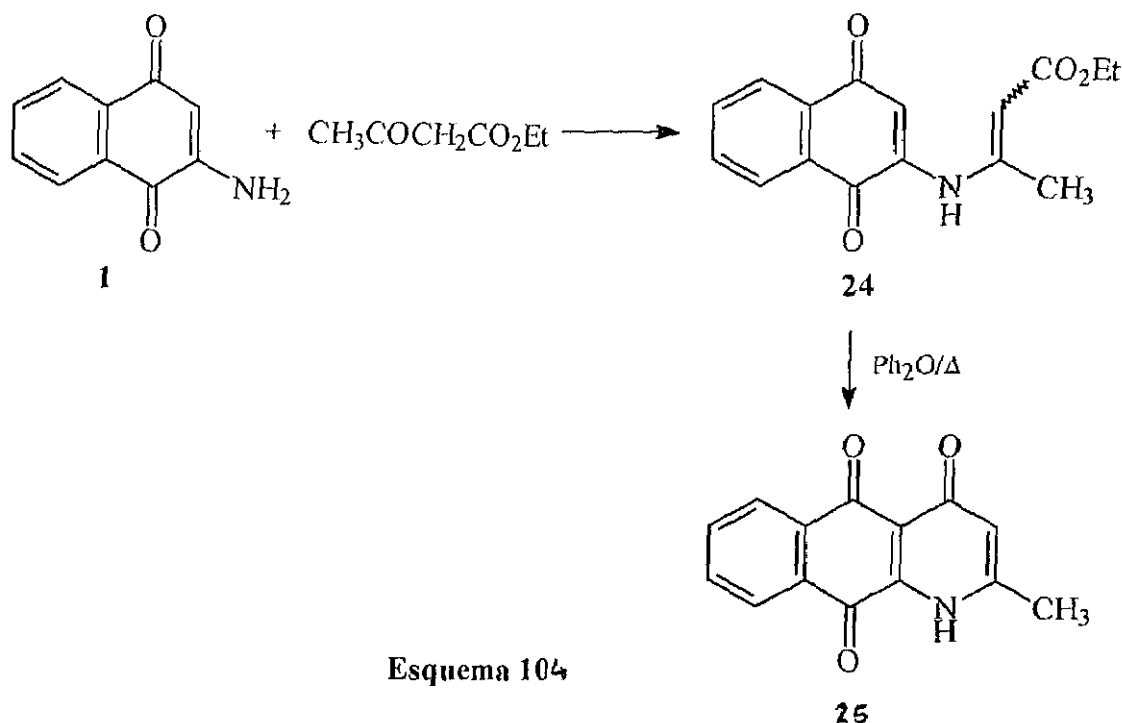


Figura 17

La condensación de arilaminas primarias con β -oxoésteres puede controlarse para rendir tanto β -arilaminocrotonatos como β -oxoanilidas, que son intermedios de 4-quinolonas (síntesis de Conrad-Limpach) ó de 2-quinolonas (síntesis de Knorr), respectivamente.⁸⁴ Ya que la dioxinona nos permitió obtener estructuras tricíclicas con el carbonilo en posición 2, decidimos ensayar la reacción de **1** con acetilacetato de etilo para llegar a sistemas tricíclicos con el carbonilo en posición 4 análogos a los compuestos **14**, **19** y **20**. Así, cuando la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) se calentó a 160°C con acetilacetato de etilo en exceso (1:3) y sin empleo de disolvente durante 3,5 horas, se obtuvo el aminocrotonato **24** con un 21% de rendimiento (esquema 104). Cuando los reactivos se disolvieron en xileno y se calentó a 130°C en matraz abierto, el resultado fue diferente, recogándose la acetoacetanilida **21** en un 70%, rendimiento menor que el obtenido cuando se empleó dioxinona como reactivo acetoacetilante.

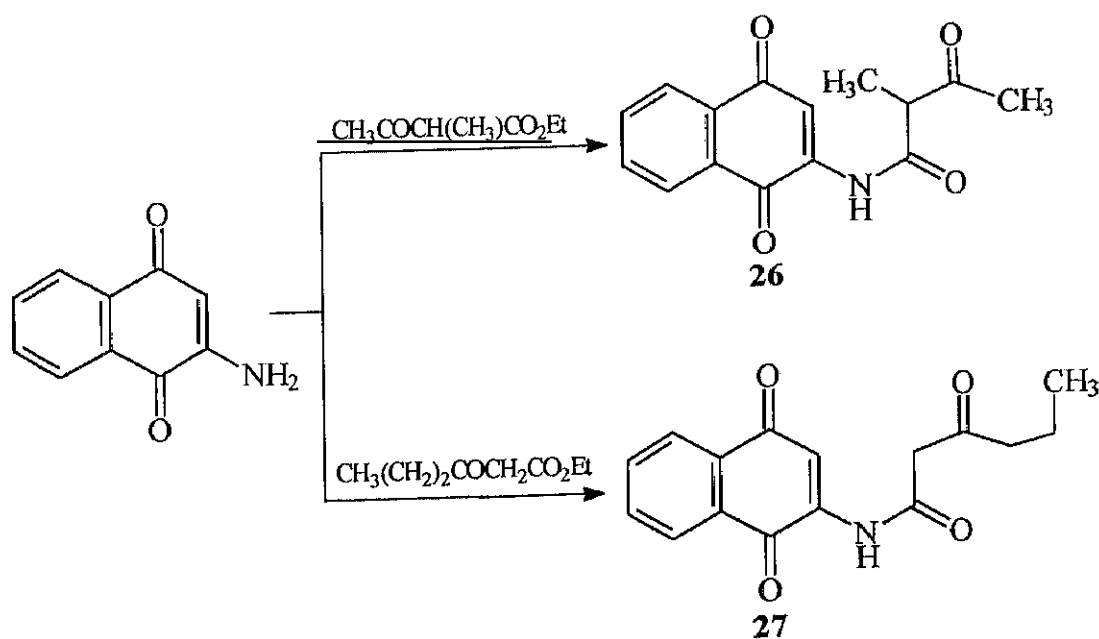
El aminocrotonato **24** se cicló a 2-metil-(1*H*)-1-azaantraceno-4,9,10-triona (**25**), por calentamiento a reflujo en difeniléter durante 1,5 horas, con un rendimiento del 60% (esquema 104).



Esquema 104

El empleo de otros β -oxoésteres sustituidos en 2 (como 2-metil-3-oxobutanoato de etilo), ó de cadena alquílica más larga (como 3-oxohexanoato de etilo), condujeron a las anilidas correspondientes 26 y 27 (esquema 105) cuando la reacción se practicó en las mismas condiciones que para la obtención de 21, pero con menores rendimientos, lo que se atribuye a problemas de impedimento estérico. Este hecho ha sido observado en compuestos análogos por otros miembros de nuestro grupo⁸⁶ sin que se encuentre en la bibliografía ninguna referencia al mismo. Cuando las reacciones de estos dos β -oxoésteres se practicaron en las mismas condiciones que para la obtención del aminocrotonato 24, no se pudieron aislar productos de reacción, lo cual no fue sorprendente teniendo en cuenta la diferencia de rendimientos observada para la obtención de la acetacetanilida 21 (70%) y el aminocrotonato 24 (21%) para la reacción con acetilacetato de etilo.

La ciclación de **26** y **27** en H_2SO_4 falló, lo cual puede interpretarse suponiendo que la conformación planar necesaria para el ataque del doble enlace $C_2=C_3$ al carbonilo cetónico protonado está estéricamente desfavorecida en las α ó γ -alquilacetoacetilaminonaftoquinonas.



Esquema 105

2.2.2.7. Reacciones de 2-amino-1,4-naftoquinona-1-monooxima y 2-bencilamino-1,4-naftoquinona.

Dado que en las experiencias anteriores **1** se comportó como un *N*-nucleófilo y que los productos de *C*-alquilación parecían difíciles ó imposibles de obtener, se intentó variar el sustrato preparando la oxima **28**, no descrita en la bibliografía, cuyos datos espectroscópicos de ^1H RMN y ^{13}C RMN se recogen en la figura 18. Para ello nos basamos en experiencias previas para la obtención de monooximas de 1,4-benzoquinonas y 1,4-naftoquinonas.^{87,88} Así, el calentamiento a 90°C de cantidades equimoleculares de **1** y clorhidrato de hidroxilamina en NaOH durante 7 horas, proporcionó la 2-amino-1,4-naftoquinona-1-monooxima (**28**). Aunque podría esperarse una mayor reactividad para **28**, fue menos reactiva que **1** como nucleófilo. Así, los intentos de reacción de ésta con EMME en las distintas condiciones utilizadas para **1**, fracasaron, recogiendo sólo producto de partida.

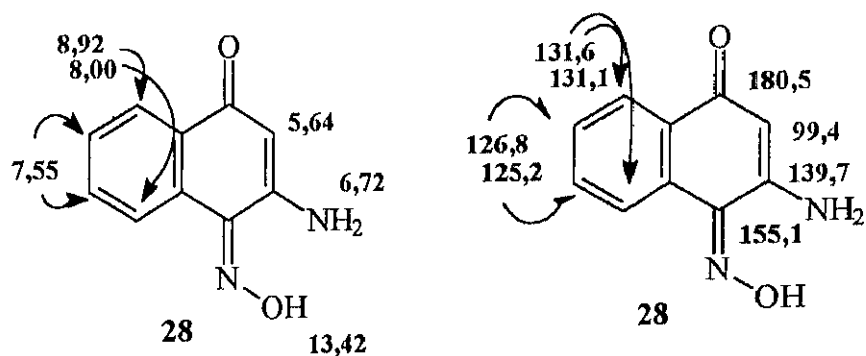
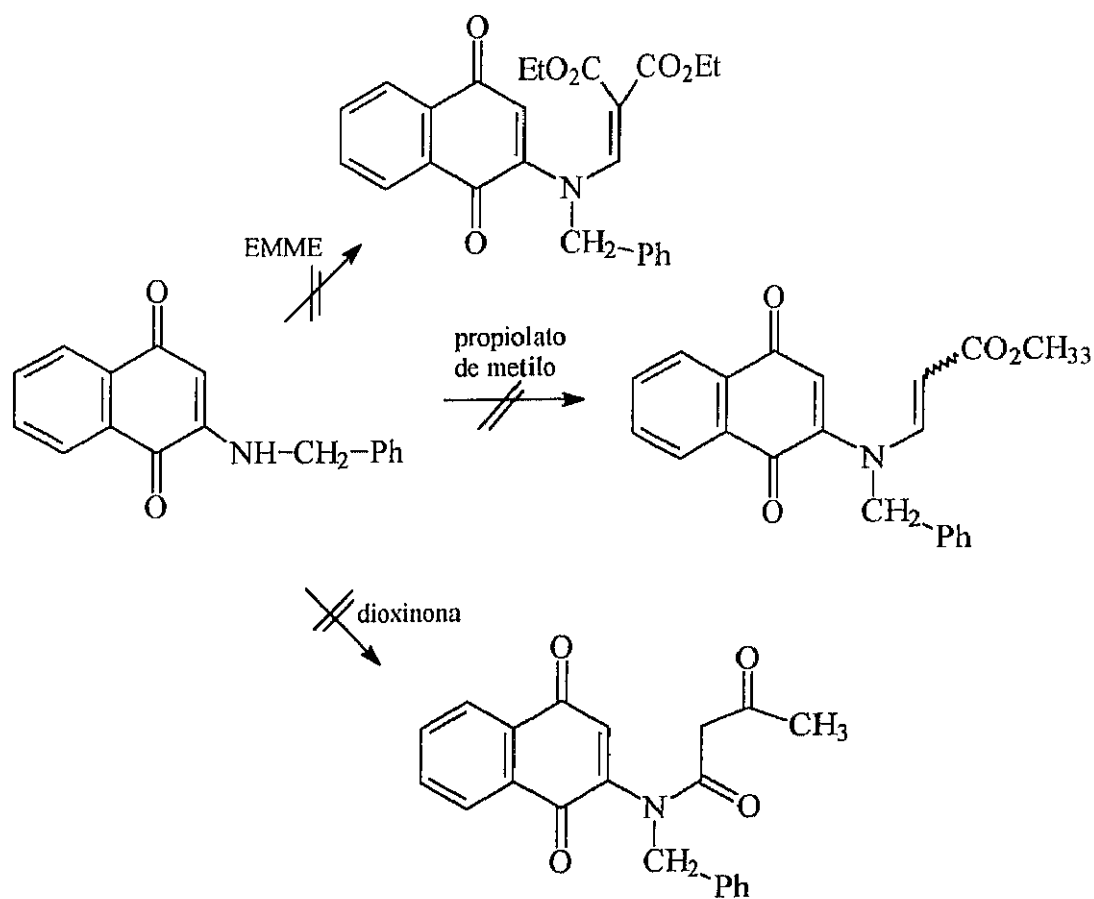


Figura 18

Basándonos en la aparente mejor reactividad de 2-amino-1,4-naftoquinonas *N*-sustituídas con DMAD¹⁴ (esquema 53), preparamos 2-(*N*-bencilamino)-1,4-naftoquinona,⁸⁹ pero en nuestras manos, los intentos de reacción de ésta con EMME fallaron, al igual que cuando se utilizaron propiolato de metilo ó dioxinona (esquema 106).



Esquema 106

2.2.3. Estudio estructural.

La caracterización de todos los compuestos obtenidos, se realizó en base a sus datos espectroscópicos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, y de absorción en el IR.

Los derivados acíclicos *N*-alquilados muestran un patrón similar en ^1H RMN y ^{13}C RMN, tanto en los compuestos con estructura enamínica, como en los de estructura amídica.

Comparativamente con el producto de partida 1, la alquilación en el nitrógeno no influye significativamente en el desplazamiento químico de los hidrógenos del anillo bencénico que tienen prácticamente los mismos valores que en 1, como se refleja en las tablas 3 y 4.

Los átomos de hidrógeno de las posiciones 5 y 8 se encuentran desapantallados respecto a los de las posiciones 6 y 7, como es de esperar ya que el efecto inductivo de los grupos carbonilo quinónicos se manifiesta con más intensidad en aquellas posiciones. Sin embargo, no se pueden diferenciar H_5 de H_8 , ni H_6 de H_7 , ya que los dos dobles dobletes que corresponden a la multiplicidad de los hidrógenos H_5 y H_8 , así como los dos tripletes correspondientes a los hidrógenos H_6 y H_7 , se observan como multipletes solapados.

Por el contrario, la sustitución en el nitrógeno afecta en mayor medida al hidrógeno de la posición 3, que se desplaza a campo bajo como es de esperar al introducirse sustituyentes electrón-aceptores en el nitrógeno, siendo este efecto más marcado en los derivados de tipo amídico (entre 1 y 1,8 ppm) (tabla 4), que en las enaminas (entre 0,2 y 0,7 ppm) (tabla 3).

La estereoquímica *Z* ó *E* de los compuestos **12**, **16** y **17**, se dedujo del valor de las constantes de acoplamiento de los protones etilénicos en los espectros de ^1H RMN. El valor de dicha constante resultó ser de 13,1 Hz para el compuesto **16**, mayor valor que en el caso de **17**, que fue de 8,5 Hz, por lo que a **16** se le asignó la estereoquímica *E* y a **17** la *Z*. Al compuesto **12** se le asignó la estereoquímica *Z*, ya que el valor de su constante de acoplamiento resultó ser de 8,7 Hz.

Los desplazamientos químicos de los carbonos observados en los espectros de ^{13}C RMN, siguen el mismo patrón comentado para la espectroscopía ^1H RMN.

La sustitución en el nitrógeno no afecta a los átomos de carbono del anillo bencénico, que muestran desplazamientos similares a los de **1**, sin embargo, los carbonos carbonílicos quinónicos que en **1** eran prácticamente indiferenciables (181,8 y 181,7), sí experimentan una marcada diferencia, desplazándose uno de ellos entre 2 y 5 ppm a campo bajo respecto al otro. El valor más alto se ha asignado al carbonilo en posición 4, ya que la sustitución en el nitrógeno por grupos aceptores hace que disminuya el efecto donador por resonancia del par de electrones no compartido del nitrógeno sobre el carbonilo $\text{C}_4=\text{O}$, que se desapantalla, mientras que el efecto inductivo que ejerce el nitrógeno sobre $\text{C}_1=\text{O}$ apenas varía. Estos datos (tablas 5 y 6) están de acuerdo con los recogidos en la bibliografía para el cloruro de 1,4-dioxo-2-naftilaminometil, dimetil amonio,¹⁹ que se representan en la figura 19.

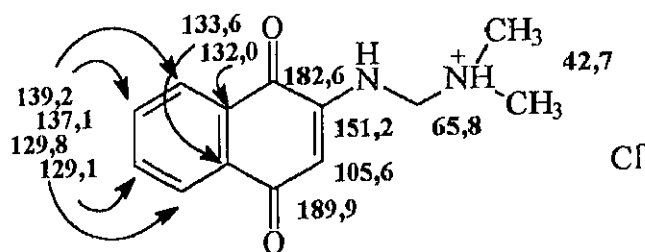
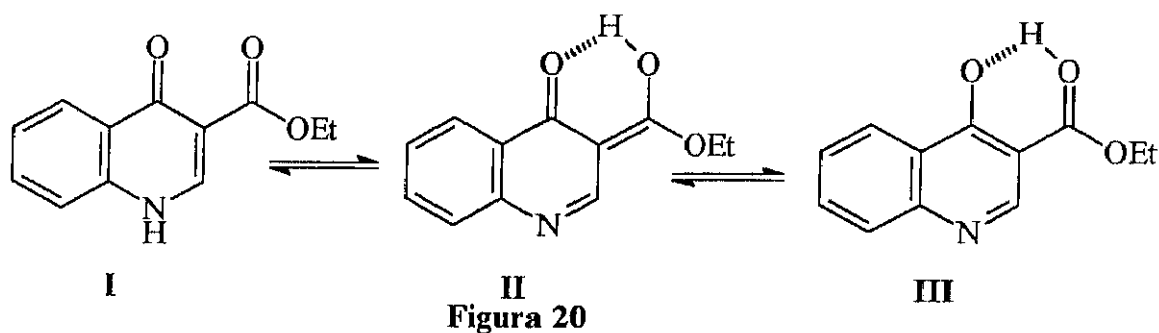


Figura 19

Al igual que en el caso de la espectroscopía de ^1H RMN, el carbono en posición 3 se desplaza notablemente a campo bajo, siendo esta diferencia mucho mayor en los derivados amídicos, (entre 14 y 16 ppm, tabla 6), que en los enamínicos (entre 4 y 11 ppm tabla 5), respecto 1.

Los datos espectrocópicos para los compuestos tricíclicos, se recogen en las tablas 7 y 8 (espectros de ^1H RMN), y en las tablas 9 y 10 (espectros de ^{13}C RMN).

Los derivados con estructura de 1-aza-4,9,10-antraceno-triona (compuestos 14, 20, 25 y 19), merecen un comentario aparte ya que su estructura de 4-oxoderivados puede estar en equilibrio con la forma enólica de 4-hidroxipiridina. El equilibrio de tautomería ceto-enólica en 4-quinolonas no se conoce de forma inequívoca,⁹⁰ siendo este problema todavía más controvertido cuando en posición 3 existen funciones de tipo éster ó ácido. Para este caso, existen 3 posibles tautómeros (figura 20), aunque la forma II no se toma en consideración ya que se sabe que en los β -oxoésteres el carbonilo que se enoliza no es el del éster.



Según se recoge en la bibliografía para compuestos relacionados,⁹¹ la forma oxo es la preferida en solución. Sin embargo, cuando existen en posición 3 grupos aceptores como CO₂R ó CO₂H, algunos autores sugieren que un enlace de hidrógeno intramolecular puede estabilizar la forma hidroxí.⁹²

Los resultados de un estudio experimental y teórico practicado sobre varias 4-quinolonas con grupos CO₂R y CO₂H en 3,⁹⁰ indican que el tautómero 4-oxo es el más estable, tanto en estado sólido como en solución, a pesar de que los cálculos teóricos de ΔH_f indican valores más pequeños para la forma hidroxí. En nuestro caso, para el compuesto 14 se han realizado cálculos con el programa hamiltoniano AM1⁹³ incluido en el programa MOPAC (versión 5).⁹⁴ Los datos obtenidos para los calores de formación de los dos tautómeros se indican en la figura 21.

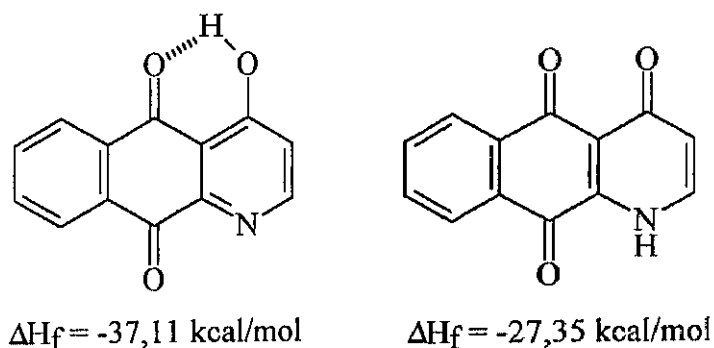


Figura 21

A pesar de que el hidroxí-tautómero es 10 kcal/mol más estable que el 4-oxo, y que esta cantidad puede considerarse muy elevada, los datos de espectroscopía ¹H RMN, en la que H-2 se observa a 9,29 ppm, así como los desplazamientos observados en espectroscopía de ¹³C RMN (tabla 9), hacen que nos decantemos hacia la forma oxo para dicho compuesto.

Los datos de espectroscopía infrarroja de los compuestos *N*-sustituídos ó tricíclicos, muestran dos bandas carbonílicas diferenciadas al igual que la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**), viéndose afectada en mayor medida la correspondiente al carbonilo en posición 4, que presenta mayores frecuencias de absorción que en **1** debido a la sustitución en el nitrógeno. Los datos de IR correspondientes a los carbonilos quinónicos de todos estos compuestos se han recogido en la tabla II.

TABLA 3. ^1H RMN de los compuestos 11, 12, 15, 16, 17, 18, 24. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₃	H ₅ y H ₈	H ₆ y H ₇	R ₁	R ₂	R ₃	NHR
1	CDCl ₃	6,00	8,07	7,64 y 7,73	-	-	-	-
11	CDCl ₃	6,50	8,13 y 8,16	7,77	8,20(H)	4,39(CH ₂) 1,42(CH ₃)	4,29(CH ₂) 1,36(CH ₃)	11,21
12	CDCl ₃	6,27	8,12	7,74	7,04(H)	5,28(H)	4,27(CH ₂) 1,35(CH ₃)	10,75
15	CDCl ₃	6,69 y 6,67	8,16	7,81	8,27(H) y 8,73(H)	4,45 y 4,39(CH ₂) 1,45 y 1,39(CH ₃)		10,96
16	CDCl ₃	6,34	8,11	7,73	7,70(H)	3,77(CH ₃)	5,65(H)	b
17	CDCl ₃	6,27	8,10	7,72	7,05(H)	5,3(H)	3,80(CH ₃)	10,74
18	CDCl ₃	6,75	8,17	7,83	8,54(H)	1,78(CH ₃)		11,60
24	CDCl ₃	6,53	8,10 y 8,13	7,73	2,36(CH ₃)	5,09(H);4,24(CH ₂);1,31(CH ₃)		b

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental.

b: señal no observada.

TABLA 4. ^1H RMN de los compuestos 21, 21, 27. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₃	H ₅ y H ₈	H ₆ y H ₇	R ¹ , R ²	R ³	NHR
1	CDCl ₃	6,00	8,07	7,64 y 7,73	-	-	5,20(NH ₂)
21	DMSO-d ₆	7,69	7,96 y 8,04	7,85	3,86(H)	2,19(CH ₃)	110,22
26	CDCl ₃	7,83	8,11	7,76	3,67(H)	2,34(CH ₃) 1,55(CH ₃)	9,38
27	CDCl ₃	7,84	8,13	7,76	3,65	2,50(CH ₂)	10,12 1,69(CH ₂) 0,98(CH ₃)

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental.

TABLE 5. ^{13}C RMN de los compuestos 11, 12, 15, 16, 17, 18, 24. (valores relativos a TMS).

Compuesto	Disolvente	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a} y C _{8a}	C ₆ y C ₇	C ₅ y C ₈	C _{1'}	C _{2'}	R ¹	R ²	R ³
1	DMSO-d ₆	181,8*	150,3	102,1	181,7*	130,3 133,0	132,0 134,5	125,1 125,6	-	-	-	-	-
11	CDCl ₃	180,0	142,1	110,1	183,5	130,2 132,3	133,4 135,0	126,5 126,9	145,0	102,7	-	166,7 y 164,3(CO)	61,4 y 61,0(CH ₂) 14,3 y 14,2(CH ₃)
12	CDCl ₃	180,0	142,7	106,4	183,6	130,3 132,6	132,9 134,8	126,2 126,7	136,7	98,3	-	168,58(CO)	60,4(CH ₂); 14,3(CH ₃)
15	CDCl ₃	179,5	141,3	112,4	183,1	129,9 132,1	133,8 135,4	126,7 127,1	142,6	b	-	162,4(CO)	67,2(CH ₂); 14,1(CH ₃)
16	DMSO-d ₆	181,2	143,9	107,1	182,8	130,3 132,0	133,1 134,8	125,4 126,2	139,4	102,0	-	167,0(CO); 50,9(CH ₃)	
17	CDCl ₃	180,4	142,6	106,5	183,5	130,2 132,5	133,0 134,7	126,3 126,7	137,0	97,7	-	168,8(CO); 51,4(CH ₃)	
18	CDCl ₃	179,3	141,1	113,5	183,1	130,0 132,1	133,9 135,4	126,7 127,1	148,6	105,9	-	164,0(CO)	93,9(CH ₂); 27,4(CH ₃)
24	CDCl ₃	181,2	142,5	110,6	184,0	130,1 132,1	132,9 134,6	125,9 126,8	152,5	98,5	21,9	168,5(CO); 59,9(CH ₂)	(CH ₃) 14,2(CH ₃)

*: señales intercambiables.

b: señal no observada.

TABLA 6. ^{13}C RMN de los compuestos 21 y 27 (valores relativos a TMS).

mpuesto	Disolvente	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a} y C _{8a}	C ₆ y C ₇	C ₅ y C ₈	C ₁	C ₂	C ₃	R
I	DMSO-d ₆	181,8*	150,3	102,1	181,7*	130,3 133,0	132,0 134,5	125,1 125,6	-	-	-	-
21	DMSO-d ₆	180,3	141,3	116,2	185,1	130,1 131,2	133,6 134,8	125,3 126,3	167,9	52,0	202,9	30,2(CH ₃)
27	CDCl ₃	181,0	140,0	117,9	185,5	130,3 132,0	133,4 134,9	126,3 126,8	165,1	49,5	205,8	46,0(CH ₃) 16,8(CH ₂) 13,5(CH ₁)

*: señales intercambiables.

TABLA 7. ¹H RMN de los compuestos 14, 20, 25, 19. (valores relativos a TMS⁺)

Compuesto	Disolvente	H ₅ y H ₈	H ₆ y H ₇	NH	R ¹	R ²
14	CDCl ₃	8,34	7,89	13,7	9,29(H)	4,75(CH ₂), 1,44 (CH ₃)
20	CDCl ₃	8,12	7,76	8,37	1,68(NH ₂)	7,86(H)
25	DMSO-d ₆	8,12	7,91	b	2,44(CH ₃)	6,86(H)
19	CDCl ₃	8,40 y 8,33	7,90	12,67	8,82(H)	7,19(H)

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental.

b: señal no observada.

TABLA 8. ^1H RMN del compuesto 22. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₅ y H ₈	H ₆ y H ₇	NH	H ₃	CH ₃
22	CDCl ₃	8,21	7,83	9,80	6,70	2,72

TABLA 10. ^{13}C RMN del compuesto 22 (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₃	C ₄	C ₆ y C ₇	C ₅ y C ₈	C ₉ y C ₁₀	CH ₃
20	DMSO-d ₆	161,1	126,4	151,0	133,9	126,2	178,3	22,1

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental

TABLA 9. ^{13}C RMN de los compuestos 14 y 20 (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₃	C ₄	C ₆ y C ₇	C ₅ y C ₈	C ₉ y C ₁₀	R
14	DMSO-d ₆	143,8	120,0	171,2	132,9 135,6	125,8 126,4	179,7	163,7(CO) 60,5(CH ₂) 14,1(CH ₃)
20	CDCl ₃	139,9	117,2	169,4	133,3 135,0	126,4 126,7	181,0 185,0	-

Tabla 11. Frecuencias IR (cm^{-1}).

Compuesto	$\nu \text{C}_1=\text{O}$	$\nu \text{C}_8=\text{O}$
1	1620	1690
11	1660	1680
12	1630	1680
14	1630	1670
15	1645	1670
16	1640	1680
17	1640	1680
18	1660	1690
19	1645	1690
20	1650	1690
21	1675	1705
22	1665	1685
24	1630	1680
25	1665	1700
26	1675	1700
27	1665	1700

2. 2. 4. Bibliografía.

- 1 K Kobayashi, H Takeuchi, S Seko, H Suginome, *Helv. Chim. Acta*, 74, 1091, 1991.
- 2 K Kobayashi, A Sasaki, H. Takeuchi, H. Suginome, *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, I*, 115, 1992.
- 3 K. Kobayashi, H. Takeuchi, S. Seko, Y. Kanno, S. Kujime, H. Suginome, *Helv. Chim. Acta*, 76, 2942, 1993.
- 4 A. R. Forrester, A. S. Ingram, I. L. John, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 12, 1115, 1975.
- 5 J H P. Schutte, J. A. K. Pleiss, G. Lachmann, A. M. Viljoen, H. Nelson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 17, 1290, 1989.
- 6 L. Capuano, W. Ebner, *Chem. Ber.*, 103, 3104, 1970.
- 7 A. Heesing, U. Kappler, W. Rauh, *Liebigs Ann. Chem.*, 2222, 1976.
- 8 H Fiesches-Colbrie, H. Aigner, H. Junek, *Monatsh. Chem.*, 106, 743, 1975.
- 9 P. Ollinger, W. Remp, H. Junek, *Monatsh. Chem.*, 105, 346 1974.
- 10 S. Husu, S. Kafka, Z. Kadunc, M. Tisler, *Monatsh. Chem.*, 119, 215, 1988.
- 11 B. Krieg, R. Urban, *Liebigs Ann. Chem.* 8, 799, 1988.
- 12 M. J. Kamlet, *J. Org. Chem.*, 24, 714, 1959.
- 13 O. S. Wolfbeis, *Chem. Ber.* 110, 2480, 1977.
- 14 A. V. Pinto, V. F. Ferreira, M. C. F. R. Pinto, L. V. Mayer, *Synthetic Comm.* 15, 1181, 1985.
- 15 M. G. Voronkov, *Zeitschrift fur Chemie*, 21, 324, 1981.
- 16 E. J. Corey, D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2045, 1980.
- 17 K. H. Dudley, R. L. Mckee, *J. Org. Chem.*, 32, 3210, 1967.
- 18 N. J. Leonard, J. A. Adamcik, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 595, 1959.
- 19 H. Mohrle, G. S. Herbruggen, *Arch. Pharm.*, 324, 165, 1991.
- 20 F. Zymalkowski, H. Rimek, *Arch. Pharm.*, 294, 759, 1961.

21. M. A. T. Sluyter, U. K. Pandit, W. N. Speckamp, H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.*, **1**, 87, 1966.
22. G. R. Pettit, W. C. Fleming, K. D. Paull, *J. Org. Chem.*, **33**, 1089, 1968.
23. M. Fernández, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Heterocycles* **36**, 2615, 1994.
24. T. Moreno, M. Fernández, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Synthesis* (enviado).
25. A. Nohara, T. Ishiguro, K. Ukawa, H. Sugihara, Y. Maki, Y. Sanno, *J. Med. Chem.*, **28**, 559, 1985.
26. T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, *J. Org. Chem.*, **46**, 3719, 1981.
27. H. J. Roth, H. E. Hagen, *Arch. Pharm.*, **304**, 73, 1971.
28. H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1888, 1977.
29. A. D. Broom, J. L. Shim, G. L. Anderson, *J. Org. Chem.*, **41**, 1095, 1976.
30. G. L. Anderson, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 1469, 1985.
31. J. A. Garcia, A. M. Sánchez, M. Nogueras, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1089, 1989.
32. Bayer AG (Meyer, H.; Bossert, F.; Stoepel, K.; Vater, W.) D. O. S. 2117571 (Oct. 1972). *Chem. Abstr.*, **78**, 16038q, 1973.
33. P. J. Wepplo, American Cyanamid Co. US. 4,460,776, Jul-17, 1984.
34. C. Nenitzescu *Bull. Soc. Chim. Rom.*, **11**, 37, 1929. *Chem. Abstr.*, **24**, 110, 1930.
35. R. Beer, K. Clarke, H. F. Davenport, A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 2029, 1951.
36. R. Beer, H. F. Davenport, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* 1262, 1953.
37. U. Kuckländer, *Tetrahedron Lett.*, 157, 1971.
38. U. Kuckländer, *Tetrahedron Lett.* 2093, 1971.
39. G. R. Allen, M. Weiss, *Chem. Ind. (London)*, 117, 1966.
40. A. N. Grinev, V. L. Florent'ev, V. I. Shvedov, A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim. (Eng. Transl.)*, **30**, 2291, 1960.
41. G. Domscheke, *Chem. Ber.*, **98**, 2920, 1960.
42. V. L. Florent'ev, *Zh. Obshch. Khim. (Eng. Transl.)*, **34**, 3484, 1964.
43. a) P. Nebois, H. Fillion, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1307, 1991.
b) P. Nebois, H. Fillion, L. Benameuri, *Tetrahedron*, **49**, 9767, 1995.
44. J. A. Valderrama, M. F. González, *Heterocycles*, **36**, 1553, 1993.

45. A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.*, **55**, 4255, 1990.
46. J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **51**, 6573, 1995.
47. J. Klosa, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.*, **285**, 453, 1952.
48. K. Schreiber, G. Adam, *Chem. Ber.*, **93**, 1848, 1960.
49. A. Dornow, H. V. Plessen, *Chem. Ber.*, **99**, 244, 1966.
50. I. Quijano, M. Nogueras, M. Melgarejo, A. Sánchez, *Monatsh. Chem.*, **122**, 255, 1991.
51. Th. Kappe, M. A. Chirazi, H. P. Stelzel, E. Ziegler, *Monatsh. Chem.*, **103**, 586, 1972.
52. R. J. Clemens, *Chem. Reviews*, **86**, 241, 1986.
53. B. B. Millward, *J. Chem. Soc.*, **26**, 1960.
54. M. Lounasmaa, T. Langenskiöld, C. Holmberg, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5179, 1981.
55. W. K. Franke, J. Kuether, *Fette, Seifen, Anstrichem.*, **82**, 82, 1980. *Chem. Abstr.*, **93**, 95102, 1980.
56. T. Kato, H. Yamanaka, T. Hozumi, *Yakugaku Zasshi*, **91**, 740, 772, 1971. *Chem. Abstr.*, **75**, 129619, 1971.
57. G. Hörlein, B. Kübel, A. Studeneer, G. Salbeck, *Ann. Chem.*, **371**, 1979.
58. E. Ziegler, I. Herbst, T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **100**, 132, 1969.
59. T. Kato, T. Hozumi, *Yakugaku Zasshi*, **93**, 1084, 1973. *Chem. Abstr.*, **79**, 105033, 1973.
60. C. E. Kaslow, N. B. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 644, 1946.
61. M. F. Carrol, A. R. Bader, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 6306, 1952.
62. R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.*, **50**, 2431, 1985.
63. R. J. Clemens, J. S. Witzemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2186, 1989.
64. M. Sato, N. Yoneda, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4577, 1986.
65. M. Sato, K. Sekiguchi, H. Ogasawara, C. Kaneko, *Synthesis*, **224**, 1985.
66. M. Sato, N. Yoneda, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 621, 1986.
67. A. N. Meldrum, *J. Chem. Soc.*, **93**, 598, 1908.

- 68 H Mc Nab, *Chem. Soc. Rev.*, 7, 345, 1978.
- 69 G A Bihlmayer, G Derflinger, J Derkosch, O. E. Polansky, *Monatsch. Chem.*, 98, 56-1, 1967
- 70 R G Adrew, R A Raphael, *Tetrahedron*, 43, 4803, 1987.
- 71 R M Forbis, K I. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5003, 1973.
- 72 C R Hauser, G A Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2402, 1948
- 73 W-B Wang, F J Roskamp, *J. Org. Chem.*, 57, 6101, 1992
- 74 L Knorr, *Ann.*, 236, 83, 1886.
- 75 R C Elderfield, "Heterocyclic Compounds". Vol. 4 John Wiley. Inc, New York, pag 32, 1952
- 76 C F Koelsch, J Britain, *J. Org. Chem.* 24, 1551, 1959.
- 77 B Staskum, *J. Org. Chem.*, 29, 1153, 1964.
- 78 J A. Duffy, J. A. Leisten, *Nature*, 178, 1242, 1956.
- 79 J L C Marais, O. G. J. Backeberg, *Chem., Soc.*, 2207, 1950.
- 80 L. Knorr, *Ann.*, 245, 372, 1888.
- 81 R J. Gillespie, J.A Laisten, *Quart. Rev.*, 40, 1954
- 82 A L Searles, R. J. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6075, 1955.
- 83 B. Staskum, S. S. Iraelstam, *J. Org. Chem.*, 26, 3191, 1961.
- 84 G Jones, A. J Boulton, A. McKillop, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol.2, pp. 425 (Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; general editors) Pergamon Press, 1984.
- 85 J M. Pérez, L. Vidal, M.T. Grande, C. Avendaño, *Tetrahedron*, 50, 7923, 1994.
- 86 P López-Alvarado, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Noviembre 1995
- 87 Kehrman, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1888, 21, 3315.
- 88 Kehrman, F.; Messinger, *J. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, 23, 3557.
- 89 Aristoff, J *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6234.
- 90 A. Cruz, J. Elguero, P. Goya, A. Martinez, *Tetrahedron*, 48, 6135, 1992.
- 91 a) G. Tucker, J. Logan, *J. Chem. Soc.* 1923, 1951.

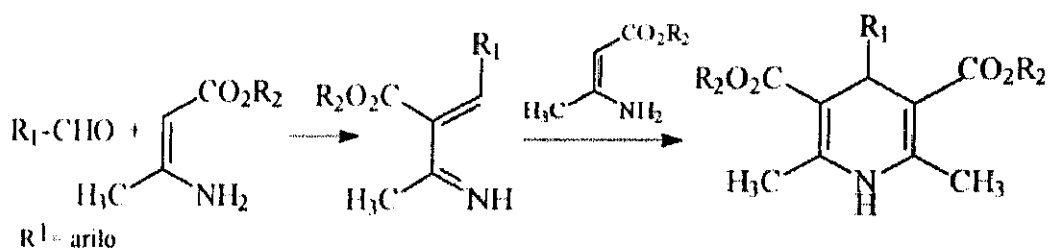
- b) J. Frank, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1428, 1976.
- 92 a) A. R. Katritzky, J. Ellison, J. Frank, Z. Meszaros, *J. Royal Nether. Chem. Soc.* 100, 30, 1981.
- b) I. T. Kay, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. (C)*, 2656, 1968.
- c) J. M. Hearn, R. A. Marton, J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 3318, 1951.
- 93 M. J. S. Dewar, E. G. Zoebish, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3902, 1985.
- 94 J. J. P. Stewart, *QCTE*, 7, 455, 1987.

2.3. Reactividad de 2-amino-1,4-naftoquinona frente a aldehídos y acetales.

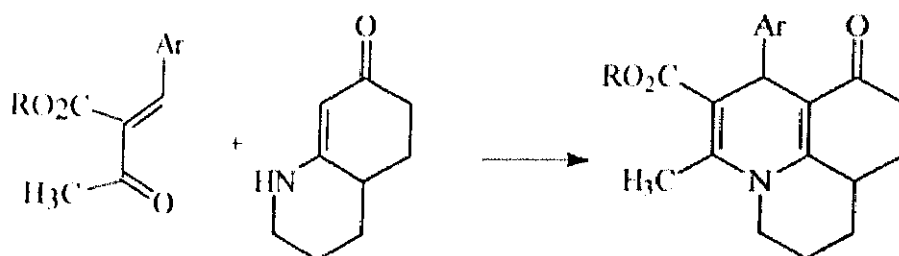
2.3.1. Antecedentes acerca de la reactividad de compuestos β -aminocarbonílicos α,β -insaturados con estos reactivos.

La síntesis de derivados con estructura de 1,4-dihidropiridina cobró un relevante interés a raíz del descubrimiento de que estos compuestos poseían propiedades vasodilatadoras. Aunque con anterioridad se conocía que las 1,4-dihidropiridinas actuaban como coenzimas de numerosas deshidrogenasas, no fue hasta mediados de los años 60 cuando se incrementó su interés con la síntesis de la nifedipina,¹ un importante bloqueante de los canales de calcio. Fue así, como la clásica síntesis de 1,4-dihidropiridinas, por condensación con amoníaco de un aldehído y un β -cetoéster (acetoacetato) en proporciones 1:2 desarrollada por Hantzsch en 1882,² empezó a ser objeto de múltiples modificaciones³ para la obtención de nuevos análogos con mejores propiedades farmacológicas.

Una de estas variantes supone el empleo de aminocrotonatos en los que la molécula de amoníaco forma parte del β -oxoéster. El sistema enamínico presente en estos compuestos β -aminocarbonílicos α,β -insaturados reacciona con aldehídos (reflujo de varias horas), siendo el paso crucial del proceso la ciclación, que implica la adición conjugada del aminocrotonato, como C^{\ominus} -nucleófilo, al producto de la condensación de Knoevenagel seguida de pérdida de amoníaco³ (esquema 107).

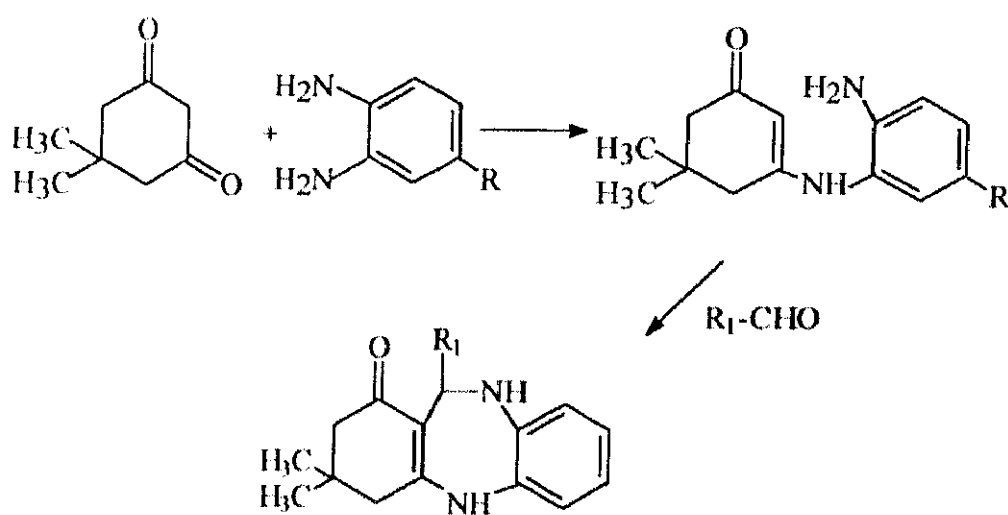


A veces, el sistema enamínico forma parte de una cetona bicíclica como en el caso ya mencionado anteriormente de la 2,3,4,4a,5,6(1*H*)-hexahidroquinolin-7-ona, que reacciona con β -oxoésteres para dar dihidropiridinas tricíclicas como las reflejadas en el esquema 108.⁴



Esquema 108

Las reacciones de enaminas con aldehidos se han empleado para otros propósitos, como en la síntesis de 2,3,4,5,10,11-hexahidro-3,3-dimetil-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-1-onas.⁵ Aquí, la enamina formada por reacción de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona con *o*-fenilendiaminas, se condensa con distintos aldehidos para dar el sistema tricíclico diazepínico (esquema 109).



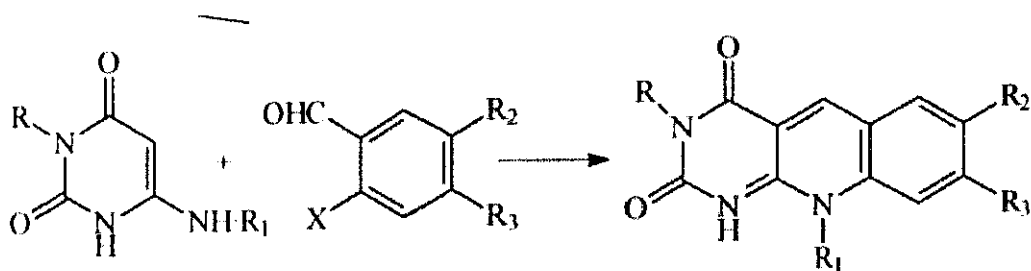
Esquema 109

También se han investigado las reacciones entre enaminas derivadas de β -oxoésteres ó β -oxonitrilos con α -cetoaldehdos para la síntesis de pirroles⁶ (esquema 110)



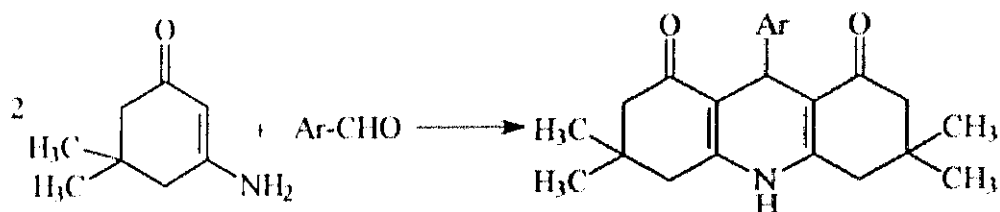
Esquema 110

Otro ejemplo es la síntesis de derivados de 5-deazaflavina, llevada a cabo por condensación de 6-aminouracilos sustituidos, con benzaldehdos que llevan halógenos en posición *orto*⁷ (esquema 111).



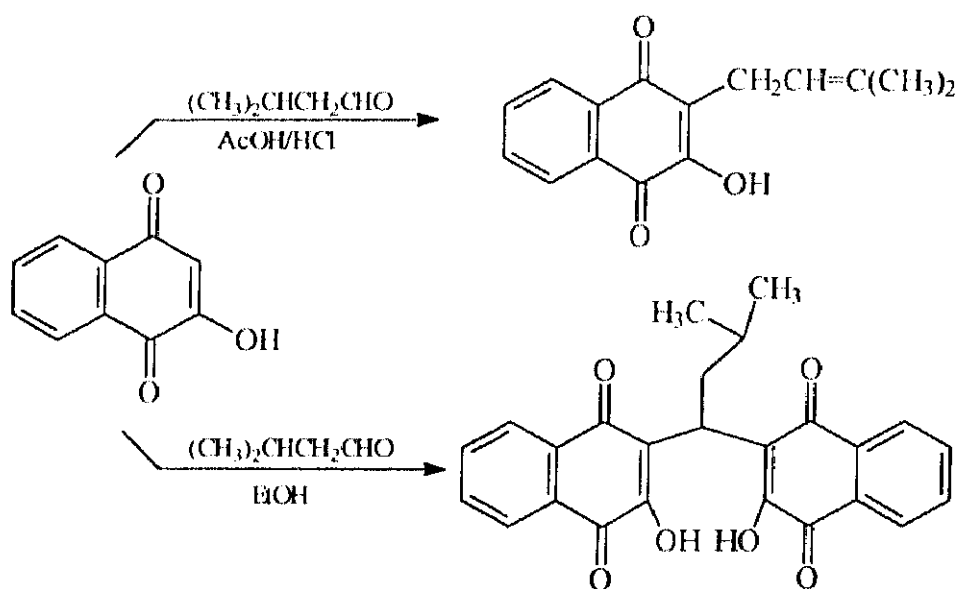
Esquema 111

Cabe destacar la síntesis de 9-aryl-3,3,6,6-tetrametil-2,3,4,5,6,7,9,10-octahidroacridina-1,8-dionas, en la que una molécula de aldehído aromático se condensa con dos de 3-amino-5,5-dimetilciclohexen-2-ona para dar el sistema tricíclico de acridina tras la pérdida de amoníaco⁸ (esquema 112).



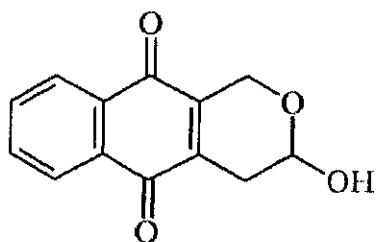
Esquema 112

Una vez más, aunque podamos considerar en teoría a la 2-amino-1,4-naftoquinona (1) un sistema enamínico, los antecedentes bibliográficos en los que 1 reaccione de forma análoga a los ejemplos anteriores, son prácticamente nulos. Por el contrario, si se conocen desde finales del siglo pasado, las reacciones de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con aldehídos.⁹ Este es el caso de la síntesis de Lapachol, un pigmento amarillo con actividad antimalárica que se obtiene en la reacción de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con aldehído isovalérico en medio de ácido acético y ácido clorhídrico. Un resultado completamente diferente tiene lugar cuando los reactivos se calientan en una solución alcohólica en ausencia de medio ácido. Se produce entonces la condensación entre dos moléculas de hidroxiquinona y una de aldehído para dar el isopentilidenderivado que se representa en el esquema 113.



Esquema 113

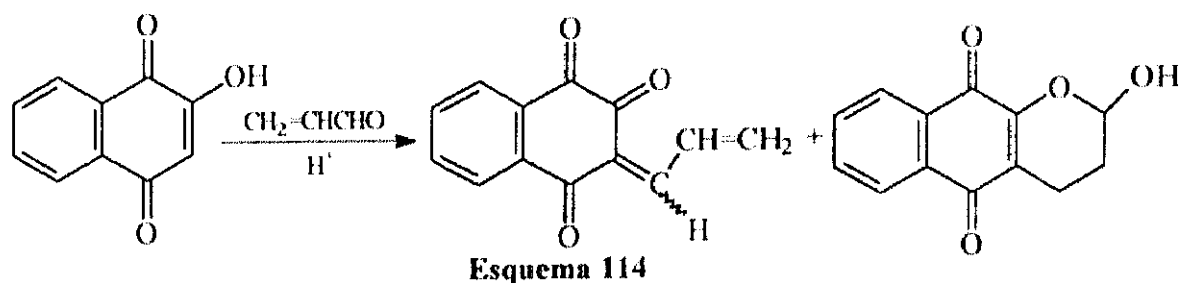
Otros ejemplos de reacciones de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona y aldehidos, han conducido a la síntesis de análogos de Psicorrubrina¹⁰ (figura 22), un derivado de naftoquinona aislado del extracto alcohólico de *Psychotria rubra*, con actividad citotóxica, conocido en la medicina popular china como "*Chiu Chieh Mu*".



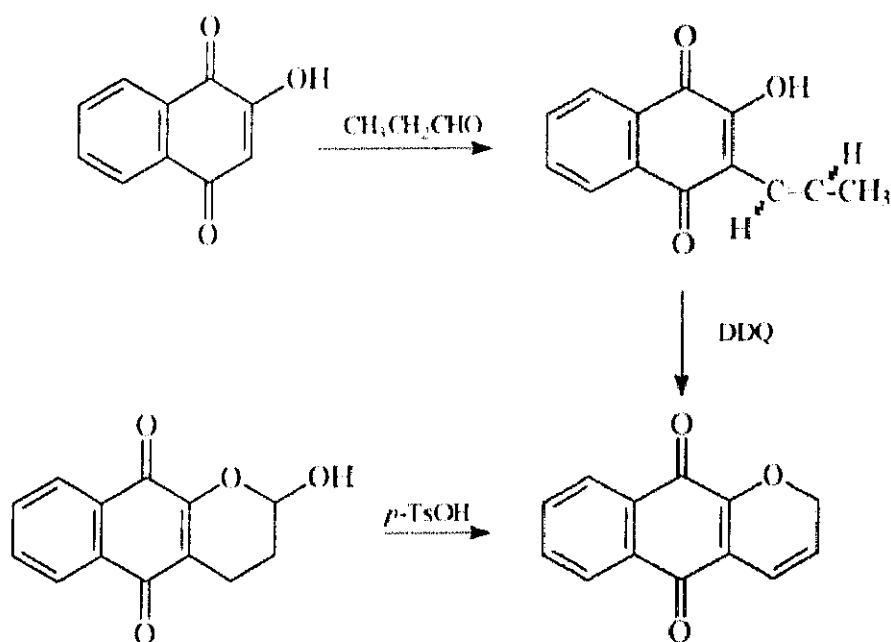
Psicorrubrina

Figura 22

Los análogos sintetizados, que poseen el átomo de oxígeno en posición 1 en vez de en 2, se obtuvieron por condensación de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con acroleína bajo condiciones ácidas. Así se originó predominantemente el producto deshidratado (20%) como una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*, y una pequeña cantidad del producto hemiacetalico (7%), producido a partir del intermedio de adición conjugada en el que la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona funciona como C⁻nucleófilo. (esquema 114).



Cuando se emplea como electrófilo el propanal, se obtiene el producto de condensación (2-hidroxi-3-(1-propenil)-1,4-naftoquinona como mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Este compuesto se cicló con DDQ para dar (2*H*)-1-oxaantraceno-9,10-diona, que también se puede obtener a partir de 3,4-dihidro-2*H*-1-oxaantraceno-9,10-diona por deshidratación con ácido *p*-tolueno sulfónico (esquema 115).



Esquema 115

Estructuras análogas a la de la Psicorrubrina (figura 22), están presentes en otros productos naturales como (+)-Eleuterina y (-)-Isoeleuterina (figura 23), aisladas de la *Eleuterina bulbosa*.¹¹

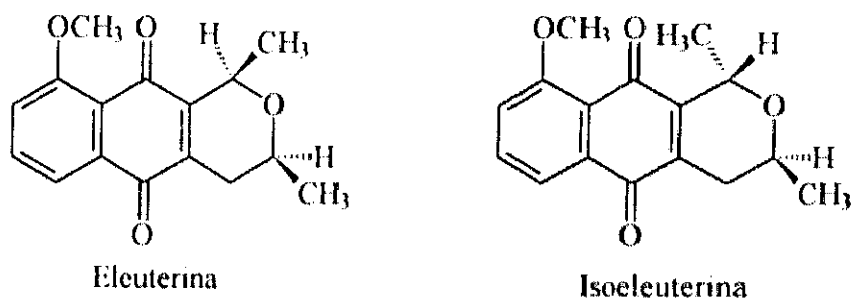
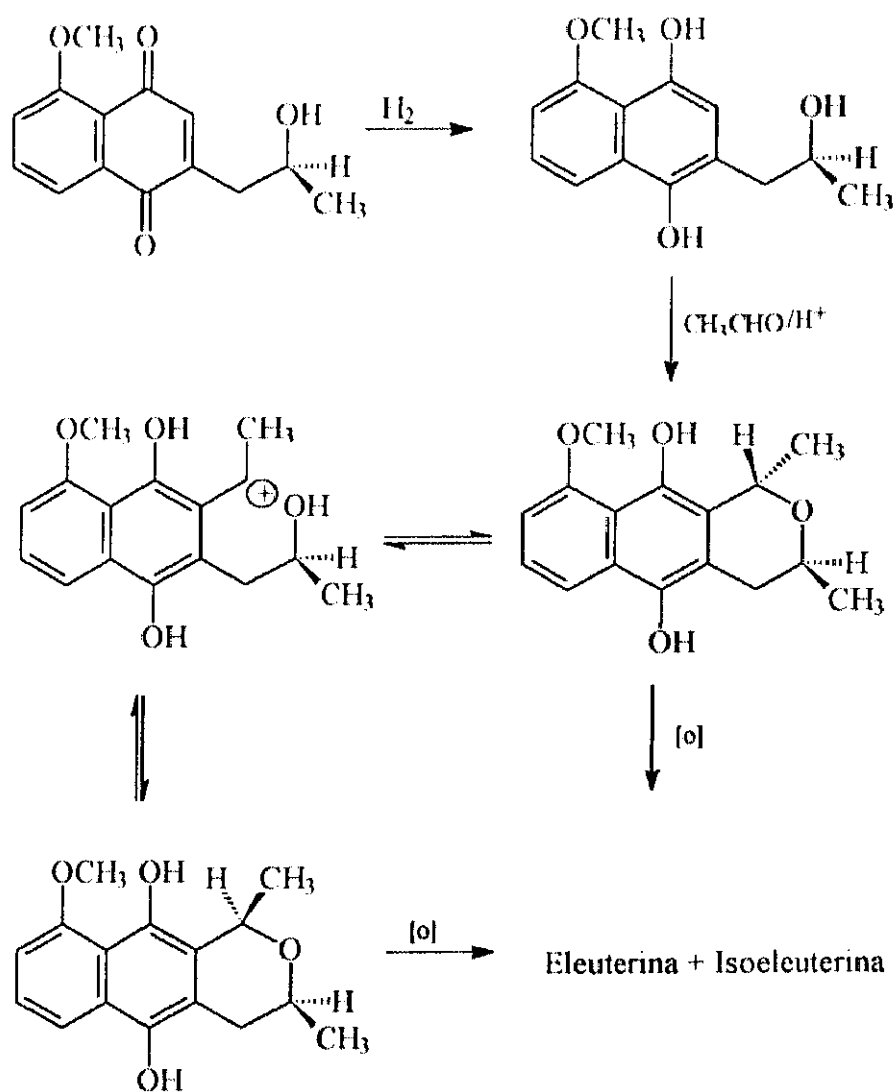


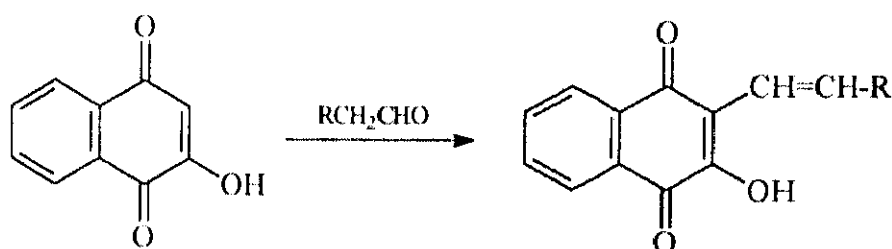
Figura 23

Su síntesis se realizó a partir de 2-(2-hidroxipropil)-5-metoxi-1,4-naftoquinona, que tras ser reducida a hidroquinona se condensó con acetaldehído en medio ácido para dar un sistema tricíclico que por oxidación origina las estructuras deseadas (esquema 116)



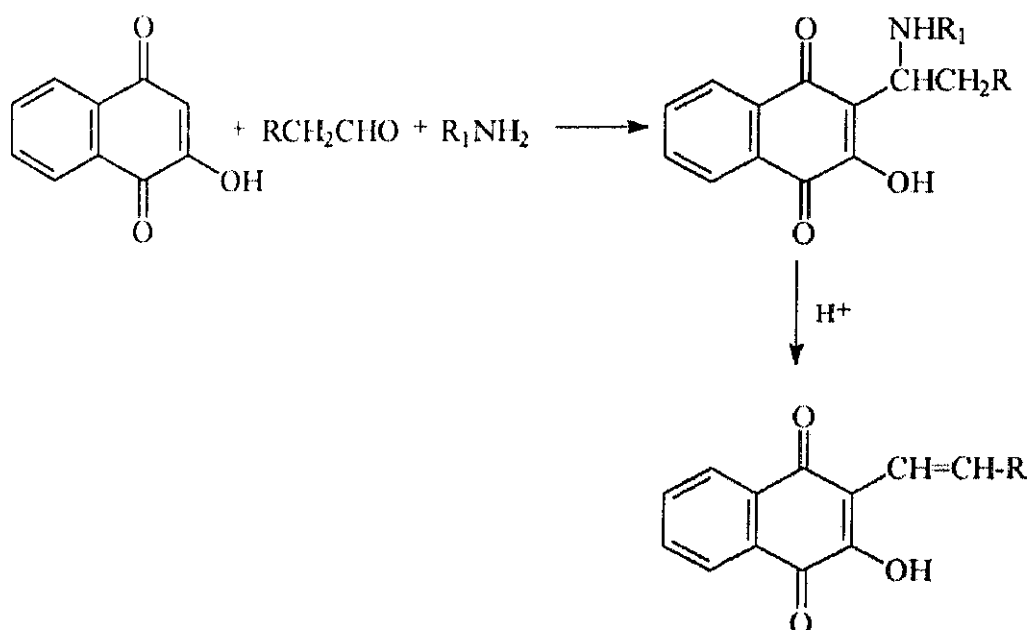
Esquema 116

La reacción entre 2-hidroxi-1,4-naftoquinona y aldehidos de dos ó más carbonos, con átomos de hidrógeno en la posición α , se ha utilizado también en la preparación de compuestos con actividad insecticida y fungicida con estructura de 2-(1-alqueni)-3-hidroxi-1,4-naftoquinona¹² (esquema 117).



Esquema 117

Estos derivados se han preparado posteriormente por reacción de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con un aldehído y una amina primaria, seguida de desaminación catalizada por ácidos del producto así formado¹³ (esquema 118).



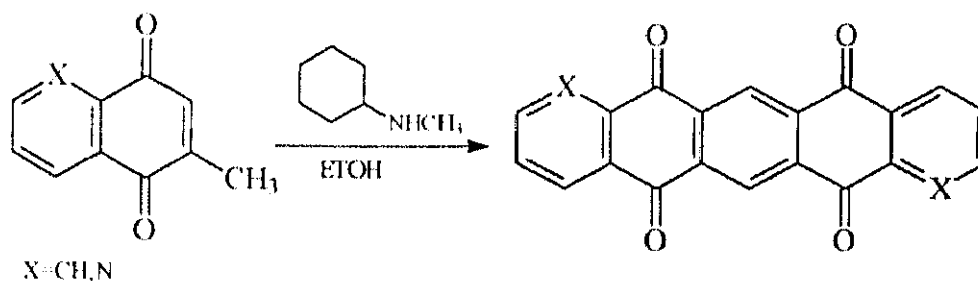
Esquema 118

Como vemos, las reacciones entre 2-hidroxi-1,4-naftoquinona y aldehidos, siguen en su mayoría el patrón general que conduce a la alquilación en la posición 3, siendo un caso particular la condensación con dos moléculas de quinona (ver esquema 113).

Con estos antecedentes pensamos en la reacción de 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) con aldehidos para la obtención de compuestos alquilados en posición 3, ó para la obtención de estructuras pentacénicas tras la pérdida de amoniaco del intermedio, cuando las condiciones de reacción fueran similares a las de la condensación de dos moléculas de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con aldehido isovalérico como en el esquema 113, ó a las de la síntesis de acridinadionas como en el esquema 112.

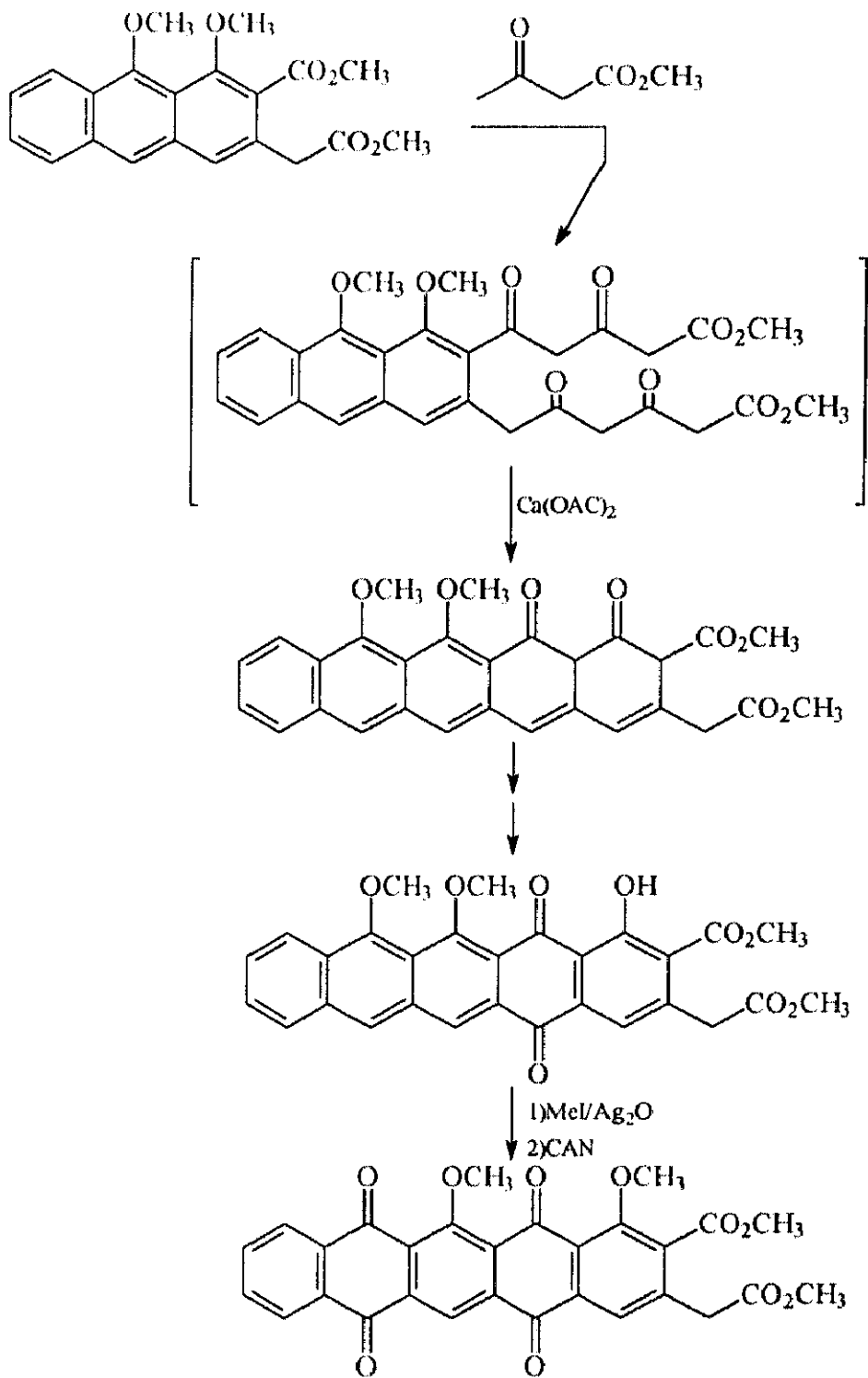
Ambos casos implicarían que la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**), puede actuar como nucleófilo ambidentado

Sistemas pentacénicos con estructura de diquinona se encuentran descritos en la bibliografía,^{14,15} como productos de dimerización de 2-metil-1,4-naftoquinona en presencia de una solución etanólica de *N*-metilciclohexilamina para originar el derivado pentacénico con un 15% de rendimiento (esquema 119). Dicha dimerización supone dos reacciones de adición catalizadas por base, y tres procesos de oxidación para la formación de la diquinona y la aromatización del sistema. La base empleada es de gran importancia a la hora de obtener un producto puro y en buen rendimiento; ambos se han conseguido sólo en el caso de usar *N*-metilciclohexilamina y dietilamina en solución etanólica. Si la *N*-metilciclohexilamina se utiliza en ausencia de disolvente resulta la formación de 2-(*N*-metil,ciclohexilamino)-3-(*N*-metilciclohexilaminometil)-1,4-naftohidroquinona como producto mayoritario, y sólo se obtiene en un 5% la pentaceno-5,7,12,14-diquinona. Esta reacción se ha extendido a otros sistemas quinónicos como la 6-metilquinolina-5,8-diona, que tratada en las mismas condiciones se dimeriza para formar el diazapentaceno (X=N) en muy bajo rendimiento¹⁵ (esquema 119).



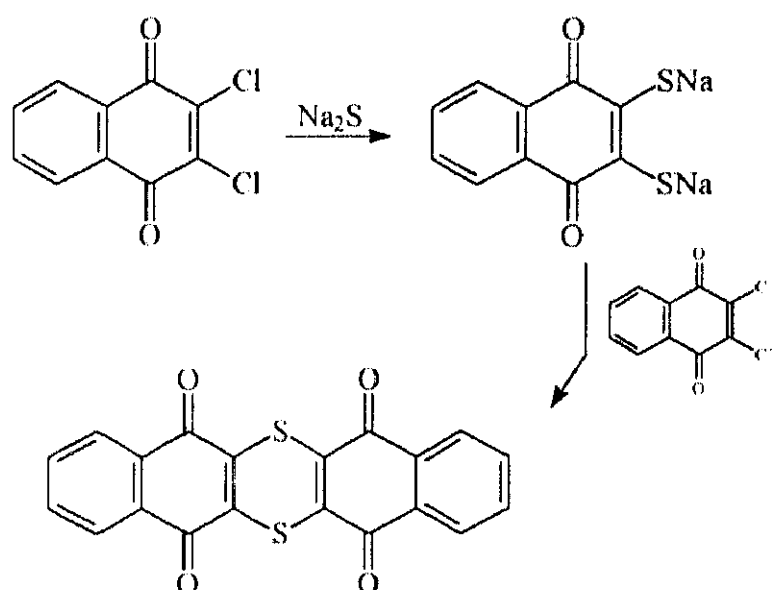
Esquema 119

Otro método descrito en la bibliografía para la síntesis de estructuras pentacénicas análogas, consiste en la condensación de Claisen entre derivados antracénicos portadores de funciones tipo éster y el dianión del acetilacetato de etilo¹⁶ (esquema 120). La condensación intramolecular del intermedio formado en el primer paso en presencia de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ que actúa como catalizador, seguida de la aromatización y oxidación del sistema, conduce a una estructura pentacénica que tras la *O*-metilación del hidroxilo en posición 1, se oxida con nitrato cérico amónico (CAN), rindiendo la pentacenodiquinona que se representa en el esquema 120.



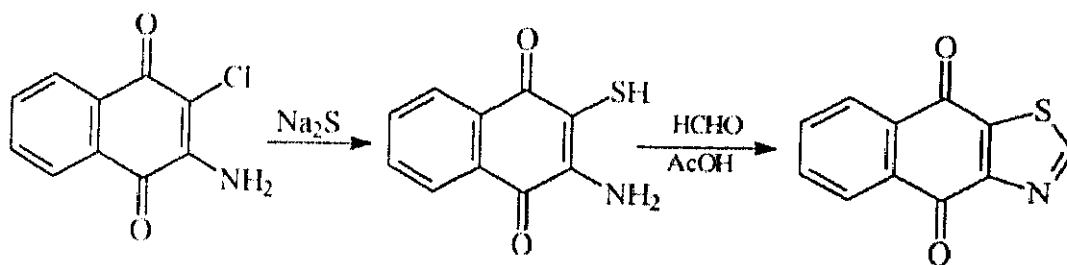
Esquema 120

Otros derivados pentacénicos relacionados, que poseen en su estructura un anillo central heterocíclico, son los obtenidos a partir de 2,3-dicloronaftoquinona.¹⁷ Cuando ésta se trata con exceso de sulfuro sódico en solución acuosa, se obtiene la sal sódica de 2,3-dimercapto-1,4-naftoquinona, que tras reaccionar con el producto de partida origina la estructura pentacenodiquinónica (esquema 121).



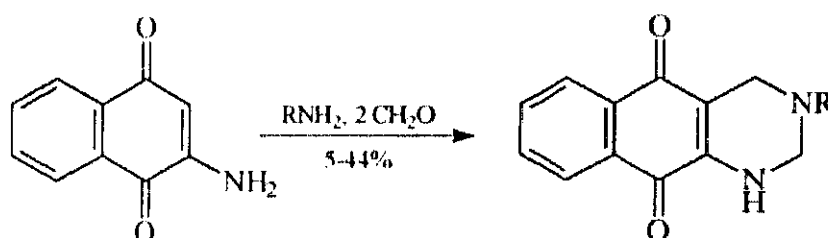
Esquema 121

Otros derivados de halonaftoquinonas, como 2-amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, se han utilizado en reacciones con aldehidos, catalizadas por ácidos para la síntesis de nafto[2,3-d]tiazol-4,9-dionas, empleadas como bactericidas y preservadores de la madera¹⁸ (esquema 122)



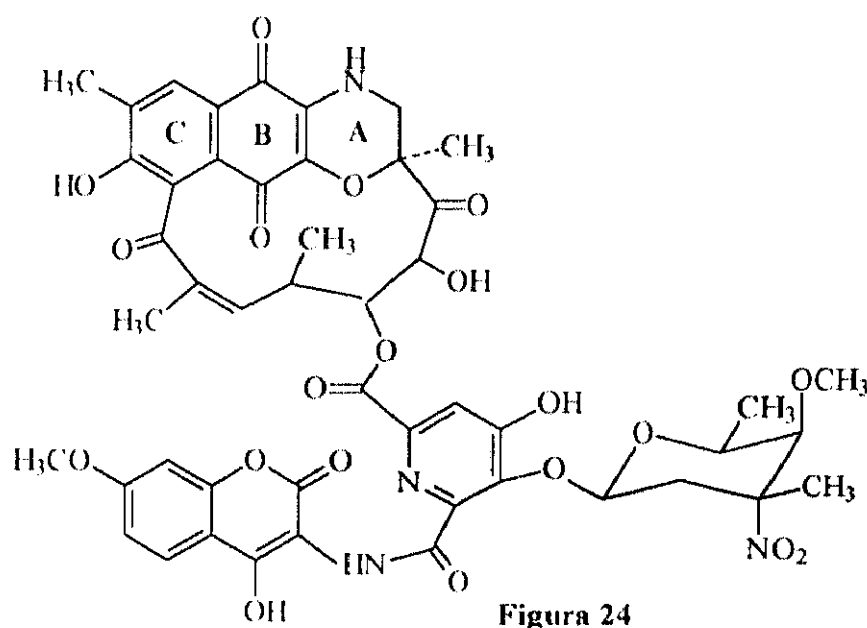
Esquema 122

Otro ejemplo de condensación de derivados de naftoquinona para originar un heterociclo de 6 miembros se recoge en el esquema 122. La 2-amino-1,4-naftoquinona (1) se comporta aquí como un nucleófilo bidentado, condensándose con dos equivalentes de formaldehído y un equivalente de amina primaria para dar 1,2,3,4-tetrahidrobenzo[g]quinazolina-5,10-dionas sustituidas en 3, si bien los rendimientos son bajos ó moderados¹⁹ (esquema 123).

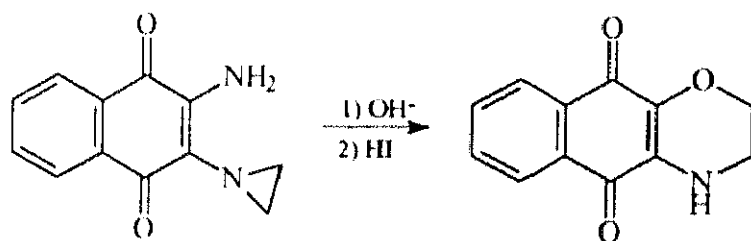


Esquema 123

Aunque el sistema de oxazina condensado a anillos aromáticos como el naftaleno esta presente en un gran número de compuestos,²⁰⁻²⁵ existen muy pocos con dicho sistema condensado con naftoquinona. Un ejemplo de este tipo recogido en la bibliografía es el de la rubradirina (figura 24),²⁶ un antibiótico capaz de interferir en las funciones de los ribosomas relacionadas con la iniciación enzimática de la cadena peptídica.

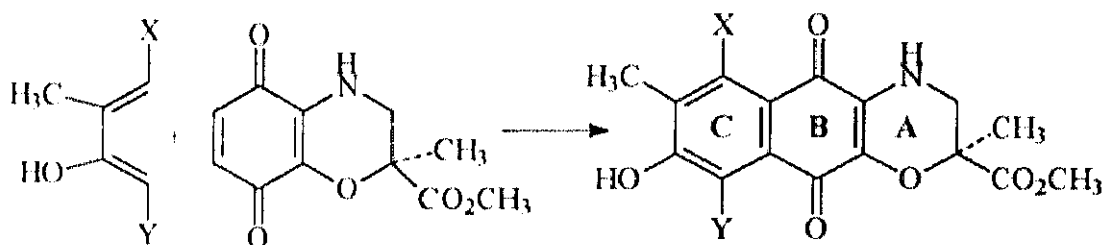


La prometedora actividad biológica de este producto llevó a Kozikowski y colaboradores²⁶ a plantear su síntesis total comenzando por la síntesis del cromóforo de morfolina. Con anterioridad a ellos, el único compuesto sintetizado con una estructura análoga era la 2,3-dihidro(4*H*)-nafto[2,3-*b*]-1,4-oxazina-5,10-diona, obtenida por tratamiento de 2-amino-3-aziridino-1,4-naftoquinona con hidróxido seguido de ácido yodhídrico²⁷ (esquema 124)



Esquema 124

Tras una serie de estudios preliminares,²⁸ decidieron abordar la síntesis de los anillos ABC del antibiótico rubradirina a través de la reacción Diels-Alder entre el dieno adecuado y morfolinobenzoquinona disustituída en posición 2, como se refleja en el esquema 125

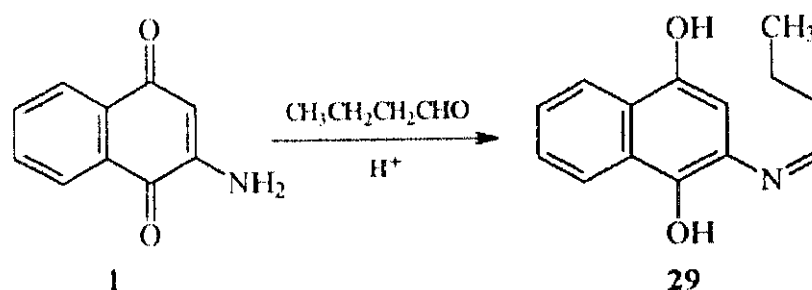


Esquema 125

Como vemos, los métodos de síntesis de oxazinas condensadas con quinonas son muy escasos, no existiendo ningún caso en el que la reacción de (1) con aldehidos conduzca a este tipo de sistemas

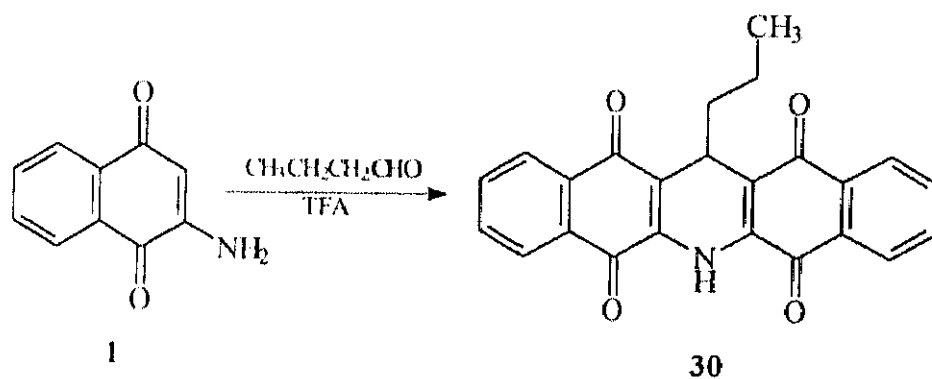
2.3.2. Métodos y resultados.

Ya que como hemos visto para el caso del Lapachol⁹ ó de la Psicorrubrina,¹⁰ la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona se comporta principalmente como un C⁻nucleófilo en sus reacciones con aldehidos, decidimos practicar este tipo de reacciones con (1) utilizando tanto aldehidos como acetales. Cuando 1 se hizo reaccionar con butiraldehído en ácido acético y clorhídrico se obtuvo en lugar del producto de condensación en C-3 la imina 29, fruto de la N-condensación y posterior reducción del anillo quinónico a hidroquinona posiblemente con oxidación acoplada del aldehido (esquema 126).



Esquema 126

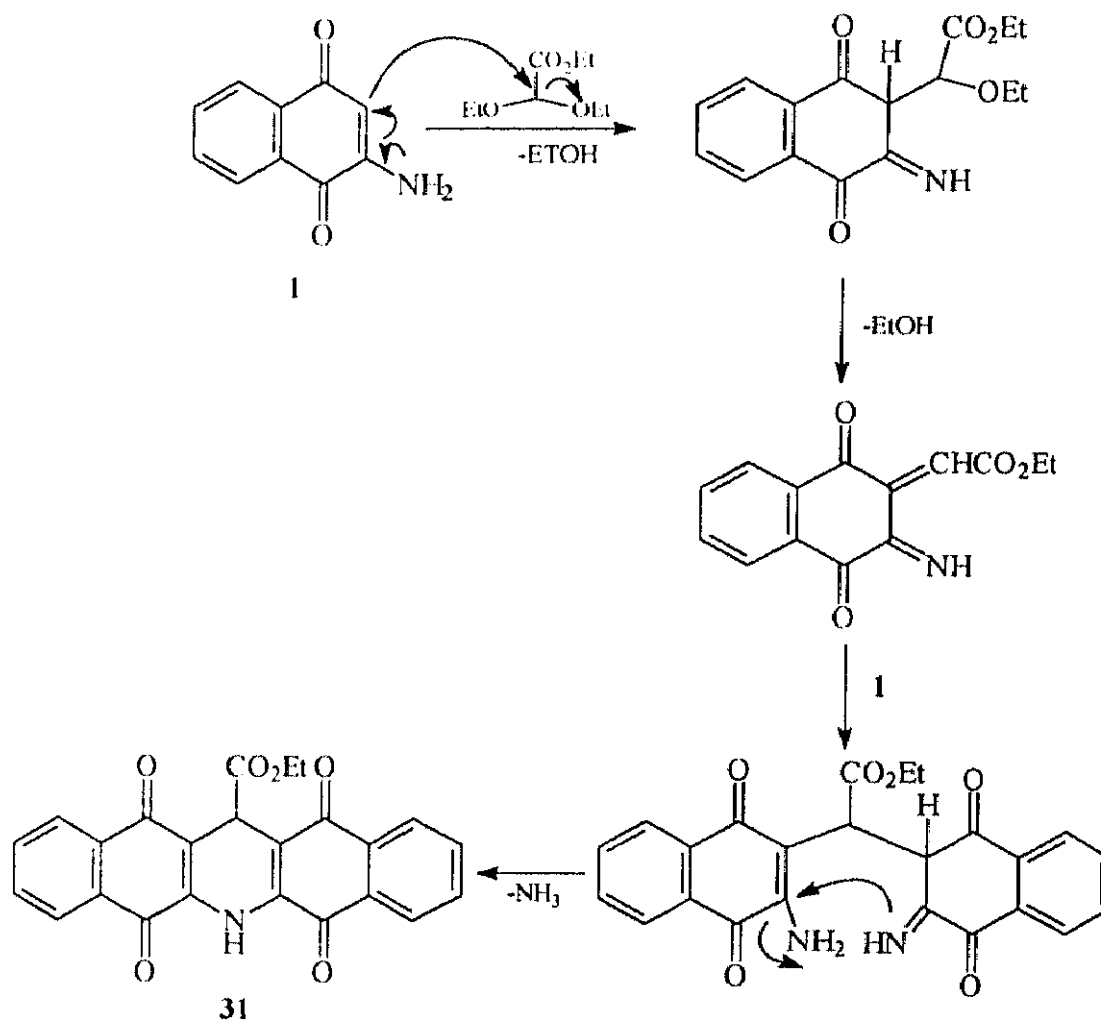
Posteriormente se practicó la condensación, utilizando el mismo aldehido, en ausencia de ácido. En estas condiciones el resultado fue la dimerización con pérdida de amoníaco, recogándose la estructura azapentacénica 13-propil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7-12,14-tetraona (30) (esquema 127), aunque con un rendimiento muy pobre (trazas). Sin embargo, cuando la misma reacción se practicó en presencia de ácido trifluoroacético, el rendimiento, aunque bajo, aumentó considerablemente a un 15%.



Esquema 127

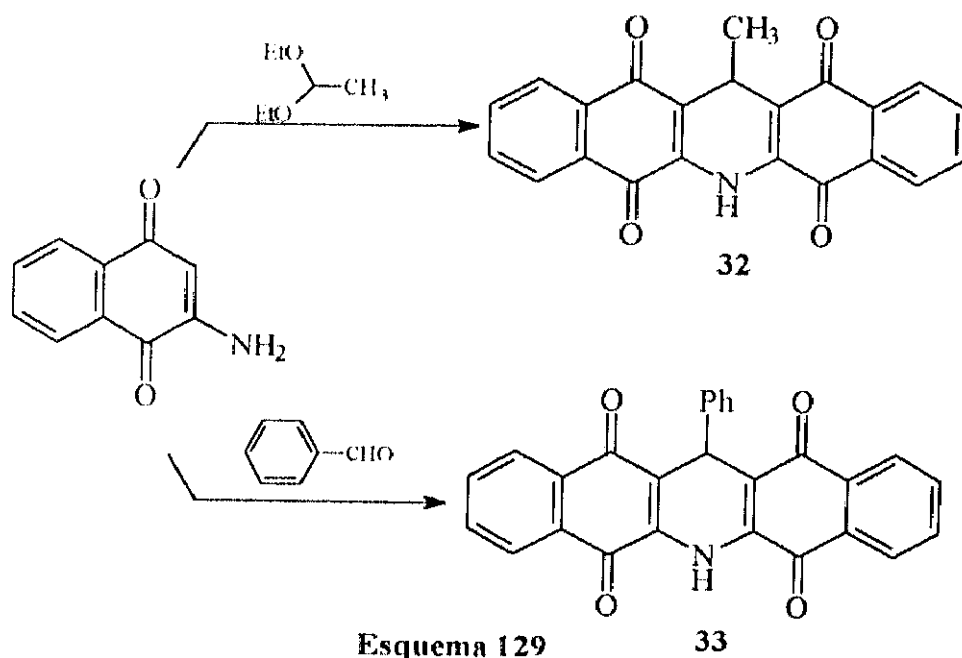
Este resultado constituye una nueva variante de la síntesis de Hantzsch para las 1,4-dihidropiridinas, y supone la sustitución electrofílica de 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) en C-3. Es decir, **1** actúa aquí como una enamina típica.

La reacción se ensayó con otros aldehídos ó acetales como electrófilos. Así, se practicó la reacción de (**1**) con 2,2-dietoxiacetato de etilo en distintas condiciones de reacción. Cuando se llevó a cabo en ausencia de catálisis, utilizando cantidades casi equimoleculares (1:1,1) de aminoquinona y acetal con calentamiento a reflujo en xileno durante 5 horas, los rendimientos fueron bastante inferiores a cuando se realizó en ácido trifluoroacético, con las mismas proporciones de reactivos y en tan solo 20 minutos. En este caso, el azapentaceno 5,7,12,14-tetraoxo-6,13-dihidro-6-azapentaceno-13-carboxilato de etilo (**31**), se obtuvo en un 20% de rendimiento. El mecanismo para estas reacciones se puede explicar a partir de un primer ataque como C'-nucleófilo del carbono C-3 al carbonilo acetálico con eliminación de etanol, seguida de la adición conjugada de una segunda molécula de aminoquinona (como C'-nucleófilo), y ciclación final con pérdida de amoníaco según se detalla en el esquema 128.



Esquema 128

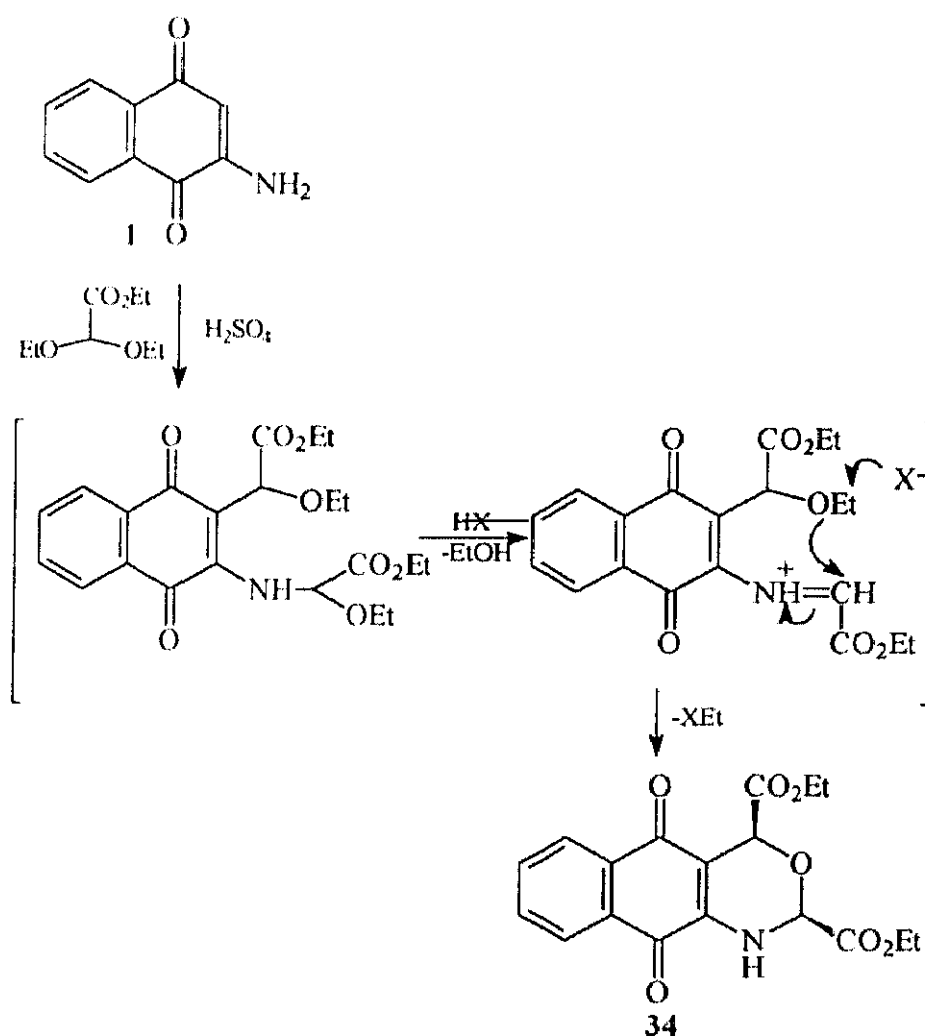
Cuando se utilizó como electrófilo 1,1-dietoxietano ó benzaldehído, se obtuvieron los análogos 32 y 33 con un rendimiento de 18% y 17% respectivamente (esquema 129). En todos ellos, el anillo central de dihidropiridina debe adoptar una conformación de bote



Cuando las reacciones se practicaron empleando exceso de aminoquinona (como en la síntesis de Hantzsch), se formó una mezcla intratable de productos, probablemente por autocondensación de la 2-amino-1,4-naftoquinona (1). Por otra parte la reacción con ortoformiato de trimetilo en anhídrido acético,²⁹ no dió resultado, posiblemente a causa de la baja reactividad del 4-etoxi-1-azadieno intermedio como sustrato para la adición conjugada de 1 como C⁻nucleófilo.

Todas las 1,4-dihidropiridinas pentacénicas se intentaron oxidar en las mismas condiciones que para otros sistemas análogos (reflujo en decalina en presencia de Pd/C; agitación a temperatura ambiente en piridina; reflujo en corriente de aire en xileno, etc.), pero en ningún caso se consiguió la aromatización del sistema, debidoposiblemente a que la interacción del sustituyente en posición 13 con los grupos carbonílicos en las posiciones 12 y 14 impide la estructura aromática. Este resultado contrasta con los obtenidos en otros compuestos, como el 5,12-dihidro-5,12-diazanaftaceno-6,11-dionas³⁰ ó 2,3,4,5,6,7,9,10-octahidroacridina-1,8-dionas,³¹ que son modelos de NADH, y se oxidan muy fácilmente.

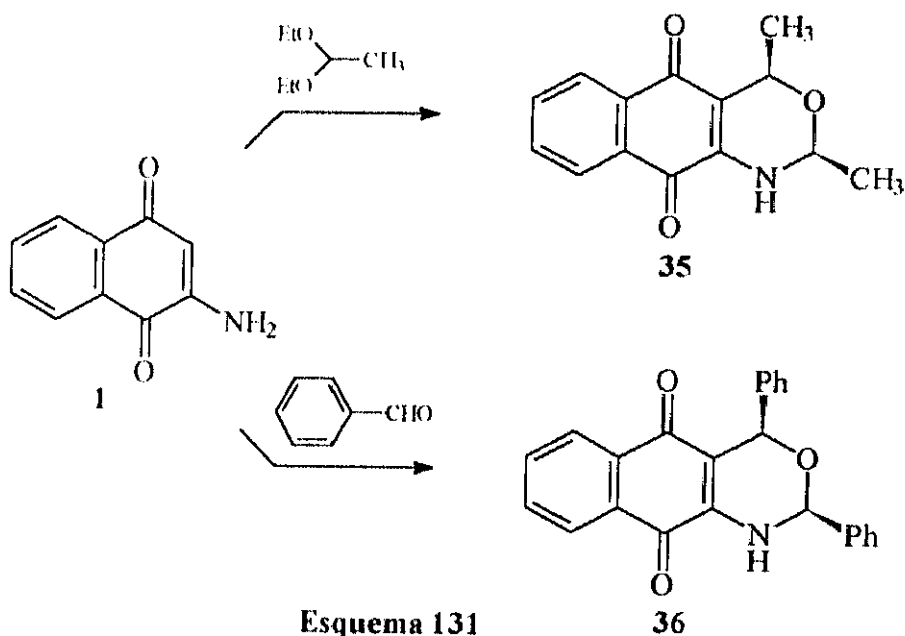
Resultados completamente diferentes se obtuvieron cuando las reacciones se llevaron a cabo a pH más bajos (H_2SO_4), ya que se llegó a un nuevo método de síntesis de oxazinas condensadas a quinonas. Así, en la reacción de **(1)**, con 2,2-dietoxiacetato de etilo, utilizando ácido sulfúrico como catalizador, se obtuvo *cis*-5,10-dioxo-(1*H*)-2,4-dihidronafto[2,3-*d*]-1,3-oxazina-2,4-dicarboxilato de etilo **(34)**, tras agitación a temperatura ambiente durante 6 días. El proceso puede explicarse aquí a través de la participación de un derivado intermedio *N,C*-dialquilado seguido de una ciclación "6-endo trig", como se detalla en el esquema 130.



Esquema 130

La estereoquímica de **34** se confirmó mediante experimentos NOE (apartado 2.3.3)

El empleo de 1,1,-dietoxietano y benzaldehído en estas condiciones proporcionó también las oxazinas análogas **35** y **36** en un 36% y 16%, respectivamente, siendo éstos algunos de los pocos ejemplos en los que un sistema de oxazina aparece condensado a una quinona (esquema 131)



2.3.3. Estudio estructural.

La caracterización de todos los compuestos obtenidos se realizó en base a sus datos espectroscópicos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, y de absorción en el IR.

Los compuestos pentacénicos **30-33**, registran espectros sencillos de ^1H RMN en los que el valor de la integral para cada uno de los protones del anillo bencénico guarda la relación 2:1 respecto al hidrógeno de la posición 13.

Los protones aromáticos se observan en los mismos lugares que en la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**), y el hidrógeno de la posición 13 posee valores δ entre 4,6 y 5,7 ppm, según el sustituyente que exista en dicha posición. Los desplazamientos de los átomos de hidrógeno de todos estos compuestos se encuentran recogidos en la tabla 12.

Los espectros de ^{13}C RMN registrados para los compuestos **31** y **32**, mostraron desplazamientos químicos para los átomos de carbono, análogos a los de los compuestos tricíclicos y *N*-alquilados de las reacciones de (**1**) con β -dielectrófilos (apartado 2.2.3). Con la sustitución en el anillo quinónico, los carbonos carbonílicos de quinona se observan diferenciados respecto a **1**, (que presenta valores similares), asignándose la señal de mayor desplazamiento químico a los carbonos C_{12} y C_{14} , de acuerdo con la asignación propuesta en la bibliografía para algún dímero más ó menos relacionado.³² Los datos de ^{13}C RMN de los compuestos **31** y **32** se recogen en la tabla 13.

Las frecuencias de absorción en el IR de los carbonilos quinónicos se recogen en la tabla 14

Los datos espectroscópicos de ^1H RMN y ^{13}C RMN de las oxazinas 34-36 se dan en las tablas 15 y 16 respectivamente. En estos casos, ya que el par de electrones del nitrógeno no se deslocaliza adicionalmente con ningún sistema π como en todos los casos anteriores, los valores de los carbonilos quinónicos en ^{13}C RMN vuelven a ser indiferenciables como en (1). Al igual que en ésta, también se observan dos bandas diferentes para los carbonilos en el espectro de IR (tabla 17).

La estereoquímica *cis* de las oxazinas se confirmó al realizar un experimento NOE para el compuesto 34, al observarse el efecto provocado en el átomo de hidrógeno en posición 4 ($\delta=5,55\text{ppm}$) y el NH ($\delta=6,65\text{ ppm}$) por irradiación de la señal correspondiente al hidrógeno en posición 2 ($\delta=5,75\text{ ppm}$).

TABLA 12. ¹H RMN de los derivados pentacénicos (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₁ (H ₁₁) y H ₃ (H ₉)	H ₂ (H ₁₀) y H ₄ (H ₈)	H ₁₃	NH	R ₁
30	CDCl ₃	8,13	7,73	4,67	8,32	1,58(CH ₂) 1,23(CH ₂) 0,81(CH ₃)
31	CDCl ₃	8,02 y 8,10	7,60 y 7,71	5,52	6,25	4,22(CH ₂) 1,23(CH ₃)
32	CDCl ₃	8,15	7,75	4,63	8,31	1,31(CH ₃)
33	CDCl ₃	8,06 y 8,14	7,72	5,72	8,46	7,47,7,26 7,20(fenilo)

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental.

TABLA 13. ^{13}C RMN de los compuestos 31 y 32. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	$\text{C}_2(\text{C}_{10})$ y $\text{C}_3(\text{C}_9)$	$\text{C}_1(\text{C}_{11})$ y $\text{C}_4(\text{C}_8)$	$\text{C}_5(\text{C}_7)$	$\text{C}_{5a}(\text{C}_{6a})$	$\text{C}_{12}(\text{C}_{14})$	$\text{C}_{12a}(\text{C}_{13a})$	C_{13}	R_1
31	CDCl_3	134,8 y 132,3	126,7 y 126,3	181,1	148,9	183,4	110,5	37,6	169,6(CO) 61,3(CH_2) 14,2(CH_3)
32	CDCl_3	134,8 y 133,0	126,6 y 126,3	179,1	137,5	182,2	120,6	29,7	21,9(CH_3)

Tabla 14. Frecuencias IR (cm⁻¹).

Compuesto	v C₅(C₇)	v C₁₂(C₁₃)
28	1620	1670
29	1640	1700
30	1630	1670
31	1640	1690

TABLA 15. ¹H RMN de los compuestos 34, 35, 36. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₂	H ₄	H ₅ y H ₂	H ₆ y H ₇	NH	R ₁	R ₂
34	CDCl ₃	5,77	5,57	8,09	7,76 y 7,70	6,68	4,40(CH ₂) 1,40(CH ₃)	4,28(CH ₂) 1,34(CH ₃)
35	CDCl ₃	5,10	5,10	8,07 y 8,02	7,72 y 7,61	5,95	1,55(CH ₃)	1,52(CH ₃)
34	CDCl ₃	6,24	5,48	8,10	7,75 y 7,66	6,19	7,42(fenilo)	

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental.

TABLA 16. ^{13}C RMN de los compuestos 34, 35, 36. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C_2	C_4	C_9 y C_{10}	C_5 y C_8	C_6 y C_7	R_1	R_2
34	CDCl_3	75,9	70,2	179,3 y 179,7	132,6 y 135,0	126,4 y 126,5	169,9(CO) 63,3(CH_2) 14,2(CH_3)	166,1(CO) 62,2(CH_2) 14,2(CH_3)
35	CDCl_3	72,6	67,6	180,0 y 180,4	134,7 y 132,0	125,9 y 126,1	20,9(CH_3)	20,6(CH_3)
36	CDCl_3	78,1	73,3	180,1 y 180,0	132,2 y 134,8	126,1 y 126,5	139,8; 136,8; 129,9; 128,9; 128,7; 128,6; 128,5; 126,9; (fenilo)	

Tabla 17. Frecuencias IR (cm⁻¹).

Compuesto	ν C₃	ν C₁₀
32	1690	1655
33	1690	1635
34	1690	1630

2. 3. 4. Bibliografía.

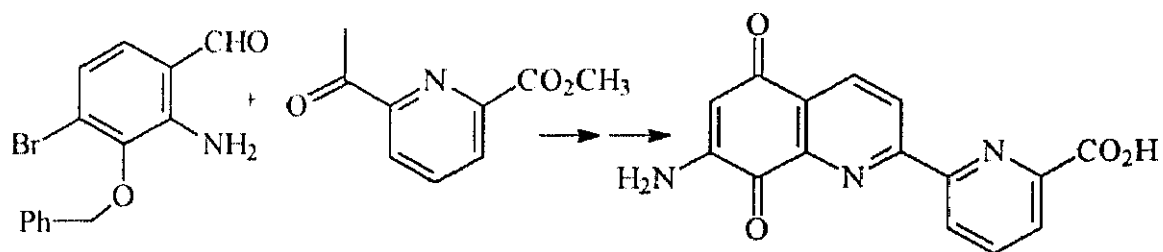
- 1 W Bossert, Valer. Sudafr. Pat. 6801482 1968, AG. Bayer, *Chem. Abstr.*, 70, 96641d, 1969.
- 2 A Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 215, 1, 1882.
- 3 F Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chemie. Int. Ed. Engl.*, 20, 762, 1981.
- 4 H Meyer, F Bossert, H. Horstmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1888, 1977.
- 5 N Rashed, M. Sayed, E.S.H. El Ashry, *J. Chin. Chem. Soc.(Taipei)*, 40, 189, 1993. *Chem. Abstr.* 139194k, 119, 1993.
- 6 A. San Feliciano, E. Caballero, J. A.P. Pereira, P. Puebla, *Tetrahedron*, 45, 6553 1989
- 7 T Nagamatsu, Y. Hashiguchi, M. Higuchi, F. Yoneda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1085, 1982.
- 8 J Benny, C. Newton, V. Gopalakishmann, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 4, 145, 1994 *Chem. Abstr.*, 122, 265229a, 1995.
- 9 S C Hooker, *J. Chem. Soc.*, 69, 1355, 1896.
- 10 T Hayashi, F. T. Smith, K-H Lee, *J. Med. Chem.*, 30, 2005, 1987.
- 11 W Eisenhuth, H. Schmid, *Helv. Chim. Act.*, 41, 2021, 1958
12. H. Suganuma, Y. Fujimura, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP. 01,106,840 [89,106,840] (Cl. C07C50/3C) 24. Abr. 1989, Appl. 87,262,704, Oct.1987. *Chem. Abst.*, 111, P194327r, 1989.
13. H Suganuma, Y Fujimura, Eur. Pat. Appl. EP 330,186 (Cl. C07C97100). Agst.1989. JP Appl. 88/41755, Feb.1988. *Chem Abstr.*, 112, 76645r, 1990.
14. I. Baxter, D.W. Cameron, R. B. Titman, *Chem. Comm.*, 563, 1969.
15. I. Baxter, D.W. Cameron, R. B. Titman, *J. Chem. Soc. C.*, 7, 1253, 1971.
16. H. Yamaguchi, K. Hasebe, H. Higashi, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *J. Org. Chem.*, 55, 1611, 1990.

17. A. R. Katritzky, W-Q. Fan, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 901, **1988**.
18. H. Suganuma, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,251,675 [86,251,675] (C (84)) C107D277 Nov. **1986**. Appl. 85/91,110. Apr. **1985**. *Chem. Abstr.*, **106**, P215502h, **1987**.
19. H. Mohrle, G.S. Herbruggen, *Arch. Pharm.*, **324**, 165, **1991**.
20. M. V. Loseva, B.M. Krasovitskii, B. M. Bolotin, *Khim. Geterotsilk. Soedin.* **12**, 1597, **1970**. *Chem. Abstr.*, **74**, 99956d, **1971**.
21. W. Ried, G. Oremek, R. Pauli, *Arch. Pharm.*, **35**, 324, **1982**. *Chem. Abstr.* **96**, 199606n, **1982**.
22. D. Dhar, A. K. Bag, *Indian. J. Chem. Sect. B*, **21B**, 366, **1982**. *Chem. Abstr.* **97**, 182318t, **1982**.
23. J. Padmaja, M. Reddy, C. V. Ratnam. *Indian. J. Chem. Sect. B*, **24B**, 803, **1985**. *Chem. Abstr.*, **105**, 78900z, **1986**.
24. J. Padmaja, M. Reddy, C. V. Ratnam, *Indian. J. Chem. Sect. B*, **26B**, 951, **1987**. *Chem. Abstr.* **109**, 110331k, **1988**.
25. P. Kumar, S. Reddy, *Synth. Commun.*, **22**, 2499, **1992**. *Chem. Abstr.*, **117**, 251311f, **1992**.
26. A. P. Kozikowski, K. Sugiyama, J. P. Springer, *J. Org. Chem.*, **46**, 2426, **1981**.
27. G. Casini, F. Claudi, M. Felici, M. Ferrapi, M. Grifantini, *Farmaco, Ed. Sci.* **24**, 732, **1969**.
28. A. P. Kozikowski, K. Sugiyama, J. P. Springer, *Tetrah. Lett.*, 3257, **1980**.
29. H. W. Post, E. R. Erickson, *J. Org. Chem.*, **2**, 260, **1937**.
30. a) J. A. Van Allan, G. A. Reynolds, *J. Org. Chem.*, **27**, 2873, **1962**.
b) A S Yanni, *Indian J. Chem.*, **30B**, 808, **1991**.
31. S. Singh. S. Gill, U. Kaur, *Indian J. Chem.*, **26B**, 197, **1987**.
32. F. J. C. Martins, A. M. Viljoen, S. J. Strydom, L. Fourie, P. L. Weesel, *Tetrahedron* , **44**, 591, **1988**.

2.4. Reactividad de otras aminoquinonas.

2.4.1. Antecedentes.

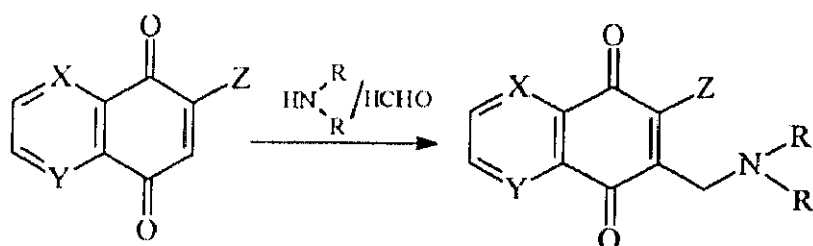
Un gran número de antibióticos antitumorales, al que pertenecen estreptonigrina y lavendamicina, y sus análogos, poseen en su estructura el sistema de aminoquinolinaquinona, siendo éste una parte esencial del ácido 6-(7-amino-5,8-dioxoquinolil-2)piridina-2-carboxílico, que es el grupo farmacóforo de estas moléculas.¹ Este grupo se sintetiza aplicando la condensación de Friedländer² entre 2-amino-3-(benciloxi)-4-bromobenzaldehído y 6-acetilpiridina-2-carboxilato de metilo. Tras la hidrólisis del grupo éster, *O*-desbencilación, oxidación del sistema a quinona, y desplazamiento de bromo para introducir el grupo amino, se obtiene el sistema quinónico deseado (esquema 132).



Esquema 132

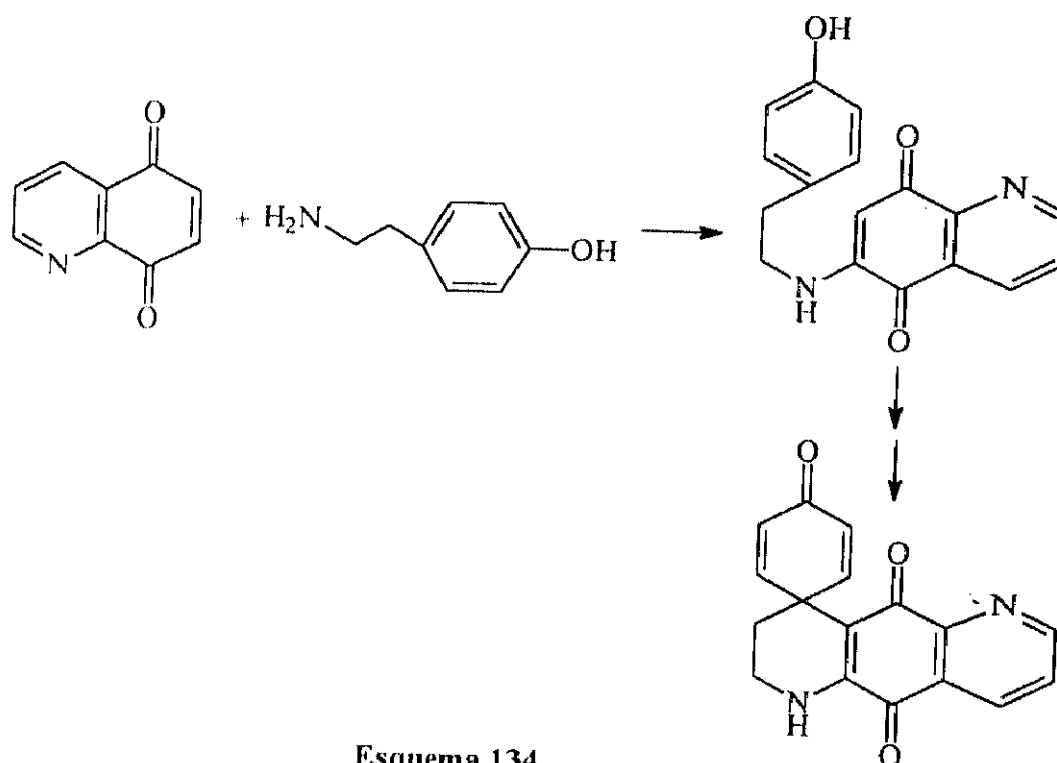
La introducción de sustituyentes en el anillo de piridina conduce a los citados antibióticos, pero en ningún caso se ha practicado reacción alguna con el sistema de aminoquinona. Tampoco se encuentra en la bibliografía ningún antecedente acerca de que 6-aminoquinolina-5,8-diona (**2**) ó 7-aminoquinolina-5,8-diona (**3**) hayan sido empleadas como nucleófilos ambidentados, ó como sustratos de *N*- ó *C*'-alquilación.

No ocurre así con los correspondientes hidroxiderivados, 6- ó 7-hidroxiquinolina-5,8-diona, que son capaces de dar reacciones de sustitución electrofílica en la posición *orto*. Así, con *n*-hexilamina, dietilamina ó piperidina y formaldehído, originan los productos de reacción de Mannich³ (esquema 133). Ciertos derivados halogenados, como 6-cloroquinolina-5,8-diona reaccionan análogamente con aminas primarias ó secundarias y paraformaldehído para dar 6-cloro-7-aryl(ó alquil)aminometilquinolina-5,8-dionas correspondientes⁴

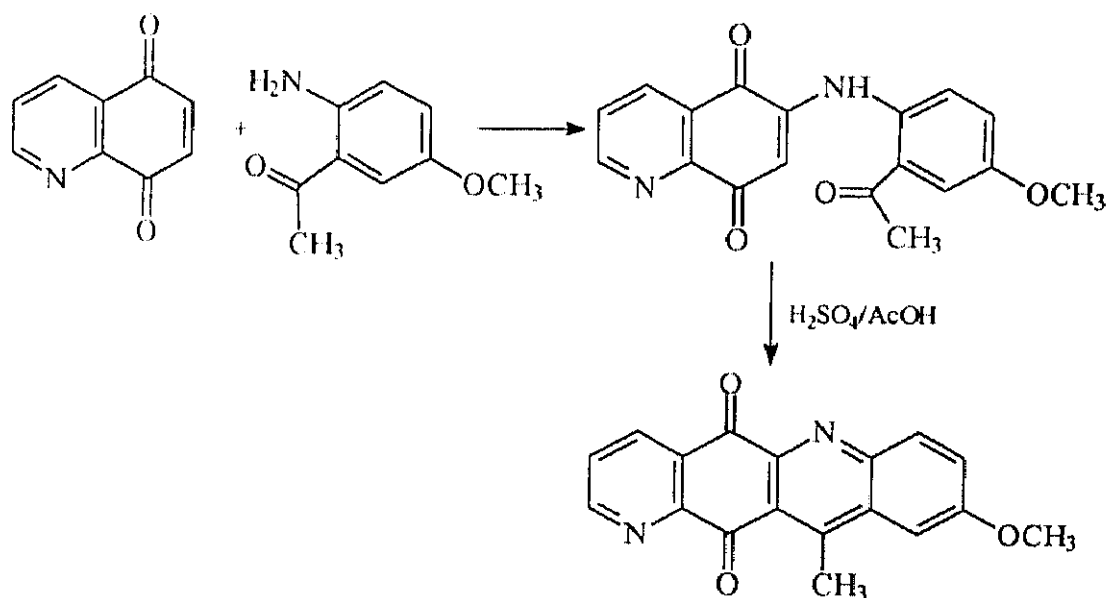


Esquema 133

Otro ejemplo en el que se encuentra la subestructura de aminoquinolinaquinona es la azaespirodienona representada en el esquema 134, que se ha utilizado como modelo de estudio para el desarrollo de la síntesis total del alcaloide discorhabdina C.⁵ Estos derivados se han preparado por adición de tiramina a quinolinaquinona. Tras proteger el hidroxilo fenólico mediante *O*-sililación, las aminoquinonas así originadas se trataron con PIFA para dar los derivados espiránicos correspondientes⁵ (esquema 134).

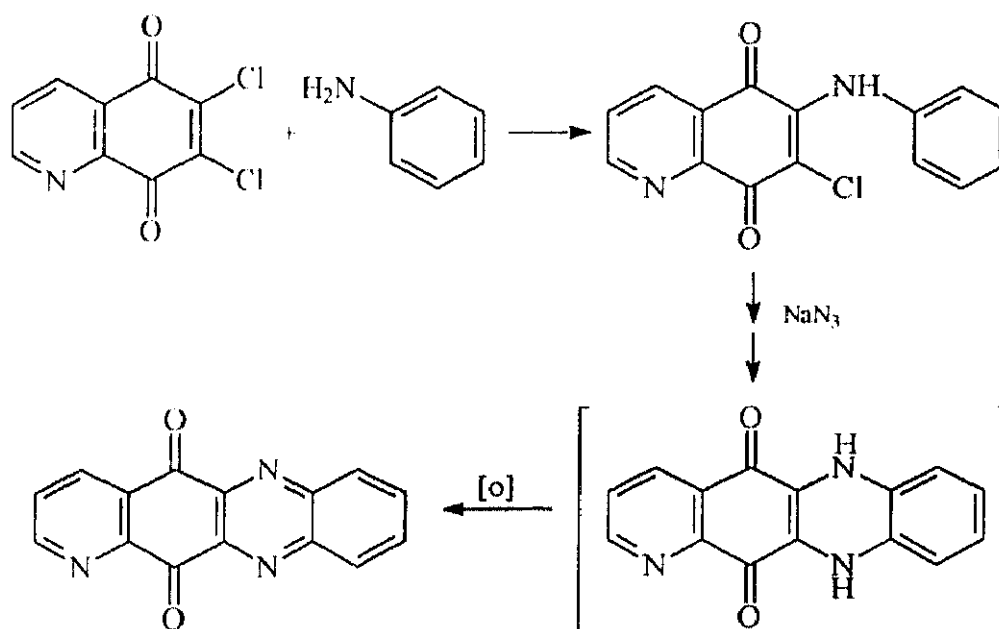


Otro caso es el del derivado naftacénico representado en el esquema 135, intermedio de síntesis del alcaloide 2-bromoleptoclinidinona.⁶ La adición de 2-amino-5-metoxiacetofenona a quinolinaquinona en presencia de cloruro de cerio, da lugar al derivado aminado en 6. La ciclación se realiza por calentamiento a reflujo en una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético glacial, al igual que en otros sistemas similares.^{7,8} Esta última reacción indica de nuevo que una aminoquinona puede funcionar como **enamina** con compuestos carbonílicos.



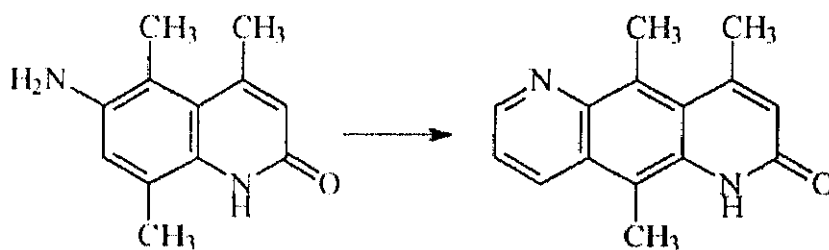
Esquema 135

La reacción entre 6,7-dicloroquinolina-5,8-diona y anilina origina 7-cloro-6-fenilaminoquinolina-5,8-diona. El tratamiento posterior con azida sódica y sustitución electrofílica con pérdida de una molécula de nitrógeno (catión nitrenio), origina un intermedio de dihidropirazina, que se oxida *in situ* (esquema 136).⁹



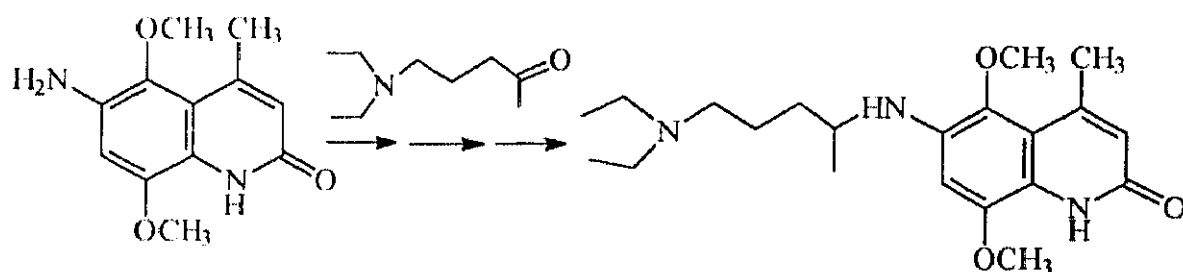
Esquema 136

Como ya comentamos en la introducción, los análogos de diazaquinomicina sintetizados a partir de (1*H*)-2,5,8-quinolinatriona (carbostirilquinona) por reacciones Diels-Alder,¹⁰ son un ejemplo más de este tipo de estructuras. Son frecuentes en la bibliografía reacciones en las que un aminocarbostirilo es el punto de partida. Este es el caso del 6-amino-4,5,8-trimetilcarbostirilo, que a través de una ciclación de Skraup, origina la estructura diazaantracénica que se representa en el esquema 137.¹¹



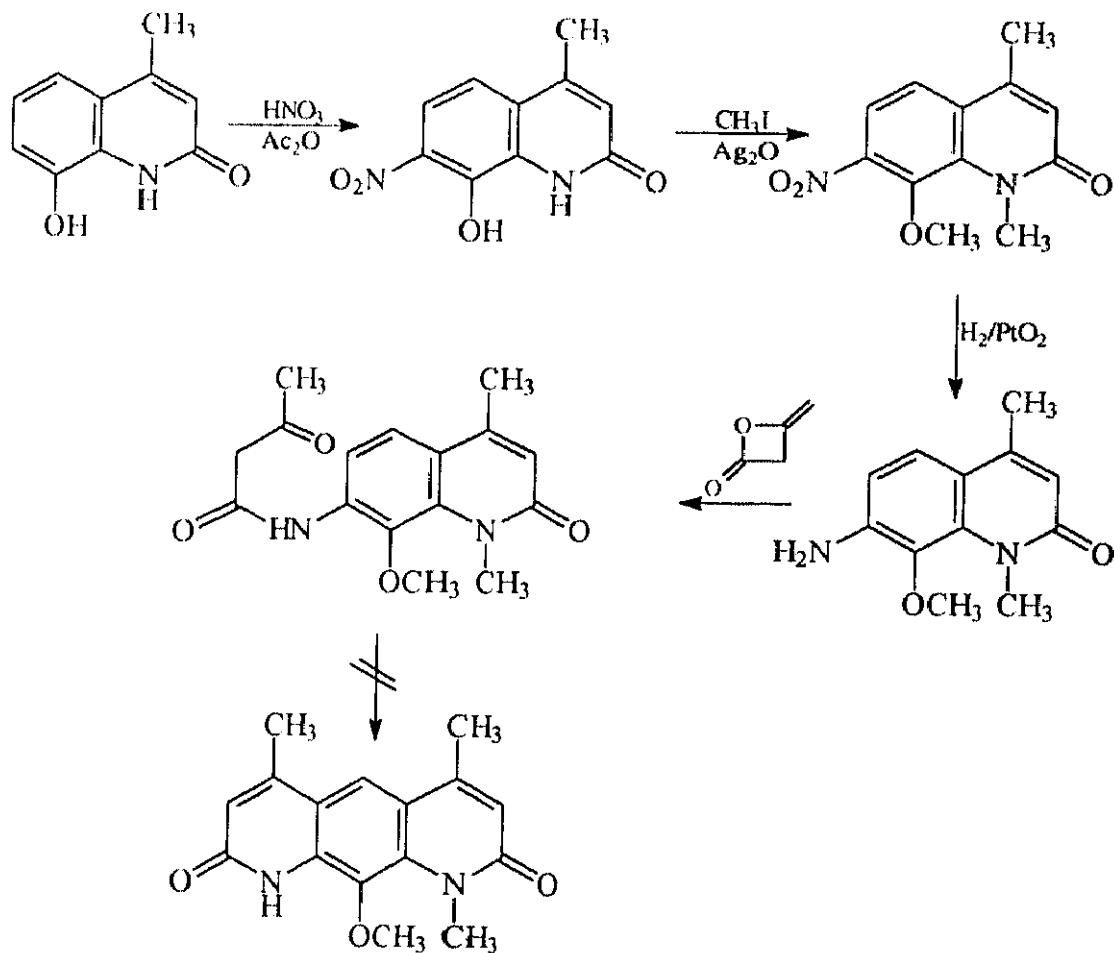
Esquema 137

Otro ejemplo lo tenemos en la reacción de 6-amino-4-metil-5,8-dimetoxicarboestirilo con 5-dietilamino-2-pentanona^{12,13} que conduce al producto de N-alquilación tras la reducción de la imina intermedia (esquema 138).



Esquema 138

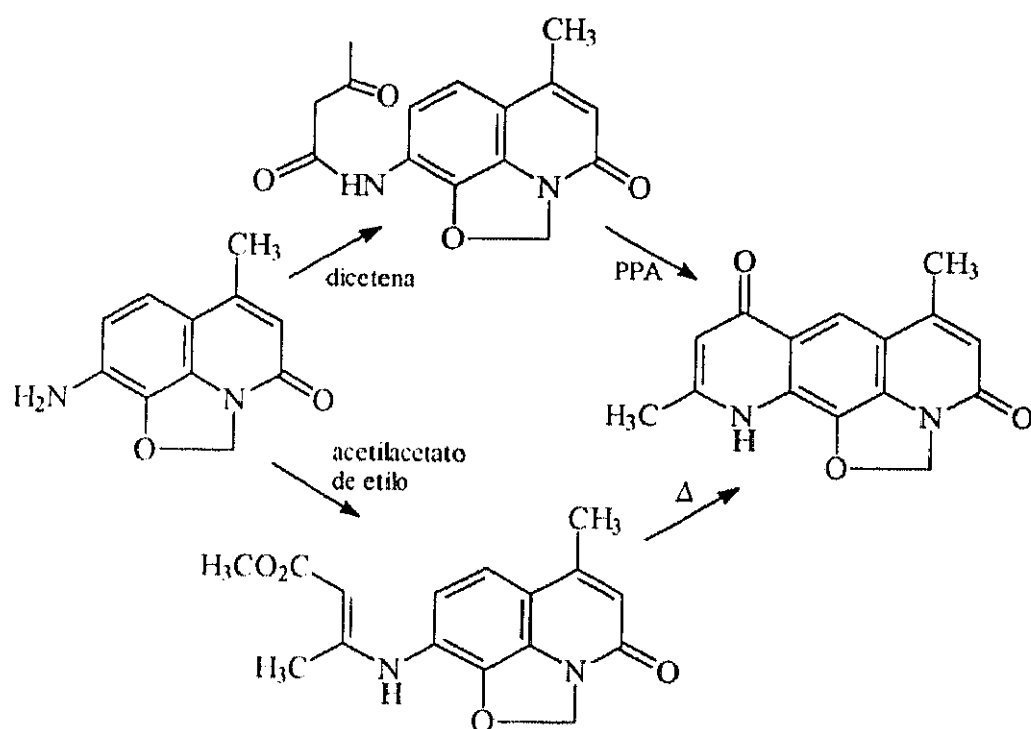
Pero sin duda, el ejemplo más relevante es la reacción de derivados de aminocarboestirilo con dicetena, estudiada por Forbis y colaboradores¹⁴ para la síntesis del antibiótico Nibomicina.¹⁵ Así, a través de la nitración de 8-hidroxi-4-metilcarboestirilo, que conduce mayoritariamente al 6-nitroderivado, la posterior metilación y reducción por hidrogenación catalítica del grupo nitro, se obtiene el aminoderivado, que se adiciona a dicetena para dar 7-acetoacetamido-1,4-dimetil-8-metoxi-2-quinolona. Es interesante destacar que todos los intentos de ciclación de este último en medio ácido (PPA, H₂SO₄, AlCl₃) para dar el diazaantraceno deseado a través de una ciclación de Knorr, resultaron infructuosos, aislándose en muchos casos el aminocarboestirilo de partida, resultante de la hidrólisis de la amida (esquema 139).



Esquema 139

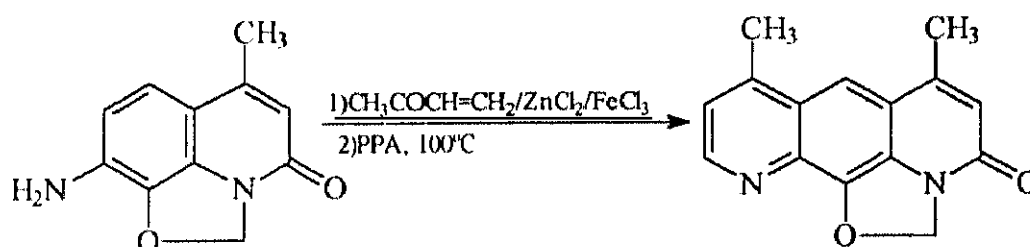
El fallo de las ciclaciones de Knorr con esta β -oxoanilida puede explicarse de la siguiente forma: si para que ésta tenga lugar, la β -oxoanilida ha de estar diprotonada (el grupo CONH es más básico que el CO) y debe adoptar una conformación coplanar con el anillo de benceno para facilitar el ataque electrofílico al carbonilo protonado, la interacción estérica desfavorable entre el grupo metoxilo en 8 y la cadena de tipo acetoacetamida debe ser lo suficientemente grande como para hacer desfavorable la citada coplanaridad y por tanto, la ciclación.

Con el fin de aliviar los problemas estéricos de la ciclación, se sintetizaron en el ejemplo de la nibomicina otros precursores con el puente metilénico (hemiacetal cíclico) preformado. Estos precursores también se adicionaron a dicetena dando el acetamido derivado, pero en el tratamiento de este último con PPA se obtuvo mayoritariamente el producto de hidrólisis y una pequeña cantidad del 5-oxoderivado en vez del 7-oxoderivado. Su estructura se confirmó al prepararse por el procedimiento alternativo de Hauser y Reynolds,¹⁶ condensando el producto de partida con acetilacetato de etilo en condiciones que originan el correspondiente crotonato, que se cicló por calentamiento en aceite mineral (esquema 140).



Esquema 140

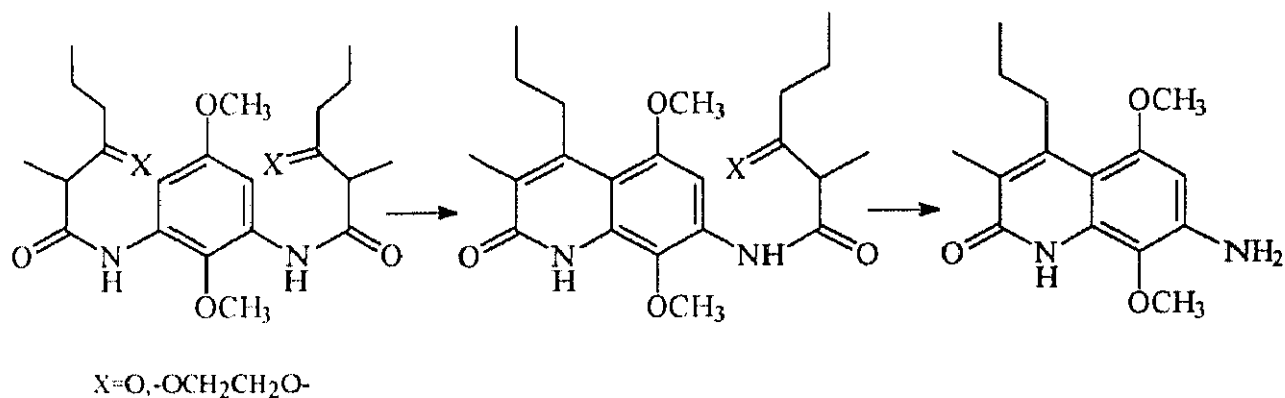
La reacción que tuvo éxito en este caso fue la adición de dicho aminoderivado (9-amino-6-metil-2,4-dihidrooxazolo[5,4,3-*i,j*]quinolin-4-ona) a metilvinilcetona en presencia de cloruro de zinc y de hierro, seguido de calentamiento con PPA. Se obtuvo un compuesto tetracíclico fuertemente fluorescente, intermedio adecuado para la síntesis de deoxinibomicina¹⁴ (esquema 141).



Esquema 141

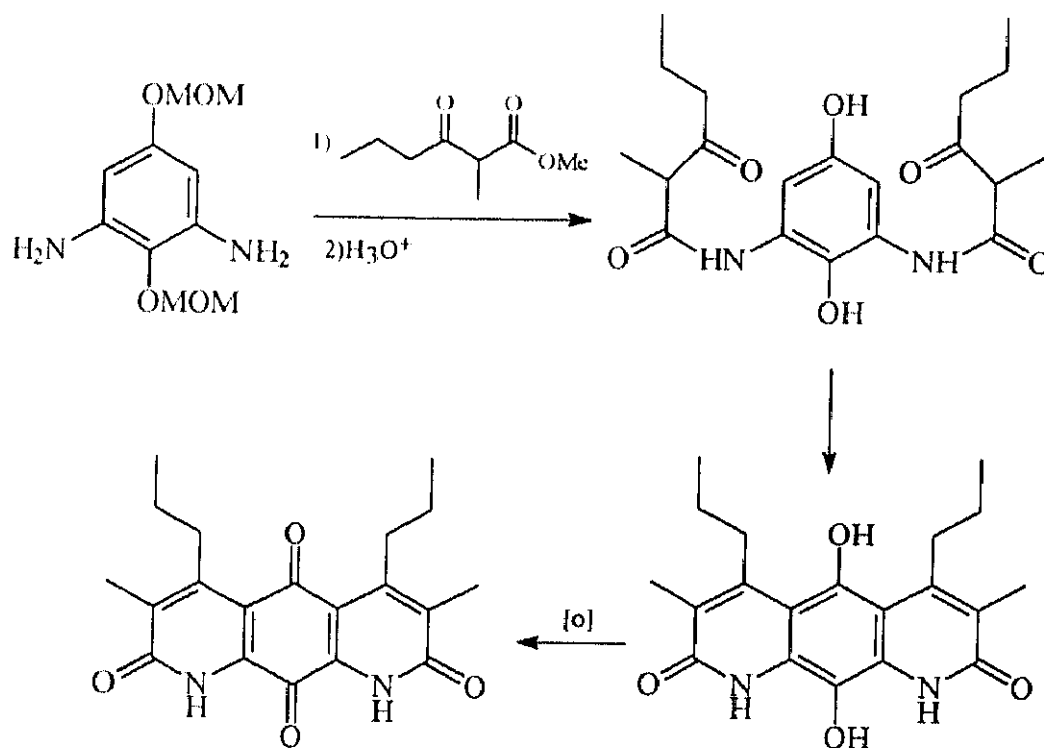
La mayoría de los métodos de síntesis en los que un grupo amino contiguo a un sistema quinónico ha de actuar como *N*-nucleófilo ó como enamina *C*²-nucleófila, emplean precursores reducidos de tipo dimetoxianilina. Los derivados así obtenidos pueden demetilarse oxidativamente empleando varios procedimientos, siendo el más utilizado el uso de nitrato cérico amónico (CAN). Así, la oxidación de 5,8-dimetoxicarboستيرilos con CAN es un proceso usual para la obtención de carboستيرilquinonas.¹⁷ Aunque como acabamos de ver con los ejemplos anteriores, si existen antecedentes bibliográficos de reactividad de 6-amino-5,8-dimetoxicarboستيرilos, y a pesar de que su oxidación parece un proceso viable, lo cual permitiría obtener 6-aminocarboستيرilquinonas susceptibles de reaccionar con electrófilos, no existe ninguna referencia bibliográfica acerca de estos procedimientos.

Como hemos visto en el caso de la síntesis de la nibomicina, los esfuerzos de Forbis y colaboradores para hacer posible la ciclación de Knorr, resultaron infructuosos. Sin embargo, ya se ha dicho que en 1988, Kelly¹⁸ consiguió realizar con éxito una doble condensación análoga en la primera síntesis total de diazaquinomicina. Tras una primera aproximación a esta estructura a partir del producto de condensación de 2,5-dimetoxi-1,3-benzenodiamina con el β-oxoéster correspondiente, se ensayó la ciclación utilizando diversas combinaciones de catalizadores ácidos, solventes y temperaturas. Mientras la primera ciclación de Knorr procedía sin problemas para dar la estructura monolactámica, las mismas condiciones de reacción hidrolizaban el segundo anillo lactámico para dar 7-amino-3-metil-5,8-dimetoxi-4-propilcarbostirilo (esquema 142).



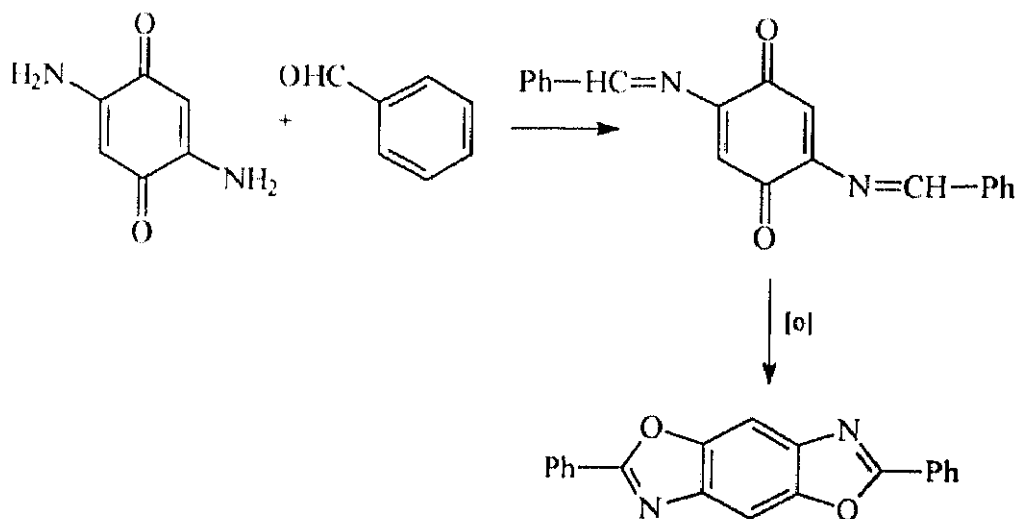
Esquema 142

Ya que los fenóles son más reactivos en sustituciones electrofílicas aromáticas que los anisoles, se preparó la diacilaminohidroquinona en dos pasos como se indica en el esquema 143. De esta forma, no sólo se obtuvo un excelente sustrato para la doble ciclación de Knorr, sino que el triciclo intermedio se oxidó espontáneamente en las condiciones de reacción para dar la diazaquinomicina.



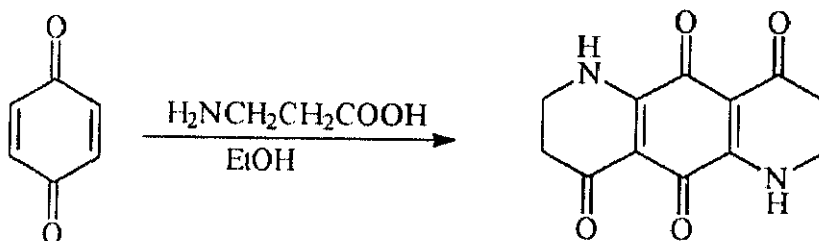
Esquema 143

En la bibliografía no se describe ninguna reacción de 2,6-diamino-1,4-benzoquinona (**5**) (estructura central de la diazaquinomicina) con β -dielectrófilos, y sólo se menciona algún ejemplo en el que se produce un primer ataque de la aminoquinona como *N*-nucleófilo, como el reflejado en el esquema 144 para su isómero 2,5-diamino-1,4-benzoquinona.¹⁹



Esquema 144

En la obtención de sistemas tricíclicos a partir de benzoquinona, se incorpora directamente la cadena lateral, como ocurre en la síntesis de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-1,5-diazaantraceno-4,8,9,10-tetraona,²⁰ que se prepara por ciclocondensación de *p*-benzoquinona con β-alanina en etanol, tal y como se refleja en el esquema 145.



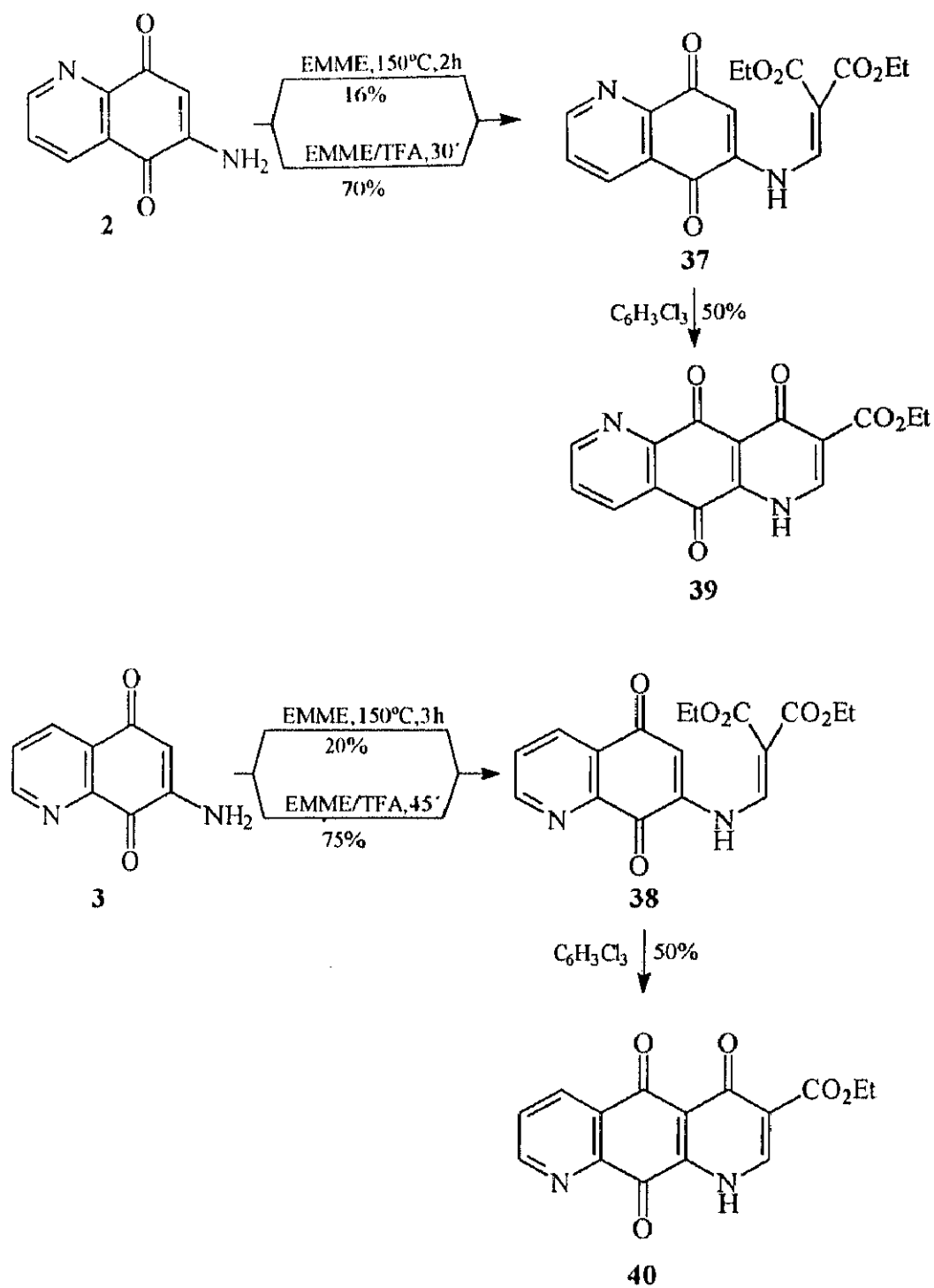
Esquema 145

2.4.2. Métodos y resultados.

Recordemos que las reacciones de 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) con etoximetilenmalonato de dietilo (EMME) proporcionan 4-oxoderivados con buenos rendimientos, por ello estudiamos en primer lugar el comportamiento de **2** y **3** con este β -dielectrófilo. El etoximetilenmalonato de dietilo se hizo reaccionar con 6- y 7-aminoquinolinaquinona (**2**) y (**3**), en dos tipos de experimentos. Uno de ellos se llevó a cabo por fusión de los reactivos a 150° C, utilizando un exceso de dielectrófilo (1:4), y otro se efectuó por calentamiento a reflujo en ácido trifluoroacético, utilizando cantidades casi equimoleculares (1:1,1) de ambos reactivos. En las dos experiencias se obtuvieron los productos de *N*-alquilación **37** y **38**, incrementándose notablemente los rendimientos con el medio ácido al igual que ocurría con **1**. De cualquier modo, estas reacciones son menos productivas que con aquella aminoquinona, resultado que puede razonarse debido a que la presencia del nitrógeno piridinico disminuye más la nucleofilia de **2** y **3** en comparación con **1**.

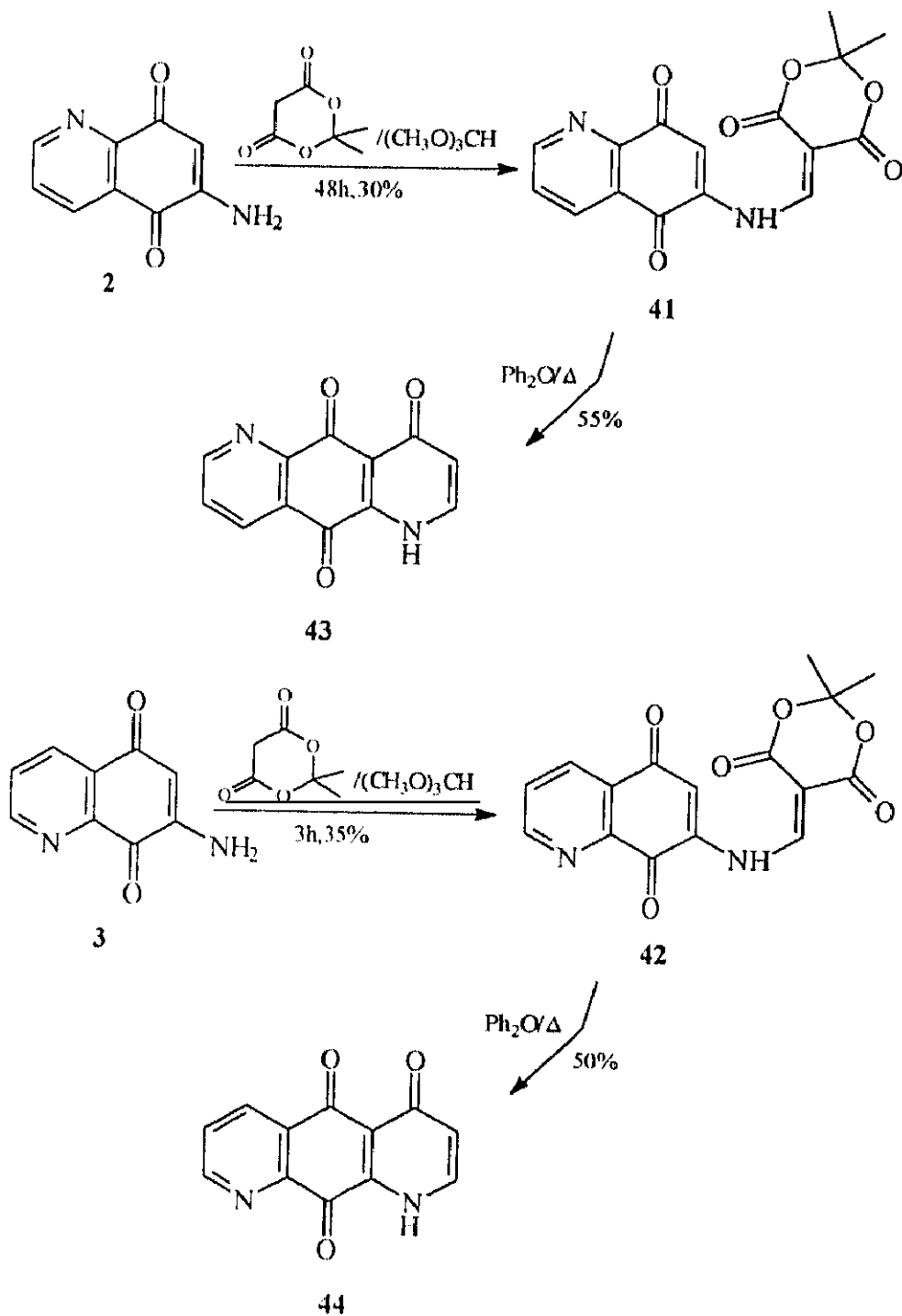
Ya que el efecto electrón-atrayente del nitrógeno quinolinico incrementa la electrofilia del carbonilo en **8**, y este efecto se transmite a través del sistema α,β -insaturado a la posición 6, resulta lógico pensar que el grupo amino en esta posición es menos nucleófilo que cuando se encuentra en posición 7 y, por tanto, los rendimientos con la 7-aminoquinolinaquinona son ligeramente superiores a los obtenidos con su isómero en posición 6.

La ciclación de **37** y **38** se realizó calentando el intermedio a reflujo en triclorobenceno obteniéndose así los sistemas tricíclicos **39** y **40** con un rendimiento del 50% y 45% respectivamente (esquema 146).



Esquema 146

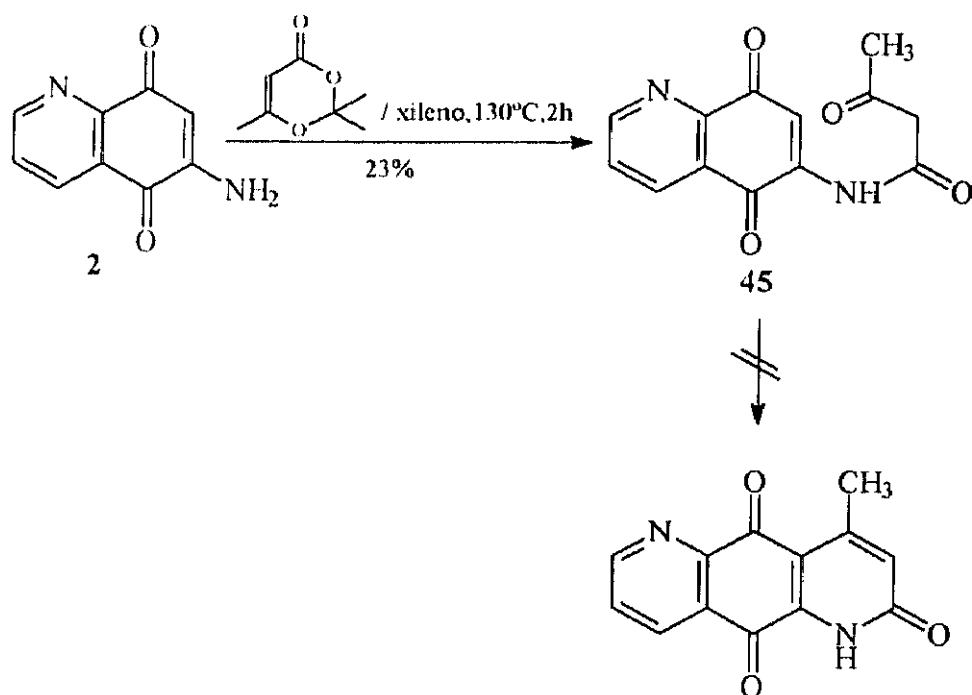
Resultados similares se obtuvieron utilizando el ácido de Meldrum y ortoformiato de trimetilo como electrófilo. En ambos casos la reacción se practicó con cantidades equimoleculares de la correspondiente aminoquinona, obteniéndose los productos de *N*-alquilación **41** y **42**, que se ciclaron fácilmente a las (1*H*)-diazantraceno-4,9,10-tetraonas **43** y **44** por reflujo en difeniléter (esquema 147).



Esquema 147

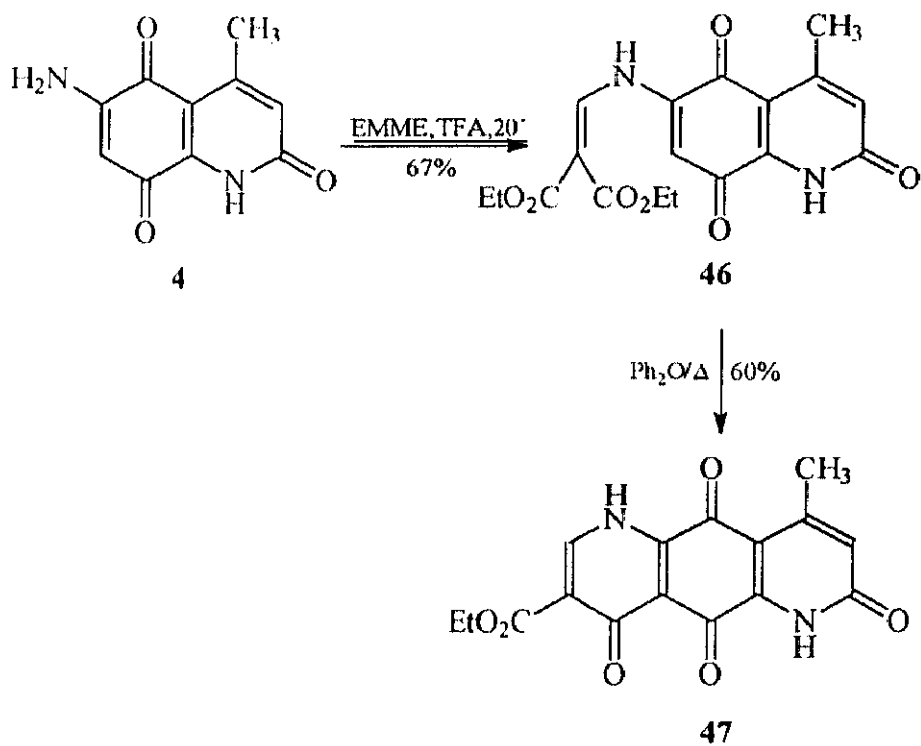
Sin embargo, cuando se intentaron obtener productos de *N*-alquilación con estructura de acetoacetamida, empleando dioxinona como equivalente de dicetena al igual que habíamos hecho para la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**), los resultados no fueron los deseados. El manejo de la dioxinona requiere emplear disolventes con puntos de ebullición superiores a 100°C, y se sabe que los mejores rendimientos se obtienen utilizando concentraciones entre 1 y 10 mmol de dioxinona por ml de xileno, disminuyendo considerablemente cuando se emplean soluciones más diluidas.²¹ Ya que la solubilidad de la 6-aminoquinolinaquinona en este disolvente es bastante inferior a la de la 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**), puede explicarse que cuando la 6-aminoquinolinaquinona (**2**) se hizo reaccionar con dioxinona en presencia de xileno, se obtuviese el compuesto **45** tan solo en un 23% (esquema 148). Estos hechos unidos a la menor reactividad del anillo de quinolina, terminan de explicar los malos resultados de la reacción, que fueron nulos cuando se intentó llevar a cabo con la 7-aminoquinolinaquinona (**3**), todavía más insoluble.

Para superar el problema de la solubilidad se utilizaron otros disolventes de alto punto de ebullición como dioxano, DMF ó diglima, en los que las aminoquinolinaquinonas **2** y **3** se solubilizaron parcialmente, pero en ningún caso se obtuvo producto de reacción. Cuando el derivado acíclico **45** se intentó ciclar en las mismas condiciones que el análogo derivado de 2-amino-1,4-naftoquinona (agitación en ácido sulfúrico a temperatura ambiente), se produjo la hidrólisis de la amida, recogiéndose 6-aminoquinolinaquinona (**2**). El mismo resultado se obtuvo al emplear ácido sulfúrico y ácido acético a 60°C (esquema 148). Es lógico pensar que la protonación del nitrógeno quinolínico hace inviable la ciclación de Knorr.



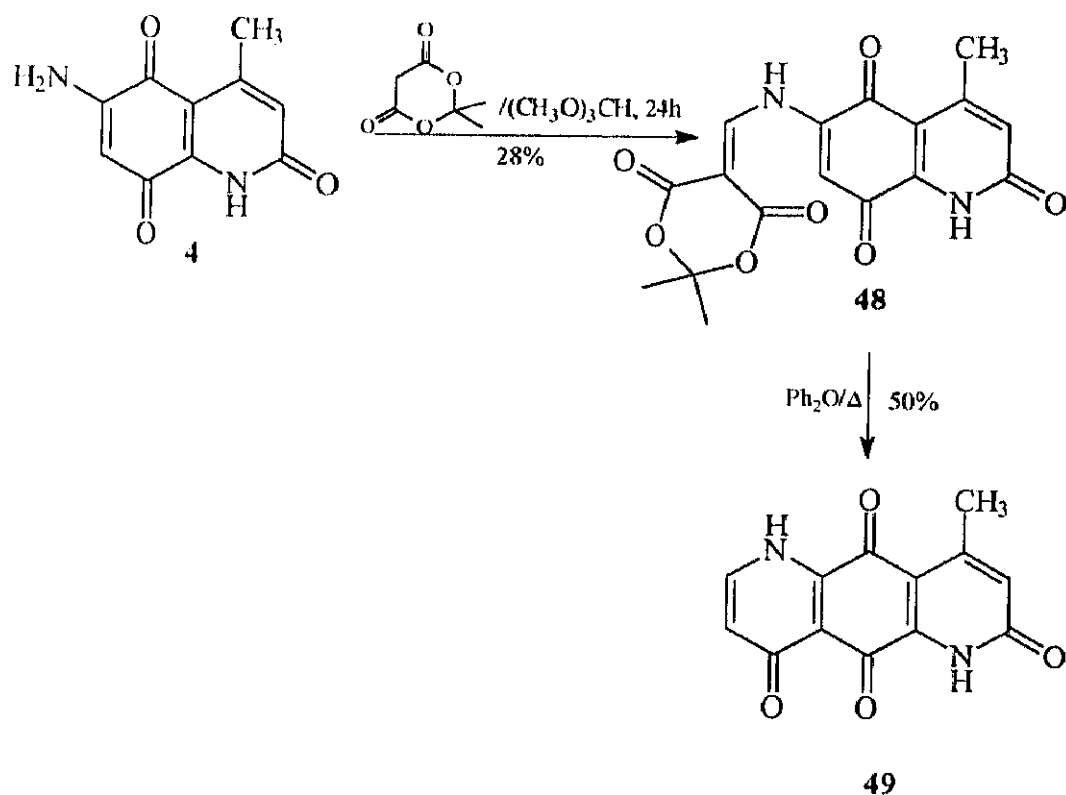
Esquema 148

Para la obtención de compuestos de estructura de 1,5-diazaantracenotetraona, se utilizó como aminoquinona de partida 6-amino-4-metilcarbostirilquinona (4). Como en el caso de las otras aminoquinonas, 4 se comportó como *N*-nucleófilo en su reacción con etoximetilenmalonato de dietilo en ácido trifluoroacético, originando el derivado 46, que se cicló por reflujo en difeniléter a 47 (esquema 149).



Esquema 149

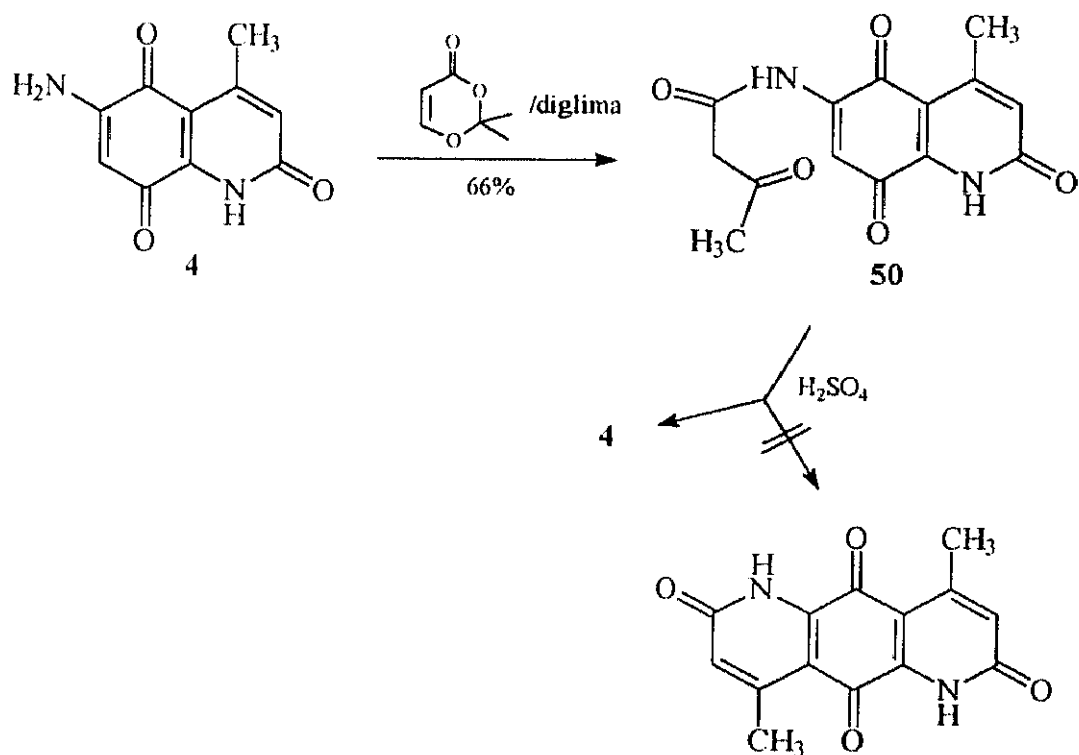
Cuando se utilizó ácido de Meldrum en ortoformiato de trimetilo se obtuvo igualmente el producto de *N*-alquilación **48**, que se cicló a **49** en las mismas condiciones que en el caso anterior (esquema 150).



Esquema 150

En ambos procesos los rendimientos de productos de *N*-alquilación (46 y 48) fueron similares a los obtenidos en las mismas reacciones con 6-aminoquinolinaquinona. En este caso la disponibilidad electrónica del grupo amino debe ser semejante, como corresponde a la estructura 4 derivada de 2-hidroxiquinolina.

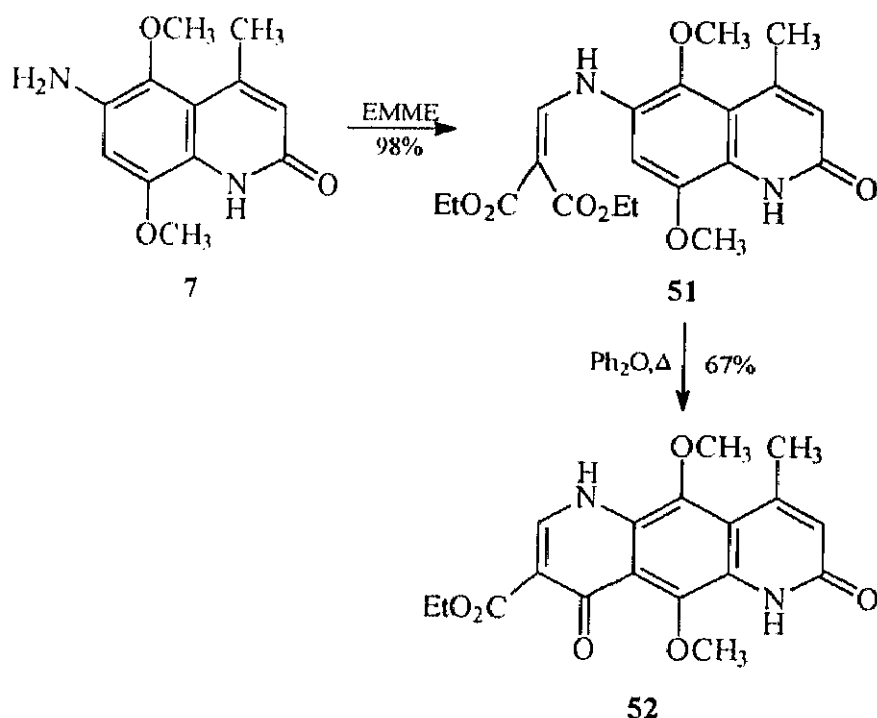
Cuando se quiso llevar a cabo la reacción de **4** con dioxinona en xileno, nos encontramos con los mismos problemas de solubilidad que para las aminoquinolinaquinonas, por lo que tuvo que emplearse diglima como disolvente. En este caso, afortunadamente, su empleo resultó satisfactorio tanto por la rapidez de la reacción (5 minutos) como por el rendimiento (66%), a diferencia de la experiencia con la 6-aminoquinolinaquinona, menos soluble en diglima y en xileno que **4**. La acetoacetamida **50** así obtenida, intentó ciclarse por agitación a temperatura ambiente en ácido sulfúrico, pero de nuevo se produjo la hidrólisis de ésta, recogiendo la aminoquinona de partida (esquema 151).



Esquema 151

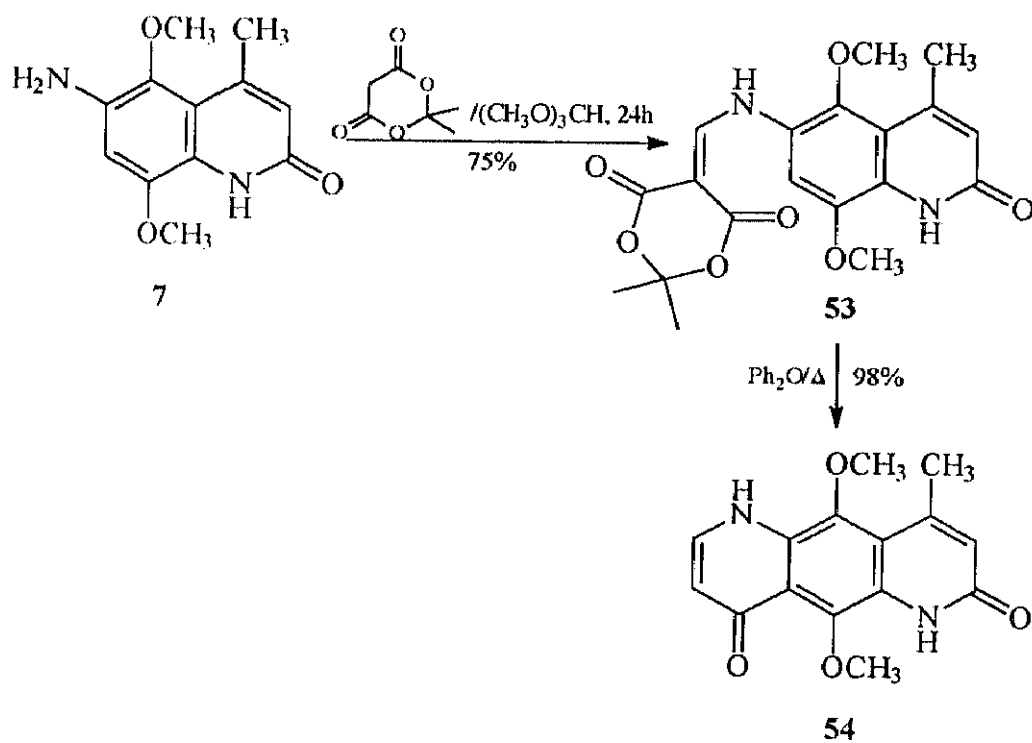
El compuesto 47 se obtuvo también por un método alternativo, a partir de 6-amino-5,8-dimetoxi-4-metilcarbostirilo (7), ya que tal y como se recoge en la bibliografía este tipo de sistemas aromáticos reaccionan bien con reactivos electrofílicos como el acetilacetato de etilo o la dicetena.¹⁴ Quisimos de este modo estudiar si el utilizar compuestos de naturaleza de aminoquinona como nucleófilos ofrecía ventajas sobre las arilaminas para llegar a análogos de diazaquinomicina.

En este sentido cuando 7 se hizo reaccionar con EMME, el ataque de la amina aromática al electrófilo condujo al aminocrotonato 51, que fue posteriormente ciclado a 52 por reflujo en difeniléter (esquema 152).



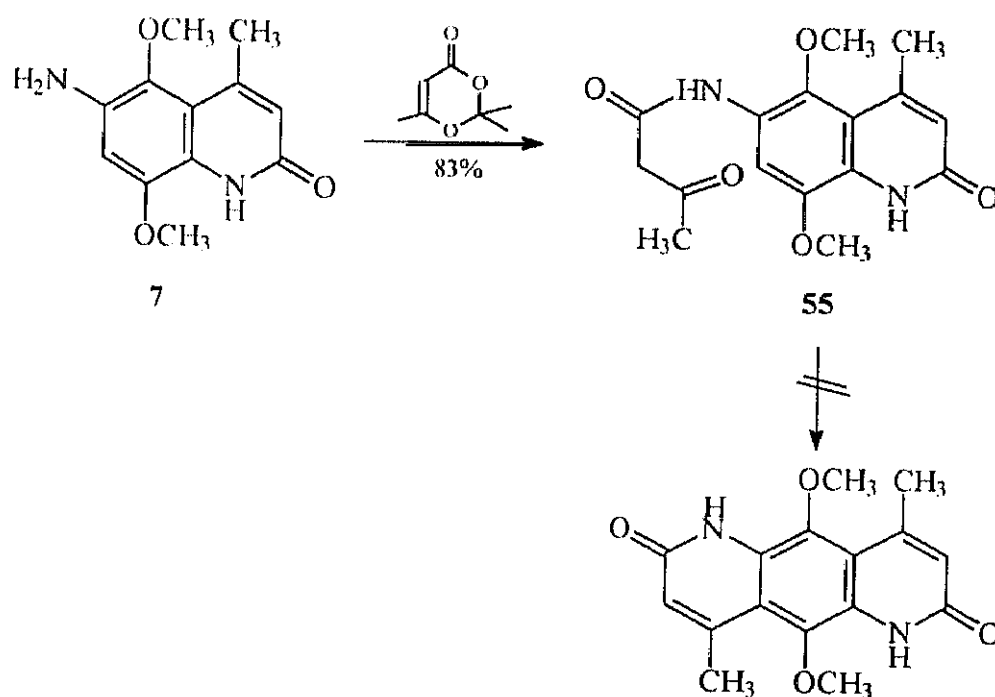
Esquema 152

Un resultado similar se obtuvo al emplear como electrófilo ácido de Meldrum en ortoformiato de trimetilo. El derivado acíclico **53** se cicló a **54** en las mismas condiciones que para el caso anterior (esquema 153).



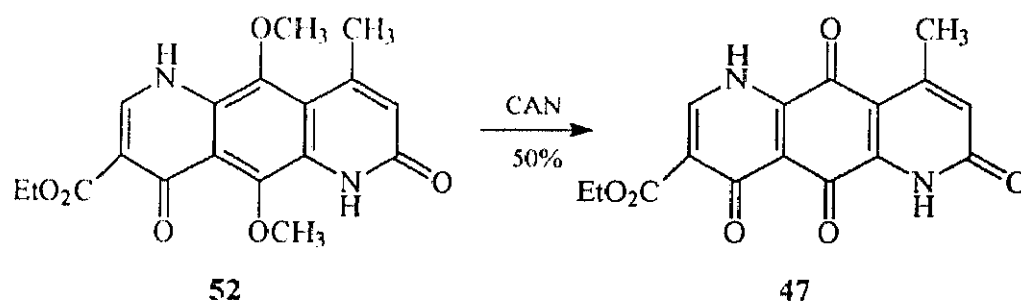
Esquema 153

La reacción de 7, bastante soluble en xileno, con dioxinona en este disolvente produjo la acetoacetamida 55. Los intentos de ciclación de ésta en medio ácido como sulfúrico ó polifosfórico fracasaron, hidrolizándose la amida al producto de partida (esquema 154). Este resultado es similar al comentado anteriormente relacionado con los intentos de síntesis de ribomicina.¹⁴



Al igual que ocurre con la 2-amino-1,4-naftoquinona (1), el empleo de dioxinona como agente acetoacetilante de 7 produce mejores rendimientos (83%) que el acetilacetato de etilo (74%). Por otra parte, cuando se empleó 2-metilacetato de etilo, no pudo aislarse ningún producto de su reacción con 7.

De la demetilación oxidativa del compuesto tricíclico **52** con nitrato cérico amónico (CAN), se obtuvo la quinona **47** en un 50% de rendimiento (esquema 155). Pero considerando que la preparación de los productos de partida resulta mucho más laboriosa para el aminocarbostirilo **7** que para la aminoquinona **4**, y que los rendimientos de las reacciones necesarias para llegar a los análogos de diazaquinomicina a partir de **4** son aceptables, la estrategia en la que se utiliza aminoquinona como material de partida es mucho más conveniente.



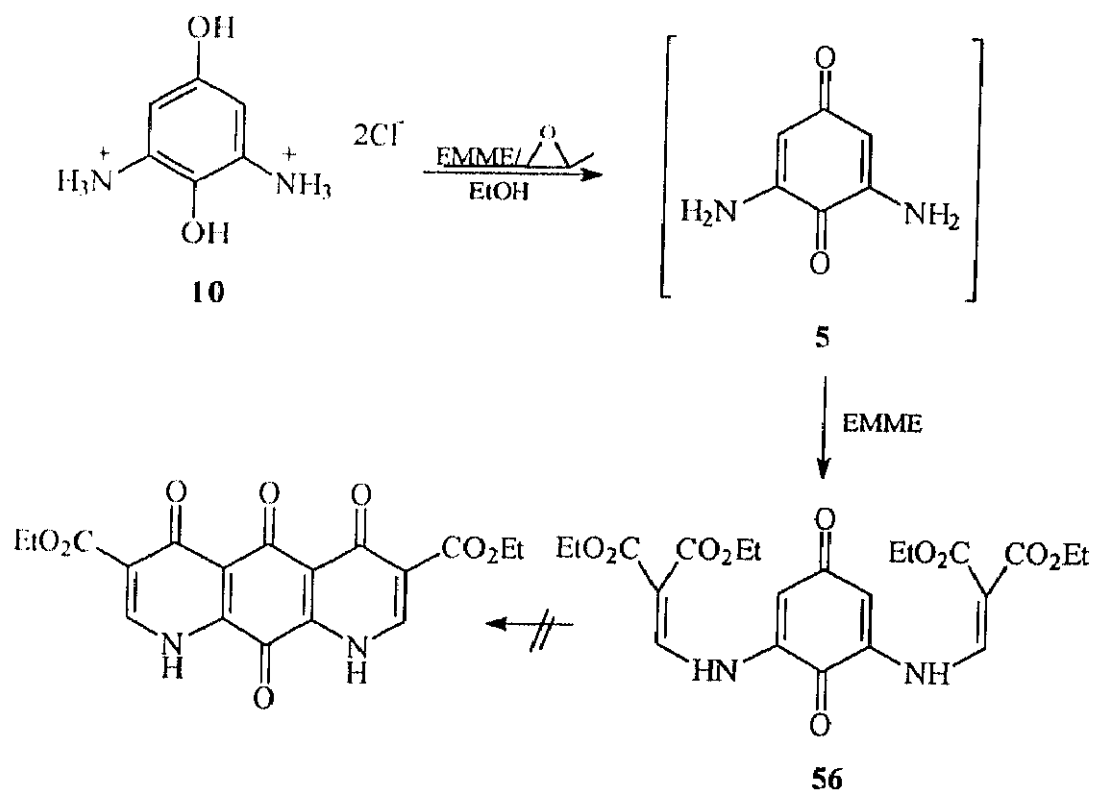
Esquema 155

Sin embargo en los tres casos comentados, las reacciones de condensación entre la amina aromática **7** y los reactivos β -dielectrófilos procedieron con mejores rendimientos que para el caso de la aminoquinona **4**, como cabía esperar por el carácter de "amida viniloga" de esta última.

Aunque los resultados obtenidos y expuestos anteriormente volvieron a confirmarnos la dificultad de la ciclación de Knorr para obtener compuestos tricíclicos, tanto desde sistemas bicíclicos aromáticos como quinónicos, quisimos estudiar la reactividad de la 2,6-diamino-1,4-benzoquinona (**5**) frente a reactivos β -oxoacetilantes para ensayar a continuación la doble ciclación de Knorr de los productos de condensación

Como hemos comentado en el apartado 2.1 acerca de la síntesis de aminoquinonas, nos encontramos con un problema añadido: la imposibilidad de aislar la 2,6-diamino-1,4-benzoquinona (**5**), sustrato de partida, ya que cualquier intento de oxidación y liberación de la base a partir de su precursor aromático, el bishidrocloruro de 2,6-diamino-1,4-benzohidroquinona (**10**), conducía a productos intratables, fruto de posibles polimerizaciones. Se intentó la reacción de acetoacetilación liberando la diamina (**5**) en el mismo medio de reacción. Así, cuando a una solución de **10** y acetilacetato de etilo (1:4) calentada a 130°C, se añadió gota a gota la cantidad suficiente de trietilamina para neutralizar el ácido clorhídrico del medio, se volvieron a recoger los alquitranes intratables ya conocidos.

Estos malos resultados nos llevaron a la utilización de óxido de propileno como aceptor de ácido clorhídrico.²² En estas condiciones, se adicionó esta vez EMME, como electrófilo, agitando la reacción a temperatura ambiente en etanol absoluto. Se obtuvo así el bis-aminocrotonato **56**. Sin embargo, cuando éste se calentó a reflujo en difeniléter para su ciclación, sólo se recogió el producto de partida (esquema 156). Concluimos que el uso de esta diaminoquinona no resulta un método adecuado para la síntesis de análogos de diazaquinomicina y no se realizaron más experiencias con ella.



Esquema 156

2.4.3. Estudio estructural.

Los compuestos obtenidos se caracterizaron en base a sus espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN, así como de absorción en el IR.

La sustitución en el nitrógeno en los compuestos **37**, **41** y **45** obtenidos a partir de 6-aminoquinolinaquinona (**2**), y los compuestos **38** y **42** obtenidos a partir de 7-aminoquinolinaquinona (**3**), no varía los desplazamientos de los átomos de hidrógeno del anillo piridínico H_2 , H_3 y H_4 en sus espectros de ^1H RMN. Los valores de desplazamiento químico son semejantes a los de los productos de partida (**2**) y (**3**) (tablas 18,19). Solamente el átomo de hidrógeno en α al carbonilo del anillo quinónico se desplaza a campo bajo con la sustitución en el nitrógeno, al igual que ocurría en los derivados *N*-sustituídos de 2-amino-1,4-naftoquinona, siendo mayor este desplazamiento en el derivado amídico **45** (aproximadamente 2 ppm), que en los enamínicos **37**, **38**, **41**, **42** (0,5-0,9 ppm).

En cuanto a los espectros de ^{13}C RMN, cabe destacar solamente que la sustitución en el nitrógeno hace que las señales correspondientes a los grupos carbonilo quinónicos se diferencien notablemente respecto a las de los compuestos de partida **2** y **3**, y que el carbono en posición α al carbonilo quinónico también se desapantalle considerablemente (8-15 ppm).

Los datos de estos compuestos se recogen en las tablas 20 y 21, mientras que los de absorción en el IR se recogen en la tabla 22.

Para los compuestos tricíclicos **39**, **40**, **43**, **44**, la tabla 23 recoge los datos de los espectros ^1H RMN, mientras que la 24 recoge los de ^{13}C RMN, y la 25 los de absorción IR.

TABLA 18. ¹H RMN de los compuestos 37, 38, 41, 42. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H ₇	NH	H ₁	R	R ₁
2	CDCl ₃	9,02	7,61	8,38	-	6,19	5,23	-	-	-
3	CDCl ₃	8,94	7,66	8,42	6,08	-	5,30	-	-	-
37	CDCl ₃	9,09	7,71	8,50	-	6,71	11,27	8,23	4,40 y 4,29(CH ₂) 1,42 y 1,36(CH ₃)	
38	CDCl ₃	9,06	7,74	8,46	6,61	-	b	8,22	4,40 y 4,29(CH ₂) 1,42 y 1,36(CH ₃)	
41	CDCl ₃	9,13	7,75	8,53	-	6,91	11,57	8,55	1,78(CH ₃)	
42	CDCl ₃	9,10	7,78	8,49	6,63	-	11,59	8,54	1,78(CH ₃)	

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental.

b: señal no observada.

TABLA 19. ¹H RMN del compuesto 45 (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₂	H ₃	H ₄	H ₇	NH	CH ₂	CH ₃
2	CDCl ₃	9,02	7,61	8,38	6,19	5,23	-	-
4c	CDCl ₃	9,08	7,70	8,48	8,04	10,15	3,70	2,37

a: constantes de acoplamiento en la parte experimental .

TABLE 20. ^{13}C RMN de los compuestos 37, 38, 41, 42. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅ y C ₈	C ₆	C ₇	C _{8a}	C ₁	C ₂	R	R ₁
2	DMSO-d ₆	154,2	126,4	133,7	127,4	181,8 y 180,4	149,9	103,5	148,6	-	-	-	-
3	DMSO-d ₆	152,4	128,3	133,2	130,1	180,8 y 180,0	101,5	151,0	146,6	-	-	-	-
37	CDCl ₃	155,5	127,4	134,9	b	181,8 y 179,9	141,9	110,6	147,9	144,6	103,6	166,7 y 164,1(CO) 61,6 y 61,1(CH ₂) 14,3 y 14,2(CH ₃)	
38	CDCl ₃	154,3	128,5	134,5	129,6	182,4 y 178,4	169,3	142,6	146,4	144,2	103,8	166,0 y 164,4 (CO) 61,6 y 61,2(CH ₂) 14,3 y 14,2(CH ₃)	
41	CDCl ₃	155,8	127,7	135,0	127,4	181,6 y 179,6	141,7	113,8	146,4	148,3	106,1	162,0(CO) 94,6(CMe ₂) 27,5(CH ₃)	
42	CDCl ₃	154,8	128,8	134,7	129,5	182,2 y 177,6	112,7	141,8	146,8	148,2	106,0	163,9 y 162,2(CO) 94,6(CMe ₂) 27,5(CH ₃)	

b: señal no observada.

TABLA 21. ^{13}C RMN del compuesto 45. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅ y C ₈	C ₆	C ₇	C _{8a}	C _{1'}	C _{2'}	C _{3'}	C _{4'}
2	DMSO-d ₆	154,2	126,4	133,7	127,4	181,8 y 180,4	149,9	103,5	148,6	-	-	-	-
45	CDCl ₃	155,4	127,3	134,7	b	183,7 y 180,5	139,7	118,5	b	164,9	49,9	203,6	31,3

a: señal no observada.

Tabla 22.

Compuesto	C₅	C₈
2	1690	1620
3	1700	1620
37	1690	1670
38	1680	1660
41	1695	1665
42	1700	1670
45	1680	1660

TABLA 23. ^1H RMN de los compuestos 39,40,43, 44. (valores relativos a TMS 2)

Compuesto	Disolvente	H ₂	H ₃	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	NH	R
37	DMSO-d ₆	8,24	-	-	9,08	7,86	8,46	b	4,24(CH ₂) 1,28(CH ₃)
40	DMSO-d ₆	8,43	-	8,43	7,82	8,94	-	b	4,18(CH ₂) 1,26(CH ₃)
43	DMSO-d ₆	8,01	6,71	-	9,07	7,85	8,48	12,26	-
44	Metanol-d ₄	8,64	7,53	8,76	8,03	9,12	-	b	-

a: constantes de acoplamiento en parte experimental.

b: señal no observada.

TABLA 24. ^{13}C RMN del compuesto 39. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₄	C ₆	C ₇	C ₈	C _{8a}	C ₉ y C ₁₀	CO	CH ₂	CH ₃
39	DMSO-d ₆	148,0	171,2	155,3	127,5	134,0	127,8	180,0 y 178,4	163,8	60,4	14,0

Tabla 25

Compuesto	C₉ y C₁₀
37	1700 y 1685
40	1710 y 1680
43	1690 y 1670
44	1700 y 1660

Para los derivados de 6-amino-4-metilcarbostirilquinona (**4**), de los datos de ^1H RMN de los compuestos *N*-sustituídos **46**, **48** y **50** recogidos en la tabla 26, indicar de nuevo, que todos poseen un patrón similar en el que los átomos de hidrógeno del anillo lactámico tienen valores δ similares a **4**, y sólo el átomo de hidrógeno H_7 se desplaza considerablemente a campo bajo (1-2ppm) con la sustitución en el nitrógeno si se compara con **4**. Los datos de espectroscopía ^{13}C RMN de los compuestos **46** y **50** se recogen en la tabla 27, observándose como los grupos carbonilo quinónicos, que en la amina de partida se observaban diferenciados, tienen desplazamientos muy similares, ya que aquí los dos grupos carbonilo están sometidos al mismo efecto por parte de los átomos de nitrógeno sustituidos.

Los datos para los compuestos tricíclicos se recogen en la tabla 28 para la espectroscopía ^1H RMN y en la tabla 29 para la de ^{13}C RMN. Los de los derivados *N*-sustituídos de 6-amino-4-metil-5,8-dimetoxicarbostirilo (**7**), se especifican en las tablas 30 y 31.

Las frecuencias de absorción IR de los grupos carbonílicos de estos compuestos (tabla 3.2) también merecen un pequeño comentario. Ambos se observan como dos bandas diferenciadas, como en el resto de los compuestos aquí sintetizados, y el carbonilo lactámico posee valores similares a los de los grupos carbonilos de lactamas saturadas de 6 eslabones, que absorben alrededor de 1672 cm^{-1} , valor más bajo que el correspondiente a amidas secundarias de cadena abierta (1685 cm^{-1}), lo que se atribuye a su configuración obligada *cis*.²³ La fusión con otro anillo no afecta a la frecuencia de absorción en estos casos.

TABLA 26. ¹H RMN de los compuestos 46, 48, 50. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₃	H ₇	NH	CH ₃	R
4	DMSO-d ₆	6,34	5,61	11,28	2,44	-
46	CDCl ₃	6,57	6,37	11,43	2,61	8,11(CHNH) 4,39y 4,30(CH ₂) 1,40 y 1,35(CH ₃)
48	DMSO-d ₆	6,55	7,30	11,48	2,50	8,82(CHNH) 1,70(CH ₃)
50	DMSO-d ₆	6,50	7,49	b	2,48	3,91(CH ₂) 2,17(CH ₃)

a: constantes de acoplamiento en parte experimental.

b: señal no observada.

TABLA 27. ^{13}C RMN de los compuestos 46, 50. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅ y C ₈	C ₆	C ₇	C ₄ -CH ₃	R
4	DMSO-d ₆	160,4	122,5	150,2	179,4 y 174,7	151,8	96,9	21,6	-
46	CDCl ₃	160,2	125,7	151,4	177,7 y 177,0	143,0	105,0	22,2	166,5 y 164,0(CO) 143,8(CHNH) 103,9(C=CH) 61,7 y 61,3 (CH ₂) 14,2 y 14,1 (CH ₃)
50	CDCl ₃	160,0	121,2	154,0	173,8 y 160,1	146,3	106,7	24,0	160,0(CONH); 44,5(CH ₂) 26,0(CH ₃);198,3(CO)

TABLA 28. ^1H RMN de los compuestos 47, 49, 51, 53. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H _a	H _b	CH ₃	R	OCH ₃
47	DMSO-d ₆	8,12	6,52	2,49	4,21(CH ₂) 1,25(CH ₃)	-
49	DMSO-d ₆	7,80	6,44	2,48	6,36(H)	-
51	DMSO-d ₆	8,32	6,47	2,67	4,21(CH ₂) 1,23(CH ₃)	3,81
53	Metanol-d ₄	7,88	6,54	2,77	6,22(H)	3,91 y 3,88

a: constantes de acoplamiento en parte experimental.

TABLA 29. ^{13}C RMN de los compuestos 47, 52, 54. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C _a	C _b	C _c	C _d y C _h	C _e	C _e	C _e	CH ₃	X	R
47	DMSO-d ₆	149,8	a	170,6	177,0 y 175,0	160,8	124,7	a	21,5	-	163,5(CO) 60,5(CH ₂) 14,0(CH ₃)
52	DMSO-d ₆	146,0	109,4	172,8	143,9 y 142,4	160,6	125,8	140,7	21,7	63,5 62,2 (OCH ₃)	164,4(CO) 59,4(CH ₂) 14,2(CH ₃)
54	Metanol-d ₄	149,7	110,8	180,4	144,6 y 142,0	159,0	124,6	141,1	23,0	64,4 63,7(OCH ₃)	-

TABLA 30. ^1H RMN de los compuestos 51, 53, 55. (valores relativos a TMS^a)

Compuesto	Disolvente	H ₃	H ₇	CH ₃	OCH ₃	R	NH
6	CDCl ₃	6,54	6,44	2,65	3,87 y 3,72	-	9,03
51	CDCl ₃	6,51	6,90	2,67	4,01 y 3,79	8,52 (CH-NH) 4,31(CH ₂) 1,37(CH ₃)	11,43 9,19
53	CDCl ₃	6,54	6,99	2,69	4,14 y 3,83	8,69(CH-NH) 1,78(CH ₃)	11,84 9,29
55	CDCl ₃	6,48	8,14	2,68	3,95 y 3,78	3,68(CH ₂) 2,37(CH ₃)	9,72 9,08

a: constantes de acoplamiento en parte experimental.

TABLA 31. ¹³C RMN de los compuestos 51, 53, 55. (valores relativos a TMS)

Compuesto	Disolvente	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅ y C ₈	C ₆	C ₇	CH ₃	OCH ₃	R
6	CDCl ₃	160,7	123,1	148,2	142,4 y 136,7	134,4	101,5	22,6	60,4 56,0	-
51	CDCl ₃	160,7	124,3	148,1	142,9 y 140,7	126,5	98,9	22,5	62,3 56,5	168,7 y 166,3(CO) 150,7(CH-NH) 94,1(C=CH) 60,5 y 60,3(CH ₂) 14,4 y 14,3(CH ₃)
53	CDCl ₃	160,7	124,6	148,0	143,2 y 141,5	125,4	98,5	22,4	62,9 56,7	165 y 163,7(CO) 150,7(CH-NH) 105,3(C-CH) 87,5(CMe ₂) 27,0(CH ₃)
55	CDCl ₃	160,8	123,6	148,2	141,7 y 140,3	125,7	104,7	22,5	62,5 56,3	205,2(CO) 163,6(CO-NH) 49,6(CH ₂) 31,4(CH ₃)

Tabla 32.

Compuestos	C_s y C_g	C=O lactámico
4	1690 y 1620	1675
46	1680 y 1640	1660
47	1680 y 1630	1660
48	1690 y 1635	1670
49	1680 y 1640	1660
50	1680 y 1630	1660

2. 4. 4. Bibliografía.

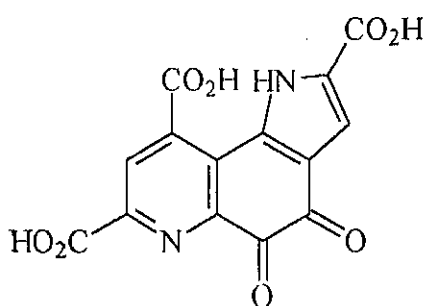
1. M. Yasuda, D. L. Boger, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1253, **1987**.
2. C. C. Cheng, S. J. Yan, *Org.React.*, **28**, 37, **1982**.
3. Y. T. Pratt, N. L. Drake, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5024, **1957**.
4. A. S. Yanni, Z. H. Khalil, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, **51**, 67, **1991**.
5. Y. Kita, H. Thoma, M. Inagaki, K. Hatanaka, T. Yakura, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2175, **1992**.
6. F. Bracher, *Liebigs Ann. Chem.*, **205**, **1990**.
7. Y. Kitahara, S. Nakahara, T. Yonezawa, M. Nagatsu, A. Kubo, *Heterocycles*, **36**, 943, **1993**.
8. S. Nakahara, Y. Tanaka, A. Kubo, *Heterocycles*, **36**, 1139, **1993**.
9. A. S. Yanni, *Indian Jour. Chem.*, **30B**, 808, **1991**.
10. a) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **45**, 4477, **1989**.
b) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 815, **1992**.
11. R. Huisgen, *Ann.*, **559**, 101, **1948**.
12. P. Nickel, E. Fink, *Liebigs Ann. Chem.*, **367**, **1976**.
13. P. Nickel, H. Barnickel, L. Preissinger, E. Fink, O. Dann, *Arzneim-Forsch.*, **28**, 367, **1978**.
14. R. M. Forbis, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5003, **1973**.
15. G. Leadbetter, K. L. Rinehart, *Can. Jour. Chem.*, **43**, 1625, **1965**.
16. C. R. Hauser, G. A. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2402, **1948**.
17. T. L. Ho, *Synthesis*, **347**, **1973**.
18. T.R. Kelly, J. A. Field, Q. Li, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3345, **1988**.
19. A-M. Osman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 966, **1957**.
20. A. K. Khalafallah, A. I. Karaiem, M. A. El Maghraby, H. A. Shindy, *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 398, **1989**.

21. R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* 50, 2431, **1985**.
22. Y. Imai, M. Ueda, T. Iizawa, S. Kudo, *J. Polym. Sci Polym. Chem. Ed.*, 17, 2929, **1979**.
23. R. T. Conley en "Espectroscopia Infrarroja", Alhambra ed. Madrid, pag. 166, **1979**.

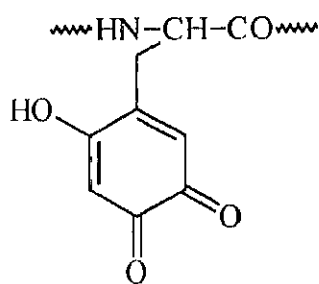
2. 5. Estudio de los potenciales redox de compuestos representativos.

2. 5.1. Antecedentes.

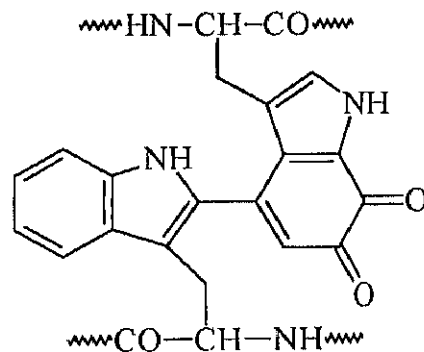
Las estructuras quinónicas participan en diversos procesos biológicos, entre los que se encuentra su activación como cofactores redox de enzimas que intercambian electrones entre sustratos, conocidas como óxido-reductasas. En efecto, además de los cofactores más conocidos $\text{NAD(P)}^+/\text{NAD(P)H}$ y FAD/FADH_2 , derivados de las vitaminas niacina y riboflavina, se conocen varios cofactores quinónicos, como el ácido 4,5-dioxo-(1*H*)-pirrolo[2,3-*f*]quinolina-2,7,9-tricarboxílico ("pirroloquinolinaquinona" ó "PQQ"), y residuos de proteínas como 6-hidroxifenilalanina-3,4-diona ("TPQ") ó 4-(2'-triptofanil)triptófano-6,7-diona ("TTQ"), cofactores de aminoxidasas procariontas y eucariotas.¹ El alto potencial redox de PQQ se ha correlacionado con su actividad.^{2,3}



PQQ

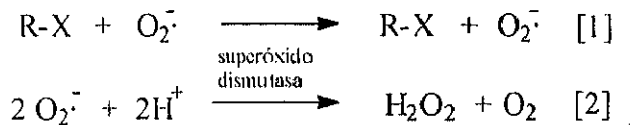
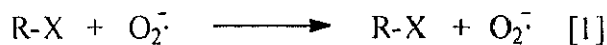


TPQ

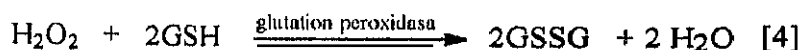
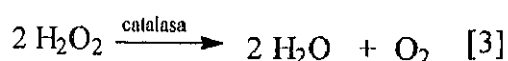


TTQ

Cualquier quinona con un potencial redox adecuado es capaz de generar radicales OH^\cdot que pueden ocasionar un gran número de lesiones celulares. El oxígeno, el aceptor electrónico biológico más eficiente que se conoce, forma en el transcurso de diversas reacciones redox el radical superóxido, que se transforma por la enzima superóxido dismutasa en peróxido de hidrógeno y oxígeno (ecuaciones [1] y [2]).



El peróxido de hidrógeno puede eliminarse por la catalasa (ecuación [3]) ó la glutatión peroxidasa (ecuación [4]), pero en presencia de un metal de transición (normalmente Fe ó Cu), forma el radical hidroxilo (ecuación [5]).⁴



Este radical, además de interactuar con enzimas y lípidos de membrana, reacciona con bases ó nucleótidos de ADN, conduciendo finalmente a la ruptura de éste. Si no se separa la hebra de ADN, el compuesto responsable de la generación de radicales hidroxilo resulta ser citotóxico, mutagénico y/o cancerígeno.

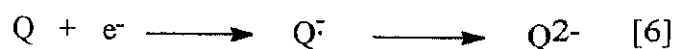
Entre las estructuras de tipo anión-radical implicadas en la ecuación [1] destacan las de semiquinona, originadas en la adición de un electrón a una quinona. Este es uno de los mecanismos propuestos para explicar la acción antitumoral de las antraciclinas, la estreptonigrina y otros antibióticos de estructura quinónica.⁵⁻¹⁰

Ya hemos comentado que ciertas quinonas, como la mitomicina C, se bioactivan a través de su reducción a hidroquinonas. Por todo ello, las propiedades redox de las quinonas heterocíclicas han sido consideradas de gran interés para entender su papel biológico.¹¹⁻¹⁷

Los estudios electroquímicos de quinonas permiten conocer la facilidad con que se reducen en función de las variaciones estructurales y, por tanto, establecer correlaciones con su actividad biológica. Así por ejemplo, se ha demostrado para una serie de aza y diazaquinonas bicíclicas relacionadas con el sistema AB de estreptonigrina, que sus potenciales de reducción se correlacionan con la velocidad a la que degradan el

ADN *in vitro*.¹⁸

Dado que el potencial de reducción de una quinona depende de su estructura y sustituyentes, podrían postularse para el diseño de quinonas antitumorales estructuras con un alto potencial redox (que se reducen más fácilmente). En disolventes no acuosos, las quinonas se reducen en dos pasos sucesivos de adición de un electrón, que son casi reversibles bajo condiciones polarográficas normales. En la primera adición que se corresponde con el primer potencial, se forma el anión radical (ó semiquinona), adicionándose el segundo electrón a potenciales más negativos (ecuación [6]).



Como es lógico, los sustituyentes electrón-aceptores elevan los potenciales redox, haciéndolos menos negativos y a la inversa los electrón-donantes.

Por todo ello se ha considerado de interés estudiar en este trabajo los potenciales de media onda de algunos compuestos representativos.

2.5.2. Métodos y resultados.

Estos potenciales se obtuvieron mediante voltamperometría cíclica en dimetilsulfóxido, perclorato de tetrabutilamonio como electrolito y electrodo de calomelano saturado como electrodo de referencia. los datos obtenidos se reflejan en la tabla 33 y se comparan con los de antraquinona (**I**) descritos en la bibliografía¹⁹ y en algún caso con modelos fijos sustituidos en el átomo de nitrógeno (**III**) y (**IV**). Como puede observarse, los valores de los potenciales redox medidos (la semisuma del potencial del pico anódico y catódico en cada caso), sobre todo para el par menos negativo, dependen de la estructura. Todos los compuestos con estructura de (1*H*)-1-azaantraceno-4,9,10-triona mostraron tres picos diferenciados ($E^1_{1/2}$, $E^1_{1/2}$ y $E^2_{1/2}$), a diferencia de lo que ocurre en antraquinona (**I**)¹⁹ y en los compuestos con estructura de (1*H*)-1-azaantraceno-2,9,10-triona (**II**) y **22**. De los valores citados los dos primeros pueden deberse a la existencia de dos especies quinónicas diferentes: la estructura 4-oxo (**A**) a la que correspondería el valor $E^1_{1/2}$ y la estructura 4-hidroxi (**B**) a la que correspondería el valor $E^1_{1/2}$. Esta interpretación se basa en los datos obtenidos para compuestos en los que las formas **B** no son posibles (**III** y **IV**), ya que en estos sólo se observan dos valores, siendo muy semejantes los que se corresponden con el primer potencial de media onda ($E^1_{1/2}$). Los valores adicionales, siempre menos negativos deben corresponder por tanto, a la ganancia de un electrón de la forma **B** que sería más fácilmente reducible que la forma 4-oxo (**A**).

La estabilidad termodinámica de los aniones radicales (semiquinonas) originados en la adición del primer electrón se ha determinado a partir de la diferencia entre el preimer y el segundo potencial de reducción (ΔE) utilizando los valores de $\log K = \Delta E / 0,058$.²⁰ El mejor aceptor es el compuesto **39** como corresponde a su estructura piridinica (aceptor de electrones respecto a **14** y a la presencia adicional del grupo ester aceptor de electrones. Le sigue el compuesto **43**, más fácilmente reducible como era de esperar , que sus análogos mononitrogenados. Si se comparan los valores $E^1_{1/2}$ de 4-

metil-(1*H*)-1-azaantraceno-2,9,10-triona con **II** se observan valores muy análogos, siendo ligeramente más fáciles de reducir los 4-oxo (forma **A**) que los 2-oxoderivados (0,50 V en **II** frente a 0,54 en **19**). Dado que las formas **A** son las más probables según los datos espectroscópicos, los valores menos negativos del primer potencial redox ($E_{1,2}^1$) son interesantes en el sentido de que la voltamperometría cíclica podría utilizarse para detectar equilibrios tautoméricos.

Tabla 33

Datos de voltamperometría cíclica (voltios frente a electrodo de calomelano saturado)

Compuesto	$-E'_{1/2}$	$-E^1_{1/2}$	$-E^2_{1/2}$	ΔE	log K
I	-	0,78	1,45	0,67	11,55
22	-	0,50	1,18	0,67	11,55
II	-	0,50	1,13	0,63	10,86
19	(0,35)	0,54	1,09	(0,74) 0,55	12,75 9,48
25	(0,37)	0,55	1,09	(0,72) 0,54	12,41 (9,31)
43	0,29	(0,46)	1,00	0,71 (0,54)	12,24 (9,31)
III	-	0,58	1,18	0,60	10,34
IV	-	0,56	1,12	0,56	9,65
14	(0,22)	0,37	0,93	(0,71) 0,56	(12,24) (9,65)
39	(0,16)	0,26	0,82	(0,66) 0,56	(11,38) 9,65

2. 5. 3. Bibliografía.

1. J. A. Duine, *Eur. J. Biochem.*, 200, 271, 1991.
2. S. Itoh, Y. Ohsino, *Nat. Prod. Rep.*, 12, 45, 1995.
3. E. D. Harris, *Nutrition Rev.* 50, 263, 1992.
4. S. D. Aust, C. A. Morehouse, C. E. Thomas, *Free Rad. Biol. Med.*, 1, 3, 1985.
5. S. S. Pan, L. Pedersen, N. R. Bachur, *Mol. Pharmacol.* 19, 184, 1981.
6. R.P. Hertzberg, P. B. Dervan. *Biochemistry*, 23, 3934, 1984.
7. J. M. C. Gutteridge, G. J. Quinlan, *Biochem. Pharmacol.*, 34, 4099, 1985.
8. J. F. Fischer, P.A. Aristoff, *Prog. Drug Res.*, 23, 411, 1988.
9. R. M. Willians, T. Glinka, M. E. Flanagan, R. Gallegos, H. Coffamn, D. Pei, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 733, 1992.
10. R. C. Boruah, E. Skibo, *J. Med. Chem.*, 37, 1625, 1994.
11. M. A. Fox, T. A. Voynick, *J. Org. Chem.*, 46, 1235, 1981.
12. D. Neidlein, Tran-Viet, A. Gieren, M. Kokkinidis, R. Wilekens, H. Geserich, W. Ruppel, *Chem. Ber.*, 115, 2898, 1982.
13. Y. Yasmashita, T. Suzuki, G. J. Saito, *Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1489, 1986.
14. E. B. Skaibo, J. H. Gilchrist, *J. Or. Chem.* 53,4209, 1988.
15. R. J. Driebergen, J. Den Hartigh, J. J. M. Holthius, A. Hulshoff, W. J. van Oort, S. J. Postma Kelder, W. Werwoom, D. N. Reinhoudt, M. Bos, W.E. Van der Linden, *Anal. Chim. Acta.* 233, 251, 1990.
16. Y. Yamashita, Y. Tsubata, T. Suzuli, T. Miyashi, T. Mukai, T. Tanaka, *Chem. Lett.* 445, 1990.
17. R. C. Boruah, E. B. Skibo, *J. Org. Chem.* 60, 2232, 1995.
18. I. A. Shaikh, F. Johnson, A. P. Grollman, *J. Med. Chem.*, 29, 1329, 1986.
19. S. F. Welson, S. M. Trost, D. H. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3034, 1967.
20. B. S. Jensen, H. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 5211, 1975.

2. 6. Actividad biológica.

Los resultados experimentales de actividad antitumoral *in vitro* se han realizado en los laboratorios Pharma Mar S.A. por la Dra. Dolores García Grávalos mientras que los ensayos bioquímicos han sido realizados por la Dra. T. García de Quesada.

Los primeros se han realizado con los compuestos **14, 19, 22, 25, 31, 39, 10, 43, 44** y se han comparado con los obtenidos para el antibiótico diazaquinomicina A, utilizado como patrón. Se han ensayado cuatro líneas celulares:

- Carcinoma humano de pulmón (A-549).
- Melanoma humano (Mel-2).
- Carcinoma humano de colon (HT-29).
- Linfoma de ratón (P-388).

La actividad se ha cuantificado en términos de concentración inhibitoria unicamente (CI_{50}), es decir, de la concentración molar que produce una reducción del 50% de la supervivencia de la célula (en mmoles/ml). Si comparamos las tablas 34 y 35 puede deducirse que los compuestos con estructura (1*H*)-1-azaantraceno-2,9,10-triona poseen una actividad muy semejante a la de sus análogos con estructura de (1*H*)-1-azaantraceno-4,9,10-triona. Centrándonos en los compuestos **22** y **25**, que poseen el mismo sustituyente y solo se diferencian en su estructura de α ó γ -lactama, merece ser destacado el hecho de que en el primero se observa una mayor selectividad que en el segundo en cuanto a su acción citotóxica sobre tumores sólidos, como son el carcinoma humano de pulmón y de colon, respecto a tumores difusos, como el linfoma de ratón. Así por ejemplo **22** es 10 veces más activo frente a carcinoma de pulmón que frente a linfoma, mientras que **25** es sólo 2 veces más activo. Una selectividad de este tipo puede interpretarse como prueba de una citotoxicidad discriminada y, por tanto, de mejores índices terapéuticos.

Es igualmente importante resaltar que los tumores sólidos son mucho más difíciles de tratar por quimioterápicos que los difusos, por lo que la selectividad mencionada posee un interés manifiesto.

Comparando los compuestos de la tabla 35 con los de la tabla 36, con estructura de 1,5-diaza y 1,8-diazaantraceno-4,9,10-trionas, puede decirse que la sustitución del anillo benzénico por uno de piridina aumenta la selectividad hacia el carcinoma humano de pulmón pero en estos compuestos la presencia de un grupo éster los hace menos activos y menos selectivos.

El sistema de doble lactama al que corresponde 47 (tabla 37) es más selectivo que su análogo monolactámico 39 (tabla 30) pero no supone ninguna mejora respecto a los sistemas mononitrogenados con estructura de α -lactama (tabla 34) ó γ -lactam (tabla 35). De cualquier modo resultan más selectivos que el antibiótico diazaquinomicina A (tabla 38).

Por último, el compuesto 31, representante de los sistemas 6-azapentacénicos con estructura de diquinona, mostró una gran actividad y una buena selectividad frente a carcinoma humano de pulmón, siendo el compuesto más activo en esta línea celular (tabla 39).

En una primera aproximación a la determinación del mecanismo de acción citotóxica, se han realizado ensayos bioquímicos de inhibición de diversas enzimas como timidilatosintetasa, dihidrofólico reductasa, ADN y ARN polimerasas, topoisomerasas I y II, que han resultado negativos, al igual que los ensayos de inhibición de biosíntesis de proteínas, ADN y ARN.

Tampoco se encuentra una relación aparente entre la acción antitumoral y el primer potencial redox ($E_{1,2}$ apartado 2.5) que podría ser indicativo de la facilidad para dañar al ADN por radicales OH.

Tabla 34

(actividad antitumoral CI_{50} mmol/ml)

Compuesto	A-549	Mel-28	HT-29	P-588
22	1,04	-	2,09	10,48

Tabla 35

(actividad antitumoral CI_{50} mmol/ml)

Compuesto	A-549	Mel-28	HT-29	P-588
14	1,68	-	6,73	6,73
25	2,09	4,18	10,45	4,18
19	2,22	4,44	4,44	4,44

Tabla 36

(actividad antitumoral CI_{50} mmol/ml)

Compuesto	A-549	Mel-28	HT-29	P-588
43	0,53	11,05	11,05	4,42
39	8,38	-	33,53	33,53
44	0,44	0,44	2,21	4,42
40	4,02	33,53	16,76	4,02

Tabla 37

(actividad antitumoral CI_{50} mmol/ml)

Compuesto	A-549	Mel-28	HT-29	P-588
47	3,04	7,61	15,23	15,23

Tabla 38

(actividad antitumoral CI_{50} mmol/ml)

Compuesto	A-549	Mel-28	HT-29	P-588
Diazaquinomicina	2,82	5,64	5,64	5,64

3. PARTE EXPERIMENTAL.

3.PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 Síntesis orgánica.

Los puntos de fusión se han determinado en capilar abierto en un aparato de inmersión Büchi y figuran sin corregir.

Los análisis elementales se han realizado en el Servicio de Microanálisis de la Universidad Complutense en un microanalizador Perkin Elmer 2400 CHN.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se han realizado en los espectrofotómetros Perkin Elmer 577, Perkin Elmer 283 y Buck Instruments 500, con las muestras sólidas en forma de comprimidos (bromuro potásico).

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han realizado en los espectrómetros Bruker AC-250 y Varian VXR-300, en solución en CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ con TMS como patrón interno.

Para la cromatografía en capa delgada se han empleado placas de Silicagel Merck 60 F₂₅₄ y Sharlau Si_{254...}. Las separaciones por cromatografía líquida preparativa se han efectuado en columnas de Silicagel (Merck 0,063-02 mm) y de alúmina (Merck 0,063-0,2 mm).

Todos los reactivos empleados en los procedimientos descritos son de procedencia comercial (Merck, Aldrich, Probus) mientras no se indique lo contrario.

2-Amino-1,4-naftoquinona (1)

Una solución de 5 g (31.6 mmol) de 1,4-naftoquinona en 50 ml de ácido acético glacial, se introduce en un baño precalentado a 40 °C con agitación. A continuación, se añaden gota a gota, 3.4 g de azida sódica en 10 ml de agua y se continúa la agitación durante 1.5 h. Tras enfriar, el sólido marrón precipitado se filtra y se lava con agua. Se obtienen 4.4 g (81 %) de 1 que se purifica por sublimación.

Punto de fusión: 206°C (lit.¹ 206°C)

Análisis elemental:

calculado para C₁₀H₇NO₂: C, 69.36; H, 4.04; N, 8.09

encontrado: C, 69.78; H, 4.12; N, 8.07

IR (KBr): 3380, 1690, 1620 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (m, 2H, H-5, H-8); 7.73 y 7.64 (2t, 2H, H-6, H-7); 6.00 (s, 1H, H-3); 5.20 (s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 181.8 y 181.7 (C-1, C-4); 150.3 (C-2); 134.5 y 132.0 (C-6, C-7); 133.0 y 130.3 (C-4a, C-8a); 125.6 y 125.1 (C-5, C-8); 102.1 (C-3) ppm.

1,4-Dioxo-2-naftilaminometilenmalonato de dietilo (11)

Método a:

Una solución de 1.5 g (8.7 mmol) de 1 y 1.87 ml (9.3 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo en 10 ml de ácido trifluoroacético, se calientan a reflujo 20 min. Tras enfriar a t.a., el producto precipitado se purifica por

cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente eter de petróleo/acetato de etilo (7:3). Se obtienen 2.67 g (90%) de **11**.

Método b:

Una suspensión de 1 g (5.78 mmol) de **1** y 4.7 ml (23.1 mmol) de etoximetilmalonato de dietilo se calientan a 160 °C durante 2 h. Tras enfriar a t.a, se recoge una mezcla de **11** y **12** que se separa por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente eter de petróleo/acetato de etilo (9:1), recogándose 0.8 g (40%) de **11** y trazas de **12**.

Punto de fusión: 151 °C (lit.² 151.5 °C)

Análisis elemental:

calculado para C₁₈H₁₇NO₆: C, 62.97; H, 4.95; N, 4.08

encontrado: C, 63.00; H, 4.81; N, 4.08

IR (KBr): 3060, 1710, 1680, 1660 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 11.21 (d, *J*=13.2 Hz, 1H, NH); 8.20 (d, *J*=13.2 Hz, 1H, NHCH); 8.16 y 8.13 (m, 2H, H-5, H-8); 7.77 (m, 2H, H-6, H-7); 6.5 (s, 1H, H-3); 4.39 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂); 4.29 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂); 1.42 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃); 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 183.5 (C-4); 180.0 (C-1); 166.7 y 164.3 (2 CO₂); 145.0 (NHCH); 142.1 (C-2); 135.0 y 133.4 (C-6, C-7); 132.3 y 130.2 (C-4a, C-8a); 126.9 y 126.5 (C-5, C-8); 110.1 (C-3); 102.7 (CH=C); 61.4 y 61.0 (2 CH₂); 14.3 y 14.2 (2 CH₃) ppm.

(Z)3-(1,4-dioxo-2-naftilamino)acrilato de etilo (12)

Punto de fusión: 168°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₅H₁₃NO₄: C, 66.42; H, 4.79; N, 5.16

encontrado: C, 66.23; H, 4.68; N, 5.35

IR (KBr): 3220, 1700, 1680, 1630 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 10.75 (d, *J*=12.2 Hz, 1H, NH); 8.12 (m, 2H, H-5, H-8); 7.74 (m, 2H, H-6, H-7); 7.04 (dd, *J*=12.2 Hz, *J*=8.7 Hz, 1H, CHNH); 6.27 (s, 1H, H-3); 5.28 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, =CH-CO₂); 4.27 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂); 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 183.6 (C-4); 180.0 (C-1); 168.5 (CO₂); 142.7 (C-2); 136.7 (CHNH); 134.8 y 132.9 (C-6, C-7); 132.6 y 130.3 (C-4a, C-8a); 126.7 y 126.2 (C-5, C-8); 106.4 (C-3); 98.3 (=C-CO₂); 60.4 (CH₂); 14.3 (CH₃) ppm.

3-(3-amino-1,4-dioxonaftil-2)-2-propenoato de etilo (13)

Una solución agitada de 2 g (11.6 mmol) de **1** y 2.79 ml (13.92 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo en 5 ml de ácido acético, se calientan a reflujo durante 24 h. tras enfriar a t.a, la mezcla de reacción se separa por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (7:3). Se obtienen 0.1 g (3%) de **13**.

Punto de fusión: 176-9°C

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 8.15 y 8.07 (dd, 2H, H-5 y H-8); 7.76 y 7.05 (m, 2H, H-6 y H-7); 7.69 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, H-2); 6.9 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, H-3); 4.30 (c, 2H, CH_2); 1.35 (t, 3H, CH_3) ppm.

1H-1-aza-4,9,10-trioxoantraceno-3-carboxilato de etilo (14)

Una solución de 0.6 g (1.7 mmol) de **11** en 40 ml de triclorobenceno, se calientan a reflujo durante 7 h. Tras enfriar a t.a, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 0.31 g (60%) de **14** como cristales amarillos.

Punto de fusión: 226°C (lit.² 224°C)

Análisis elemental:

calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$: C, 64.64; H, 3.70; N, 4.71

encontrado: C, 64.51; H, 3.84; N, 4.54

IR (KBr): 3430, 1720, 1680, 1630 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 13.7 (s, 1H, NH); 9.29 (s, 1H, H-2); 8.34 (m, 2H, H-5, H-8); 7.89 (m, 2H, H-6, H-7); 4.75 (c, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2); 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO-d_6): 179.7 (C-9, C-10); 171.2 (C-4); 163.7 (CO_2); 143.8 (C-2); 135.6 y 132.9 (C-6, C-7); 133.4 y 130.3 (C-8a, C-10a); 126.4 y 125.8 (C-5, C-8); 120.0 (C-3); 60.5 (CH_2) y 14.1 (CH_3) ppm.

Z/E 3(1,4-dioxo-2-naftilamino)-2-nitroacrilato de etilo (15)

Una solución de 0.68 g (3.9 mmol) de **1**, 0.8 g (4.2 mmol) de 3-etoxi-2-nitroacrilato de etilo (EENA)³ en 3 ml de ácido trifluoroacético se calientan a reflujo 20 min. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se lava con metanol obteniéndose 0.74 g (60%) de **15**, mezcla de isómeros E/Z (3:1).

Análisis elemental:

calculado para C₁₅H₁₂N₂O₆: C, 56.96; H, 3.79; N, 8.86

encontrado: C, 56.86; H, 3.83; N, 8.77

IR (KBr): 3350, 1720, 1670, 1645 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 10.96 (d, 1H, NH); 8.73 y 8.27 (2d, 2H, NHCH); 8.16 (m, 4H, H-5, H-8); 7.81 (m, 4H, H-6, H-7); 6.69 y 6.67 (2s, 2H, H-3); 4.45 y 4.39 (2c, 4H, CH₂); 1.45 y 1.39 (2t, 6H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 183.1 (C-4); 179.5 (C-1); 162.4 (CO₂); 142.6 (NHCH); 141.3 (C-2); 135.4 y 133.8 (C-6, C-7); 132.1 y 129.9 (C-4a, C-8a); 127.1 y 126.7 (C-5, C-8); 112.4 (C-3); 62.7 (CH₂); 14.1 (CH₃) ppm.

(Z,E) 3(2-Naftilamino)propenoato de metilo (16) y (17)

Una solución de 1.8 g (10.4 mmol) de **1**, 1.7 ml (20.8 mmol) de propiolato de metilo, 3 gotas de trietilamina en 30 ml de dioxano se calientan a reflujo durante 4 h. Tras enfriar a t.a., el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo/eter de petróleo (2:8). Se obtienen 0.8 g (30%) del isómero *E* (**16**) y 0.4 g (15%) del isómero *Z* (**17**).

Compuesto 16:

Punto de fusión: 244 °C

Análisis elemental:

calculado para $C_{14}H_{11}NO_4$: C, 65.36; H, 4.28; N, 5.44

encontrado: C, 65.18; H, 4.34; N, 5.28

IR (KBr): 3180, 1725, 1680, 1640 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.11 (m, 2H, H-5, H-8); 7.73 (m, 2H, H-6, H-7); 7.70 (d, $J=13.1$ Hz, NHCH); 6.34 (s, 1H, H-3); 5.65 (d, $J=13.1$ Hz, 1H, =CH-CO₂); 3.77 (s, 3H, CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, DMSO- d_6): 182.8 (C-4) y 181.2 (C-1); 167.0 (CO₂); 143.9 (C-2); 139.4 (CHNH); 134.8 y 133.1 (C-6, C-7); 132.0 y 130.3 (C-4a, C-8a); 126.2 y 125.4 (C-5, C-8); 107.1 (C-3); 102.0 (=CH-CO₂); 50.9 (CH₃) ppm.

Compuesto (17):

Punto de fusión: 200°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{14}H_{11}NO_4$: C, 65.36; H, 4.28; N, 5.44

encontrado: C, 65.32; H, 4.35; N, 5.28

IR (KBr): 3180, 1720, 1680, 1640 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 10.74 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, NH); 8.1 (m, 2H, H-5, H-8); 7.72 (m, 2H, H-6, H-7); 7.05 (dd, $J=12.0$ Hz, $J=8.5$ Hz, CHNH); 6.27 (s, 1H, H-3); 5.3 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, =CHCO₂); 3.80 (s, 3H, CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 183.5 (C-4); 180.4 (C-1); 168.8 (CO₂); 142.6 (C-2); 137.0 (CHNH); 134.7 y 133.0 (C-6, C-7); 132.5 y 130.2 (C-4a, C-8a); 126.7 y 126.3 (C-5, C-8); 106.5 (C-3); 97.7 (=CH-CO₂); 51.4 (CH₃) ppm

2,2-Dimetil-5(2-naftilaminometil)1,3-dioxan-4,6-diona (18)

Una solución de 0.84 g (5.8 mmol) de ácido de Meldrum en 22 ml (201.1 mmol) de trimetilortoformiato, se calientan a reflujo durante 2 h. Pasado este tiempo, se añade una solución de 1 g (5.8 mmol) de **1** en 60 ml de trimetil ortoformiato y se mantienen a reflujo durante 7 h más. Al enfriar a t.a, se forma un precipitado cristalino anaranjado que se filtra obteniéndose 1.47 g (78%) de **16**.

Punto de fusión: 243°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₇H₁₃NO₆: C, 62.38; H, 3.97; N, 4.28

encontrado: C, 62.17; H, 4.08; N, 4.23

IR (KBr): 3250, 1735, 1690, 1660 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 11.60 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, NH); 8.54 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, NHCH); 8.17 (m, 2H, H-5, H-8); 7.83 (m, 2H, H-6, H-7); 6.75 (s, 1H, H-3); 1.78 (s, 6H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 183.1 (C-4); 179.3 (C-1); 164.0 (COO); 148.6 (NHCH); 141.1 (C-2); 135.4 y 133.9 (C-6, C-7); 132.1 y 130.0 (C-4a, C-8a); 127.1 y 126.7 (C-5, C-8); 113.5 (C-3); 105.9 (=C-COO); 93.9 (CMe₂); 27.4 (CH₃) ppm.

1H-1-aza-4,9,10-antracetrione (19)

Una solución de 1.2 g (3.6 mmol) de **18** en 35 ml de difenileter se calientan a reflujo durante 3 h. Tras enfriar a t.a, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 0.6 g (74%) de **19**.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{13}H_7NO_3$: C, 69.33; H, 3.11; N, 6.22

encontrado: C, 69.18; H, 3.26; N, 6.19

IR (KBr): 3500, 1710, 1690, 1645 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 12.67 (s, 1H, NH); 8.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2); 8.40 y 8.33 (2d, 2H, H-5, H-8); 7.90 (m, 2H, H-6, H-7); 7.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3) ppm.

2-Amino-1H-1-aza-4,9,10-antracetriona (20)

Una solución de 5 g (28.9 mmol) de **1** y 2.84 g (43 mmol) de malononitrilo en 30 ml de ácido acético glacial, se calientan a reflujo 25 h. La mezcla de reacción se enfría y el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente eter de petróleo/acetato de etilo (8:2). Se obtienen 0.14 g (2%) de **20**.

Punto de fusión: 150°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{13}H_8N_2O_3$: C, 65.00; H, 3.33; N, 11.66

encontrado: C, 65.13; H, 3.41; N, 11.54

IR (KBr): 3250, 1710, 1690, 1650 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 8.37 (s, 1H, NH); 8.12 (m, 2H, H-5, H-8); 7.86 (s, 1H, H-3); 7.76 (m, 2H, H-6, H-7); 1.68 (s, 2H, NH_2) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, $CDCl_3$): 185.0 y 181.0 (C-9, C-10); 169.4 (C-4); 139.9 (C-2); 135.0 y 133.3 (C-6, C-7); 132.1 y 130 (C-4a, C-8a); 126.7 y 126.4 (C-5, C-8); 117.2 (C-3) ppm.

N-(1,4-dioxo-2-naftil)-3-oxobutanamida (21)*Método a:*

En un matraz Erlenmeyer se disuelve 1 g (5.8 mmol) de **1** en 20 ml de xileno y se introducen en un baño precalentado a 120 °C. A la solución agitada se le añaden 0.8 ml (5.8 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona, recientemente destilada, y a los pocos minutos se observa la pérdida de acetona. El calentamiento se continúa durante 1.5 h. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente y el producto precipitado se filtra y se recristaliza en xileno obteniéndose 1.1 g (75%) de **21**.

Método b:

Una solución de 0.96 g (5.5 mmol) de **1**, 1.44 g (11.1 mmol) de acetoacetato de etilo en 15 ml de xileno seco se calientan a 130 °C en matraz abierto, durante 3.5 h. Tras enfriar, el producto precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente éter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Se obtiene 1 g (70%) de **21**.

Punto de fusión: 137°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₄H₁₁NO₄: C, 65.36; H, 4.28; N, 5.44

encontrado: C, 65.30; H, 4.42; N, 5.33

IR (KBr): 3260, 1725, 1705, 1675, 1645 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 10.22 (s, 1H, NH); 8.04 y 7.96 (2 dd, *J*=8.0 Hz, *J*=1.9 Hz, 2H, H-5, H-8); 7.85 (m, 2H, H-6, H-7); 7.69 (s, 1H, H-3); 3.86 (s, 2H, CH₂); 2.19 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 202.9 (COMe); 185.1 (C-4); 180.3 (C-1); 167.9 (R-CONH); 141.3 (C-2); 134.8 y 133.6 (C-6, C-7); 131.2 y 130.1 (C-4a, C-8a); 126.3 y 125.3 (C-5, C-8); 116.2 (C-3); 52.0 (CH₂); 30.2 (CH₃) ppm.

4-Metil-1*H*-1-aza-2,9,10-antraceno-triona (22)

Una solución de 0.1 g (0.39 mmol) de **21** en 4.5 ml de H₂SO₄ conc. se agita a t.a durante 30 min. La solución ácida se vierte sobre hielo picado con agitación vigorosa hasta que precipita un sólido amarillo. Enfriando en baño de hielo, se neutraliza con NH₄OH. El sólido verdoso formado se filtra, se lava con agua y se recristaliza en cloroformo dando 0.08 g (88%) de **22** como cristales amarillos.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₄H₉NO₃: C, 70.29; H, 3.76; N, 5.85

encontrado: C, 70.10; H, 3.88; N, 5.78

IR (KBr): 1685, 1665, 1650 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.80 (s, 1H, NH); 8.21 (m, 2H, H-5, H-8); 7.83 (2t, 2H, H-6, H-7); 6.70 (s, 1H, H-3); 2.72 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 181.9 y 178.3 (C-9, C-10); 161.1 (C-2); 151.0 (C-4); 135.4 y 133.9 (C-6, C-7); 132.9 y 130.7 (C-8a, C-10a); 126.7 y 126.2 (C-5, C-8); 126.4 (C-3); 22.1 (CH₃) ppm.

3-Acetil-6-metil-4-(1,4-dioxo-2-naftilamino)-2*H*-piran-2-ona (23)

En un matraz Erlenmeyer se disuelven 1.5 g (8.7 mmol) de **1** en 20 ml de xileno seco y se introducen en un baño precalentado a 120 °C. A la solución agitada se le añaden 4.53 ml (34.7 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona recientemente destilada y se continúa calentando durante 2.5 h. Tras enfriar a t.a, se recogen 0.9 g (32%) de **23** recristalizado en acetato de etilo/cloroformo (1:1).

Punto de fusión: 266°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{18}H_{13}NO_5$: C, 66.87; H, 4.02; N, 4.33

encontrado: C, 66.77; H, 3.97; N, 4.21

IR (KBr): 1700, 1665, 1650, 1620 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 12.74 (s, 1H, NH); 7.89 (m, 2H, H-5, H-8); 7.83 (s, 1H, H-5); 7.60 (m, 2H, H-6, H-7); 6.21 (s, 1H, H-3); 2.70 (s, 3H, $COCH_3$); 2.21 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 185.7 ($CO-CH_3$); 180.8 y 178.7 (C-1, C-4); 175.4 (COO); 165.1; 163.4; 141.5 (C-2); 134.9 y 133.0 (C-6, C-7); 132.0 y 130.3 (C-4a, C-8a); 126.7 y 126.0 (C-5, C-8); 117.9; 116.1; 114.9 (C-3); 21.5 ($CO-CH_3$); 19.4 (CH_3) ppm.

3-(1,4-Dioxo-2-naftilamino)crotonato de etilo (24)

Una mezcla de 5 g (28.9 mmol) de **1** y 11.0 ml (86.7 mmol) de acetilacetato de etilo se calientan a 160 °C con agitación durante 3.5 h. Tras enfriar, el producto precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente éter de petróleo/acetato de etilo (7:3). Se obtienen 1.8 g (21%) de **22** como cristales naranjas.

Punto de fusión: 170°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{16}H_{15}NO_4$: C, 67.36; H, 5.26; N, 4.91

encontrado: C, 67.65; H, 5.44; N, 4.85

IR (KBr): 1720, 1680, 1630 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.13 y 8.10 (2d, 2H, H-5, H-8); 7.73 (m, 2H,

H-6, H-7); 6.53 (s, 1H, H-3); 5.09 (s, 1H, C=CH); 4.24 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂); 2.36 (s, 3H, =C-CH₃); 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 184.0 (C-4); 181.2 (C-1); 168.5 (CO₂); 152.5 (=C-CH₃); 142.5 (C-2); 134.6 y 132.9 (C-6, C-7); 132.1 y 130.1 (C-4a, C-8a); 126.8 y 125.9 (C-5, C-8); 110.6 (C-3); 98.5 (=CH-CO₂); 59.9 (CH₂); 21.9 (=C-CH₃); 14.2 (CH₃) ppm.

2-Metil-1H-1-aza-4,9,10-antracetriona (25)

Una solución de 0.4 g (1.4 mmol) de **24** en 5 ml de difenileter se calienta a reflujo durante 1.5 h. Tras enfriar a t.a, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo/eter de petróleo (2:8). Se obtienen 0.2 g (60%) de **25**.

Punto de fusión: 261 °C

Análisis elemental:

calculado para C₁₄H₉NO₃: C, 70.29; H, 3.76; N, 5.85

encontrado: C, 70.13; H, 3.91; N, 5.69

IR (KBr): 3530, 1720, 1700, 1665 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 8.12 (m, 2H, H-5, H-8); 7.91 (m, 2H, H-6, H-7); 6.86 (s, 1H, H-3); 2.44 (s, 3H, CH₃) ppm.

N-(1,4-dioxo-2-naftil)-2-metil-3-oxobutanamida (26)

Una solución de 1 g (5.8 mmol) de **1**, 1.63 ml (11.5 mmol) de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo en 15 ml de xileno seco se calientan a 130 °C en matraz abierto

durante 2 h. Tras enfriar a t.a, el producto precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente eter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Se obtienen 0.76 g de 2-amino-1,4-naftoquinona y 0.1 g (27%) de **26** como cristales naranjas.

Punto de fusión: 146°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{15}H_{13}NO_4$: C, 66.42; H, 4.79; N, 5.16

encontrado: C, 66.23; H, 4.96; N, 4.98

IR (KBr): 3320, 1720, 1700, 1675, 1650 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 9.38 (s, 1H, NH); 8.11 (m, 2H, H-5, H-8); 7.83 (s, 1H, H-3); 7.76 (m, 2H, H-6, H-7); 3.67 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, CH); 2.34 (s, 3H, CH_3CO); 1.55 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH- CH_3) ppm.

N-(1,4-dioxo-2-naftil)-3-oxohexanamida (27)

Una solución de 0.7 g (4.0 mmol) de **1**, 1.3 ml (8.1 mmol) de 3-oxohexanoato de etilo en 20 ml de xileno seco se calientan a reflujo durante 24 h. Tras enfriar a t.a, el producto precipitado se filtra recogiendo 0.73 g (64%) de **27** como cristales amarillos.

Punto de fusión: 176°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{16}H_{13}NO_4$: C, 67.36; H, 5.26; N, 4.91

encontrado: C, 67.14; H, 5.04; N, 4.92

IR (KBr): 3230, 1765, 1700, 1665, 1640 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 10.12 (s, 1H, NH); 8.13 (m, 2H, H-5, H-8); 7.84 (s, 1H, H-3); 7.76 (m, 2H, H-6, H-7); 3.65 (s, 2H, $COCH_2CO$); 2.50 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2CO); 1.69 (m, 2H, CH_2); 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3): 205.8 (CO-Prop); 185.5 (C-4); 181.0 (C-1); 165.1 (R-CONH); 140.0 (C-2); 134.9 y 133.4 (C-6, C-7); 132.0 y 130.3 (C-4a, C-8a); 126.8 y 126.3 (C-5, C-8); 117.9 (C-3); 49.5 (COCH₂CO); 46.0 (CH₂CO); 16.8 (CH₂); 13.5 (CH₃) ppm.

2-amino-1,4-naftoquinona-1-monoxima (28)

A una solución de 0.6 g (3.46 mmol) de **1** en 15 ml de acetonitrilo, se añaden 0.24 g (3.46 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 0.27 g (6.93 mmol) de NaOH en 1 ml de agua. Se calientan a 90 °C durante 7 h y tras enfriar a t.a, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente eter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Se obtienen 0.3 g (42%) de **26** como cristales amarillos.

Punto de fusión: 239°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₀H₈N₂O₂: C, 63.82; H, 4.25; N, 14.8

encontrado: C, 63.63; H, 4.42; N, 14.78

IR (KBr): 3455, 3300, 1625, 1590 cm⁻¹.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 13.42 (s, 1H, OH); 8.92 y 8.00 (2d, $J = 7.9$ Hz y $J = 7.9$ Hz, 2H, H-5, H-8); 7.55 (m, 2H, H-6, H-7); 6.72 (s, 2H, NH₂); 5.64 (s, 1H, H-3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, DMSO-d₆): 180.5 (C-4); 155.1 (C-1); 139.7 (C-2); 131.6 y 131.1 (C-6, C-7); 130.0 y 129.4 (C-4a, C-8a); 126.8 y 125.2 (C-5, C-8); 99.4 (C-3) ppm.

2-butilidenaminonaftaleno-1,4-diol (29)

A una solución de 2 g (11.56 mmol) de **1** en 35 ml de ácido acético, precalentada a 100°C, se añaden 5,71 ml (64.24 mmol) de butiraldehído seguido de 10 ml de HCl conc. continuándose el calentamiento durante 20 minutos más. Pasado ese tiempo, la solución se vierte sobre 500ml de agua. Tras la extracción con 60 ml de éter etílico, la capa orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro. Tras evacuar el solvente a vacío, el crudo se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 0.26 g (10%) de **29** como cristales blancos.

Punto de fusión: 194°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₄H₁₅NO₂: C, 73.36; H, 6.55; N, 6.11

encontrado: C, 73,39; H, 5.85; N, 6.03

IR (KBr): 1648, 1588, 1560 cm⁻¹.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 10.32 (s, 1H, CH=N); 8.30 y 8.09 (d, *J* = 8.32 y 8.15 Hz, 2H, H-5, H-8); 7.67 y 7.55 (t, 2H, H-6, H-7); 7.15 (s, 1H, H-3); 2.96 (t, 2H, CH₂); 1,87 (m, 2H, CH₂); 1.02 (t, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, DMSO-d₆): 165.9 (CH=N); 150.8 (C-2); 139.2 y 137.5 (C-1 y C-4); 127.3, 124.2, 123.4, 122.6, 119.7, 119.3 (benceno); 99.2 (C-3); 29.7 (CH₂); 19.9 (CH₂); 13.5 (CH₃) ppm.

13-Propil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona (30)

Una solución de 0.6 g (3.46 mmol) de **1**, 0.33 ml (3.77 mmol) de butiraldehído y 3 ml de ácido trifluoroacético, se calientan a reflujo con agitación

durante 20 min. Tras enfriar, el precipitado formado se filtra y se lava con etanol absoluto recogiendo 0.1 g (15%) de **30** como cristales rojos.

Punto de fusión: 272°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{24}H_{17}NO_4$: C, 75.19; H, 4.43; N, 3.65

encontrado: C, 75.32; H, 4.39; N, 3.57

IR (KBr): 3410, 1670, 1620 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (s, 1H, NH); 8.13 (t, 4H, H-1, H-11 y H-4, H-8); 7.73 (m, 4H, H-2, H-10 y H-3, H-9); 4.67 (t, 1H, H-13); 1.58 (m, 2H, CH_2); 1.23 (m, 2H, CH_2); 0.81 (t, 3H, CH_3) ppm.

~~5.7.12.14-Tetraoxo-6,13-dihidro-6-azapentaceno-13-carboxilato de etilo~~

(31)

Una solución de 0.4 g (2.31 mmol) de **1**, 0.44 ml (2.48 mmol) de dietoxiacetato de etilo en 3 ml de ácido trifluoroacético, se introducen en un baño precalentado a 80 °C con agitación durante 15 min. Tras enfriar, se añaden 15 ml de agua y se realiza una extracción con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se deseca con Na_2SO_4 anhidro, se evapora el solvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Se obtienen 0.1 g (20%) de **31** como cristales rojos.

Punto de fusión: 210°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{24}H_{15}NO_6$: C, 69.73; H, 3.63; N, 3.38

encontrado: C, 69.41; H, 3.72; N, 3.65

IR (KBr): 3440, 1750, 1700, 1640 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 8.10 y 8.02 (2d, $J=7.4$ Hz y $J=7.5$ Hz, 4H, H-1, H-11 y H-4, H-8); 7.71 y 7.60 (2t, $J=7.4$ Hz y $J=7.5$ Hz, 4H, H-2, H-10 y H-3, H-9); 6.25 (s, 1H, NH); 5.52 (s, 1H, H-13); 4.22 (c, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2); 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3): 183.4 (C-12, C-14); 181.1 (C-5, C-7); 169.6 (CO_2); 148.9 (C-5a y C-6a); 134.8 y 132.3 (C-2, C-10 y C-3, C-9); 133.5 y 130.2 (C-4a, C-7a y C-11a, C-14a); 126.7 y 126.3 (C-1, C-11 y C-4, C-8); 110.5 (C-12a, C-13a); 61.3 (CH_2); 37.6 (C-13); 14.2 (CH_3) ppm.

13-Metil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona (32)

Una solución de 0.7 g (4.04 mmol) de **1**, 0.62 ml (4.35 mmol) de 1,1-dietoxietano en 3 ml de ácido trifluoroacético, se introducen en un baño precalentado a 80 °C con agitación durante 10 min. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y después con metanol, recogiendo 0.1 g de **32** como cristales rojos. Las aguas madres se concentran y se cromatografan en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano (1:1) obteniéndose 0.02 g más de **32** (R=18%) como cristales rojos.

Punto de fusión: 274°C

Análisis elemental:

calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 74.36; H, 3.66; N, 3.94

encontrado: C, 74.03; H, 3.63; N, 3.92

IR (KBr): 3440, 1670, 1630 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 8.31 (s, 1H, NH); 8.15 (t, 4H, H-1, H-11 y H-4, H-8); 7.75 (m, 4H, H-2, H-10 y H-3, H-9); 4.63 (c, $J=6.6$ Hz, 1H, H-13); 1.31 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3): 182.2 (C-12, C-14); 179.1 (C-5, C-7); 137.5 (C-5a, C-6a); 134.8 y 133.0 (C-2, C-10 y C-3, C-9); 132.7 y 130.2 (C-4a, C-7a y C-11a, C-14a); 126.6 y 126.3 (C-1, C-11 y C-4, C-8); 120.6 (C-12a, C-13a); 29.7 (C-13); 21.9 (CH_3) ppm.

13-Fenil-6,13-dihidro-6-azapentaceno-5,7,12,14-tetraona (33)

Una solución de 1.5 g (8.67 mmol) de **1**, 0.96 ml (9.42 mmol) de benzaldehído y 5 ml de ácido trifluoroacético, se calientan a reflujo con agitación durante 5 min. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se lava con metanol, recogiendo 0.3 g (17%) de **33** como cristales naranjas.

Punto de fusión: $> 300^\circ\text{C}$.

Análisis elemental:

calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 77.69; H, 3.59; N, 3.35

encontrado: C, 77.35; H, 3.55; N, 3.75

IR (KBr): 3490, 1690 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 8.46 (s, 1H, NH); 8.14 y 8.06 (2d, $J=7.0$ Hz y $J=7.5$ Hz, 4H, H-1, H-11 y H-4, H-8); 7.72 (m, 4H, H-2, H-10 y H-3, H-9); 7.47 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, H-2); 7.26 (t, 2H, H-3); 7.20 (d, 1H, H-4); 5.72 (s, 1H, H-13) ppm.

5,10-Dioxo-1H-2,4-dihidronafto[2,3-d]1,3-oxazina-2,4-dicarbo-xilato de etilo (34)

Una solución de 1.0 g (5.78 mmol) de 1, 5 ml (28.17 mmol) de dietoxiacetato de etilo, 0.2 ml de H₂SO₄ conc. en 5 ml de cloroformo se agita a t.a durante 6 días. El crudo de reacción se cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Se obtienen 0.4 g (20%) de **34** como cristales amarillos.

Punto de fusión: 122°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₈H₁₇NO₇: C, 60.16; H, 4.73; N, 3.89

encontrado: C, 59.95; H, 4.77; N, 3.77

IR (KBr): 3430, 1750, 1690, 1655 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 8.09 (m, 2H, H-6, H-9); 7.76 y 7.70 (2t, *J*=6.2 Hz y *J*=6.1 Hz, 2H, H-7, H-8); 6.68 (s, 1H, NH); 5.77 (s, 1H, H-2); 5.57 (s, 1H, H-4); 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂); 4.28 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂); 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃); 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 179.7 y 179.3 (C-5, C-10); 169.9 y 166.1 (2 CO₂); 141.4 (C-10a); 135.0 y 132.6 (C-7, C-8); 132.8 y 130.3 (C-5a, C-9a); 126.5 y 126.4 (C-6, C-9); 109.2 (C-4a); 75.9 (C-2); 70.2 (C-4); 63.3 y 62.2 (CH₂); 14.2 (CH₃) ppm.

2,4-Dimetil-1H-2,4-dihidronafto[2,3-d]1,3-oxazina-5,10-diona (35)

Una solución de 1.0 g (5.78 mmol) de **1**, 4.05 ml (28.5 mmol) de dietoxietano, 0.2 ml de H₂SO₄ conc. en 5 ml de cloroformo, se agita a t.a durante 6 días. El crudo de reacción se cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (2:8). Se obtienen 0.5 g (36%) de **35** como cristales naranjas.

Punto de fusión: 215°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₄H₁₃NO₃: C, 69.13; H, 5.34; N, 5.76

encontrado: C, 69.01; H, 5.19; N, 5.61

IR (KBr): 3360, 1690, 1635 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 8.07 y 8.02 (2d, *J*=7.5 Hz y *J*=7.5 Hz, 2H, H-6, H-9); 7.72 y 7.61 (2t, *J*=7.5 Hz y *J*=7.5 Hz, 2H, H-7, H-8); 5.95 (s, 1H, NH); 5.10 (m, 2H, H-2, H-4); 1.55 y 1.52 (2d, 6H, C₂-CH₃ y C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 180.4 y 180.0 (C-5 y C-10); 141.8 (C-10a); 134.7 y 132.0 (C-7, C-8); 133.2 y 130.3 (C-5a, C-9a); 126.1 y 125.9 (C-6, C-9); 116.0 (C-4a); 72.6 (C-2); 67.6 (C-4); 20.9 y 20.6 (CH₃) ppm.

2,4-Difenil-1H-2,4-dihidronafto[2,3-d]1,3-oxazina-5,10-diona (36)

Una solución de 1.5 g (8.67 mmol) de **1**, 4.42 ml (43.35 mmol) de benzaldehído, 0.3 ml de H₂SO₄ conc. en 7 ml de cloroformo, se agita a t.a durante 8 días. El crudo de reacción se cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Se obtienen 0.5 g (16%) de **36** que recristaliza en etanol absoluto como cristales naranjas.

Punto de fusión: 199°C

Análisis elemental:

calculado para C₂₄H₁₇NO₃: C, 78.47; H, 4.63; N, 3.81

encontrado: C, 78.34; H, 4.64; N, 3.92

IR (KBr): 3370, 1690, 1630 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 8.10 (t, 2H, H-6, H-9); 7.75 y 7.66 (2t, *J*=7.5 Hz y *J*=7.4 Hz, 2H, H-7, H-8); 7.42 (m, 10 H, 2 C₆H₅); 6.24 (s, 1H, H-2); 6.19 (s, 1H, NH); 5.48 (s, 1H, H-4) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 180.1 y 180.0 (C-5, C-10); 142.9 (C-10a); 134.8 y 132.2 (C-7, C-8); 133.1 y 130.5 (C-5a, C-9a); 126.5 y 126.1 (C-6, C-9); 139.8, 136.8, 129.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5 y 126.9 (2 C₆H₅); 112.2 (C-4a); 78.1 (C-2); 73.3 (C-4) ppm.

6-Aminoquinolina-5,8-diona (2)

A una solución de 4.7 g (29.55 mmol) de quinolina-5,8-quinona¹ en 150 ml de dimetilformamida seca, se añaden 3.78 g (32.83 mmol) de trimetilsililazida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Tras enfriar se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 4.37 g (85%) de **2** como cristales rojos.

Punto de fusión: 259°C

Análisis elemental:

calculado para C₉H₆N₂O₂: C, 62.06; H, 3.44; N, 16.09

encontrado: C, 61.98; H, 3.40; N, 16.12

IR (KBr): 3450, 1690, 1620 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 9.02 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H, H-2); 8.38 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H, H-4); 7.61 (m, 1H, H-3); 6.19 (s, 1H, H-7); 5.23 (s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, DMSO-d₆): 181.8 y 180.4 (C-5, C-8); 154.2 (C-2); 149.9 (C-6); 148.6 (C-8a); 133.7 (C-4); 127.4 (C-4a); 126.4 (C-3); 103.5 (C-7) ppm.

7-Aminoquinolina-5,8-quinona (3)

Una solución de 1.4 g (8.8 mmol) de quinolina-5,8-quinona¹, 8 ml de ácido acético y 20 ml de tetrahidrofurano, se introducen en un baño precalentado a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añaden lentamente 0.56 g (8.61 mmol) de azida sódica en 3.6 ml de agua y se agita durante 1.5 h a t.a. La mezcla de reacción se enfría y el sólido precipitado se filtra. El espectro de ¹H-RMN del crudo muestra una mezcla de **2** y **3**. La separación de ambos se realiza por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 0.30 g (20%) de **3** y 0.91 g (60%) de **2**.

Punto de fusión: 263°C

Análisis elemental:

calculado para $C_9H_6N_2O_2$: C, 62.06; H, 3.44; N, 16.09

encontrado: C, 62.10; H, 3.52; N, 15.99

IR (KBr): 3460, 1700, 1620 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 8.94 (d, $J= 4.1$ Hz, 1H, H-2); 8.42 (d, $J= 6.5$ Hz, 1H, H-4); 7.66 (m, 1H, H-3); 6.08 (s, 1H, H-6); 5.30 (s, 2H, NH_2) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, $DMSO-d_6$): 180.8 y 180.0 (C-5, C-8); 152.4 (C-2); 151.0 (C-7); 146.6 (C-8a); 133.2 (C-4); 130.1 (C-4a); 128.3 (C-3); 101.5 (C-6) ppm.

6-Amino-4-metil-(1*H*)-2,5,8-quinolinatriona (4)

Una solución de 1.7 g (9 mmol) de 4-metilcarbostirilquinona² en 20 ml de dimetilformamida se introducen en una baño precalentado a 60 °C y se agita vigorosamente. A continuación, se añaden 1.2 ml (9 mmol) de trimetilsililazida y se continúa agitando a esta temperatura durante 1.5 h. La mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua. El precipitado formado se filtra recogiendo 1.1 g (60%) de 4.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{10}H_8N_2O_3$: C, 58.82; H, 3.92; N, 13.72

encontrado: C, 59.16; H, 4.02; N, 13.80

IR (KBr): 3290, 3200, 1690, 1675, 1620 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $DMSO-d_6$): 11.28 (s, 1H, NH); 6.34 (s, 1H, H-3); 5.61 (s, 1H, H-7); 2.44 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, $DMSO-d_6$): 179.4 y 174.7 (C-5, C-8); 160.4 (C-2); 151.8 (C-6); 150.2 (C-4); 142.9 (C-8a); 122.5 (C-3); 110.7 (C-4a); 96.9 (C-7); 21.6 (CH_3) ppm.

6-Amino-4-metil-5,8-dimetoxi-(1H)-quinolin-2-ona (6)

Una suspensión de 6.3 g (23.86 mmol) de X, 50 g (22.16 mmol) de SnCl₂·2H₂O y 200 ml de HCl conc. se agitan en matraz tapado a t.a durante 12 h. La suspensión lechosa se basifica (pH=8) con NH₄OH, y el residuo orgánico se extrae con cloroformo. Tras concentrar a vacío, se obtienen 3.12 g (56%) de 6 puro.

Punto de fusión: 164 °C

Análisis elemental:

calculado para C₁₂H₁₄N₂O₃: C, 61.53; H, 5.98; N, 11.96

encontrado: C, 61.23; H, 5.78; N, 11.75

IR (KBr): 3500, 3450, 1675, 1660, 1635, 1620 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 9.03 (s, 1H, NH); 6.54 (s, 1H, H-3); 6.44 (s, 1H, H-7); 3.87 y 3.72 (2s, 6H, OCH₃); 2.65 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 160.7 (C-2); 148.2 (C-4); 142.4 y 136.7 (C-5, C-8); 134.4 (C-6); 123.1 (C-3); 121.9 (C-8a); 115.2 (C-4a); 101.5 (C-7); 60.4 y 56.0 (OCH₃); 22.6 (CH₃) ppm.

4-Metil-8-metoxicarbostiril-2,5,6-triona (7)

A una solución agitada a t.a de 1.08g (4.61 mmol) de 6 en 10 ml de agua y 25 ml de acetonitrilo, se añaden 7.5 g de CAN. Se continua agitando durante 1 h. Tras extraer con 50 ml de cloroformo, la capa orgánica se deseca, se evapora a vacío y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (8:2). Se obtienen 0.3 g (30%) de 7.

Punto de fusión: 273°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{11}H_9NO_4$: C, 60.27; H, 4.10; N, 6.39

encontrado: C, 60.03; H, 4.18; N, 6.42

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 6.45 (s, 1H, H-3); 6.00 (s, 1H, H-7); 4.05 (s, 3H, OCH_3); 2.59 (s, 3H, CH_3) ppm.

5.8-Dioxo-6-quinolilaminometilenmalonato de dietilo (37)

Una solución de 1.2 g (6.89 mmol) de **2**, 1.59 g (7.36 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo en 5 ml de ácido trifluoroacético se calienta a reflujo durante 30 min. Tras enfriar, se añaden 5 ml de éter etílico. El sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 1.6 g (70%) de **37**.

Punto de fusión: 165°C.

Análisis elemental:

calculado para $C_{17}H_{16}N_2O_6$: C, 59,30; H, 4.65; N, 8.13

encontrado: C, 59.27; H, 4.70; N, 8.09

IR (KBr): 1720, 1690, 1670 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 11.27 (d, $J= 13.1$ Hz, 1H, NH); 9.09 (d, $J= 4.69$ Hz, 1H, H-2); 8.50 (d, $J= 7.89$ Hz, 1H, H-4); 8.23 (d, $J= 13.1$ Hz, 1H, NHCH); 7.71 (m, 1H, H-3); 6.71 (s, 1H, H-7); 4.40 y 4.29 (2c, 4H, CH_2); 1.42 y 1.36 (2t, 6H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, $CDCl_3$): 181.8 y 179.9 (C-5, C-8); 166.7 y 164.1 (CO_2); 155.5 (C-2); 147.9 (C-8a); 144.6 (NHCH); 141.9 (C-6); 134.9 (C-4); 127.4 (C-3); 110.6 (C-7); 103.6 (C=CH); 61.6 y 61.1 (CH_2); 14.3 y 14.2 (CH_3) ppm.

5.8-Dioxo-7-quinolilaminometilenmalonato de dietilo (38)

Una solución de 0.27 g (1.55 mmol) de **3**, 0.35 g (1.65 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo y 3 ml de ácido trifluoroacético se calientan a reflujo durante 45 min. Tras enfriar, se añaden 3 ml de eter etílico. El sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 0.4 g (75%) de **38**.

Punto de fusión: 175°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₇H₁₆N₂O₆: C, 59.30; H, 4.65; N, 8.13

encontrado: C, 59.36; H, 4.33; N, 8.16

IR (KBr): 3180, 1720, 1680, 1660 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-2); 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4); 8.22 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, NHCH); 7.74 (m, 1H, H-3); 6.61 (s, 1H, H-6); 4.40 y 4.29 (2c, 4H, CH₂); 1.42 y 1.36 (2t, 6H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 182.4 y 178.4 (C-5, C-8); 166.0 y 164.4 (CO₂); 154.3 (C-2); 146.4 (C-8a); 144.2 (NHCH); 142.6 (C-7); 134.5 (C-4); 129.6 (C-4a); 128.5 (C-3); 109.3 (C-6); 103.8 (C=CH); 61.6 y 61.2 (CH₂); 14.3 y 14.2 (CH₃) ppm.

1.5-Diaza-(1*H*)-4,9,10-trioxoantraceno-3-carboxilato de etilo (39)

Una solución de 0.5 g (1.45 mmol) de **35** en 40 ml de triclorobenceno se calienta a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 0.21 g (50%) de **39**.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₅H₁₀N₂O₅: C, 60.40; H, 3.35; N, 9.39

encontrado: C, 60.66; H, 3.51; N, 9.50

IR (KBr): 3440, 1740, 1700, 1685 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 9.08 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H, H-6); 8.46 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H, H-8); 8.24 (s, 1H, H-2); 7.86 (m, 1H, H-7); 4.24 (c, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH₂); 1.28 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, DMSO-d₆): 180.0 y 178.4 (C-9, C-10); 171.2 (C-4); 163.8 (CO₂); 155.3 (C-6); 148.0 (C-2); 134.0 (C-8); 127.8 (C-8a); 127.5 (C-7); 60.4 (CH₂); 14.0 (CH₃) ppm.

1,8-Diaza-(1*H*)-4,9,10-trioxoantraceno-3-carboxilato de etilo (40)

Una solución de 0.11 g (0.31 mmol) de **36** en 20 ml de triclorobenceno se calientan a reflujo durante 7 h. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se purifica por recristalización en etanol. Se obtienen 0.04 g (45%) de **38**.

Punto de fusión: 274°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₅H₁₀N₂O₅: C, 60,40; H, 3.35; N, 9.39

encontrado: C, 60.30; H, 3.38; N, 9.07

IR (KBr): 3275, 1720, 1710, 1680 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.94 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H, H-7); 8.43 (m, 2H, H-2 y H-5); 7.82 (m, 1H, H-6); 4.18 (c, 2H, CH₂); 1.26 (t, 3H, CH₃) ppm.

6[5(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxaniliden)metilamino]-5,8-

quinolinaquinona (41)

Una solución de 1.5 g (10.4 mmol) de ácido de Meldrum en 38 ml (347.34 mmol) de ortoformiato de trimetilo, se calientan a reflujo durante 2 h. Después, se añade una solución de 1.8 g (10.3 mmol) de **2** en 38 ml de trimetilortoformiato y se continúa calentando durante 48 h. Tras enfriar, el precipitado amarillo se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (9:1). Se obtiene 1 g (30%) de **41**.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₆H₁₂N₂O₆: C, 58.53; H, 3.65; N, 8.53

encontrado: C, 58,41; H, 3.85; N, 8.66

IR (KBr): 3210, 1740, 1695, 1665 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 11.57 (d, *J*= 13.0 Hz, 1H, NH); 9.13 (d, *J*= 4.6 Hz, 1H, H-2); 8.55 (d, *J*= 13.0 Hz, NHCH); 8.53 (d, *J*= 7.73 Hz, 1H, H-4); 7.75 (m, 1H, H-3); 6.91 (s, 1H, H-7); 1.78 (s, 6H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 181.6 y 179.6 (C-5, C-8); 162.0 (COO); 155.8 (C-2); 148.3 (NHCH); 146.4 (C-8a); 141.7 (C-6); 135.0 (C-4); 127.7 (C-3); 127.4 (C-4a); 113.8 (C-7); 106.1 (C=CH); 94.6 (CMe₂); 27.5 (CH₃) ppm.

7[5(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxaniliden)metilaminol-5,8-quinolinaquinona
(42)

Una solución de 0.13 g (0.9 mmol) de ácido de Meldrum en 3.4 ml (3.1 mmol) de ortoformiato de trimetilo, se calientan a reflujo durante 2 h. A continuación se

añaden 0.16 g (0.91 mmol) de **3** en 3.4 ml de trimetil ortoformiato y se continúa el reflujo durante 3 h más. Tras enfriar, el sólido amarillo se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (9:1). Se obtienen 0.1 g (35%) de **42**.

Punto de fusión: 254°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{16}H_{12}N_2O_6$: C, 58.53; H, 3.65; N, 8.53

encontrado: C, 58.78; H, 3.80; N, 8.47

IR (KBr): 3300, 1730, 1700, 1670 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 11.59 (d, $J=13.7$ Hz, 1H, NH); 9.10 (d, $J=4.6$ Hz, 1H, H-2); 8.54 (d, $J=13.7$ Hz, 1H, NHCH); 8.49 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H-4); 7.78 (m, 1H, H-3); 6.83 (s, 1H, H-6); 1.78 (s, 6H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, $CDCl_3$): 182.2 y 177.6 (C-5, C-8); 163.9 y 162.2 (COO); 154.8 (C-2); 148.2 (NHCH); 146.8 (C-8a); 141.8 (C-7); 134.7 (C-4); 129.5 (C-4a); 128.8 (C-3); 112.7 (C-6); 106.0 (C=CH); 94.6 (CMe_2); 27.5 (CH_3) ppm.

1,5-Diaza-(1*H*)-4,9,10-antraceno-triona (43)

Una solución de 2 g (6.09 mmol) de **39** en 70 ml de difenileter se calientan a reflujo durante 2 h en corriente de nitrógeno. Tras enfriar, se filtra el sólido precipitado y se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (9:1). Se obtienen 0.75 g (55%) de **41**.

Punto de fusión: > 300°C.

Análisis elemental:

calculado para $C_{12}H_6N_2O_3$: C, 63.71; H, 2.65; N, 12.38

encontrado: C, 63.73; H, 2.82; N, 12.01

IR (KBr): 3455, 1690, 1670 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 12.26 (s, 1H, NH); 9.07 (d, 1H, H-6); 8.48 (d, 1H, H-8); 8.01 (m, 1H, H-2); 7.85 (m, 1H, H-7); 6.71 (d, 1H, H-3) ppm.

1,8-Diaza-(1*H*)-4,9,10-antracetriona (44)

Una solución de 0.8 g (2.40 mmol) de **42** en 20 ml de difenil éter se calientan a reflujo durante 2 h bajo corriente de nitrógeno. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (9:1). Se obtienen 0.27 g (50%) de **44**.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₂H₆N₂O₃: C, 63.71; H, 2.65; N, 12.38

encontrado: C, 63.69; H, 2.57; N, 12.32

IR (KBr): 3460, 1700, 1660 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, metanol-d₄): 9.12 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-7); 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5); 8.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-2); 8.03 (m, 1H, H-6); 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-3) ppm.

N-[6-(5,8-dioxoquinolil)-3-oxobutanamida (45)

Una solución de 0.7 g (4.02 mmol) de **2** en 25 ml de xileno se introduce en un baño precalentado a 130°C. A continuación, se añaden 0.57 g (4.02 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona y se continúa calentando en matraz abierto y con agitación durante 2 h. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 0.23 g (23%) de **45**.

Punto de fusión: 150°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{13}H_{10}N_2O_4$: C, 60.46; H, 3.87; N, 10.85

encontrado: C, 60.31; H, 3.98; N, 10.50

IR (KBr): 3250, 1740, 1680, 1660, 1620 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 10.15 (s, 1H, NH); 9.08 (d, 1H, H-2); 8.48 (d, 1H, H-4); 8.04 (s, 1H, H-7); 7.70 (m, 1H, H-3); 3.70 (s, 2H, CH_2); 2.37 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, $CDCl_3$): 203.6 (COMe); 183.7 y 180.5 (C-5, C-8); 164.9 (RCONH); 155.4 (C-2); 139.7 (C-6); 134.7 (C-4); 127.3 (C-3); 118.5 (C-7); 49.9 (CH_2); 31.3 (CH_3) ppm.

4-Metil-(1*H*)-2,5,8-trioxo-6-quinolilaminometilenmalonato de dietilo (46)

Una solución de 1 g (4.90 mmol) de **4**, 1 ml (4.99 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo y 6 ml de ácido trifluoroacético, se calientan a reflujo durante 20 min. Tras enfriar a t.a se añaden 15 ml de agua. El precipitado formado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 1.2 g (67%) de **46**.

Punto de fusión: 255 °C

Análisis elemental:

calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_7$: C, 57.75; H, 4.81; N, 7.48

encontrado: C, 57.69; H, 4.73; N, 7.44

IR (KBr): 1710, 1680, 1660, 1650, 1640 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 11.43 (d, $J= 13.0$ Hz, 1H, NH); 8.11 (d, $J= 13.0$ Hz, 1H, NHCH); 6.57 (s, 1H, H-3); 6.37 (s, 1H, H-7); 4.39 (c, $J= 7.1$ Hz, 2H, CH_2) y 4.30 (c, $J= 7.1$ Hz, 2H, CH_2); 2.61 (s, 3H, CH_3 -C₄); 1.40 (t, $J= 7.1$

Hz, 3H, CH₃) y 1.35 (t, 7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 177.7 y 177.0 (C-5 y C-8); 166.6 y 164.0 (CO₂); 160.2 (C-2); 151.4 (C-4); 143.8 (CHNH); 143.0 (C-6); 139.9 (C-8a); 125.7 (C-3); 112.5 (C-4a); 105.0 (C-7); 103.9 (C=CH); 61.7 y 61.3 (CH₂); 22.2 (CH₃-C₄); 14.2 y 14.1 (CH₃) ppm.

8-Metil-1,5-dihidro-4,6,9,10-tetraoxo-1,5-diazaantraceno-3-carboxilato de etilo (47)

Método a:

Una solución de 0.5 g (1.33 mmol) de **4** en 30 ml de difenileter, se calientan a reflujo durante 1 h. Tras enfriar a t.a, el sólido precipitado se filtra, se lava con eter de petróleo y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (1:1). Se obtienen 0.26 g (60%) de **47**.

Método b:

A una solución de 0.07 g (0.2 mmol) de **52** en 0.4 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo, se le añaden 0.31 g de CAN. Tras agitar a t.a durante 20 minutos, se añade 1 ml de agua. De la extracción con acetato de etilo, se obtienen 0.03 g (50%) de **47**.

Punto de fusión: 285°C

Análisis elemental:

calculado para C₁₆H₁₂N₂O₆: C, 58.53; H, 3.65; N, 8.53

encontrado: C, 58.15; H, 3.26; N, 8.33

IR (KBr): 1740, 1700, 1685, 1680, 1660, 1630 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 12.48 (s, 1H, NH); 11.94 (s, 1H, NH); 8.12

(s, 1H, H-2); 6.52 (s, 1H, H-7); 4.21 (c, $J=7.0$ Hz 2H, CH₂); 2.49 (s, 3H, CH₃-C₈); 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, DMSO-d₆): 177.0 y 175.0 (C-9, C-10); 170.6 (C-4); 163.5 (CO₂); 160.8 (C-6); 149.8 (C-2); 124.7 (C-7); 60.5 (CH₂); 21.5 (CH₃-C₈); 14.0 (CH₃) ppm.

6[5(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxaniliden)metilamino]-4-metil-(1*H*)-2,5,8-quinolinatriona (48)

Una solución de 0.72 g (4.99 mmol) de ácido de Meldrum en 18 ml de ortoformiato de trimetilo, se calientan a reflujo durante 2 h. A continuación se añade 1 g (4.9 mmol) de **4** y se continúa agitando a reflujo durante 24 h. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo (2:8). Se obtienen 0.5 g (28%) de **48**.

Punto de fusión: > 300°C.

Análisis elemental:

calculado para C₁₇H₁₄N₂O₇: C, 56.98; H, 3.91; N, 7.82

encontrado: C, 56.57; H, 3.80; N, 7.91

IR (KBr): 3230, 1710, 1690, 1670, 1635 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 11.48 (d, $J=13.8$ Hz, 1H, NH); 8.82 (d, $J=13.8$ Hz, 1H, NHCH); 7.30 (s, 1H, H-7); 6.55 (s, 1H, H-3); 2.50 (s, 3H, CH₃-C₄); 1.70 (s, 6H, CH₃) ppm.

4-Metil-1,5-dihidro-1,5-diazaantraceno-2,8,9,10-tetraona (49)

Una solución de 0.5 g (1.39 mmol) de 47 en 40 ml de difenil éter, se calientan a reflujo durante 1 h. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra, se lava con éter etílico y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen 0.17 g (50%) de 49.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{13}H_8N_2O_4$: C, 60.93; H, 3.12; N, 10.93

encontrado: C, 60.83; H, 3.25; N, 10.72

IR (KBr): 3450, 1740, 1680, 1660, 1640 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6): 7.80 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, H-6); 6.44 (s, 1H, H-3); 6.36 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, H-7); 2.48 (s, 3H, CH_3) ppm.

4-Metil-6(3-oxobutanoilamino)-(1H)-2,5,8-quinolinatriona (50)

Una solución de 0.3 g (1.47 mmol) de 4 en 5 ml de dietilenglicoldimetileter se introduce en un baño precalentado a 140 °C con agitación. A continuación se añaden 0.19 ml (1.47 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona recientemente destilada y se agitan a esta temperatura durante 5 min. Tras enfriar, el sólido formado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 0.28 g (66%) de 50.

Punto de fusión: > 300°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{14}H_{12}N_2O_5$: C, 58.33; H, 4.16; N, 9.72

encontrado: C, 58.13; H, 4.29; N, 9.39

IR (KBr): 3310, 1725, 1680, 1665, 1660, 1630 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 Mz, DMSO- d_6): 7.49 (s, 1H, H-7); 6.50 (s, 1H, H-3); 3.91 (s, 2H, CH_2); 2.48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 2.17 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3): 198.3 (COMe); 173.8 (C-5, C-8); 160.1 (C-2); 160.0 (R-CONH); 154.0 (C-4); 146.3 (C-6); 121.2 (C-3); 106.7 (C-7); 44.5 (CH_2); 26.0 (CH_3); 24.0 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$) ppm.

4-Metil-5,8-dimetoxi-(1H)-2-oxo-6-quinolilaminometilenmalona- to de dietilo
(51)

Una suspensión de 0.3 g (1.28 mmol) de **6** y 0.77 ml (3.84 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo se introduce en un baño precalentado a 120° C y se agita a esta temperatura durante 10 min. Tras enfriar, se añaden 5 ml de éter de petróleo. El precipitado formado se filtra recogiendo 0.51 g (98%) de **49**.

Punto de fusión: 192°C.

Análisis elemental:

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 59.40; H, 5.94; N, 6.93

encontrado: C, 59.38; H, 5.86; N, 6.36

IR (KBr): 3260, 1720, 1670, 1660, 1650, 1630 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 11.43 (d, $J= 13.8$ Hz, 1H, NH); 9.19 (s, 1H, NH); 8.52 (d, $J= 13.8$ Hz, 1H, NHCH); 6.90 (s, 1H, H-7); 6.51 (s, 1H, H-3); 4.31 (m, 4H, CH_2); 4.01 y 3.79 (2s, 6H, OCH_3); 2.67 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.37 (m, 6H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3): 168.7 y 166.3 (CO_2); 160.7 (C-2); 150.7 (CHNH); 148.1 (C-4); 142.9 y 140.7 (C-5, C-8); 127.0 (C-8a); 126.5 (C-6); 124.3 (C-3); 115.2 (C-4a); 98.9 (C-7); 94.1 (C=CH); 62.3 y 56.5 (OCH_3); 60.5 y 60.3 (CH_2); 22.5 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$); 14.4 y 14.3 (CH_3) ppm.

8-Metil-9,10-dimetoxi-4,6-dioxo-1,5-dihidro-1,5-diazaantraceno-3 - carboxilato de etilo (52)

Una solución de 1.7 g (4.20 mmol) de **51** en 30 ml de difenil éter se calientan a reflujo durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (1:1). Se obtiene 1 g (67%) de **52**.

Punto de fusión: 255°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_6$: C, 60.33; H, 5.02; N, 7.82

encontrado: C, 60.03; H, 4.92; N, 7.55

IR (KBr): 3420, 3340, 1725, 1670, 1660, 1645, 1625 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6): 11.76 (s, 1H, NH); 10.93 (s, 1H, NH); 8.32 (s, 1H, H-2); 6.47 (s, 1H, H-7); 4.21 (c, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2); 3.81 (s, 6H, OCH_3); 2.67 (s, 3H, CH_3-C_8); 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, DMSO- d_6): 172.8 (C-4); 164.4 (CO_2); 160.6 (C-6); 146.0 (C-2); 143.9 y 142.4 (C-9, C-10); 140.7 (C-8); 129.4 (C-10a); 128.4 (C-9a); 125.8 (C-7); 122.2 (C-4a); 117.1 (C-8a); 109.4 (C-3); 63.5 y 62.2 (OCH_3); 59.4 (CH_2); 21.7 (CH_3-C_8); 14.2 (CH_3) ppm.

5,8-Dimetoxi-6[5(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxaniliden) metilamino]-4-metil-(1H)-2-quinolinona (53)

Una solución de 1.38 g (12.09 mmol) de ácido de Meldrum en 35 ml (320 mmol) de ortoformiato de trimetilo se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación se añaden 2.17 g (9.27 mmol) de **6** en 35 ml de trimetil ortoformiato y se continúa el

reflujo durante 4 h más. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (1:1). Se obtienen 2.7 g (75%) de **53**.

Punto de fusión: 251 °C

Análisis elemental:

calculado para $C_{19}H_{20}N_2O_7$: C, 58.76; H, 5.15; N, 7.21

encontrado: C, 58.65; H, 5.17; N, 7.13

IR (KBr): 3300, 1735, 1670, 1660, 1650, 1630 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 11.84 (d, $J= 14.1$ Hz, 1H, NH); 9.29 (s, 1H, NH); 8.69 (d, $J= 14.1$ Hz, 1H, CHNH); 6.99 (s, 1H, H-7); 6.54 (s, 1H, H-3); 4.14 y 3.83 (2s, 6H, OCH_3); 2.69 (s, 3H, CH_3-C_4); 1.78 (s, 6H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, $CDCl_3$): 165.5 y 163.7 (COO); 160.7 (C-2); 150.7 (CHNH); 148.0 (C-4); 143.2 y 141.5 (C-5 y C-8); 128.0 (C-8a); 125.4 (C-6); 124.6 (C-3); 115.2 (C-4a); 105.3 (C=CH); 98.5 (C-7); 87.5 (CMe_2); 62.9 y 56.7 (OCH_3); 27.0 (CH_3); 22.4 (CH_3-C_4) ppm.

4-Metil-9,10-dimetoxi-1,5-dihidro-1,5-diazaantraceno-2,8-diona (54)

Una solución de 1.5 g (3.86 mmol) de **51** en 30 ml de difenil éter, se calienta a reflujo durante 1 h. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se purifica por cromatografía en columna de silicagel utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/metanol (9:1). Se obtienen 1.08 g (98%) de **52**.

Punto de fusión: > 300 °C

Análisis elemental:

calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_4$: C, 62.93; H, 4.89; N, 9.79

encontrado: C, 62.63; H, 4.62; N, 9.42

IR (KBr): 3430, 3240, 1730, 1680, 1670, 1660, 1625 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, Metanol- d_4): 7.88 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, H-6); 6.54 (s, 1H, H-3); 6.22 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, H-7); 3.91 y 3.88 (2s, 6H, OCH_3); 2.77 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, Metanol- d_4): 180.4 (C-8); 159.0 (C-2); 149.7 (C-6); 144.6 y 142.0 (C-9, C-10); 141.1 (C-4); 129.4 (C-9a); 126.3 (C-10a); 124.6 (C-3); 122.0 (C-8a); 119.4 (C-4a); 110.8 (C-7); 64.4 y 63.7 (OCH_3); 23.0 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$) ppm.

4-Metil-5,8-dimetoxi-6(3-oxobutanoilamino)(1*H*)-2-quinolinona (55)

Una solución de 1 g (4.27 mmol) de **6** en 20 ml de xileno seco se introduce en un baño precalentado a 120 °C con agitación. A continuación se añaden 0.56 ml (4.27 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona recientemente destilada y se continúa agitando a esta temperatura durante 30 min. Tras enfriar, el sólido precipitado se filtra y se recristaliza en xileno obteniéndose 1.1 g (83%) de **55**.

Punto de fusión: 177 °C

Análisis elemental:

calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.37; H, 5.66; N, 8.80

encontrado: C, 60.02; H, 5.62; N, 8.67

IR (KBr): 3400, 3200, 1730, 1680, 1670, 1625 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 9.72 (s, 1H, NH); 9.08 (s, 1H, NH); 8.14 (s, 1H, H-7); 6.48 (s, 1H, H-3); 3.95 y 3.78 (2s, 6H, OCH_3); 3.68 (s, 2H, CH_2); 2.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 2.37 (s, 3H, COCH_3) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3): 205.2 (COMe); 163.6 (R-CONH); 160.8 (C-2); 148.2 (C-4); 141.7 y 140.3 (C-5 y C-8); 125.9 (C-8a); 125.7 (C-6); 123.6 (C-3); 114.2 (C-4a); 104.7 (C-7); 62.5 y 56.3 (OCH_3); 49.6 (CH_2); 31.4 (CH_3CO); 22.5 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$) ppm.

2,6-Bis(2,2-dietoxicarboniletetilamino)-1,4-benzoquinona (56)

A una solución agitada a temperatura ambiente de 0.4 g (1.87 mmol) de bisclorhidrato de 2,6-diamino-1,4-hidroquinona³ (**8**) y 1.12 ml (5.63 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo en 5 ml de etanol absoluto, se añaden lentamente 0.38 ml (5.63 mmol) de metiloxirano y se continúa la agitación durante 45 min. Tras enfriar, el crudo de reacción se cromatografía en columna de alúmina, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/eter de petróleo (1:1). Se obtienen 0,2 g (21%) de **56**.

Punto de fusión: 179°C

Análisis elemental:

calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_{10}$: C, 55.23; H, 5.43; N, 5.85

encontrado: C, 55,21; H, 5.67; N, 5.53

IR (KBr): 3465, 1745, 1710, 1690, 1670 cm^{-1} .

¹H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 11.06 (d, $J=13.1$, 2H, NH); 8.13 (d, $J=13.1$ Hz, 2H, CHNH); 6.29 (s, 2H, H-3, H-5); 4.36 (2c, $J=7.01$ Hz, 4H, CH_2); 4.27 (2c, $J=7.06$ Hz, 4H, CH_2); 1.39 (2t, $J=7.09$, 6H, CH_3); 1.33 (2t, $J=7.06$, 6H, CH_3) ppm.

3.2. Ensayos de actividad antitumoral *in vitro*.

Para los ensayos de actividad antitumoral *in vitro* se ha utilizado el siguiente instrumental:

Microscopio invertido	NIKON
Incubador CO ₂	HERAUS
Contador de partículas	COULTER ZM
Recipiente N ₂	NALGENE
Centrífuga	BECKMAN
Pipeteador automático	TECNORAMA

Los materiales y reactivos empleados se describen a continuación:

- Multiplacas para cultivo celular de 24 pocillos 16 mm/diámetro, NUNC 42001
- Frascos Roux para cultivo celular de 80 cm₂, NUNC 42004
- Frascos Roux para cultivo celular de 175 cm₂, NUNC 42005
- **Minimum Essential Medium de Eagle (EMEM/NEAA), SEROMED T- 437-10**
 - con Earle's Balanced Salts
 - con L-Glutamina 2,0 mM
 - con Amino Acidos no esenciales
 - sin Bicarbonato sódico
- suplementado con:
 - 5% Suero Fetal Bovino (FCS) SEROMED S 0115
 - 10⁻² M. Bicarbonato sódico. PANREAC 141638
 - 0,1 g/l Penicilina G. SIGMA PEN-NA
 - 0,1 g/l Sulfato de estreptomina. SIGMA S-6501
- Tripsina. SEROMED L 2103
- Cristal Violeta. MERCK 15940

Líneas celulares:

P-388 (ATCC CCL 46), línea original aislada de un neoplasma linfoide, inducido en un

ratón de raza DBA/2 (Dawe, C.J. y Potter, M., 1957).

A-549 (ATCC CCL 185), línea celular iniciada por implantación de un cultivo de tejido adenocarcinoma de pulmón humano (Giard, D.J. y col., 1972).

HT-29 (ATCC HTB 38), línea aislada en 1964 (Fog, J. y Trempe, G., 1975), mediante explantación de tejido de un adenocarcinoma de colon humano en grado II.

SK-MEL-28 (ATCC HTB 72), línea aislada por T. Takahashi de un melanoma maligno de origen humano (Carey, T.E y col., 1976).

Muestra:

Los compuestos fueron disueltos en DMSO/Acetona/MeOH (1:4,5:4,5), probándose todos ellos a varias concentraciones (diluciones 1/2) hasta determinar la IC₅₀.

Ensayos:

Los cultivos se mantuvieron en fase de crecimiento logarítmico en el medio de cultivo, suplementado con un 5% de suero fetal bovino. Para la realización de los ensayos de actividad se usaron los métodos siguientes:

1°.- Para líneas celulares que crecen en suspensión (P-388):

Las células fueron sembradas en placas de 24 pocillos de 16 mm de diámetro a una concentración de $1 \cdot 10^4$ células por pocillo, en alícuotas de 1 ml de medio MEM 5FCS, conteniendo diferentes concentraciones de las muestras en estudio. Se sembraron varios pocillos con células sin muestra, como control del crecimiento celular. Después de 3 días de incubación a 37°C y 10% de CO₂, se observaron las placas de ensayo, a través de un microscopio invertido, para ver la posible actividad de las muestras, comparando el crecimiento de los pocillos donde se encuentran éstas con el de los pocillos de control de crecimiento.

2°.- Para líneas celulares que crecen en monocapa (A-549, HT-29 y MEL-28):

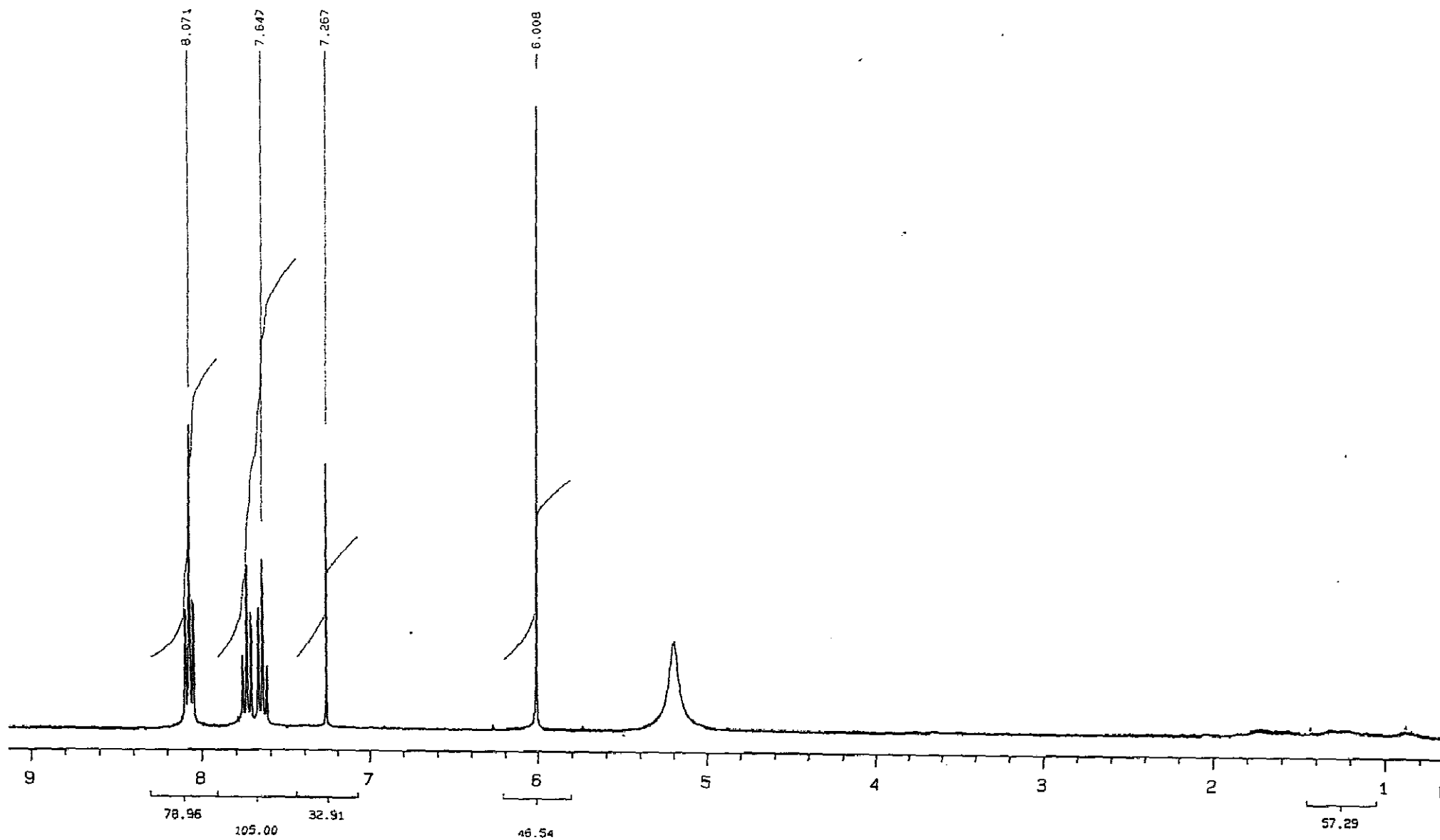
Las células se sembraron en placas de 24 pocillos de 16 mm de diámetro, a una concentración de $2 \cdot 10^4$ células por pocillo en alícuotas de 1 ml de medio MEM 5FCS, conteniendo diferentes concentraciones de las muestras en estudio. Se sembraron varios pocillos con células sin muestra, como control del crecimiento celular.

Después de 3 días de incubación a 37°C y 10% de CO₂, las células se fijaron con formalina al 0,4% y se tiñeron con cristal violeta al 0,1%, comparando posteriormente el crecimiento celular de cada uno de los pocillos con muestra, con el que presentan los pocillos de control de crecimiento, para determinar el posible grado de inhibición que la muestra produce al interferir en el crecimiento celular.

3.3 Estudios de voltamperometría cíclica.

Las medias de voltamperometría cíclica se realizaron en un potenciostato EG & G PAR Versostat utilizando software 250 Electrochemical Analysis. Se utilizó como electrodo de indicador un electrodo de carbon vitrificado Metrohm 6.084.10 y electrodo de referencia fue un electrodo de calomelanos saturado sumergido en una solución 0,1 molar de perclorato de tetrabutilamonio en dimetilsulfóxido.

4. ESPECTROS

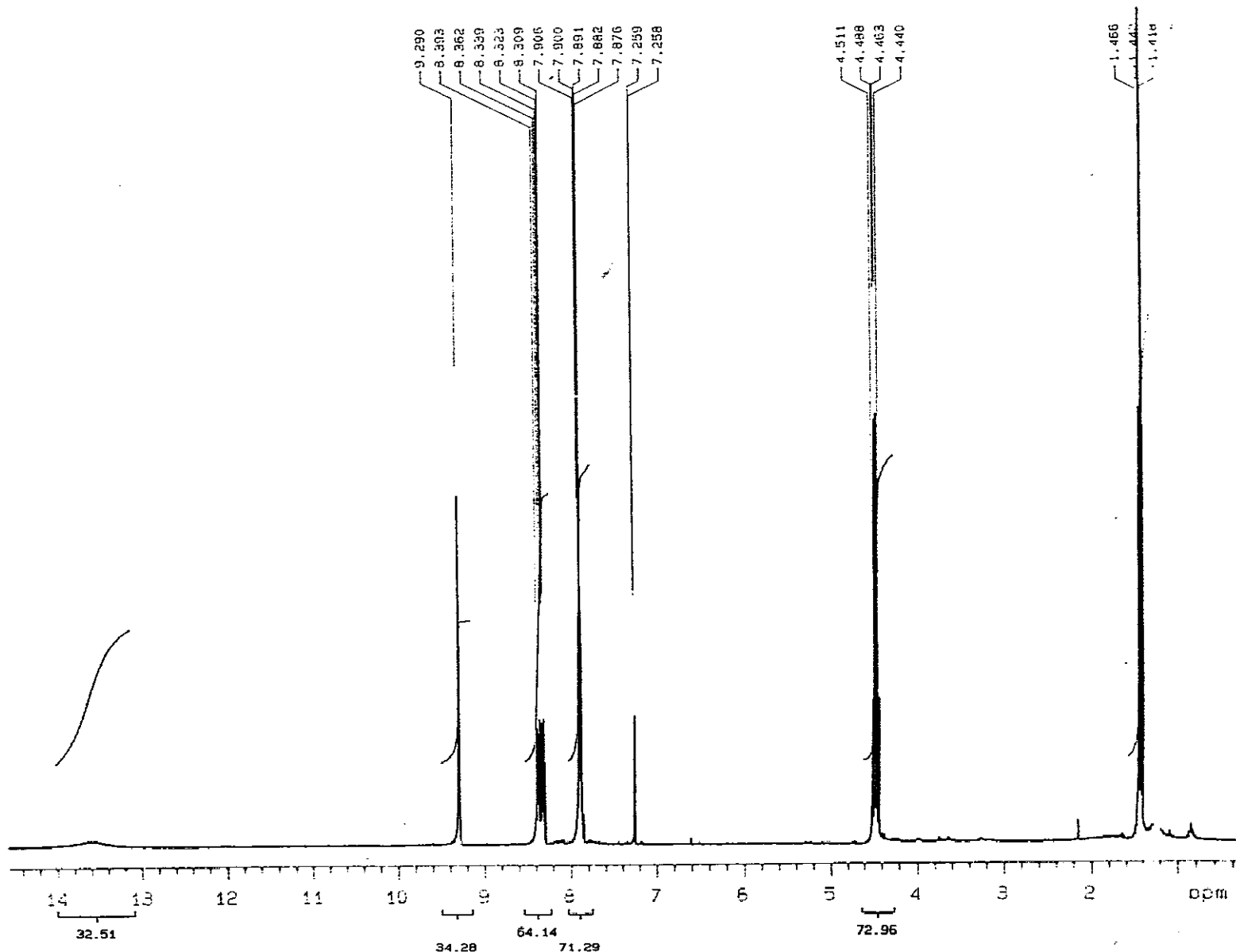


H1	299.9496	H1	0	not used	32pu1
4000.0	0	nan	26	not used not used	23pu1
7.744	0	c	200	3855.7	126.7
					not used

B-1

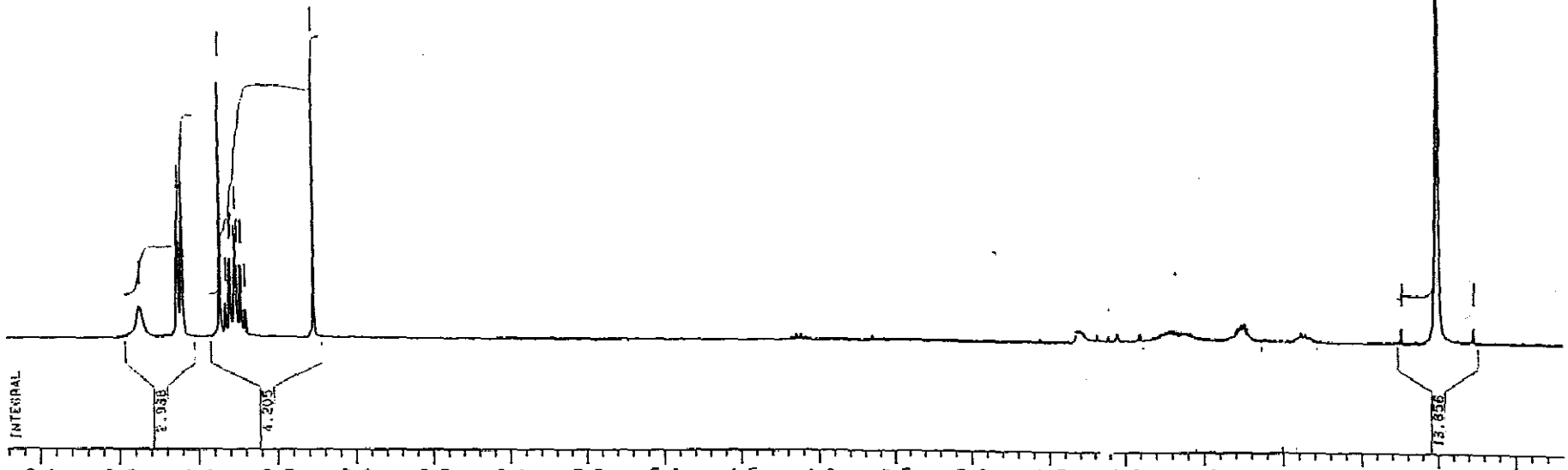
exp2 pulse sequence: stdih

```
SAMPLE          DEC. & VT
date    Oct 21 91  dn      H1
solvent  CDC13  dof      0
file    /home/ser~ dm      nnn
vicio/B-1, H+. 2110.~ dmm    c
          fid    dmf      200
ACQUISITION    dlp      20
sfrq    -39.949
tn      H1  wtfile
at      3.744  proc      ft
nd      59904  fn        not used
sw      8000.0  math
fb      4400
bs      16  werr
pw      18.0  wexp
d1      0  wbs
tof     2000.0  wnt
nt      32
ct      32  sp      109.5
alock   n  wp      4259.2
gain    not used  vs      599
          FLA6S   sc      0
il      n  wc      300
in      n  hzmm    14.20
dp      y  is      2841.72
hs      nn  rfl     923.5
          rfp      0
          th      27
          ins     1.000
          nm  cdc  ph
```



HERTZ

0092	01
0093	02
0094	03
0095	04
0096	05
0097	06
0098	07
0099	08
0100	09
0101	10
0102	11
0103	12
0104	13
0105	14
0106	15
0107	16
0108	17
0109	18
0110	19
0111	20
0112	21
0113	22
0114	23
0115	24
0116	25
0117	26
0118	27
0119	28
0120	29
0121	30
0122	31
0123	32
0124	33
0125	34
0126	35
0127	36
0128	37
0129	38
0130	39
0131	40
0132	41
0133	42
0134	43
0135	44
0136	45
0137	46
0138	47
0139	48
0140	49
0141	50
0142	51
0143	52
0144	53
0145	54
0146	55
0147	56
0148	57
0149	58
0150	59
0151	60
0152	61
0153	62
0154	63
0155	64
0156	65
0157	66
0158	67
0159	68
0160	69
0161	70
0162	71
0163	72
0164	73
0165	74
0166	75
0167	76
0168	77
0169	78
0170	79
0171	80
0172	81
0173	82
0174	83
0175	84
0176	85
0177	86
0178	87
0179	88
0180	89
0181	90
0182	91
0183	92
0184	93
0185	94
0186	95
0187	96
0188	97
0189	98
0190	99
0191	100



AA1705.110
 AU PR06:
 X00.AU
 DATE 19-9-93

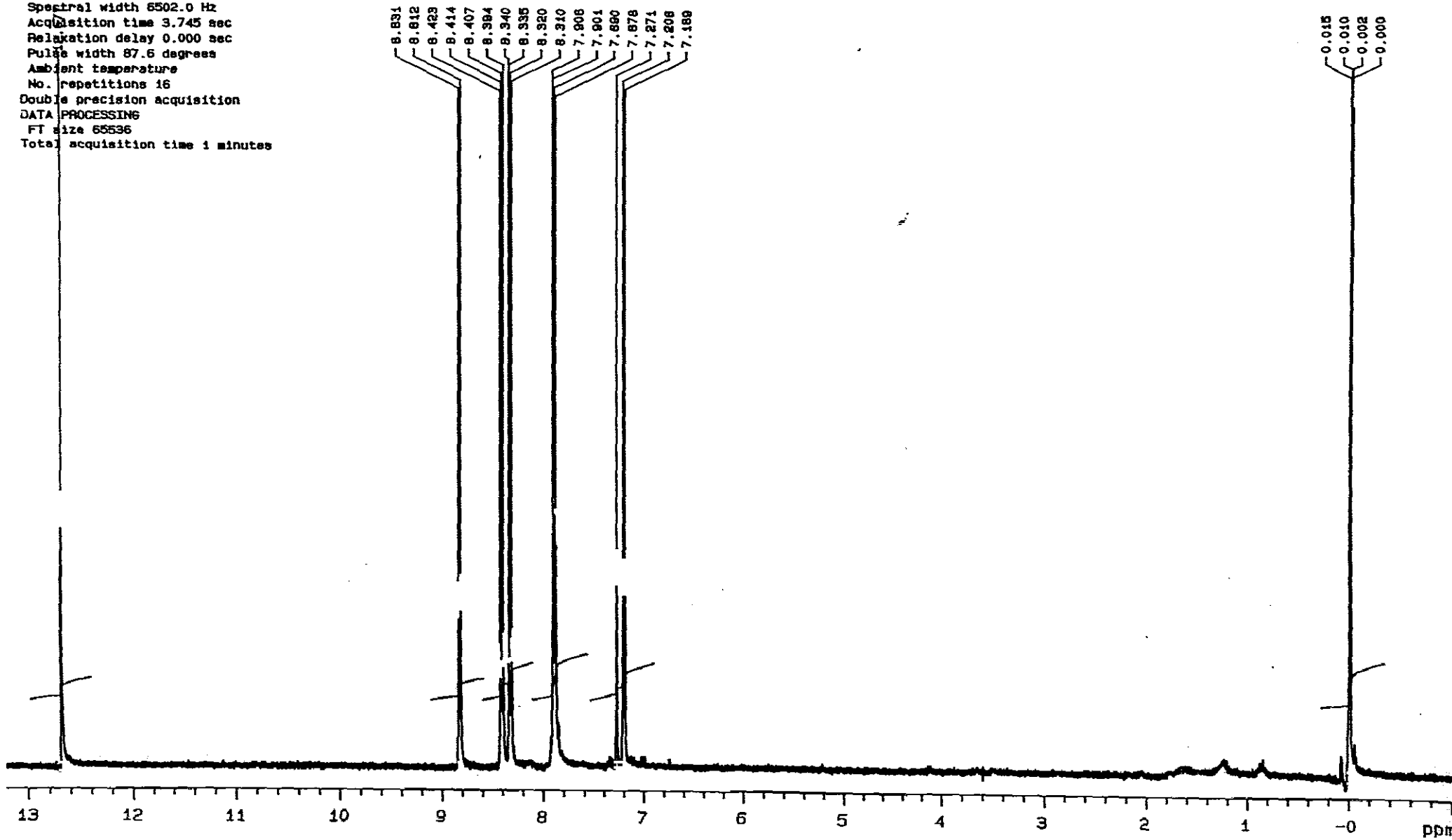
SF 250.133
 SY 250.0
 Q1 4311.814
 SI 32768
 IQ 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

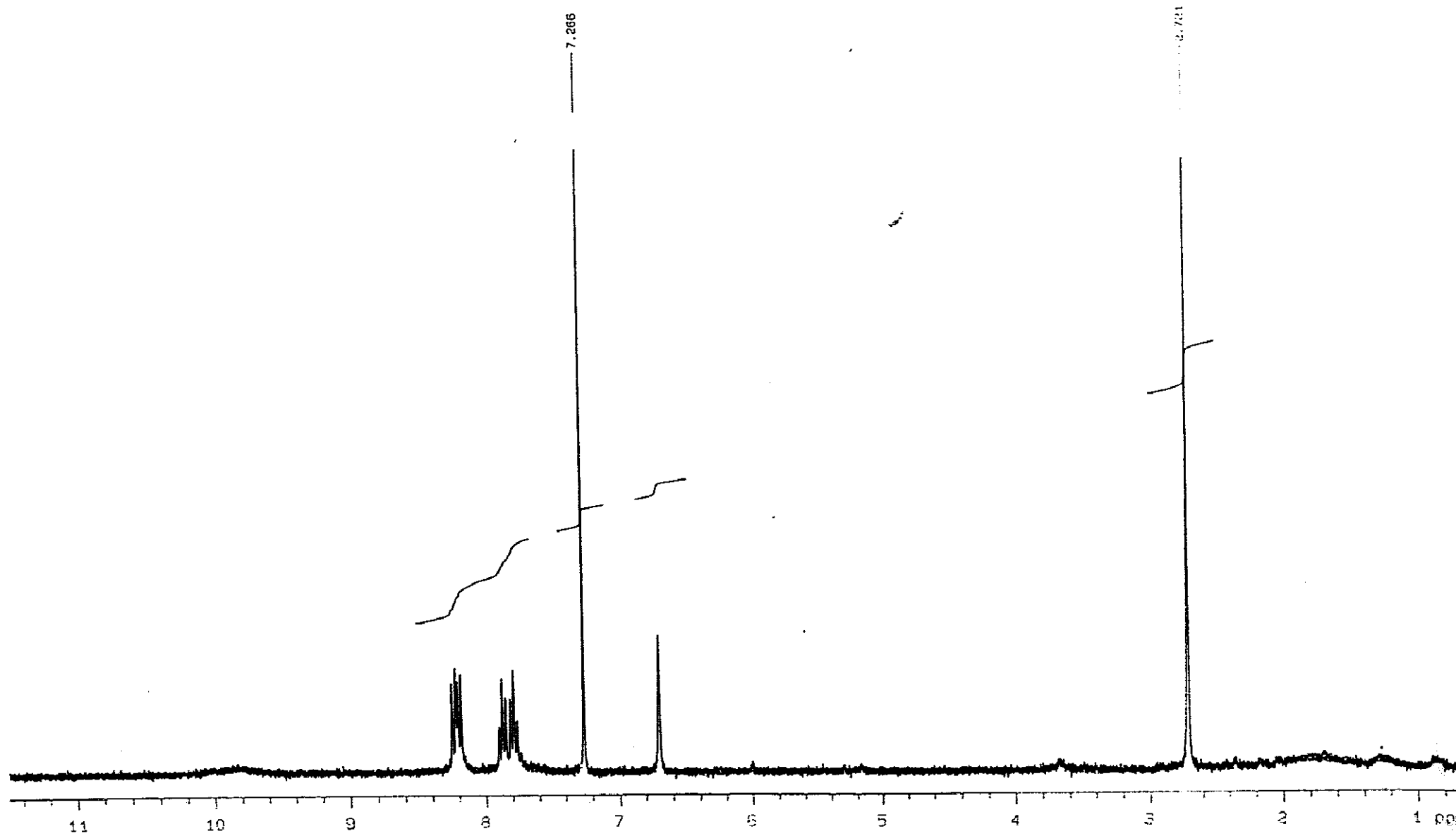
PW 0.0
 AQ 0.0
 AG 3.277
 RG 64
 NS 16
 TE 297

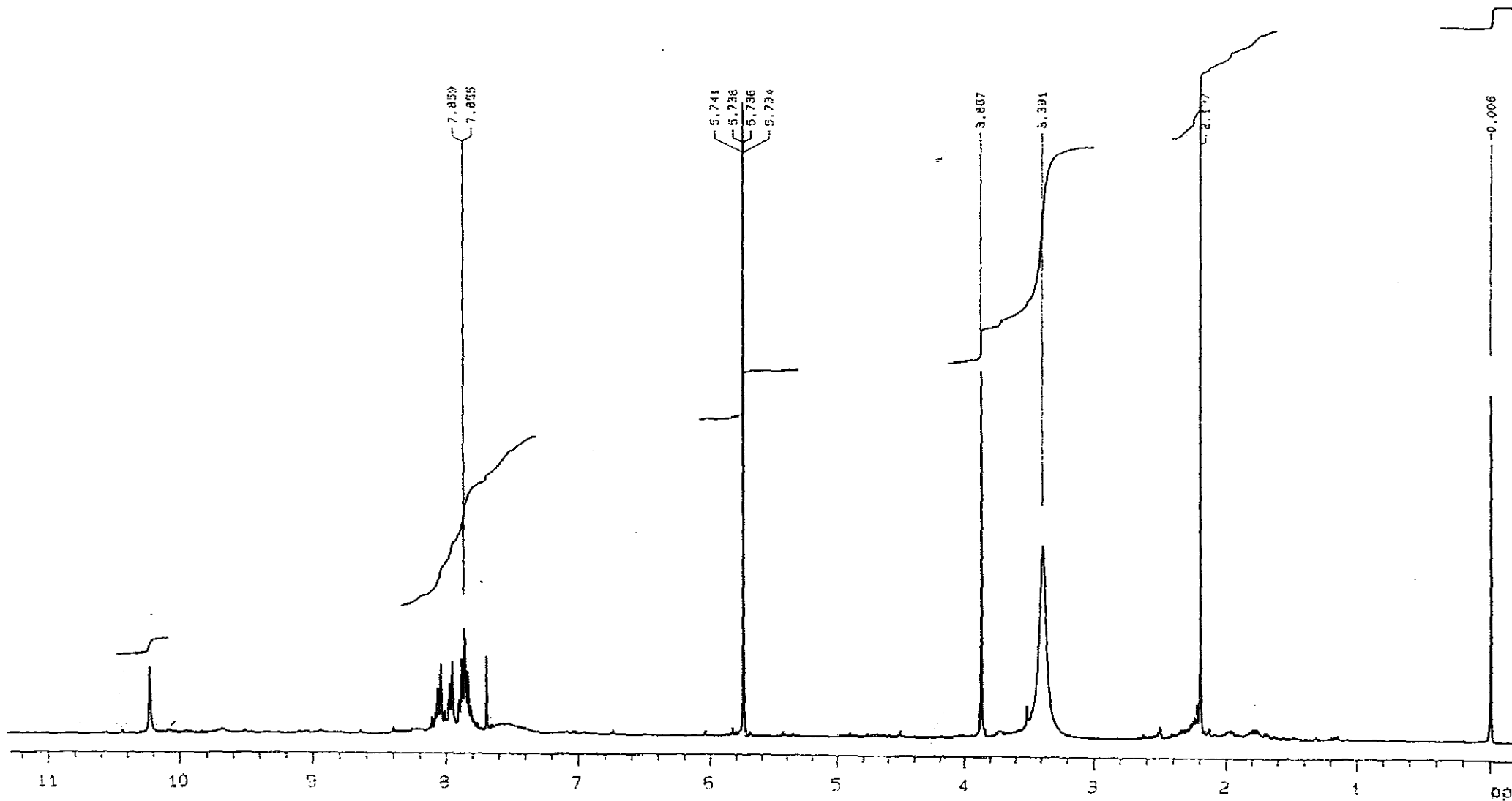
FW 6300
 D2 2714.499
 DP 63L P0

LS .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 9.200P
 F2 -.799P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM 286
 SR 2852.77

d201
OBSERVE H1
Frequency 299.949 MHz
Spectral width 6502.0 Hz
Acquisition time 3.745 sec
Relaxation delay 0.000 sec
Pulse width 87.6 degrees
Ambient temperature
No. repetitions 16
Double precision acquisition
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total acquisition time 1 minutes







2041.32
2031.04
2020.76
2010.48
2000.20
1989.92
1979.64
1969.36
1959.08
1948.80
1938.52
1928.24
1917.96

812.00

853.82
848.66
843.50

431.30
433.96
436.62
439.28
441.94

815.44
802.96
790.48
777.99
765.51
753.03
740.55
728.07

58.73
-3.92
-59.50



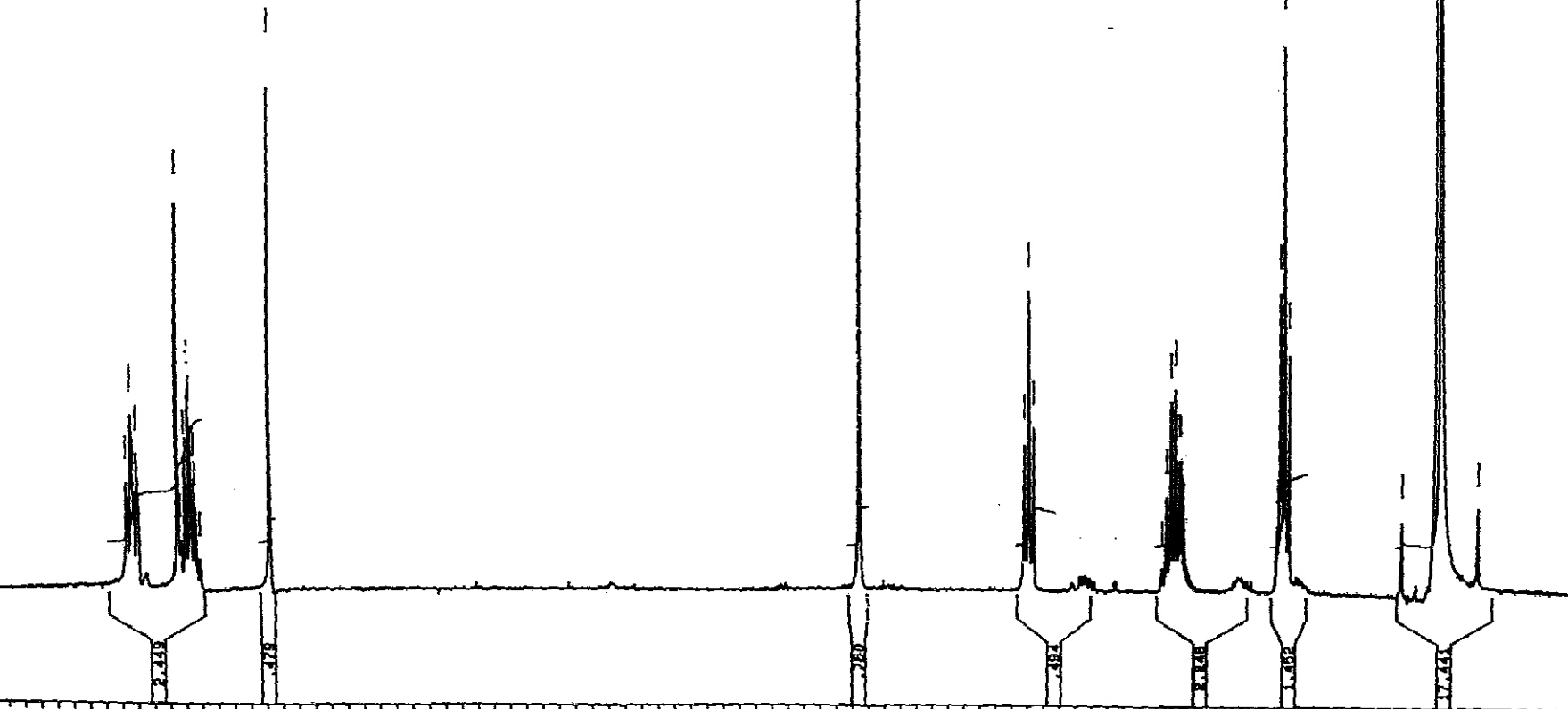
AA260S.108
AU PROG:
X00.AU
DATE 26-4-93

SF 250.133
SY 250.0
O1 4311.814
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 32
NS 16
TE 297

FW 6300
O2 2714.499
OP 63L P0

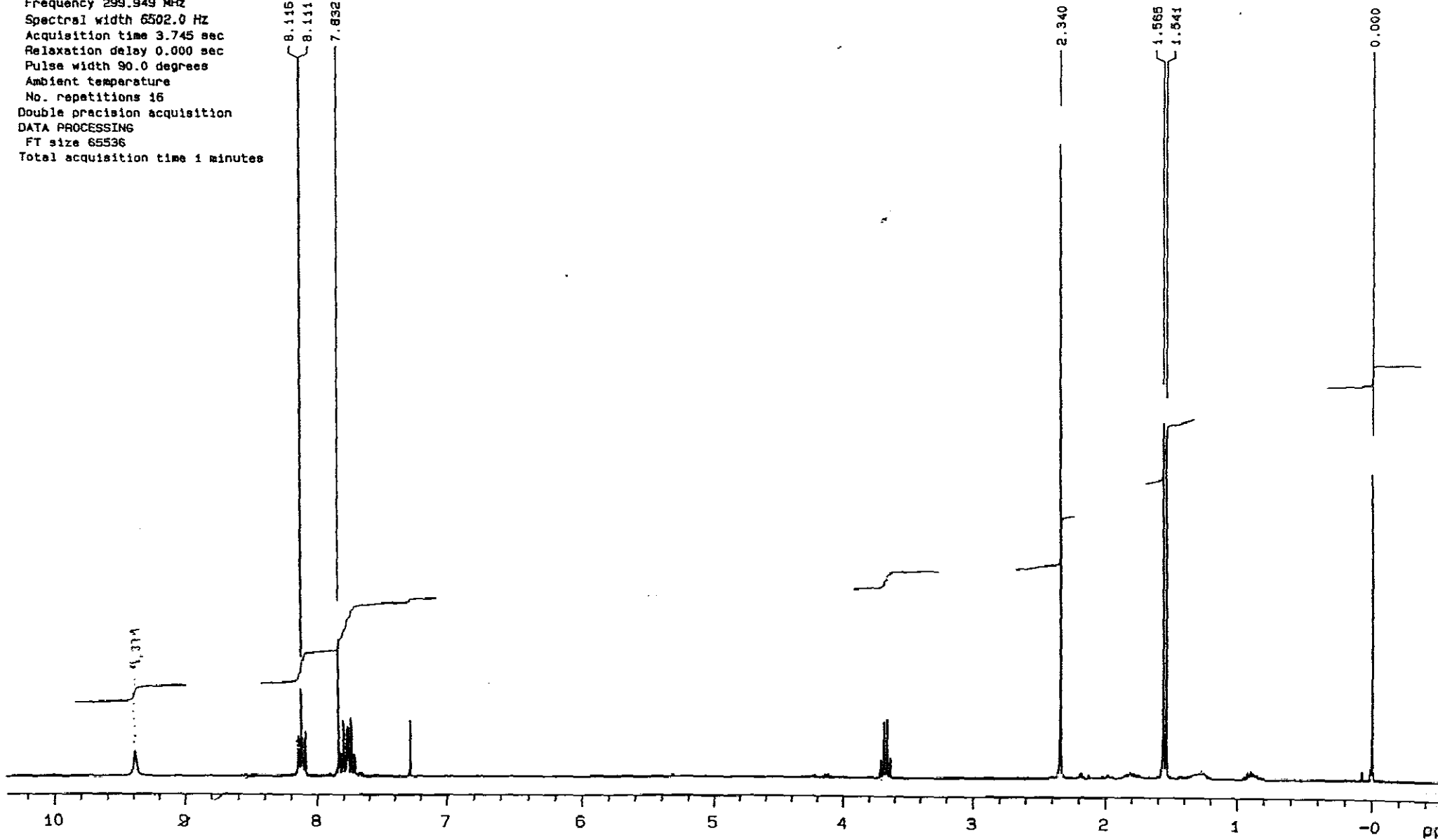
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 2852.16



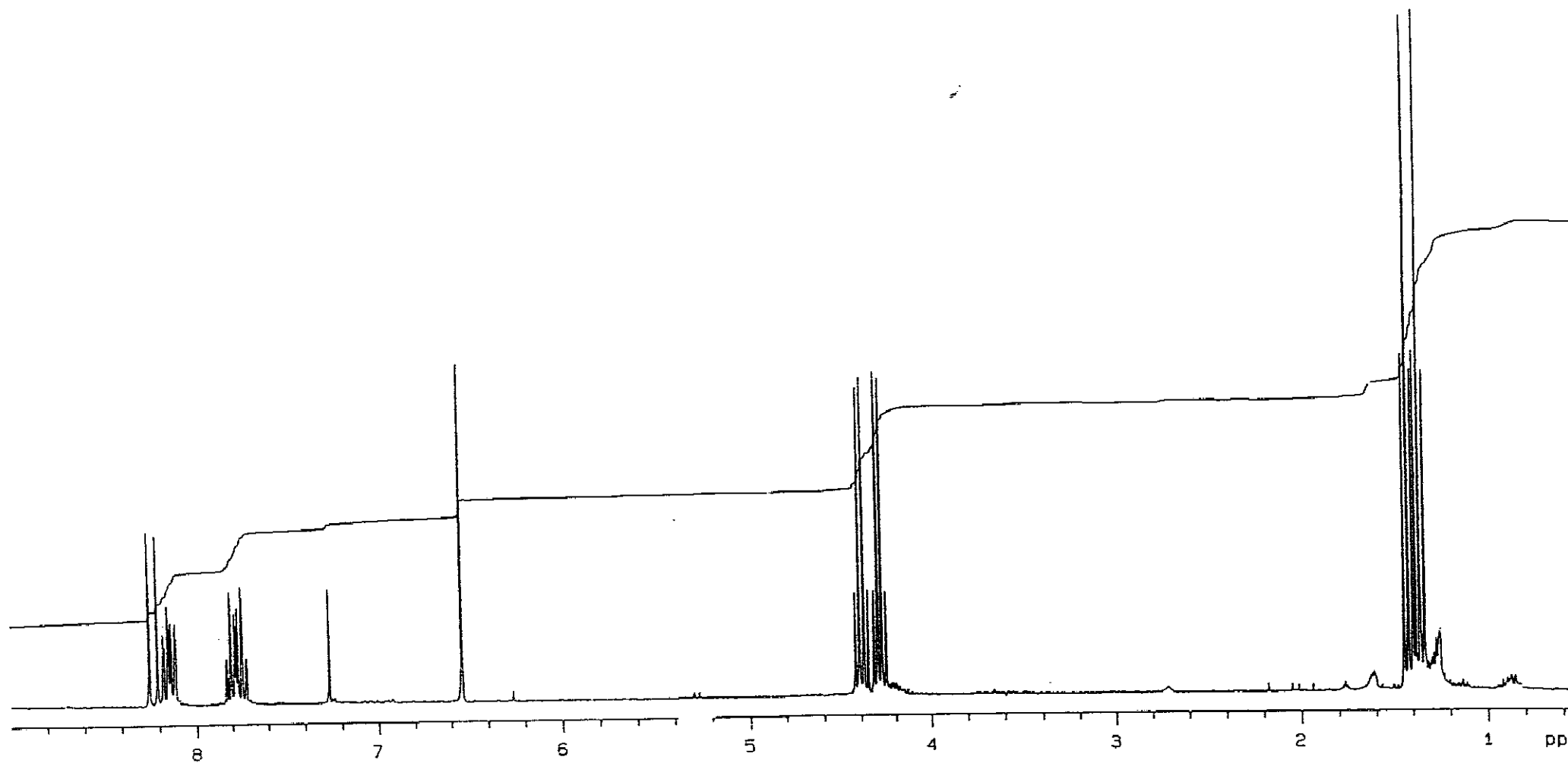
STANDARD 1H OBSERVE

OBSERVE F1

Frequency 299.949 MHz
 Spectral width 6502.0 Hz
 Acquisition time 3.745 sec
 Relaxation delay 0.000 sec
 Pulse width 90.0 degrees
 Ambient temperature
 No. repetitions 16
 Double precision acquisition
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total acquisition time 1 minutes



M1	299.9486	H1	0	not used	s2pu1
6502.0	0	nan	20	not used not used	
3.745	0		200	3300.5	3205.2



H1
4000.00

299.95
0

H1
nmr

0
20.06
200.00

not used
not used
2554.95

148.98

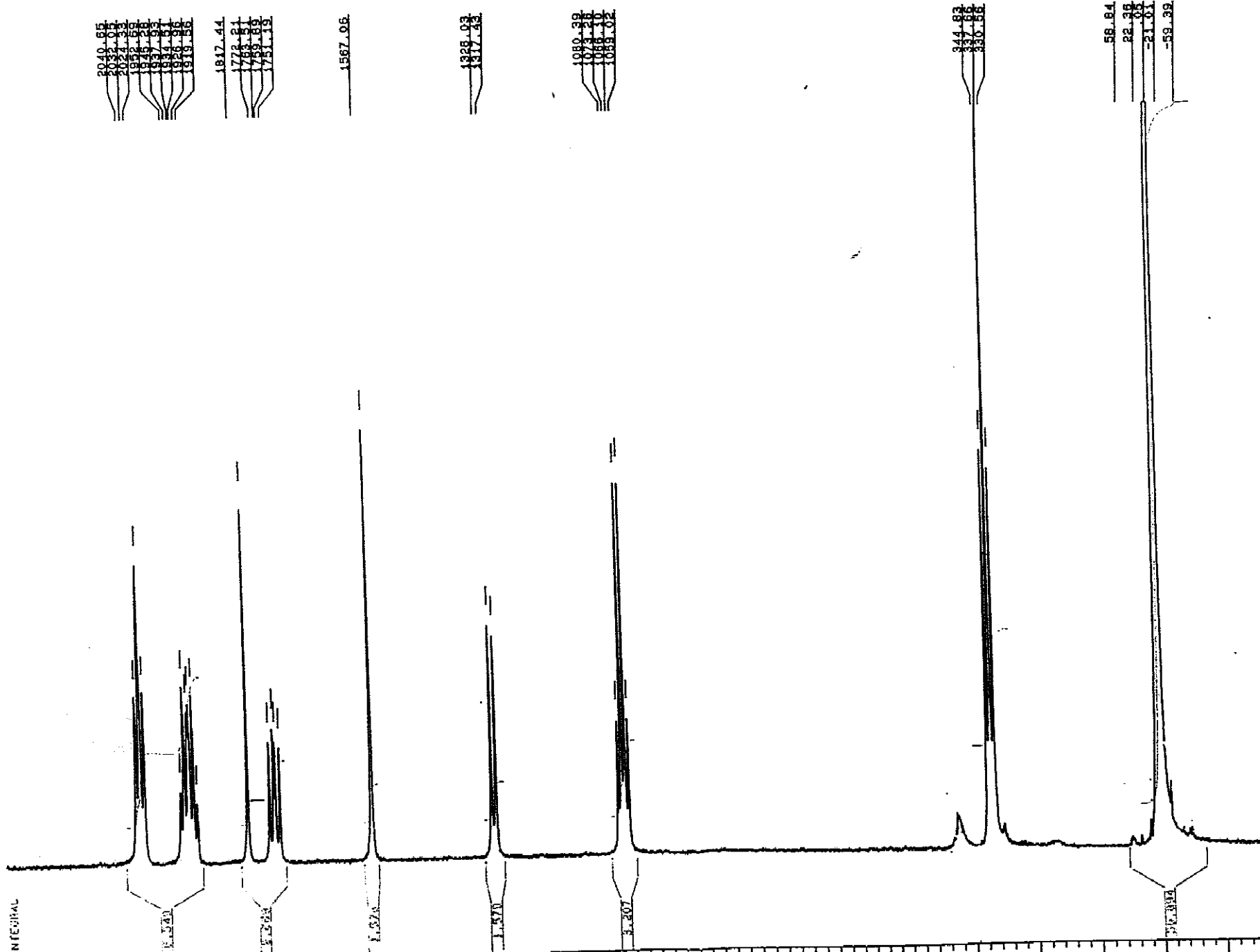
*2dul
25.50

Alicia

exp

Sep 10 91

HERTZ



2040.65
2032.04
2024.33
1952.59
1945.28
1937.93
1934.54
1926.96
1919.56

1817.44
1772.21
1763.51
1759.89
1751.19

1587.08

1328.03
1317.23

1080.39
1073.26
1066.10
1059.02

344.83
337.86
330.56

58.84
22.38
-21.01
-59.39



AA1203.112
AU PROG:
X00.AU
DATE 13-1-94

SF 250.133
SY 250.0
Q1 4311.214
S1 32762
TD 32762
SH 5000.000
HZ/PT .305

PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 40
NS 16
TE 297

FW 6300
QE 2714.493
DP 6SL P0

LB .300
GE 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 9.202
F2 -1.798
HZ/CM 71.463
PPM/CM .226
SR 2852.77

INTEGRAL

1.320

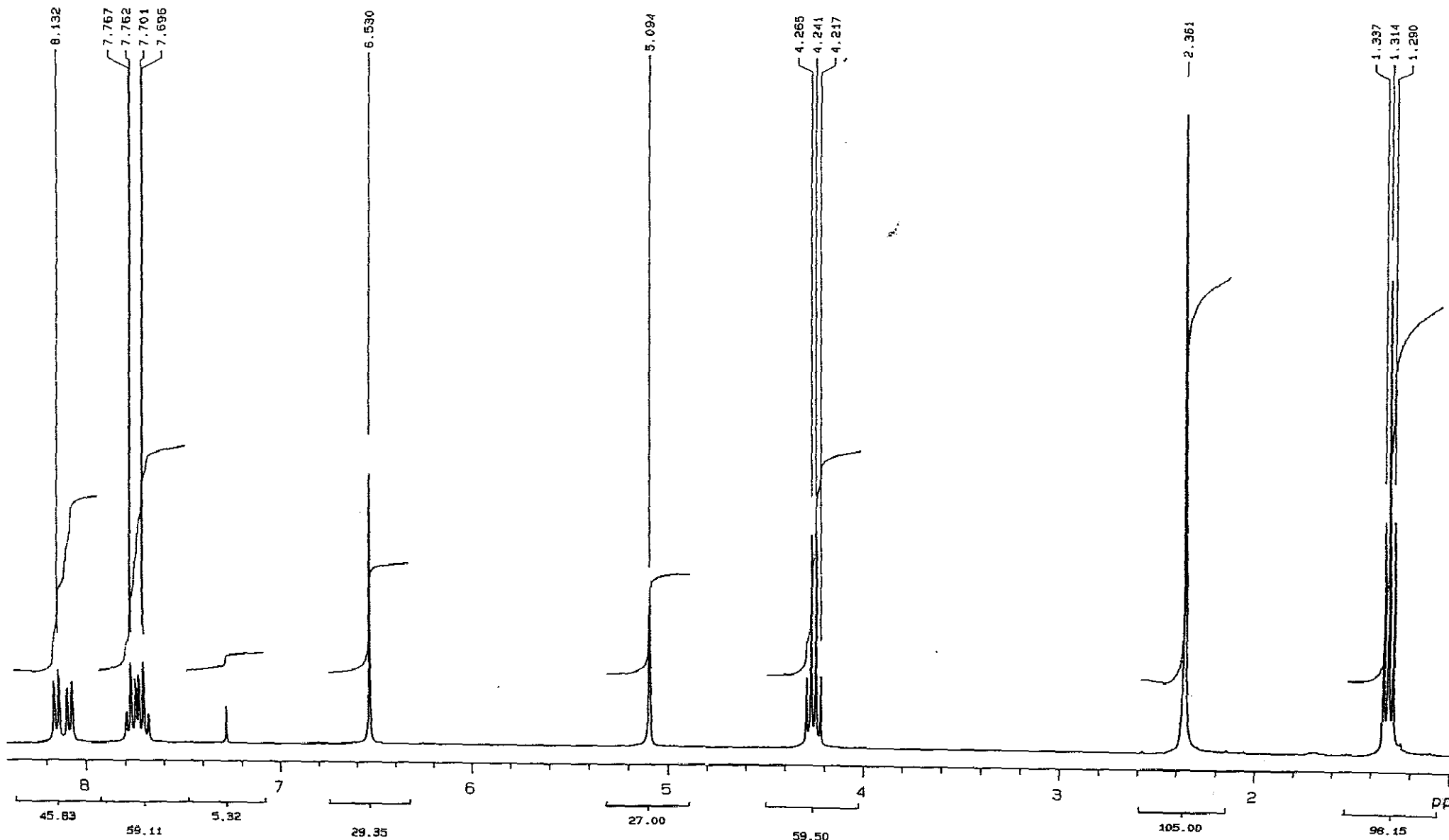
1.323

1.578

1.570

3.207

24.214



H1 299.9486

4000.0 0

3.744 0

H1 0

hnn 20

200 200

not used

not used not used

not used

s2ou2

R14

500

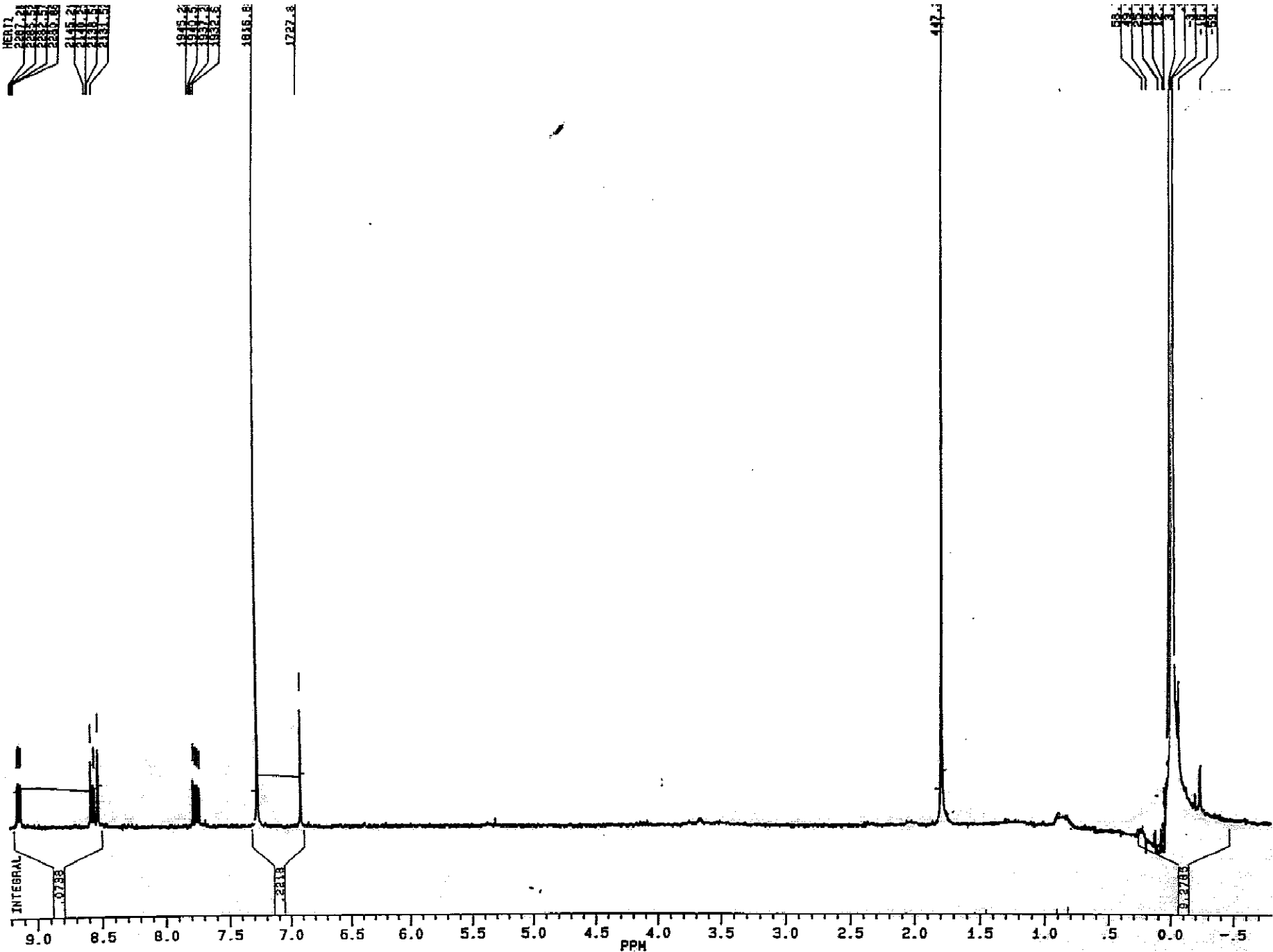
HERTZ
2267.2
2267.2
2267.2
2267.2
2267.2

1816.8
1816.8
1816.8
1816.8
1816.8

1727.8
1727.8
1727.8
1727.8
1727.8

447.5
447.5
447.5
447.5
447.5

1727.8
1727.8
1727.8
1727.8
1727.8



AA1108.107
AU PROG:
X00.AU
DATE 13-2-94

SF 250.133
SY 250.0
Q1 4311.414
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

PW 0.0
PD 0.0
AG 3.277
RE 32
NS 16
TE 297

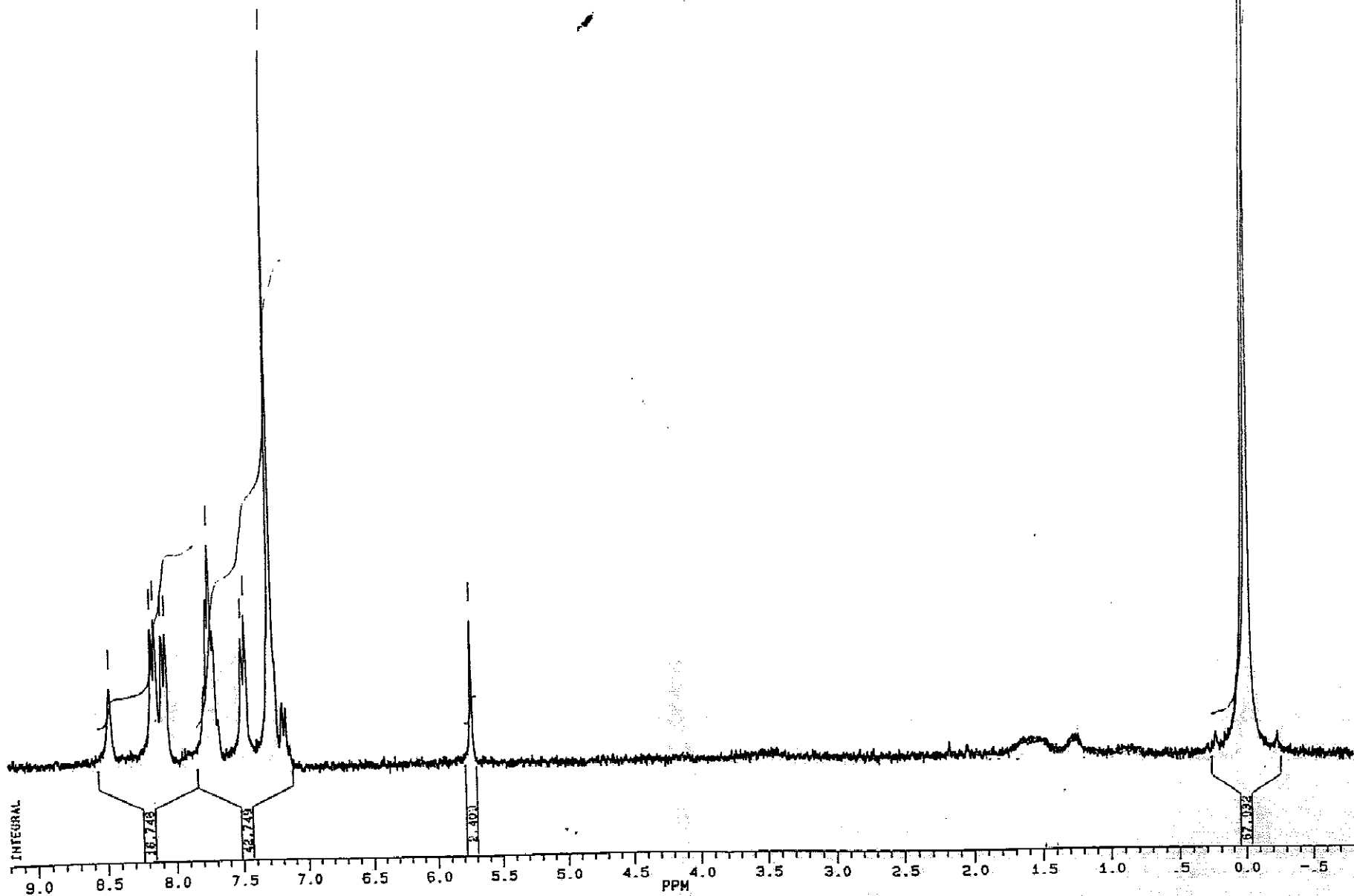
FW 6300
Q2 2714.499
DP 63L P0

LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 9.200P
F2 -.799P
HZ/CM 71.463
PPH/CM .286
SR 2853.68

HERTZ

2117.1
2040.0
2033.4
2021.4
2013.5
1931.2
1872.4
1865.7
1816.7

1432.9



AAS107.109
AQ FRUG
X00.41
DATE 20-0-84

SF 250.138
SY 120.10
Q1 4011.114
QI 82768
TD 82768
SW 5000.000
HZ/PT 1.305

FW 0.0
RD 0.0
AQ 8.277
RG 100
NS 10
TE 207

FW 6300
Q2 271 100
DP 65L

LB .300
GB 0.0
CX 85.00
CY 20.00
F1 9.500P
F2 -7.988P
HZ/CM 71.455
PPM/CM .820
SB 1256.25

AA2905.221
X00.AU
DATE 30-11-98

4.0874
4.0874
3.2228

1.0889
1.0889



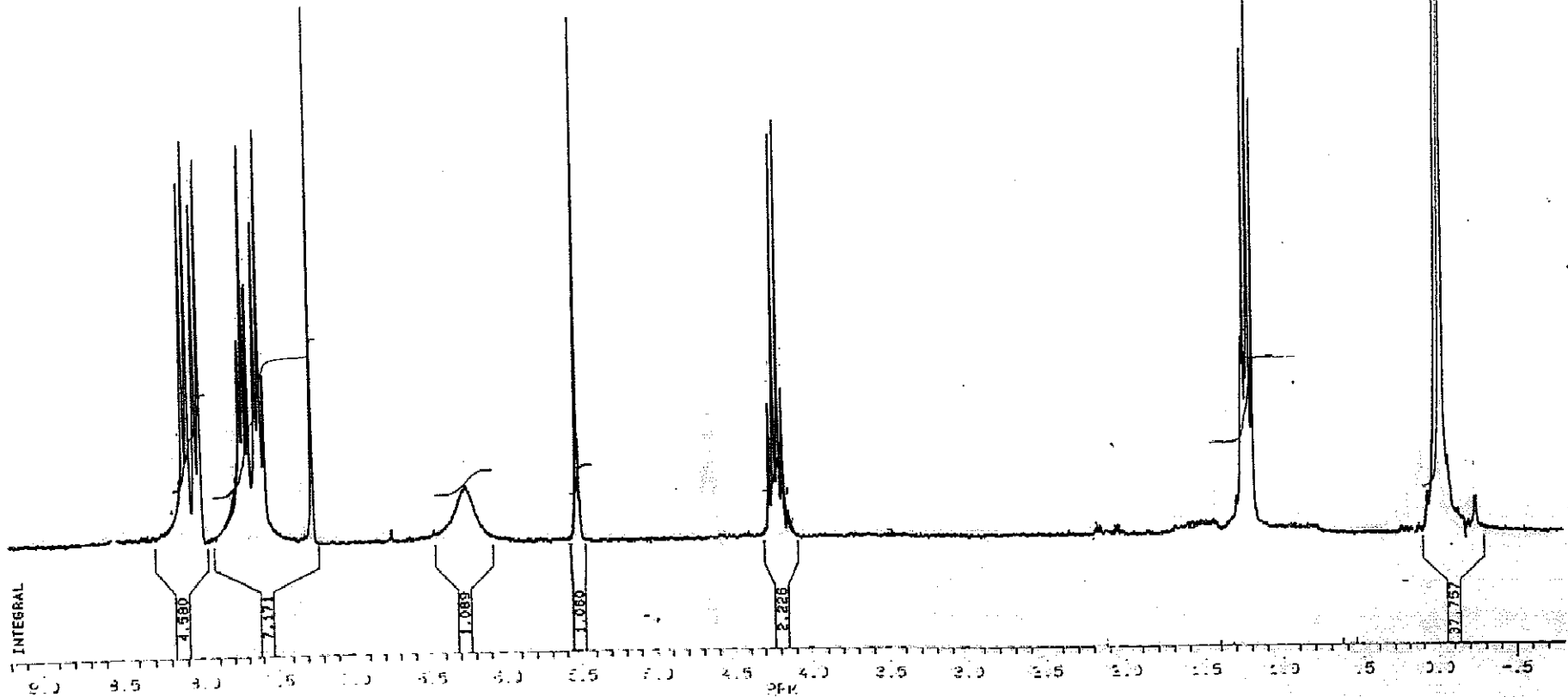
AA2905.221
AU PROG:
X00.AU
DATE 30-11-98

SF 250.133
SY 250.0
Q1 4311.814
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 32
NS 16
TE 297

FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0

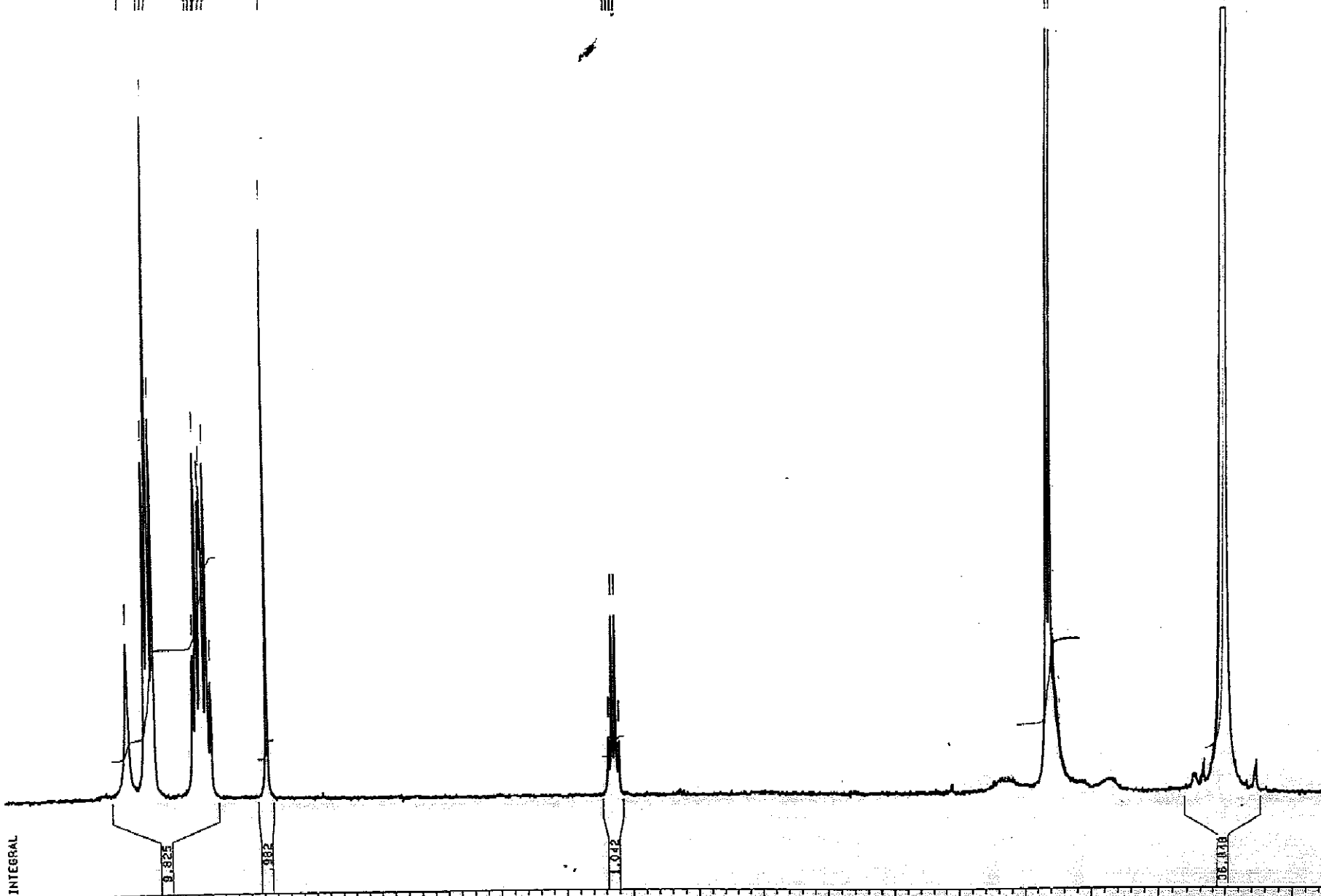
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 9.200F
F2 -.799F
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 2853.68



HERT

7.744
7.736
7.728
7.720
7.712
7.704
7.696
7.688
7.680
7.672
7.664
7.656
7.648
7.640
7.632
7.624
7.616
7.608
7.600
7.592
7.584
7.576
7.568
7.560
7.552
7.544
7.536
7.528
7.520
7.512
7.504
7.496
7.488
7.480
7.472
7.464
7.456
7.448
7.440
7.432
7.424
7.416
7.408
7.400
7.392
7.384
7.376
7.368
7.360
7.352
7.344
7.336
7.328
7.320
7.312
7.304
7.296
7.288
7.280
7.272
7.264
7.256
7.248
7.240
7.232
7.224
7.216
7.208
7.200
7.192
7.184
7.176
7.168
7.160
7.152
7.144
7.136
7.128
7.120
7.112
7.104
7.096
7.088
7.080
7.072
7.064
7.056
7.048
7.040
7.032
7.024
7.016
7.008
7.000
6.992
6.984
6.976
6.968
6.960
6.952
6.944
6.936
6.928
6.920
6.912
6.904
6.896
6.888
6.880
6.872
6.864
6.856
6.848
6.840
6.832
6.824
6.816
6.808
6.800
6.792
6.784
6.776
6.768
6.760
6.752
6.744
6.736
6.728
6.720
6.712
6.704
6.696
6.688
6.680
6.672
6.664
6.656
6.648
6.640
6.632
6.624
6.616
6.608
6.600
6.592
6.584
6.576
6.568
6.560
6.552
6.544
6.536
6.528
6.520
6.512
6.504
6.496
6.488
6.480
6.472
6.464
6.456
6.448
6.440
6.432
6.424
6.416
6.408
6.400
6.392
6.384
6.376
6.368
6.360
6.352
6.344
6.336
6.328
6.320
6.312
6.304
6.296
6.288
6.280
6.272
6.264
6.256
6.248
6.240
6.232
6.224
6.216
6.208
6.200
6.192
6.184
6.176
6.168
6.160
6.152
6.144
6.136
6.128
6.120
6.112
6.104
6.096
6.088
6.080
6.072
6.064
6.056
6.048
6.040
6.032
6.024
6.016
6.008
6.000
5.992
5.984
5.976
5.968
5.960
5.952
5.944
5.936
5.928
5.920
5.912
5.904
5.896
5.888
5.880
5.872
5.864
5.856
5.848
5.840
5.832
5.824
5.816
5.808
5.800
5.792
5.784
5.776
5.768
5.760
5.752
5.744
5.736
5.728
5.720
5.712
5.704
5.696
5.688
5.680
5.672
5.664
5.656
5.648
5.640
5.632
5.624
5.616
5.608
5.600
5.592
5.584
5.576
5.568
5.560
5.552
5.544
5.536
5.528
5.520
5.512
5.504
5.496
5.488
5.480
5.472
5.464
5.456
5.448
5.440
5.432
5.424
5.416
5.408
5.400
5.392
5.384
5.376
5.368
5.360
5.352
5.344
5.336
5.328
5.320
5.312
5.304
5.296
5.288
5.280
5.272
5.264
5.256
5.248
5.240
5.232
5.224
5.216
5.208
5.200
5.192
5.184
5.176
5.168
5.160
5.152
5.144
5.136
5.128
5.120
5.112
5.104
5.096
5.088
5.080
5.072
5.064
5.056
5.048
5.040
5.032
5.024
5.016
5.008
5.000
4.992
4.984
4.976
4.968
4.960
4.952
4.944
4.936
4.928
4.920
4.912
4.904
4.896
4.888
4.880
4.872
4.864
4.856
4.848
4.840
4.832
4.824
4.816
4.808
4.800
4.792
4.784
4.776
4.768
4.760
4.752
4.744
4.736
4.728
4.720
4.712
4.704
4.696
4.688
4.680
4.672
4.664
4.656
4.648
4.640
4.632
4.624
4.616
4.608
4.600
4.592
4.584
4.576
4.568
4.560
4.552
4.544
4.536
4.528
4.520
4.512
4.504
4.496
4.488
4.480
4.472
4.464
4.456
4.448
4.440
4.432
4.424
4.416
4.408
4.400
4.392
4.384
4.376
4.368
4.360
4.352
4.344
4.336
4.328
4.320
4.312
4.304
4.296
4.288
4.280
4.272
4.264
4.256
4.248
4.240
4.232
4.224
4.216
4.208
4.200
4.192
4.184
4.176
4.168
4.160
4.152
4.144
4.136
4.128
4.120
4.112
4.104
4.096
4.088
4.080
4.072
4.064
4.056
4.048
4.040
4.032
4.024
4.016
4.008
4.000
3.992
3.984
3.976
3.968
3.960
3.952
3.944
3.936
3.928
3.920
3.912
3.904
3.896
3.888
3.880
3.872
3.864
3.856
3.848
3.840
3.832
3.824
3.816
3.808
3.800
3.792
3.784
3.776
3.768
3.760
3.752
3.744
3.736
3.728
3.720
3.712
3.704
3.696
3.688
3.680
3.672
3.664
3.656
3.648
3.640
3.632
3.624
3.616
3.608
3.600
3.592
3.584
3.576
3.568
3.560
3.552
3.544
3.536
3.528
3.520
3.512
3.504
3.496
3.488
3.480
3.472
3.464
3.456
3.448
3.440
3.432
3.424
3.416
3.408
3.400
3.392
3.384
3.376
3.368
3.360
3.352
3.344
3.336
3.328
3.320
3.312
3.304
3.296
3.288
3.280
3.272
3.264
3.256
3.248
3.240
3.232
3.224
3.216
3.208
3.200
3.192
3.184
3.176
3.168
3.160
3.152
3.144
3.136
3.128
3.120
3.112
3.104
3.096
3.088
3.080
3.072
3.064
3.056
3.048
3.040
3.032
3.024
3.016
3.008
3.000
2.992
2.984
2.976
2.968
2.960
2.952
2.944
2.936
2.928
2.920
2.912
2.904
2.896
2.888
2.880
2.872
2.864
2.856
2.848
2.840
2.832
2.824
2.816
2.808
2.800
2.792
2.784
2.776
2.768
2.760
2.752
2.744
2.736
2.728
2.720
2.712
2.704
2.696
2.688
2.680
2.672
2.664
2.656
2.648
2.640
2.632
2.624
2.616
2.608
2.600
2.592
2.584
2.576
2.568
2.560
2.552
2.544
2.536
2.528
2.520
2.512
2.504
2.496
2.488
2.480
2.472
2.464
2.456
2.448
2.440
2.432
2.424
2.416
2.408
2.400
2.392
2.384
2.376
2.368
2.360
2.352
2.344
2.336
2.328
2.320
2.312
2.304
2.296
2.288
2.280
2.272
2.264
2.256
2.248
2.240
2.232
2.224
2.216
2.208
2.200
2.192
2.184
2.176
2.168
2.160
2.152
2.144
2.136
2.128
2.120
2.112
2.104
2.096
2.088
2.080
2.072
2.064
2.056
2.048
2.040
2.032
2.024
2.016
2.008
2.000
1.992
1.984
1.976
1.968
1.960
1.952
1.944
1.936
1.928
1.920
1.912
1.904
1.896
1.888
1.880
1.872
1.864
1.856
1.848
1.840
1.832
1.824
1.816
1.808
1.800
1.792
1.784
1.776
1.768
1.760
1.752
1.744
1.736
1.728
1.720
1.712
1.704
1.696
1.688
1.680
1.672
1.664
1.656
1.648
1.640
1.632
1.624
1.616
1.608
1.600
1.592
1.584
1.576
1.568
1.560
1.552
1.544
1.536
1.528
1.520
1.512
1.504
1.496
1.488
1.480
1.472
1.464
1.456
1.448
1.440
1.432
1.424
1.416
1.408
1.400
1.392
1.384
1.376
1.368
1.360
1.352
1.344
1.336
1.328
1.320
1.312
1.304
1.296
1.288
1.280
1.272
1.264
1.256
1.248
1.240
1.232
1.224
1.216
1.208
1.200
1.192
1.184
1.176
1.168
1.160
1.152
1.144
1.136
1.128
1.120
1.112
1.104
1.096
1.088
1.080
1.072
1.064
1.056
1.048
1.040
1.032
1.024
1.016
1.008
1.000
0.992
0.984
0.976
0.968
0.960
0.952
0.944
0.936
0.928
0.920
0.912
0.904
0.896
0.888
0.880
0.872
0.864
0.856
0.848
0.840
0.832
0.824
0.816
0.808
0.800
0.792
0.784
0.776
0.768
0.760
0.752
0.744
0.736
0.728
0.720
0.712
0.704
0.696
0.688
0.680
0.672
0.664
0.656
0.648
0.640
0.632
0.624
0.616
0.608
0.600
0.592
0.584
0.576
0.568
0.560
0.552
0.544
0.536
0.528
0.520
0.512
0.504
0.496
0.488
0.480
0.472
0.464
0.456
0.448
0.440
0.432
0.424
0.416
0.408
0.400
0.392
0.384
0.376
0.368
0.360
0.352
0.344
0.336
0.328
0.320
0.312
0.304
0.296
0.288
0.280
0.272
0.264
0.256
0.248
0.240
0.232
0.224
0.216
0.208
0.200
0.192
0.184
0.176
0.168
0.160
0.152
0.144
0.136
0.128
0.120
0.112
0.104
0.096
0.088
0.080
0.072
0.064
0.056
0.048
0.040
0.032
0.024
0.016
0.008
0.000
-0.008
-0.016
-0.024
-0.032
-0.040
-0.048
-0.056
-0.064
-0.072
-0.080
-0.088
-0.096
-0.104
-0.112
-0.120
-0.128
-0.136
-0.144
-0.152
-0.160
-0.168
-0.176
-0.184
-0.192
-0.200

INTEGRAL



A40503.120
 AU F806:
 X00.AU
 DATE 5-5-94
 SF 250.135
 SY 250.0
 Q1 4311.414
 QI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305
 PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 EQ 32
 NS 16
 TE 297
 FW 6300
 G2 2714.499
 DP 63L P0
 LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 9.2001
 F2 -7.7999
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 2852.77

HERTZ

2082.

2032.

1942.

1892.

1842.

1810.

1165.



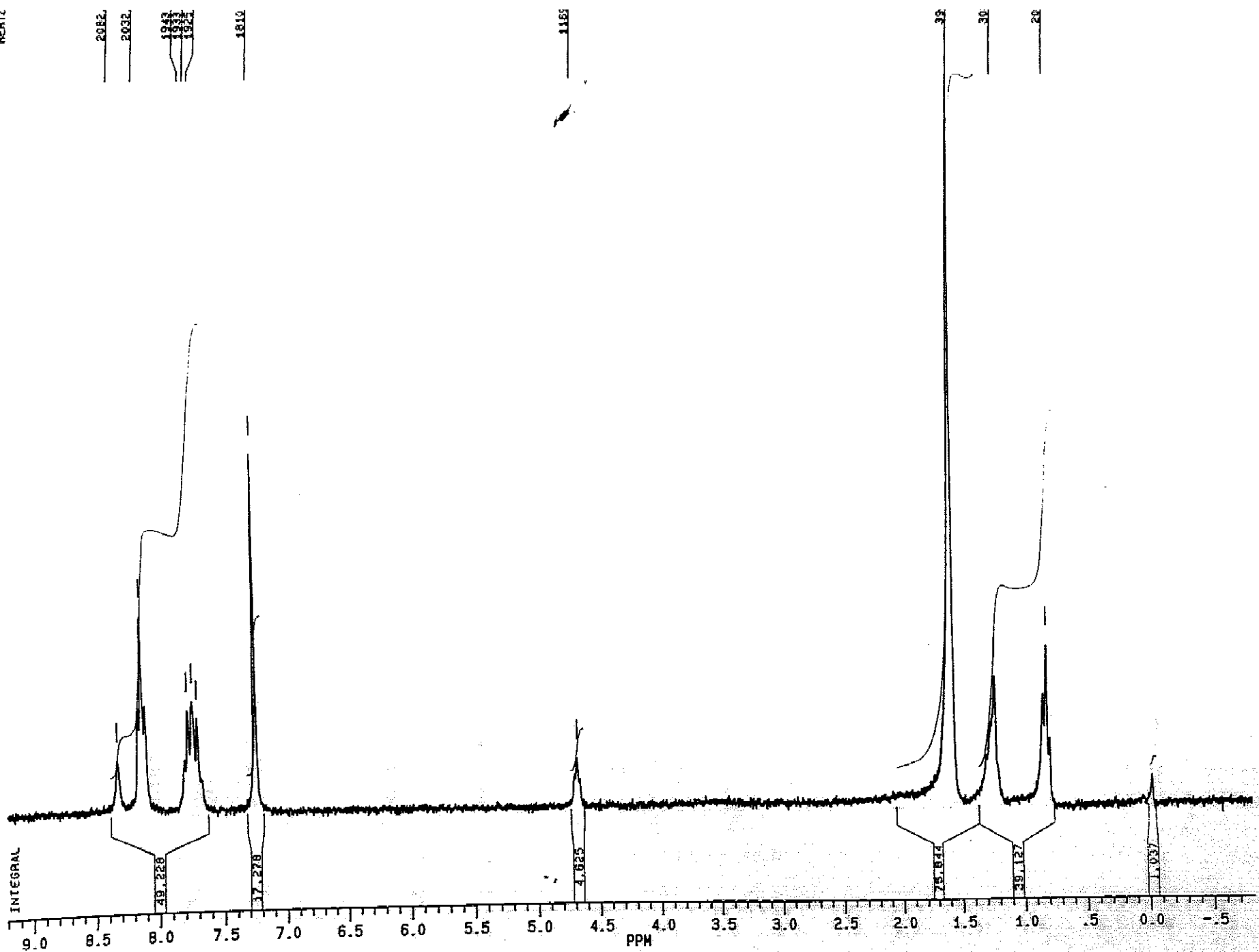
ADEL 7.111
 AD PROG:
 X00. AU
 DATE 25-5-74

 OF 250.133
 SY 250.0
 Q1 4311.414
 S1 32766
 TD 32766
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

 PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 200
 NS 16
 TE 297

 FW 6300
 OZ 2714.499
 DP 63L P0

 LR .300
 BR 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 9.200P
 F2 -1.799P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM 286
 SR 2858.87



HERTZ

8291
 8290
 8289
 8288
 8287
 8286
 8285
 8284
 8283
 8282
 8281
 8280
 8279
 8278
 8277
 8276
 8275
 8274
 8273
 8272
 8271
 8270

7991

7971



AAL111401
 A0 0.00
 X30 0.0
 DATE 02-07-14

F1 80.100
 F2 79.998
 VS 4824.144
 SI 60798
 ID 82782
 SM 8000.000
 HZ/T 100.62

PW 0.0
 PD 0.0
 AN 0.000
 RS 0.4
 NS 16
 TE 297

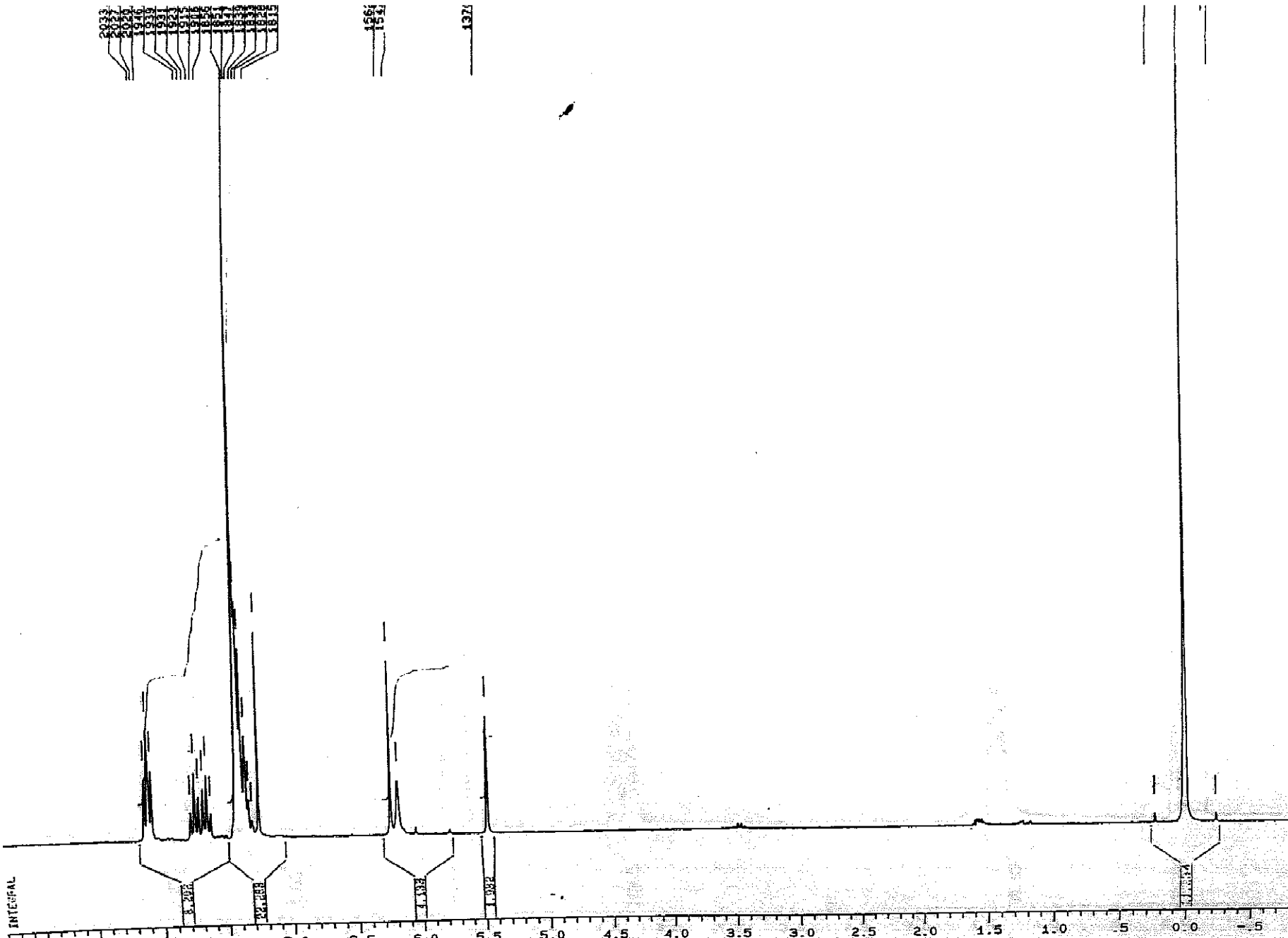
FV 6500
 GB 2714.48
 BP 6SL PD

LR 0.300
 GR 0.0
 GX 20.00
 GY 20.00
 F1 8.200P
 F2 -7.998P
 HZ/CM 71.465
 PPM/CM 1.287
 SB 2854.60

INTEGRAL

9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 .5 0.0 -0.5

PPM





1E1



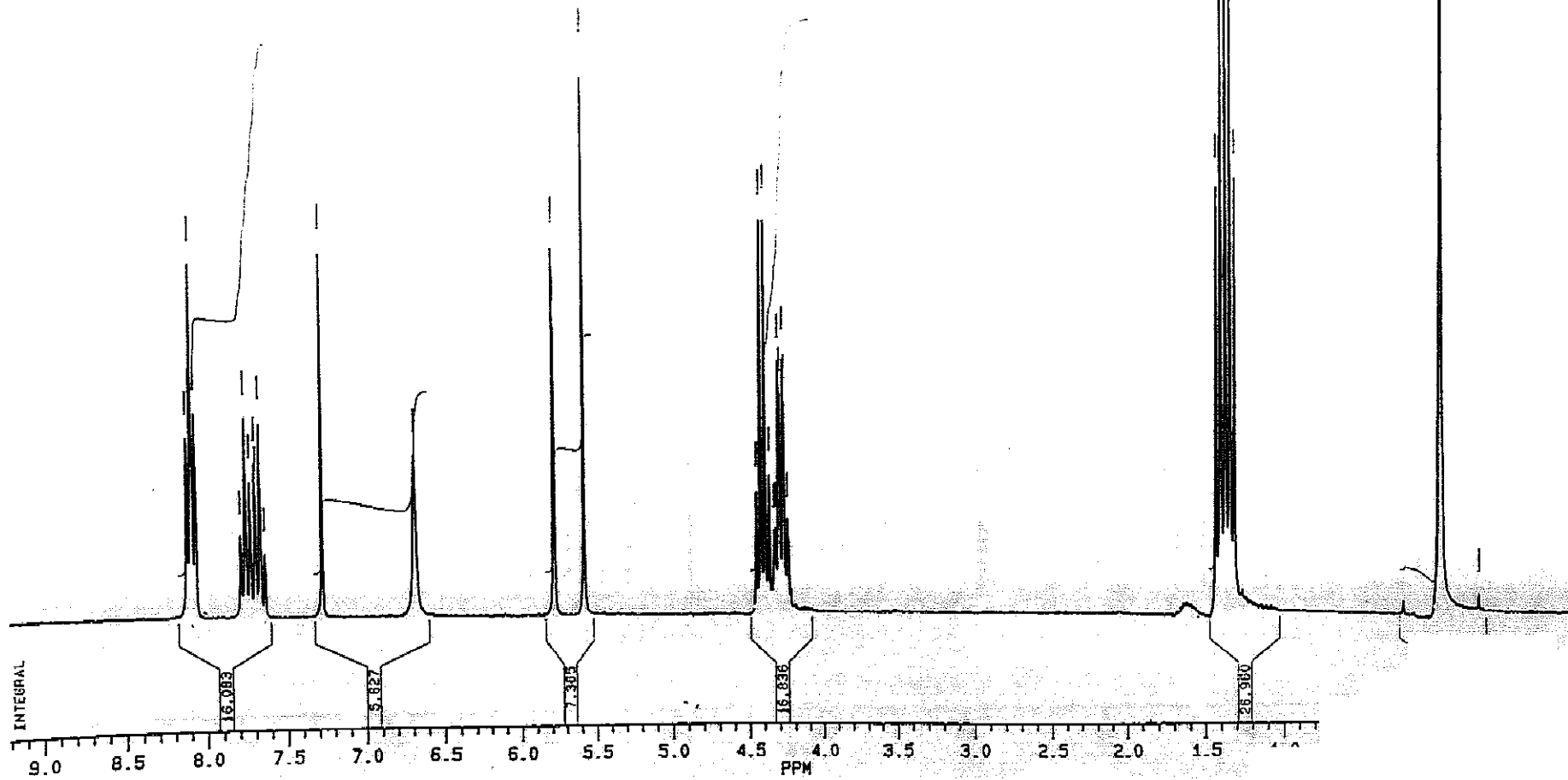
440503.109
 21 FROG:
 X90.AU
 DATE 5-5-94

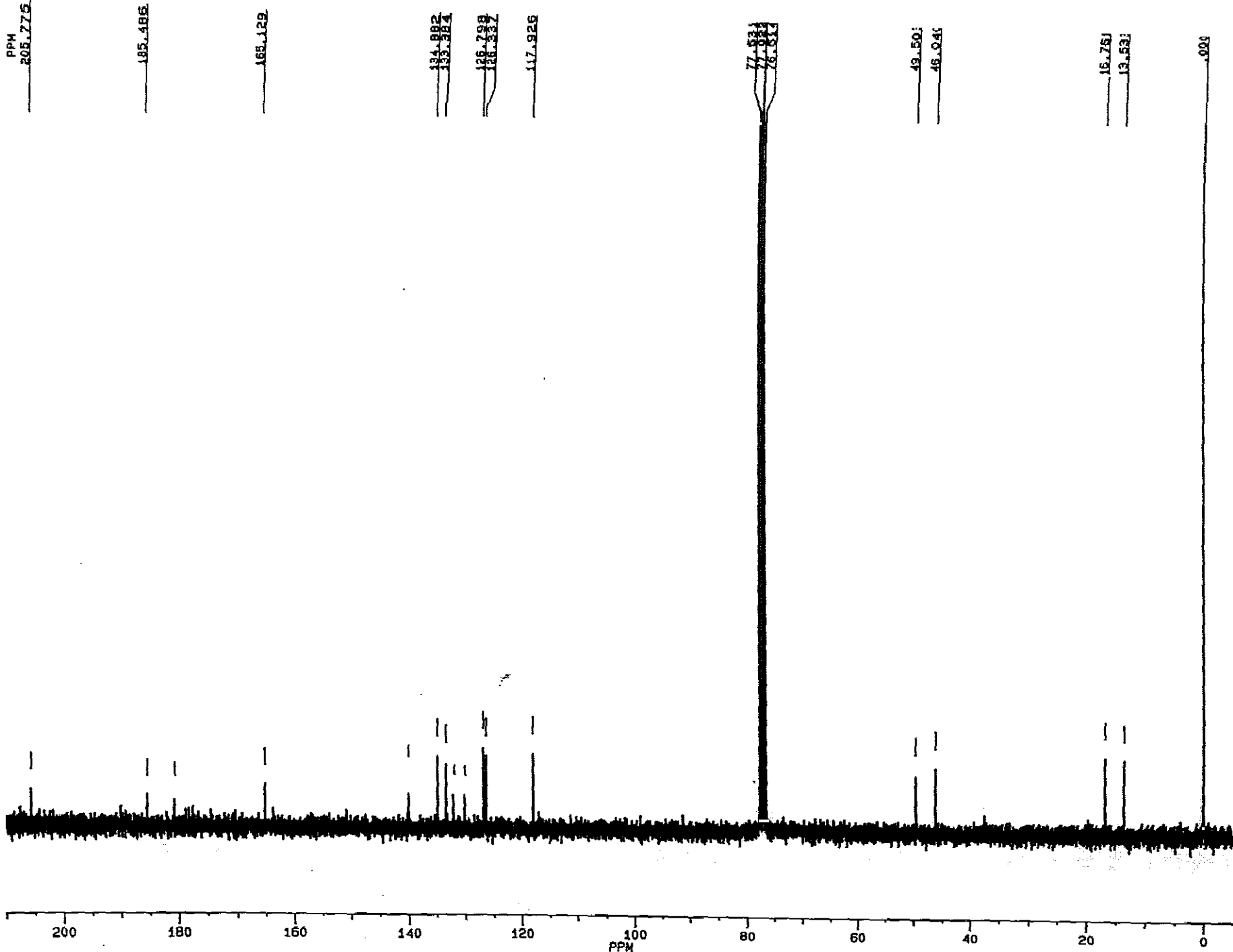
RF 250.133
 QY 250.0
 QZ 4311.814
 Q1 32768
 Q2 32768
 QW 5000.000
 FZ/PT .305

PR 0.0
 RD 0.0
 AS 3.277
 PS 40
 NS 16
 TS 297

FW 6300
 QZ 2714.499
 DP 63L P0

LG .300
 GR 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 9.200P
 F2 -.799P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 2851.85





AA261S.108
 AU PROB:
 X02.AU
 DATE 27-4-93

SF 62.896
 SY 62.0
 O1 2268.997
 SI 65536
 TD 65536
 SW 15625.000
 HZ/PT .477

PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 2.097
 RG 400
 NS 1024
 TE 297

FW 19600
 O2 3871.265
 DP 17H 00

LB .600
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 210.004P
 F2 -4.996P
 HZ/CM 386.361
 PPM/CM 6.143
 SR -4044.33

PPM

179.682
179.294

169.921
166.132

141.461

135.064
132.887
132.882
130.372
128.536
128.484

109.209

77.632
77.274
76.676
75.906
70.198

62.305
62.206

14.199

.097



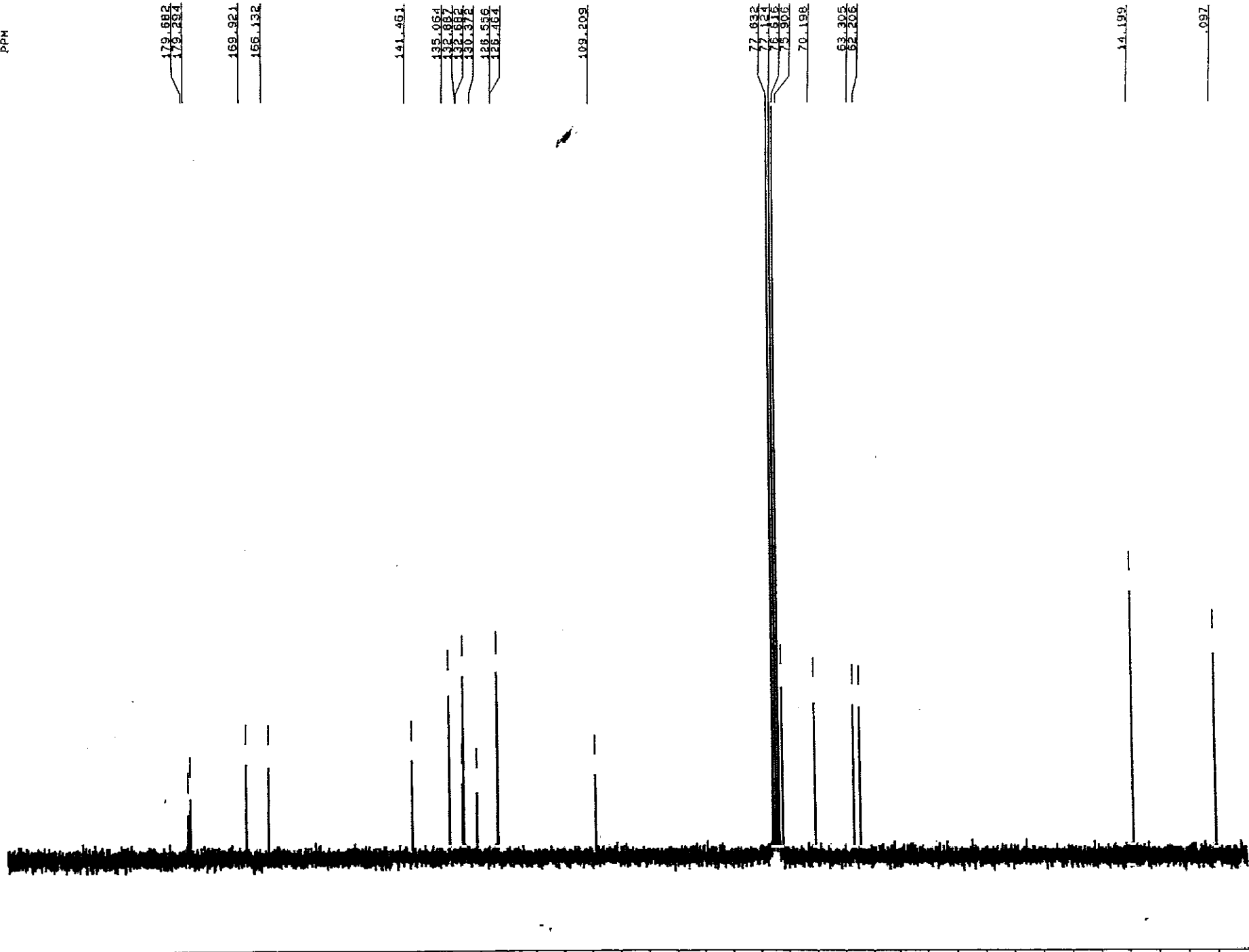
AA070S.107
AU PROG:
X02.AU
DATE 8-5-94

SF 62.896
SY 62.0
O1 2268.997
SI 65536
TD 65536
SW 15625.000
HZ/PT .477

PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.097
RG 400
NS 1024
TE 297

FW 19600
O2 3871.265
DP 17H 00

LB .600
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004P
F2 -4.996P
HZ/CM 386.361
PPM/CM 6.143
SR -4050.53



180.360
179.933

141.823

134.982
133.284
132.090
130.325

126.176
125.819
123.814

115.988

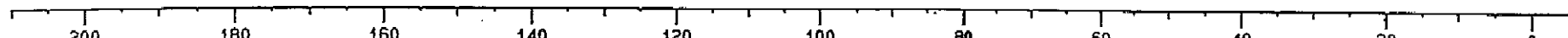
78.430
77.533
77.028
76.517

72.591

67.640

20.374
20.073

-0.003



AAS018.10s
AU 8908
X02.AU
DATE 22-5-84

RF 22.597
CY 20.0
CA 2268.837
CH 2268.86
TE 2268.86
SW 19625.000
HZ/PT .477

PH 0.0
PC 0.0
AQ 2.337
RG 400
NS 2048
TE 297

FW 19600
DZ 3871.265
DP 17H 00

LB .600
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004P
F2 -4.996P
HZ/CM 386.361
PPM/CM 6.143
SB -4044.93

PPM

180.154
180.049

142.898
139.814
136.810
134.888
132.871
130.846
128.893
126.877
124.810
122.813
120.824
118.898
116.860
114.872

78.715
77.866
77.252
77.018
76.310
75.452

003



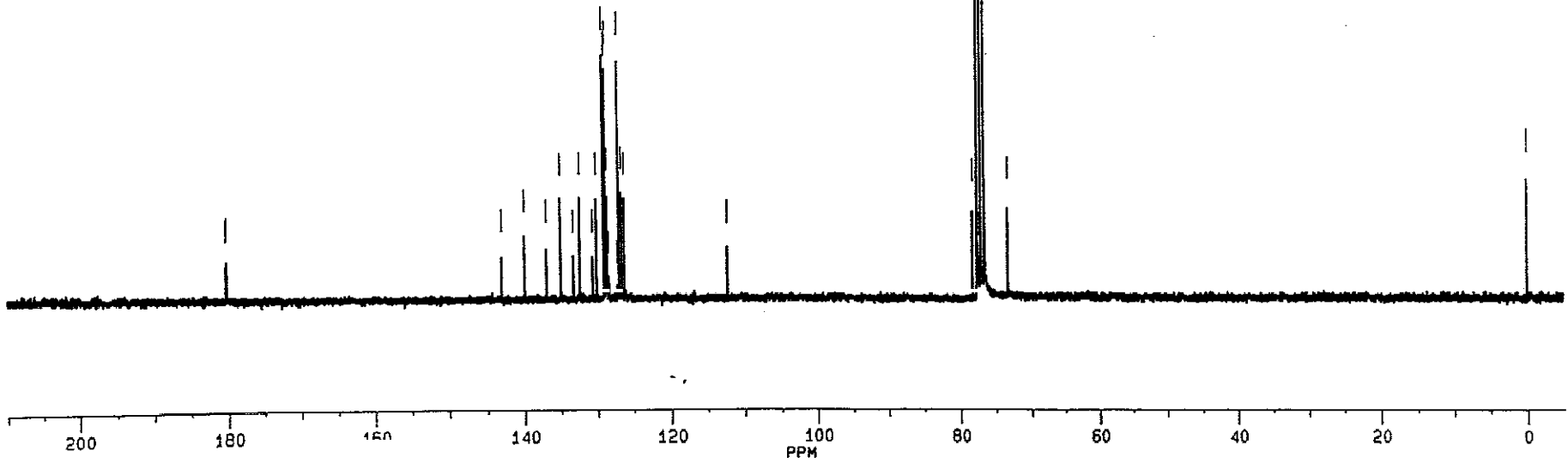
AA4003.102
AU PROG:
X02.AU
DATE 25-6-94

SF 62.896
SY 62.0
Q1 2288.897
SI 65536
TD 65536
SW 15625.000
HZ/PT .477

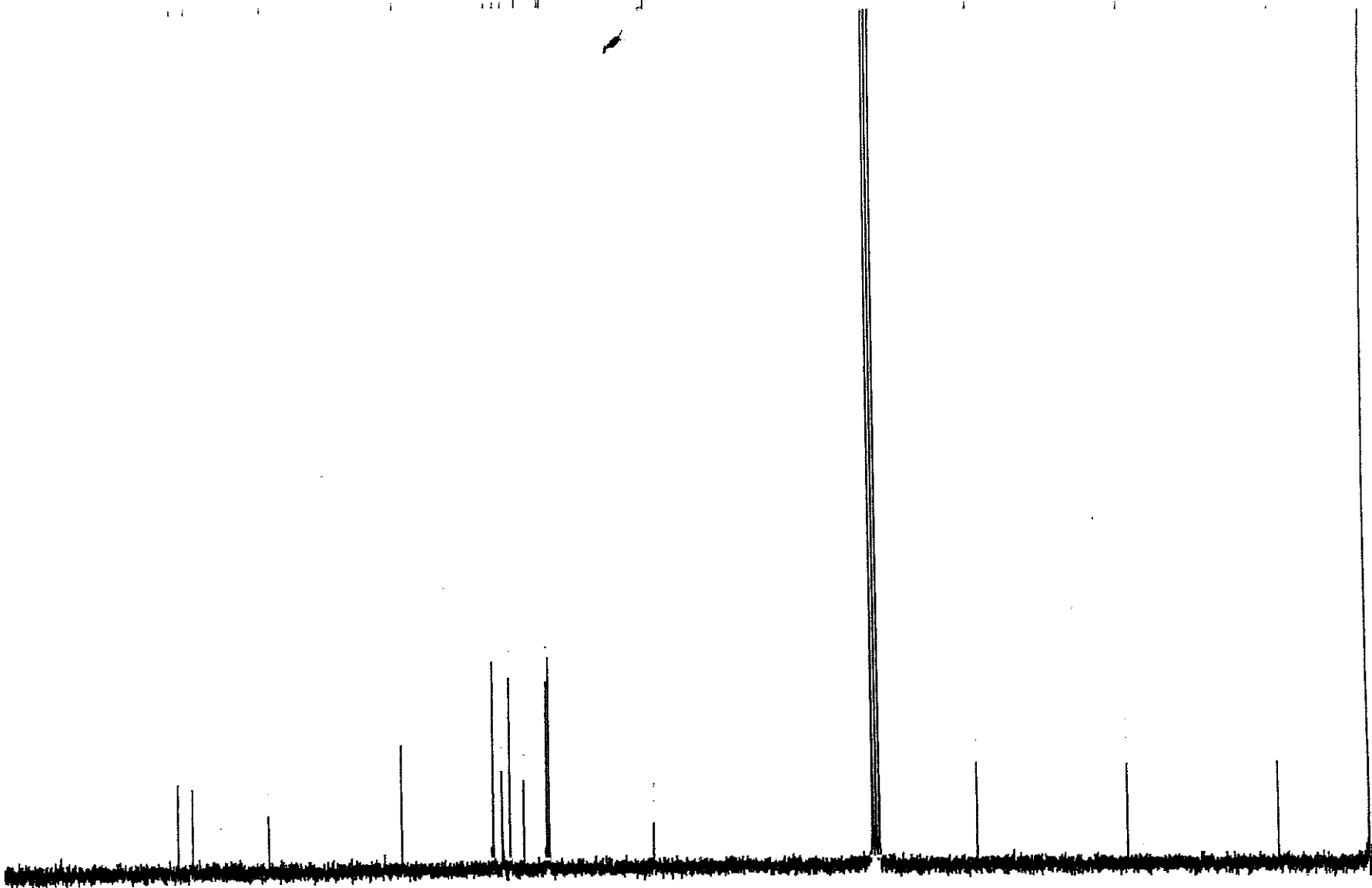
PW 0.0
PD 0.0
AQ 2.097
RG 400
NS 10000
TE 297

FW 19600
O2 3871.265
DP 17H 00

LB .600
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004P
F2 -4.996P
HZ/CM 386.361
PPM/CM 6.143
SR -4044.33



011102
011102
011102
011102
011102
011102
011102
011102
011102



AA2915.221
AU PROG:
X02.AU
DATE 30-11-93
SF 62.896
SY 62.0
Q1 3261.997
SI 65536
TD 65536
SW 15625.000
HZ/PT 477
PW 0.0
RD 0.0
AG 2.097
RG 400
NS 2046
TE 297
FW 19600
Q2 3871.265
DP 17H D0
LB .600
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004P
F2 -4.996P
HZ/CM 386.361
PPM/CM 6.143
SR -4045.76

PPM

182.285
179.151

137.531
134.895
133.080
132.781
130.233
126.599
126.345

120.610

77.525
77.510
77.510
76.510

29.707

21.925

400
-1.001



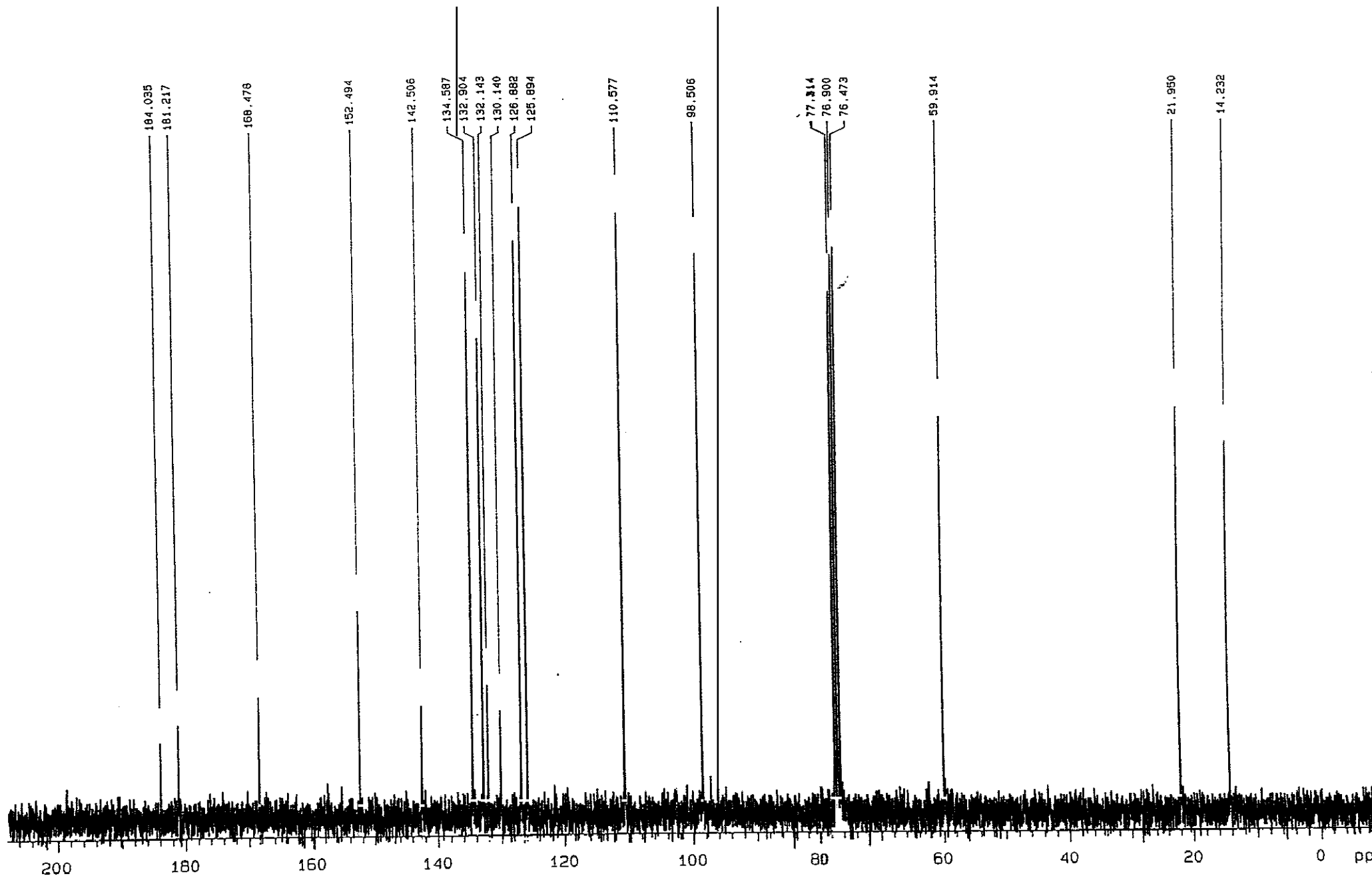
AA070S.108
AU PROG:
X02.AU
DATE 8-5-94

SF 62.896
SY 62.0
O1 2268.997
SI 65536
TD 65536
SW 15625.000
HZ/PT .477

PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.097
RG 400
NS 2000
TE 297

FW 19600
O2 3871.265
DP 17H 00

LB .600
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004P
F2 -4.996P
HZ/CM 386.361
PPM/CM 6.143
SR -4044.33



C13

75.4293

H1

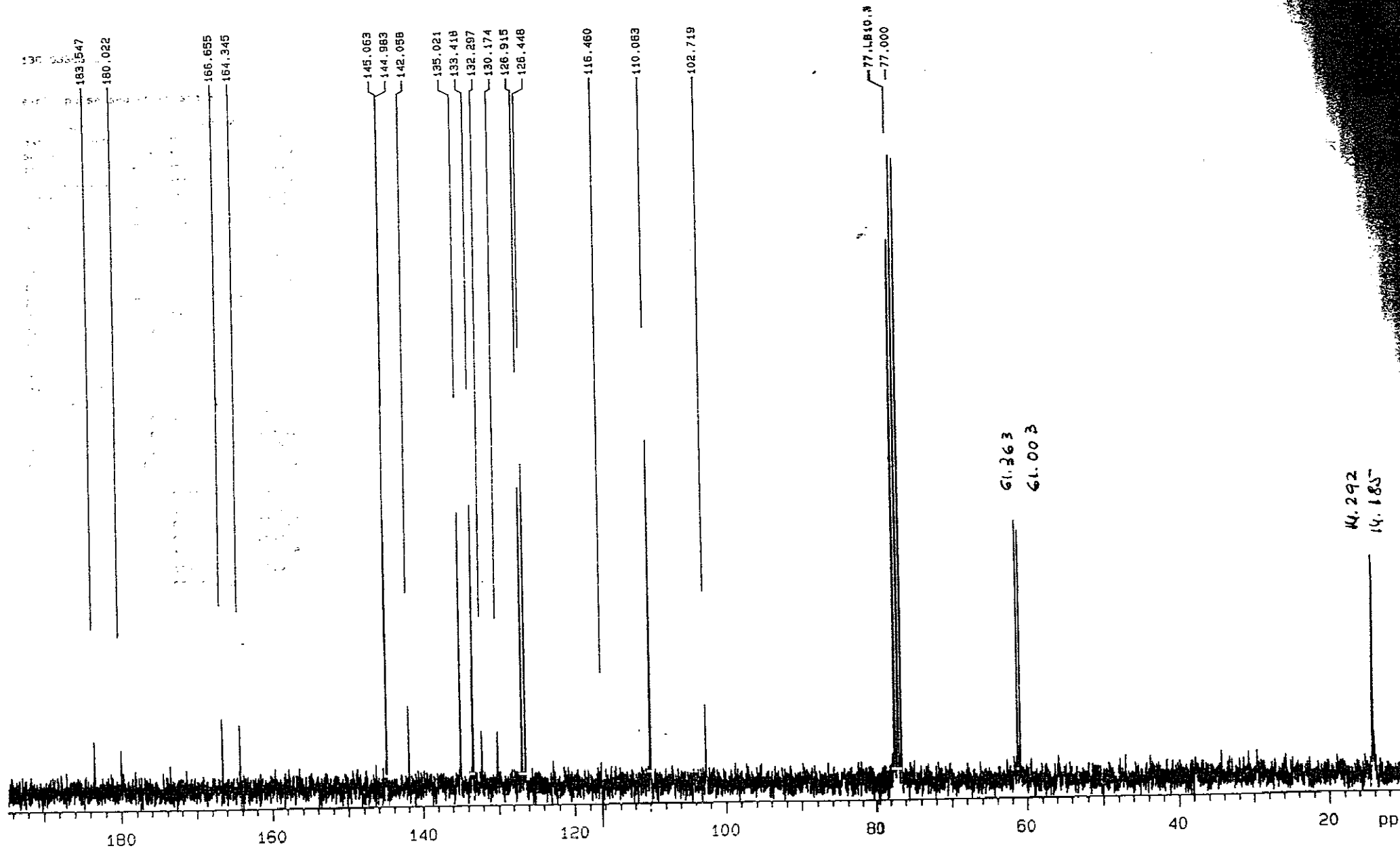
0

not used

s2p1

1.000 not used

ex



c15

75.43

H1

0

not used

--

--

s2m1

13C 555-

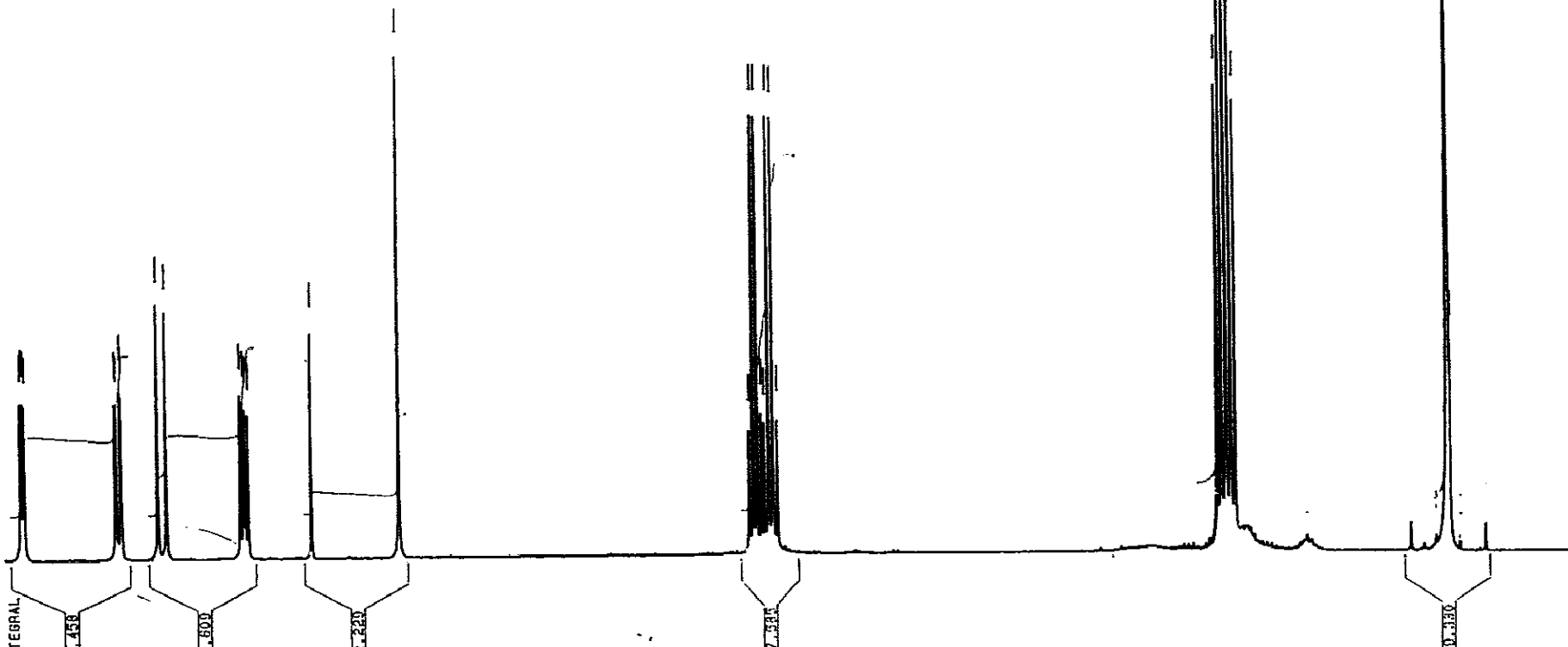
exp

HERTZ
 2277.84
 2276.73
 2275.14
 2274.41
 2274.34
 2131.14
 2129.47
 2128.25
 2121.57
 2085.41
 2084.31
 1935.79
 1937.70
 1937.48
 1937.48
 1935.20
 1934.20
 1821.35
 1679.43

1149.89
 1149.89
 1149.89
 1083.99
 1083.99
 1083.99
 1070.84
 1069.84
 1068.34

417.95
 405.17
 374.77
 361.88
 354.85
 347.50
 340.04
 332.84
 314.03
 220.17

58.87
 58.87
 49.30
 3.30
 3.10
 3.10
 3.10
 3.10
 3.10



AA110S.108
 AU PRG0:
 X00.AU
 DATE 15-2-84
 SF 250.13
 SY 250.0
 G1 4911.41
 SI 32788
 TD 32788
 SW 5000.00
 HZ/PT .30
 PW 0.0
 PD 0.0
 AQ 2.57
 PG 20
 NS 16
 TE 297
 FW 6300
 O2 2714.49
 DP 63L PG
 LB .30
 SB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 9.20
 F2 -.79
 HZ/CM 71.48
 PPM/CM .28
 SR 2849.11

PPM

181.785
179.678

166.736
164.052

155.527

147.912
144.608
141.883

134.886

127.359

110.561

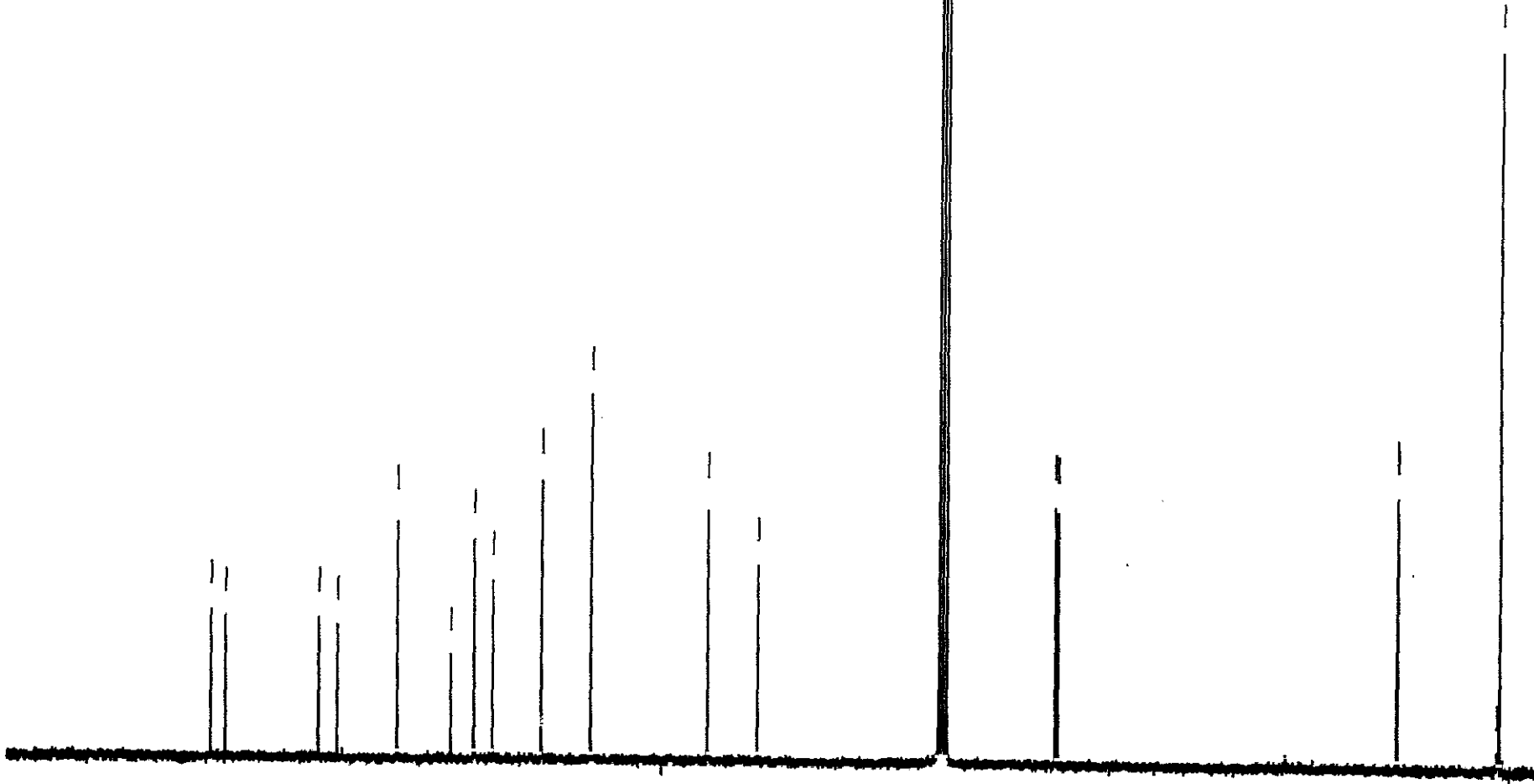
103.584

77.581
77.581
77.581
76.574

81.148

14.278
14.173

400
-1.001



AA113.107
 AU PROG
 X92.AU
 DATE 12-1-74

SF 60.800
 SY 62.0
 S1 2506.477
 S2 85056
 T0 65056
 SW 15025.000
 HZ/PT 1.477

PW 0.0
 PD 0.0
 AQ 2.087
 PG 400
 NS 5000
 TE 297

FW 19600
 OZ 3271.365
 DF 17H 00

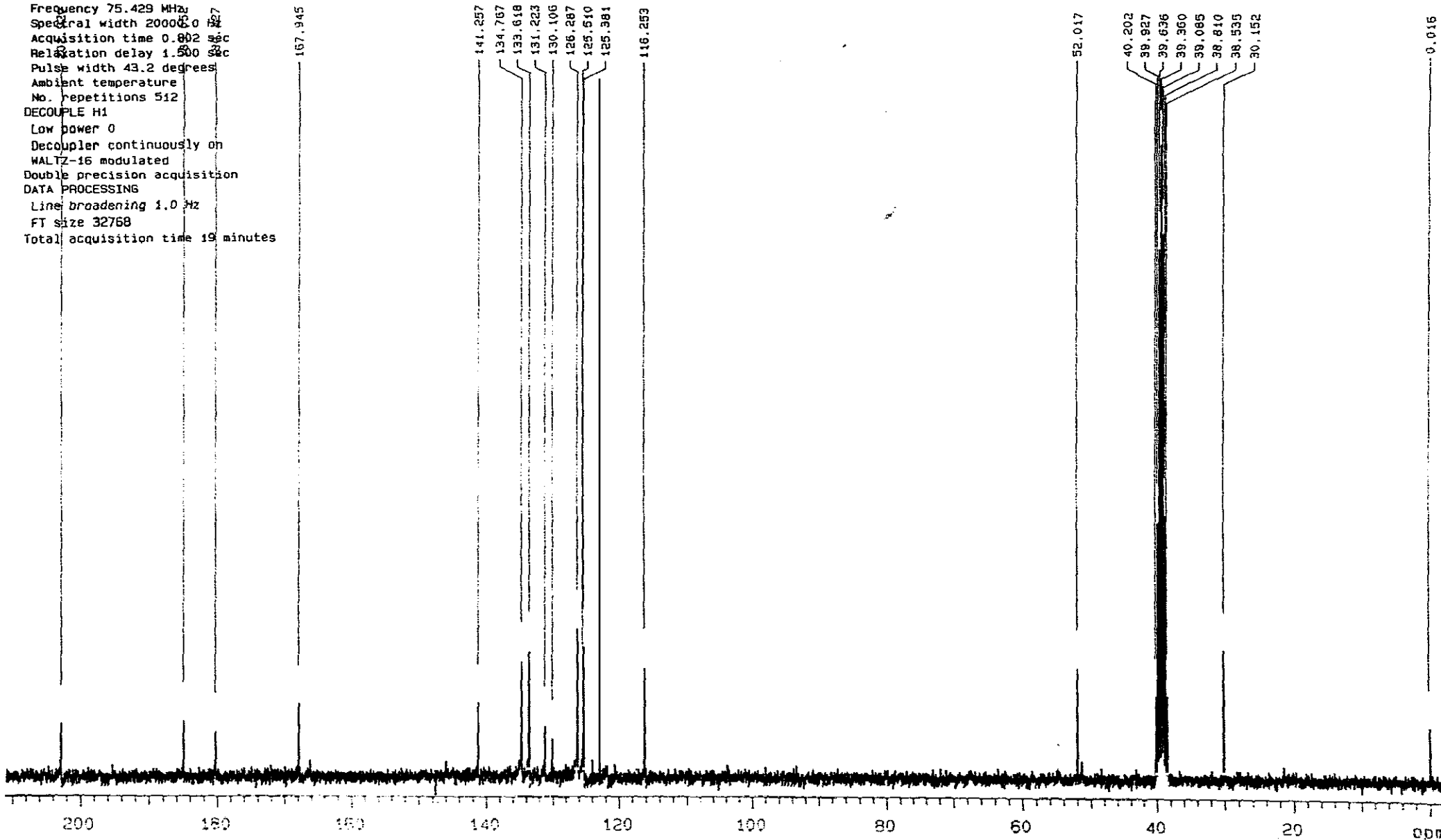
LB 1.600
 SE 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 210.004
 F2 -4.998
 HZ/CM 386.361
 PPM/CM 6.143
 SB -4044.80

200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0

13C OBSERVE

OBSERVE C13

Frequency 75.429 MHz
Spectral width 20000 Hz
Acquisition time 0.802 sec
Relaxation delay 1.500 sec
Pulse width 43.2 degrees
Ambient temperature
No. repetitions 512
DECOUPLE H1
Low power 0
Decoupler continuously on
WALTZ-16 modulated
Double precision acquisition
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total acquisition time 19 minutes



015

75.429

41

0

not used

#2041

20000.0

0

0.77

0

1.000 not used

13C OBSERVE

PPM

183.827

168.496

142.750

135.757
134.156
132.878
132.840
130.331
128.784
126.278

106.488

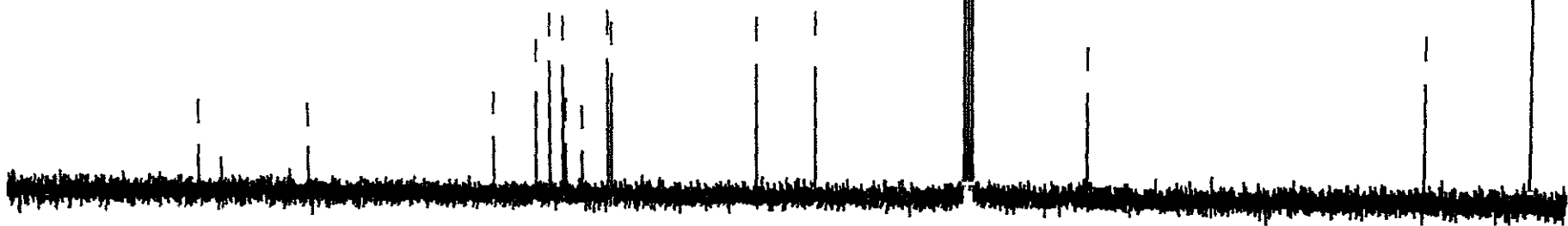
98.349

77.530
77.052
76.574

50.446

14.314

.001



~~BRUKER~~

AA121S.112
AU PROG:
X02.AU
DATE 13-1-94

SF 62.896
SY 62.0
Q1 2262.997
SI 65536
TD 65536
SW 15625.000
HZ/PT .477

PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.097
RG 400
NS 1024
TE 297

FW 19600
Q2 3871.265
DP 17H 00

LB .600
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004F
F2 -4.996F
HZ/CM 386.361
PPM/CM 6.143
SR -4044.33

PPM

181.873
181.762

150.304

134.541
133.083
132.011
130.301
128.625
128.125

102.175

40.410
39.673
39.073
38.405
37.671
36.740
36.407

-1.002



AA181S.151
AU PROG:
X02.AU
DATE 19-1-93

SF 62.896
SY 62.0
O1 2596.808
SI 65536
TD 65536
SW 15625.000
HZ/PT .477

PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.097
RG 400
NS 1024
TE 297

FW 19600
O2 5039.700
DP 15H D0

LB 1.000
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.003
F2 -4.996
HZ/CM 386.361
PPM/CM 8.143
SR -3713.18

5. CONCLUSIONES.

5. CONCLUSIONES.

1. Se ha puesto a punto la síntesis de diversas aminoquinonas algunas de las cuales no eran conocidas.

En contraste con otros compuestos β -aminocarbonílicos α,β -insaturados relacionados, que suelen reaccionar en primer lugar como *C*-nucleófilos, las aminoquinonas estudiadas siempre reaccionan como *N*-nucleófilos con reactivos β -dielectrófilos.

Su reactividad sigue el orden 2-amino-1,4-naftoquinona > 6-aminoquinolinaquinona > 6-amino-4-metilcarbostirilquinona > 7-aminoquinolinaquinona > 2,6-diaminobenzoquinona.

2. Se han optimizado las condiciones de las reacciones de adición ó condensación que originan los intermedios acíclicos así como las de ciclación de éstos a sistemas tricíclicos análogos del antibiótico Diazaquinomicina A.

Aunque los rendimientos de adición ó condensación con dielectrófilos no son tan buenos como cuando se utilizan anilinas, la estrategia aquí desarrollada compite con ventaja con procesos alternativos que utilizan como nucleófilos anilinas precursoras de quinona y los productos sufren una oxidación final. La 2,6-diaminobenzoquinona no resulta útil para estos propósitos.

La reacción de 2-amino-1,4-naftoquinona con dioxinona compite con ventaja con el procedimiento alternativo de ciclación Diels-Alder para la obtención del análogo 22.

Los datos espectroscópicos confirman la estructura de 4-piridona para los derivados tricíclicos con función carbonílica en 4, a pesar de que los cálculos teóricos indican la forma tautómera de 4-hidroxipiridina.

3. Se ha encontrado una nueva modificación de la reacción de Hantzsch para 1,4-dihidropiridinas por reacción de 2-amino-1,4-naftoquinona con aldehídos ó acetales. Estos procesos originan azapentacenos no descritos en la bibliografía. Si las reacciones transcurren en medio ácido se originan compuestos condensados de tipo 1,3-oxazina, desconocidos también y altamente estables.

4. En los estudios de voltamperometría cíclica se han encontrados tres picos diferenciados en los compuestos con estructura de γ -lactama, el segundo de los cuales se atribuye al primer potencial redox de la forma 4-oxo, y es similar a los valores encontrados para dicho potencial en los sistemas de α -lactama. El pico menos negativo, ausente en modelos *N*-sustituídos, se atribuye al primer potencial redox de formas tautómeras hidroxiladas.

5. De los datos de actividad biológica *in vitro* no puede proponerse todavía un mecanismo para justificar la acción antitumoral encontrada para estos compuestos, en la que destaca la selectividad de gran parte de los mismos hacia carcinoma humano de pulmón.