

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

**Reacción de diels-alder con ciclopentadieno y derivados  
sustituidos del diacetato de naftazarina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**José Luis Martín Jiménez**

Madrid, 2015

José Luis Martín Jiménez

TP  
1982  
152



\* 5 3 0 9 8 5 9 0 9 2 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x-07-0115-2

REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO Y DERIVADOS  
SUSTITUIDOS DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA

Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Complutense de Madrid  
1982



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 153/82

© José Luis Martín Jiménez  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1982  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-20168-1982

**Autor: JOSE LUIS MARTIN JIMENEZ**

**REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO  
Y DERIVADOS SUSTITUIDOS  
DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA**

**Memoria presentada para optar al grado de  
Doctor en Ciencias Químicas**

**Director: Dr. D. Francisco Farfía Pérez**  
**Profesor de Investigación del C. S. I. C.**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**  
**Departamento de Química Orgánica**

**Madrid, 1981**

1. The first part of the document is a list of names and addresses of the members of the committee.

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Síntesis y Química-Física Orgánica del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.), bajo la dirección del Prof. Dr. D. Francisco Fariña Pérez, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

Asimismo, deseo agradecer a todos mis compañeros del Departamento y amigos, la ayuda y colaboración desinteresada que en todo momento me han prestado.

1. The first part of the document is a list of names and addresses of the members of the committee.

A mis padres y a Mercedes, con cariño.



I N D I C E

	<u>Pág.</u>
<u>INTRODUCCION</u>	
<u>PARTE TEORICA</u> .....	19
I: REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO Y DERIVADOS MONOSUSTITUIDOS DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA	
A. <u>Cicloadición al diacetato de 2-metilnaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-metilnaftazarina.	21
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	22
B. <u>Cicloadición al diacetato de 2-metoxinaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-metoxinaftazarina	29
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	34
C. <u>Cicloadición al diacetato de 2-acetoxinaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-acetoxinaftazarina .....	38
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	41
D. <u>Cicloadición al diacetato de 2-etilnaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-etilnaftazarina .	45
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	47
E. <u>Cicloadición al diacetato de 2-cloronaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-cloronaftazarina.	49
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	51
F. <u>Cicloadición al diacetato de 6-acetilnaftazarina y a la 6-acetilnaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 6-acetilnaftazarina.	55

	<u>Pág.</u>
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	65
3. Aducto ciclopentadieno-6-acetilnaftazarina ..	67
 <b>II: REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO Y DERIVADOS DISUSTITUIDOS DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA</b>	
<b>A. <u>Cicloadición al diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina</u></b>	
1. Síntesis del diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina .....	71
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	72
 <b>B. <u>Cicloadición al diacetato de 2,3-dicloronaftazarina</u></b>	
1. Síntesis del diacetato de 2,3-dicloronaftazarina .....	76
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	77
 <b>C. <u>Cicloadición al diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina</u></b>	
1. Síntesis del diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina .....	83
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	84
 <b>III: REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO Y DERIVADOS TRISUSTITUIDOS DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA</b>	
<b>A. <u>Cicloadición al diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina</u></b>	
1. Síntesis del diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina .....	90
2. Hidrólisis del diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina .....	94
3. Ensayos de cicloadición de ciclopentadieno ..	95

	<u>Pág.</u>
4. Cicloadición de 1,3-butadieno al diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina .....	96
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u> .....	99
I.	
<u>A. Cicloadición al diacetato de 2-metilnaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-metilnaftazarina.	102
2. Cicloadición de ciclopentadieno .....	103
5,8-diacetoxi-6-metil-1,4-metano-1,4,4a,9a tetrahidro-9,10-antraquinona ( <u>15a</u> ) .....	104
5,8-diacetoxi-4a-metil-1,4-metano-1,4,4a,-9a-tetrahidro-9,10-antraquinona ( <u>15b</u> ) ....	104
3. Ensayos de caracterización del aducto <u>15a</u> ..	105
Saponificación y oxidación: 9,10-dihidroxi 6-metil-1,4-dihidro-5,8-antraquinona .....	105
Acetilación: 5,8,9,10-tetraacetoxi-6-metil 1,4-metano-1,4-dihidroantraquinona .....	106
Ensayos de enolización .....	107
Síntesis retrodiénica .....	108
4. Ensayos de caracterización del aducto <u>15b</u> ..	108
Síntesis retrodiénica .....	108
Ensayo de enolización .....	108
<u>B. Cicloadición al diacetato de 2-metoxinaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-metoxinaftazarina .....	109
2. Cicloadición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-6-metoxi-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona .....	111

	<u>Pág.</u>
Ensayos de acetilación del aducto .....	112
Saponificación y oxidación: 9,10-dihidroxi 6-metoxi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8-antra- quinona .....	113
3. Cicloadición 1,3-dipolar de diazometano: 6(7) metoxi-N-metil-5,8-dihidroxi-naftoindazolqui- nona-(4,9) .....	114
<u>C. Cicloadición al diacetato de 2-acetoxinaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-acetoxinaftazarina .....	116
2. Cicloadición de ciclopentadieno: 4a,5,8-tri- acetoxi-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10- antraquinona .....	120
Saponificación y aromatización del aducto: 9,10-dihidroxi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8- antraquinona .....	121
<u>D. Cicloadición al diacetato de 2-etilnaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-etilnaftazarina.	122
2. Cicloadición de ciclopentadieno: 5,8-diaceto- toxi-6-etil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro- 9,10-antraquinona .....	124
<u>E. Cicloadición al diacetato de 2-cloronaftazarina</u>	
1. Síntesis del diacetato de 2-cloronaftazarina	126
2. Cicloadición de ciclopentadieno: 5,8-diaceto- xi-4a-cloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro- 9,10-antraquinona .....	130
9,10-diacetoxi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8- antraquinona .....	131

	<u>Pág.</u>
Saponificación y aromatización del aducto: 9,10-dihidroxi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8- antraquinona .....	132
9,10-dihidroxi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8- antraquinona .....	132
<b>F. <u>Cicloadición al diacetato de 6-acetilnaftazarina y a la 6-acetilnaftazarina</u></b>	
1. Ensayos de síntesis del diacetato de 6-ace- tilnaftazarina .....	134
<b><u>Método a</u></b>	
2(1'-hidroxietil)-1,4-benzoquinona .....	134
2(1'-hidroxietil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4- naftoquinona .....	134
Acetilación del aducto anterior: 1,4-diaceto xi-2-vinil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona	135
<b><u>Método b</u></b>	
Oxima de la 2-acetilhidroquinona .....	136
2(1'-oximinoetil)-1,4-benzoquinona .....	137
2(1'-oximinoetil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4- naftoquinona .....	137
6(1'-acetoxiiminoetil)-1,4-dihidro-5,8-dime- tilnaftaleno .....	138
Oxidación crómica del producto anterior: 2(1' -acetoxiiminoetil)-1,4-diacetoxinaftaleno...	139
2. Síntesis del diacetato de 6-acetilnaftazari- na .....	141
3. Cicloadición de ciclopentadieno: 5,8-diaceto xi-6-acetil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro- 9,10-antraquinona .....	142

	<u>Pág.</u>
4. Aducto ciclopentadieno-6-acetilnaftazarina: 3,8-dihidroxi-9a-acetil-1,4-metano-1,4,4a,9a- -tetrahidro-9,10-antraquinona .....	144
 <b>II.</b>	
<b>A. <u>Cicloaddición al diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina</u></b>	
1. Síntesis del diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina .....	146
2. Cicloaddición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-6,7-dimetil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona .....	147
3. Ensayos de caracterización del aducto .....	148
 <b>B. <u>Cicloaddición al diacetato de 2,3-dicloronaftazarina</u></b>	
1. Síntesis del diacetato de 2,3-dicloronaftazarina .....	149
2. Cicloaddición de ciclopentadieno .....	150
5,8-diacetoxi-6,7-dicloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona .....	151
Acetilación del aducto anterior: 5,8,9,10-tetraacetoxi-6,7-dicloro-1,4-metano-1,4-dihidroantraceno .....	152
5,8-diacetoxi-4a,9a-dicloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona ...	152
 <b>C. <u>Cicloaddición al diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina</u></b>	
1. Síntesis del diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina .....	154
2. Cicloaddición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-7-cloro-6-metil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona .....	155

	<u>Pág.</u>
Acetilación del aducto: 5,8,9,10-tetraacetoxi-7-cloro-6-metil-1,4-metano-1,4,-dihidroantraceno .....	156
Saponificación y oxidación: 9,10-dihidroxi-7-cloro-6-metil-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8-antraquinona .....	157

III.

A. Cicloaddición al diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina

1. Síntesis del diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina .....	158
5(8)-Acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona .....	158
5(8)-Hidroxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona .....	159
2,3,6-Trimetilnaftazarina .....	160
2. Ensayos de formación del aducto ciclopentadieno-diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina .....	161
3. Ensayos de formación del aducto ciclopentadieno-2,3,6-trimetilnaftazarina .....	161

B. Cicloaddición de 1,3-butadieno al diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina

5,8-Diacetoxi-4a,6,7-trimetil-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona .....	162
5,8-Dihidroxi-4a,6,7-trimetil-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona .....	163

<u>CONCLUSIONES</u> .....	164
---------------------------	-----

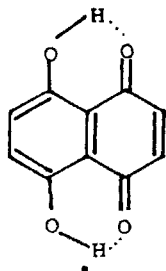
<u>BIBLIOGRAFIA</u> .....	175
---------------------------	-----

1. The first part of the document is a list of names and addresses of the members of the committee.

INTRODUCCION

INTRODUCCION

El estudio de la síntesis de derivados de la nafta-  
zarina, 5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona (1) y el empleo de  
dichos compuestos para la obtención de antraquinonas y te-  
tracenquinonas hidroxiladas, presenta gran interés debido  
principalmente a la existencia en la naturaleza de pigmen-  
tos hidroxiquinónicos derivados de estos sistemas policí-  
clicos y a su posible uso como precursores de compuestos  
con actividad farmacológica, tales como antraciclina y  
tetraciclina.



1

Se han propuesto diversas vías de síntesis para obtener esta clase de compuestos, algunas de las cuales emplean la síntesis diénica.<sup>1-6</sup> Esta reacción ha permitido la obtención de diversos tipos de compuestos quinónicos con dos o más núcleos condensados.

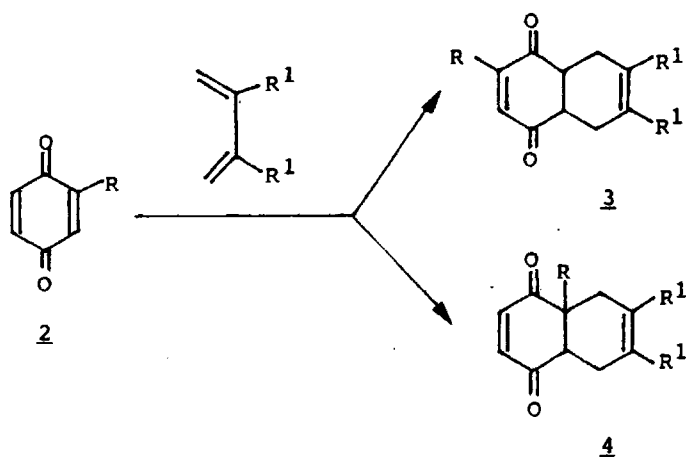
La reacción de Diels-Alder se ha estudiado en muchos de estos casos y se ha confirmado que en ella influyen factores eléctricos, estéricos y otros cuya naturaleza no está siempre suficientemente aclarada. Aunque no vamos a tratar de los aspectos mecanísticos de la reacción, que por otra parte han sido objeto de amplias revisiones bibliográficas<sup>7-9</sup>, sí citaremos algunos antecedentes interesantes relacionados con el empleo de quinonas como filodienas.

Hace algunos años, Ansell y cols.<sup>10</sup> habían puesto de manifiesto la importancia de los efectos eléctricos de los sustituyentes en la reacción Diels-Alder con quinonas.

Estos autores proponen que la naturaleza eléctrica de los sustituyentes de una p-benzoquinona sustituida determina cuál de los dobles enlaces es atacado preferentemente por un dieno en la reacción Diels-Alder y también sugieren que puede existir oposición estérica para la formación de aductos con sustituyentes angulares<sup>11</sup>.

En la reacción Diels-Alder entre una quinona no simétrica 2 y un dieno simétrico, se pueden formar, en

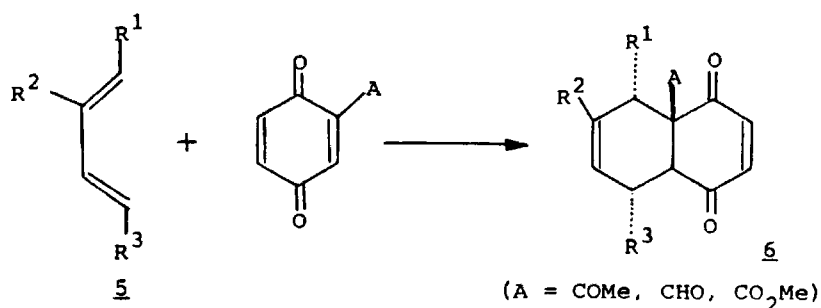
principio, dos tipos de aductos 3 y 4 (Esquema 1).



Esquema 1

Ahora bien, las propiedades eléctricas del sustituyente R, según que atraiga o ceda electrones, parecen tener una influencia decisiva sobre el tipo de aducto que se va a formar predominantemente.

En este sentido, Kraus y Taschner<sup>12</sup> han obtenido recientemente, mediante reacción entre p-benzoquinonas y dienos, diferentemente sustituidos, aductos de tipo 6 que no son enolizables por presentar los sustituyentes una posición angular. (Esquema 2).

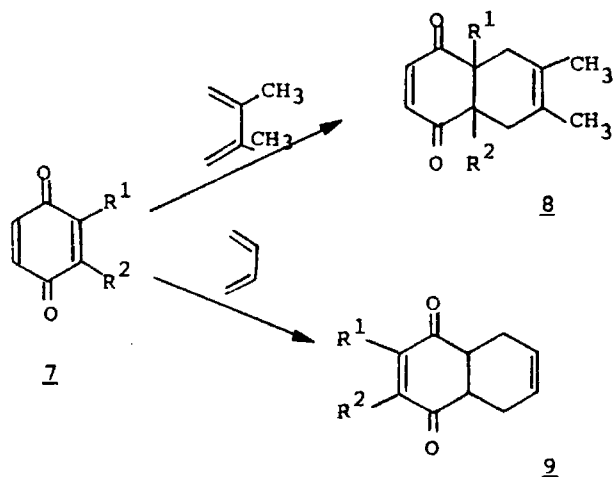


Esquema 2

De este trabajo y de los anteriormente citados de Ansell y cols. se deduce que, en efecto, cuando el doble enlace del filodieno posee un sustituyente que atrae electrones (CN, COMe, CHO, CO<sub>2</sub>Me, etc.) este doble enlace tendrá aumentada su actividad como filodieno, tendiendo a transcurrir la adición del dieno por ese doble enlace. Por el contrario, si el sustituyente quinónico es un grupo que puede ceder electrones (MeO, Cl, F, Me, etc.), el doble enlace al que está unido estará desactivado para la síntesis diénica, transcurriendo la adición del dieno por el otro doble enlace de la quinona.

Sin embargo, el esquema anterior no es tan simple, ya que estos mismos autores han podido demostrar, empleando *p*-benzoquinonas convenientemente sustituidas, que, además de los factores eléctricos antes mencionados, existen factores de tipo estérico que tienen una influencia decisiva en la formación de aductos con sustituyentes angulares o no, y que dependen de la naturaleza del dieno escogido.

Así, cuando utilizaron una benzoquinona 2,3-disustituída 7 y la hicieron reaccionar con 2,3-dimetil-1,3-butadieno y 1,3-butadieno obtuvieron aductos 8 con sustituyentes angulares en el primer caso y aductos 9 con sustituyentes no angulares en el segundo. (Esquema 3).



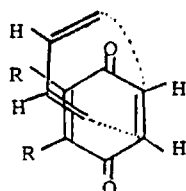
Esquema 3

La dificultad estérica de formación de aductos - con sustituyentes angulares está ampliamente confirmada, ya que un sustituyente en una posición angular estará más comprimido que si estuviera en una posición no angular<sup>13</sup>. Esta dificultad estérica es mucho mayor cuando se trata, como en este caso, de dos sustituyentes.

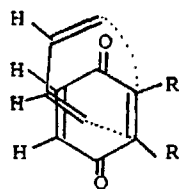
En el caso de la quinona anterior 7, cuando  $R^1 = CH_3$  y  $R^2 = NO_2$  ó  $CN$ , la reacción de adición se podría esperar que transcurriera, dado el efecto activante del doble enlace filodiénico de los grupos  $NO_2$  y  $CN$ , a través de este doble enlace; sin embargo, ésto no ocurre, ya que en ese caso se obtendría un aducto con sustituyentes angulares que estaría muy impedido estéricamente, y la reacción transcurre a través del doble enlace no sustituido.

La tendencia de las quinonas 2,3-disustituídas a la formación de aductos angulares con el 2,3-dimetil-1,3-butadieno se explica mediante la teoría aceptada en la reacción de cicloadición (2 + 4) de Diels-Alder, que es conocido que transcurre a través de un estado de transición de tipo "endo". Los estados de transición de tipo "endo" para una reacción entre una quinona 2,3-disustituída y los dienos 2,3-dimetil-1,3-butadieno y 1,3-butadieno conducirían a los productos 10a, b, c, d.<sup>10</sup>

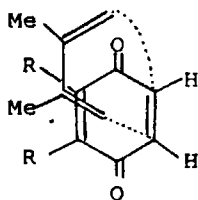
La dificultad estérica de formación de aductos con sustituyentes angulares 10b y d será esencialmente la misma para ambos dienos, pero las repulsiones no enlazantes entre los sustituyentes en las posiciones 2,3 del dieno y los sustituyentes de los dobles enlaces no reaccionantes de la quinona serán mayores en 10c que en 10a, 10b y 10d, estando más favorecida de esta manera la formación de aductos con sustituyentes angulares entre la quinona -



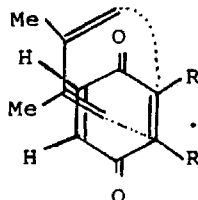
10a



10b



10c



10d

2,3-disustituída y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno que entre esta quinona y el 1,3-butadieno.

De todas maneras, ambos tipos de aducto 8 y 9 se consiguen preparar en determinados casos, a pesar de que puedan estar desfavorecidos desde el punto de vista de los efectos eléctricos y/o estéricos. En otras palabras, se puede decir que, por lo que se refiere al efecto estérico, debe considerarse desde una doble perspectiva. Por una parte, las interacciones no enlazantes existentes entre los sustituyentes unidos a doble enlace quinónico del filodieno y los del dieno desfavorecen la reacción porque

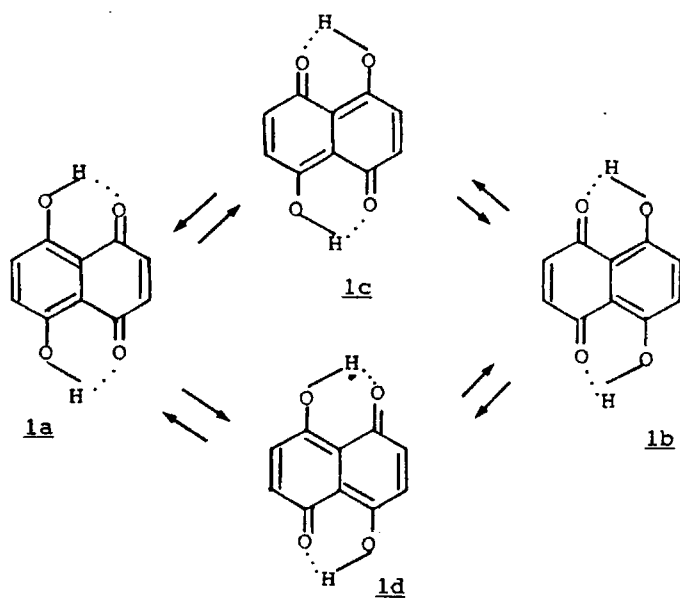
dichas interacciones obstaculizan la formación del estado de transición de tipo "endo" y, por consiguiente, se forma rán preferentemente aductos con sustituyentes angulares; pero, por otra parte, la presencia de sustituyentes angulares en los aductos no se encuentra favorecida, ya que al encontrarse comprimidos dichos sustituyentes, las interaco nes no enlazantes con otros átomos son mayores que si se hallaran en una posición no angular.

Así, en una reacción Diels-Alder entre un dieno y una p-benzoquinona, para poder predecir sobre cuál de los dos dobles enlaces quinónicos va a transcurrir la adición del dieno, se han de considerar los tres factores siguientes: a) la naturaleza eléctrica de los sustituyentes de la quinona, de forma que el doble enlace más activado, es decir, el más deficiente en electrones, será el preferido para la adición; b) el número y tamaño de los sustituyentes, que considerando sólo sus características eléctricas, se esperaría fuesen angulares en el aducto; c) el tamaño de los sustituyentes en las posiciones 2,3 del dieno y - las interacciones no enlazantes con los sustituyentes quin ónicos en los posibles estados de transición.

De todo lo dicho anteriormente, se deduce que exist en una serie de factores que provocan importantes interrog antes acerca de una amplia y fácil aplicación de la reacción Diels-Alder en la síntesis de compuestos orgánicos. Sin embargo, estos factores no invalidan la gran versatilid

dad de esta vía de síntesis, ya que, en principio, se podría conseguir la preparación de precursores de una importante cantidad de compuestos de interés biológico o farmacológico con sustituyentes angulares o no. Naturalmente la elección de los compuestos quinónicos que actuarían como filodienos y la de los propios dienos deberá considerar todos los efectos de tipo eléctrico y estérico anteriormente mencionados.

Con estos antecedentes, es posible pensar en la aplicación de la reacción Diels-Alder para la obtención de aductos con naftazarinas diferentemente sustituidas. Sin embargo, en este caso, los antecedentes bibliográficos obligan a tomar en consideración algunas circunstancias de otra índole. En efecto, Scheuer<sup>14</sup> demostró que la naftazarina presenta formas tautómeras debidas a la existencia de dos hidrógenos hidroxílicos asociados intramolecularmente (quelados) con los oxígenos quinónicos, lo cual induce a proponer el equilibrio tautómero del Esquema 4, si bien, como se indica a continuación, en disolución las formas predominantes son 1a y 1b, y como consecuencia de ello, la reacción Diels-Alder podría ocurrir, en principio, sobre cualquiera de estas dos formas.

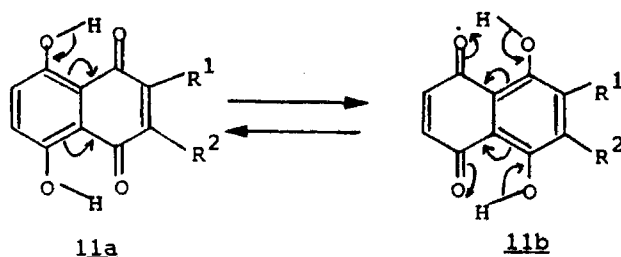


Esquema 4

En efecto, muy recientemente, Boldt y cols.<sup>15,16</sup> han sintetizado el primer ejemplo de una 1,5-naftoquinona estable. A partir de los valores de la frecuencia del CO en IR en este compuesto y de su espectro UV-vis, teniendo en cuenta los desplazamientos esperados por la presencia de dos grupos OH fuertemente quelados en 1c y 1d, llegan a la conclusión de que los espectros IR y UV-vis observados en la naftazarina, al menos en disolución, no son compatibles con estas estructuras. Un argumento más en favor de las formas tautómeras 1a y 1b para la naftazarina, se obtiene por estos autores a partir del cálculo de los calores de formación de las estructuras 1,4-naftoquinónicas

(1a, 1b) y de las 1,5-naftoquinónicas (1c, 1d).

Por otro lado, se ha encontrado<sup>14</sup> que en los derivados naftazarínicos, los efectos eléctricos de los - sustituyentes pueden desplazar el equilibrio tautómero. Así, en naftazarinas del tipo 11, dicho equilibrio podría encontrarse desplazado hacia 11a o hacia 11b (Esquema 5), dependiendo de la naturaleza eléctrica de los grupos  $R^1$  y  $R^2$ .



Esquema 5

Por ejemplo, si  $R^1 = \text{Me}$  y  $R^2 = \text{H}$ , o bien  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ <sup>17</sup>, se ha demostrado mediante el empleo de <sup>1</sup>H-RMN que el equilibrio se encuentra desplazado en ambos casos hacia la forma 11a (2-metil o 2,3-dimetilnaftazarina) - por presentar menor potencial redox ; pero si  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$  y  $R^2 = \text{H}$ , el equilibrio se halla desplazado hacia 11b (6-acetilnaftazarina). Más aún, la influencia de los efectos eléctricos debida a los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  estabiliza también una de las estructuras en los diacetatos obtenidos mediante acetilación de los grupos OH, ya que en este

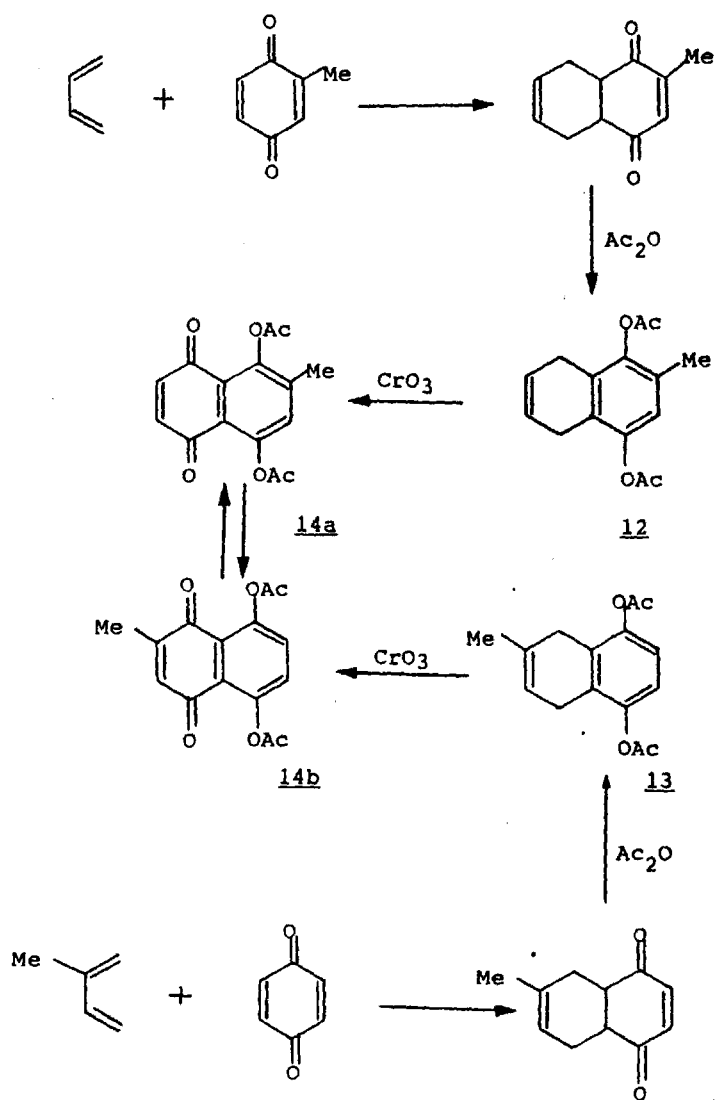
caso se produce una reacción de transacilación con emigración de los grupos acetilo, dando lugar a la forma más favorecida.

Dicha reacción de transacilación fue descrita por primera vez por F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suárez<sup>18,19</sup> con motivo de los intentos llevados a cabo para lograr la síntesis de la 6-metilnaftazarina, mediante la oxidación con anhídrido crómico del diacetato del aducto 12. La oxidación de dicho diacetato condujo sorprendentemente a la formación de 14b (el cual se obtiene también por oxidación crómica del aducto acetilado 13) y no a la obtención del esperado 14a (Esquema 6).

Este sorprendente caso de tautomería acilotrópica ha sido confirmado con posterioridad en numerosos ejemplos<sup>17, 20-23</sup>.

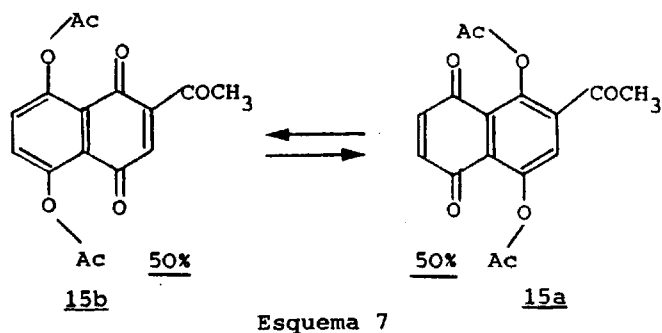
De ello podemos deducir que, en el desplazamiento tautómero de las naftazarinas, tienen gran influencia los efectos eléctricos de los sustituyentes, como ocurre en los casos de la acetilnaftazarina y metilnaftazarina anteriormente mencionados.

No obstante, recientemente se ha demostrado<sup>30</sup> que, en el diacetato de la acetilnaftazarina, este equilibrio no se encuentra desplazado hacia la forma 15a, como cabría esperar de la sola influencia de los factores eléc-



Esquema 6

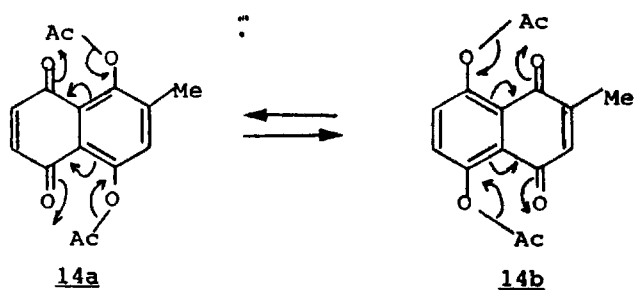
tricos, sino que los tautómeros 15a y 15b se encuentran en solución en la proporción 1:1 (Esquema 7).



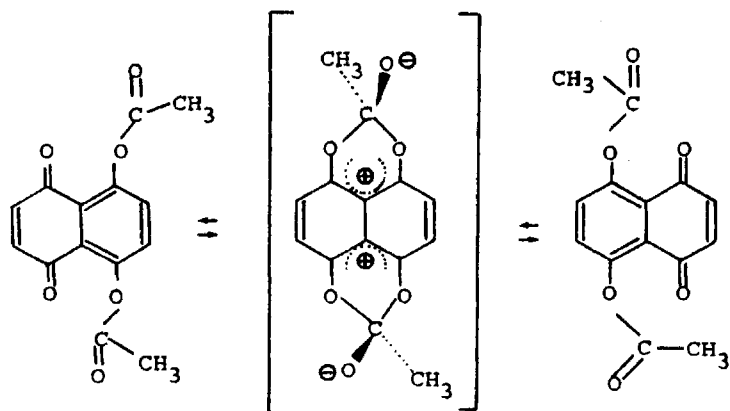
Estos resultados contrastan con los obtenidos en la acetilnaftazarina libre y advierten acerca de la posible existencia de otros factores que pueden tener también su influencia, como pueden ser la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno en la naftazarina libre.

Para estos casos de tautomería acilotrópica se han propuesto dos mecanismos. Uno de ellos postula una transacilación similar a una reacción concertada en un ciclo de seis miembros<sup>17,23</sup>.

Por ejemplo, en el caso del diacetato de la 2-metilnaftazarina 14a  $\rightleftharpoons$  14b anteriormente mencionado, se ha propuesto un mecanismo concertado como el indicado en el Esquema 8.



El otro mecanismo, en cambio <sup>26</sup>, propone la formación de intermedios como el representado en el Esquema 9, pudiendo producirse la transacilación en una o en dos etapas. Un tipo de intermedio semejante ha sido propuesto, por ejemplo, en sistemas no aromáticos más sencillos<sup>25</sup>.



La posibilidad de actuación de las naftazarinas y sus diacetatos en, al menos, dos formas tautomeras o isómeras diferentes, plantea nuevos interrogantes en -

relación con el curso de las reacciones de cicloadición, ya que existe la posibilidad de que estas reacciones puedan tener lugar incluso a través de los tautómeros o isómeros menos estables.

Por esta razón, parecía de gran interés estudiar la síntesis diénica con naftazarinas diferentemente sustituidas o sus diacetatos con la finalidad de determinar:

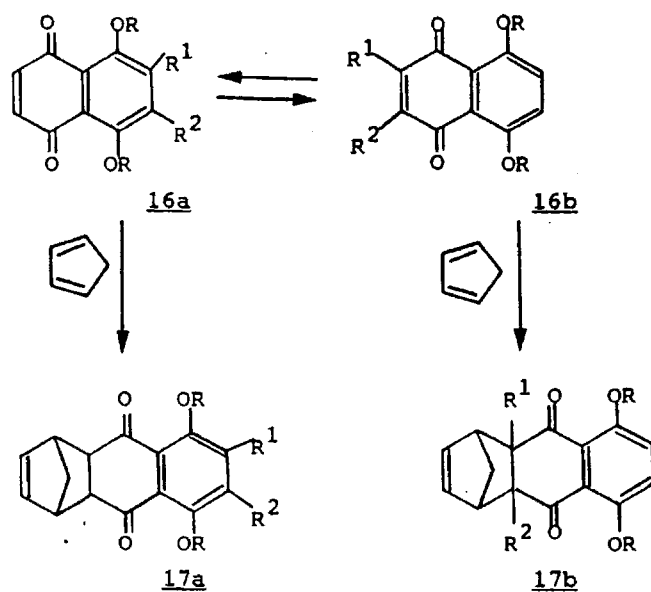
a) la influencia de los factores eléctricos y/o estéricos en la reactividad relativa de los componentes de estos equilibrios tautómeros.

b) la aplicación de la reacción a la síntesis de derivados naftazarínicos con mayor número de ciclos condensados.

Con este objeto, nos hemos propuesto en el presente trabajo estudiar la reacción Diels-Alder empleando como filodieno diacetatos de naftazarinas diferentemente sustituidas y como dieno el ciclopentadieno para establecer la posibilidad de conseguir aductos con el o los tautómeros naftazarínicos que intervienen en el curso de la reacción.

La razón de la utilización del ciclopentadieno como dieno radica en la facilidad de obtención de aductos con este dieno, dada su gran reactividad.

De esta manera y dependiendo de la naturaleza eléctrica y/o estérica del (o de los) sustituyente (s), se podrían obtener aductos con sustituyentes angulares (17b) o no angulares (17a), o incluso mezclas de ambos, según los casos (Esquema 10).



Esquema 10

La elucidación de las estructuras de los productos que se obtengan en cada caso se realizará mediante el empleo tanto de métodos químicos de caracterización, como de técnicas espectrométricas de análisis, en particular de  $^1\text{H-RMN}$ .

4

PARTE TEORICA

CAPITULO I

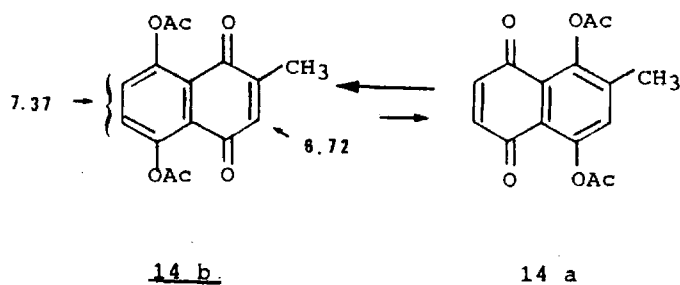
REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO Y DERIVADOS

MONOSUSTITUIDOS DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA

## A. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-METILNAFTAZARINA

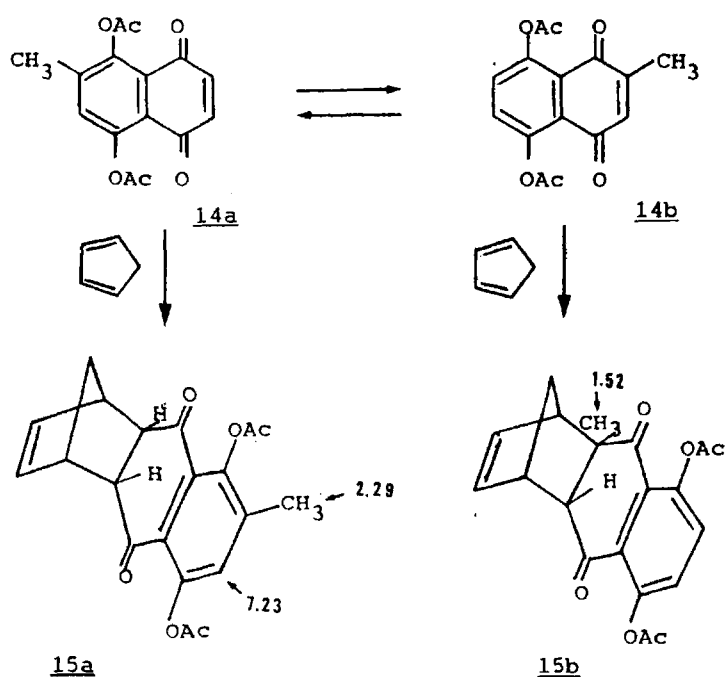
### 1. Síntesis del diacetato de 2-metilnaftazarina

El diacetato de 2-metilnaftazarina (14b) fue sintetizado por el método descrito por F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suárez<sup>18,19</sup>, obteniéndose con los rendimientos y en las condiciones descritas por estos autores. La caracterización del diacetato, al que corresponde la estructura 14b, se llevó a cabo por los métodos descritos y por espectroscopía de RMN de protones. En efecto, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN presentó una señal a  $\delta$  7,37 correspondiente a dos protones aromáticos, una señal ancha a  $\delta$  6,72 debida a la presencia de un sólo protón quinónico, un singlete a  $\delta$  2,44 de dos grupos acetoxilo y un singlete a  $\delta$  2,11, ligeramente ensanchado por acoplamiento alílico, debido a 3 protones de un metilo unido al sistema quinónico. Estos resultados confirmaron definitivamente la estructura del compuesto como el diacetato de 2-metilnaftazarina (14b), sin que se hayan detectado señales del correspondiente isómero 14a que hubiera podido originarse por transacilación.



## 2. Cicloadición de ciclopentadieno

La reacción de cicloadición del ciclopentadieno al diacetato de 2-metilnaftazarina (14b), se llevó a cabo a reflujo, empleando etanol como disolvente. El análisis por cromatografía en capa fina de la mezcla bruta de la reacción permitió comprobar la formación de dos productos en la proporción aproximada de 3:1. Ambos compuestos fueron aislados mediante cristalización. El producto mayoritario (p.f. 129°C) resultó ser el aducto de ciclopentadieno con 14a y el minoritario (p.f. 107°C desc.) el aducto esperado en la reacción de ciclopentadieno con 14b (Esquema 11).



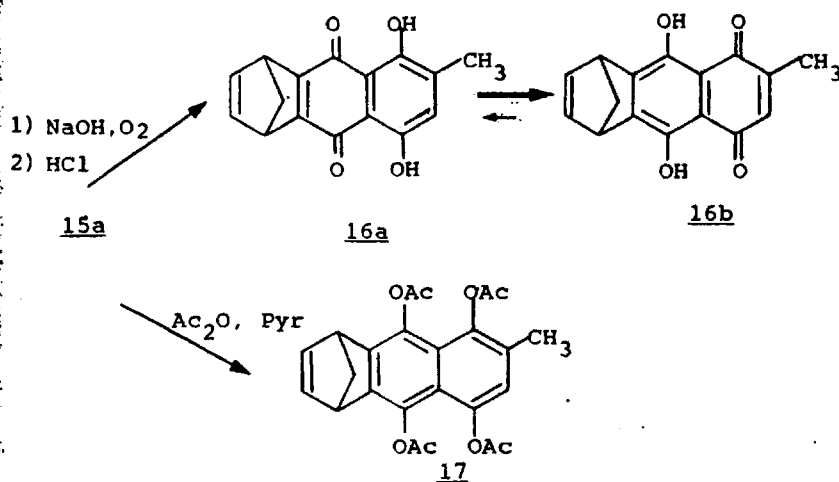
Esquema 11

Al aducto mayoritario se le asignó la estructura 15a mediante el empleo de técnicas espectroscópicas y métodos químicos. Así, el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  presentó a  $\delta$  7,23 una señal correspondiente a un sólo protón aromático y una señal a  $\delta$  2,29 debida a un metilo unido a un núcleo aromático. Del resto de las señales es de destacar un multiplete a  $\delta$  3,51 debido a dos protones "exo" en los carbonos C-4a y C-9a y a los dos hidrógenos en C-1 y C-4. En cuanto a las señales del sistema bicíclico, los dos hidrógenos del puente metilénico aparecieron a 1,54 y los protones olefínicos a  $\delta$  6,14.

Estos datos confirman que la adición, según lo esperado para la reacción Diels-Alder, ha sido endo-cis. En efecto, en los aductos comparables del ciclopentadieno con anhídrido maleico, los protones "exo" (aducto endo), resuenan a  $\delta$  3,57, mientras que los protones "endo" (aducto exo), lo hacen a campo más alto,  $\delta$  3,03<sup>31</sup>.

Estos resultados nos permiten proponer que en el curso de la reacción Diels-Alder se produce una reacción de transacilación acilotrópica, lo cual explica la formación de 15a (Esquema 11).

La confirmación definitiva de la estructura de este aducto fue conseguida utilizando métodos químicos, ya que dicho producto dio lugar a reacciones de oxidación y acetilación, las cuales sólo pueden explicarse en base a la estructura 15a (Esquema 12).



Esquema 12

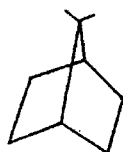
En efecto, el tratamiento de 15a con solución de hidróxido sódico en presencia de aire condujo a un compuesto con propiedades naftazarínicas para el que se propuso la estructura 16b. Así, su espectro UV-visible presentó máximos a  $\lambda_{\text{max}} = 227, 284, 493, 521$  y  $557$ , lo que sugiere un sistema naftazarínico. En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN es preciso destacar las señales aparecidas a  $\delta 2,21$  asignable a un metilo unido al núcleo quinónico, y a  $\delta 6,77$  debida a un hidrógeno en C-3 que está desdoblado por acoplamiento alílico con el metilo.

Los resultados espectroscópicos obtenidos para el compuesto formado por saponificación y oxidación del aducto 15a, indican la naturaleza quinónica del núcleo lateral,

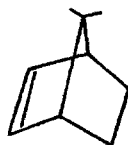
descartando la estructura 16a y confirmando la 16b para el tautómero predominante obtenido en dicha reacción.

La explicación a este hecho puede encontrarse en que la tensión causada por la presencia del sistema bicíclico, unido al anillo quinónico, probablemente disminuye más la estabilidad del compuesto 16a que la del 16b.<sup>32</sup>

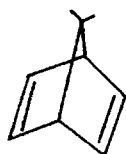
Es importante destacar aquí que en el producto -aromatizado 16b, los protones del puente metilénico resuenan a campo más bajo,  $\delta$  2,37, que en el aducto inicial 15a, en el que aparecen como hemos indicado a  $\delta$  1,54. Este hecho no debe de extrañar, ya que existen antecedentes semejantes en el caso del desplazamiento químico de los protones del puente metilénico observado en los derivados del biciclo (2,2,1) heptano, norbornano (18), norborneno (19), norbornadieno (20) y benzonorbornadieno (21)<sup>33</sup>. En efecto, los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, registrados en CCl<sub>4</sub>, muestran que en el norbornano los hidrógenos del puente metilénico presentan un desplazamiento químico a  $\delta$  1,21; en el norborneo dichos protones resuenan a campo más bajo,  $\delta$  1,32; en el norbornadieno aparecen a  $\delta$  1,95, y finalmente, en el benzo norbornadieno se desplazan hasta  $\delta$  2,21. Este efecto sobre los desplazamientos se explica en estos casos mediante el efecto de anisotropía producido por los dobles enlaces, y por el anillo aromático.



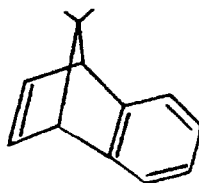
18



19



20



21

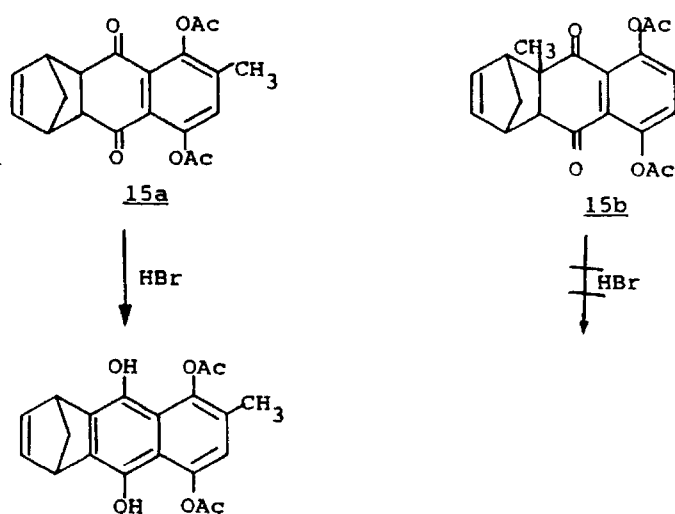
Un análisis análogo se puede llevar a cabo para el caso de los protones en C-1 y C-4, para los que se observa un fenómeno similar<sup>33</sup>.

Por otra parte, la acetilación del aducto 15a condujo a la obtención del tetraacetato 17, el cual, en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presentó un singlete correspondiente a un hidrógeno aromático a  $\delta$  6,95 y tres protones de un metilo unido al núcleo aromático a  $\delta$  2,21. El resto de las señales son totalmente compatibles con la estructura propuesta. La formación de este tetraacetato confirma claramente la estructura del aducto inicial 15a, en el que no existe sustituyente metilo angular.

Por lo que se refiere al aducto 15b, obtenido como producto minoritario, se logró demostrar de manera

análoga que se trataba del aducto con un metilo angular en el carbono 4a. La estructura de este aducto fue propuesta basándonos en datos espectroscópicos y ensayos químicos. Así, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presentó un singlete - asignable a un metilo en posición angular a  $\delta$  1,52 y un protón a  $\delta$  3,43 correspondiente al hidrógeno "exo" en  $\text{C}_{9a}$ . Las demás señales encontradas en dicho espectro están de acuerdo con la estructura propuesta para 15b.

Los ensayos químicos también nos permitieron confirmar las estructuras propuestas para 15a y 15b. En efecto, cuando 15a fue tratado con HBr al 48% dio lugar a la esperada enolización, y en cambio, 15b no experimentó dicha reacción (Esquema 13).



Esquema 13

Finalmente, los aductos 15a y 15b se retrogradan con facilidad en condiciones apropiadas. Los ensayos de reacción retrodiénica fueron llevados a cabo por calefacción empleando tetralina y xileno, como disolventes, consiguiéndose en ambos casos obtener el diacetato de 2-metilnaftazarina 14b.

Todos estos resultados nos indican la facilidad con que transcurre la transacilación en el diacetato de metilnaftazarina, ya que, si bien 14b es el isómero más estable, la reacción Diels-Alder tiene lugar preferentemente sobre la forma menos estable 14a, mediante transacilación previa 14b → 14a. Sin embargo, como en este caso, el impedimento estérico para la formación de un aducto con un sólo grupo metilo angular no es suficientemente grande, también se forma, aunque en menor proporción, el aducto por adición de ciclopentadieno sobre el isómero más estable 14b.

## B. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-METOXINAFTAZARINA

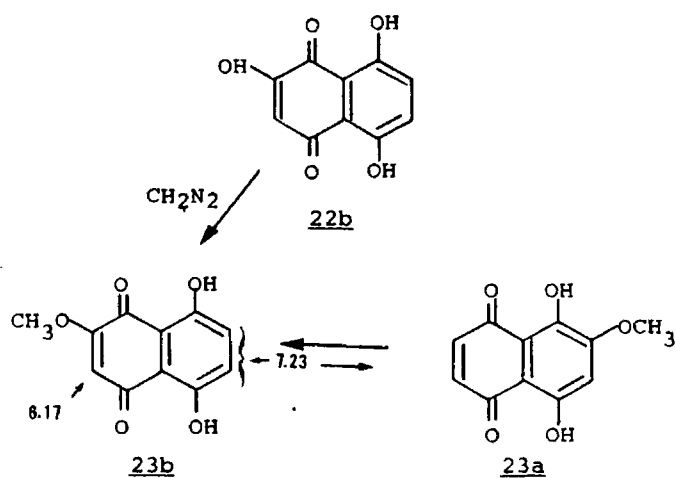
### 1. Síntesis del diacetato de 2-metoxinaftazarina

El diacetato de 2-metoxinaftazarina se preparó por acetilación de la 2-metoxinaftazarina.

#### a) Preparación de la 2-metoxinaftazarina

La 2-metoxinaftazarina (23b) se sintetizó a partir de la 2-hidroxinaftazarina (naftopurpurina) (22b) obtenida a su vez por el método propuesto por Kuroda<sup>34</sup>.

La metilación de la 2-hidroxinaftazarina con solución etérea de diazometano condujo a la 2-metoxinaftazarina (Esquema 14).



Esquema 14

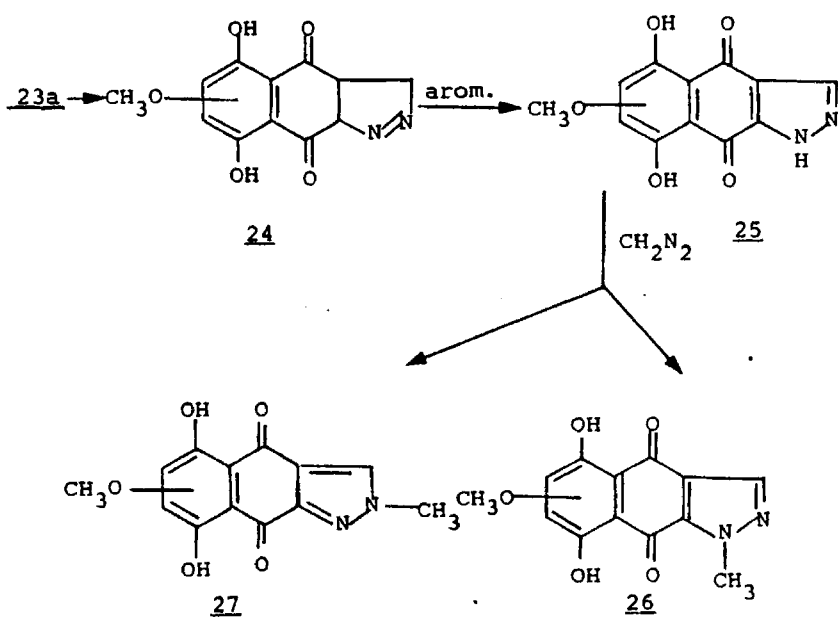
La identificación del producto de la reacción se llevó a cabo a partir de sus datos espectroscópicos. De ellos se deduce además, que la metoxinaftazarina existe predominantemente en su forma tautómera 23b. En efecto, su espectro  $^1\text{H-RMN}$  presentó un singlete a  $\delta$  3,94 debido al grupo metoxilo, un singlete a  $\delta$  6,17 debido a un hidrógeno quinónico, otro singlete a  $\delta$  7,23 correspondiente a dos hidrógenos aromáticos y dos señales a  $\delta$  12,70 y a  $\delta$  12,35 características de los dos OH fuertemente quelados. Su espectro de masas presenta un pico molecular  $\text{M}^+$  a 220 m/e (100) y fragmentaciones coherentes con la estructura propuesta.

b) Cicloaddición de diazometano a la 2-metoxinaftazarina.

Un estudio detallado de la reacción anterior demostró que las cantidades relativas de diazometano desempeñan un papel decisivo en el curso de la misma. Se encontró así, que la metoxinaftazarina se obtiene sólo cuando se emplea la cantidad calculada de diazometano, de acuerdo con la estequiometría de la reacción.

Por el contrario, cuando se emplean cantidades superiores de diazometano, se forma en primer lugar la 2-metoxinaftazarina (23b), la cual por cicloaddición 1,3-dipolar de diazometano a su tautómero menos estable 6-metoxinaftazarina (23a), da lugar al aducto 24, el cual se -

se aromatiza dando 25, que se transforma en 26 ó 27 por - metilación con una tercera molécula de diazometano (Esquema 15).

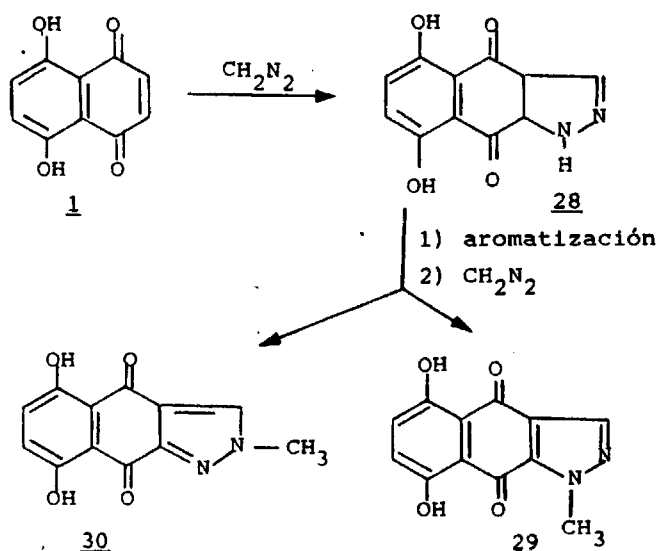


Esquema 15

Esta reacción de cicloadición no debe sorprender demasiado, ya que ha sido estudiada en otros compuestos quinónicos<sup>35</sup>, encontrándose resultados análogos a los obtenidos por nosotros.

Sin embargo, debe hacerse notar que la reacción con derivados naftazarínicos no tiene antecedentes bibliográficos relevantes. En efecto, Brockmann y cols.<sup>36,37</sup> describieron la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano a la

propia naftazarina (Esquema 16) y los resultados son perfectamente comparables a los obtenidos en nuestro caso.



Esquema 16

El producto N-metilado obtenido por cicloadición 1,3-dipolar de diazometano a la 6-metoxinaftazarina (23a), fue caracterizado a partir de sus datos espectroscópicos. Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presentó señales a  $\delta$  8,48 asignables a la presencia de un hidrógeno heterocíclico en C-3, a  $\delta$  6,95 debida a un hidrógeno aromático en C-6 ó C-7, y a  $\delta$  4,55 y a  $\delta$  4,25 debidas cada una de ellas a tres hidrógenos correspondientes a los grupos  $\text{OCH}_3$  y  $\text{NCH}_3$  respectivamente. De igual manera, su análisis elemental cuantitativo corresponde a la fórmula propuesta. Sin embargo, no

se pudo determinar inequívocamente de qué regioisómero se trataba.

Estos resultados indican que la reactividad del grupo hidroxilo, frente al diazometano, es mayor que la del sistema quinónico, probablemente debido a la acidez del compuesto 22b, que presenta un agrupamiento vinílico de un grupo carboxilo.

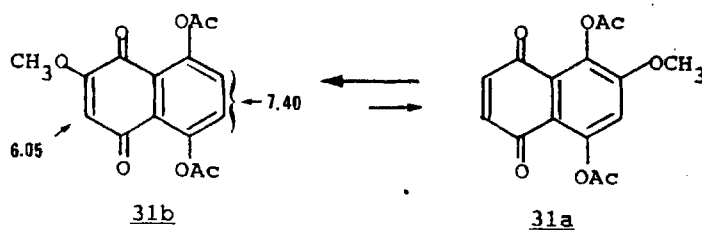
A continuación, para que ocurra la cicloadición 1,3-dipolar el equilibrio se debe desplazar hacia 23a, forma tautómera que presenta un sistema quinónico menos desactivado y menos impedido. De esta manera, lo más probable es que en primer término tenga lugar la formación del metoxiderivado 23 y éste reaccione para formar el aducto en una cicloadición 2 + 3 (Esquema 15).

#### c) Acetilación de la 2-metoxinaftazarina

Una vez obtenida la 2-metoxinaftazarina (23b), se procedió a su acetilación, la cual se llevó a cabo sin dificultad por simple calefacción con anhídrido acético en la manera habitual.

El producto de la acetilación fue identificado de manera inequívoca a partir de sus datos espectroscópicos. En efecto, su espectro IR presentó bandas a  $1780\text{ cm}^{-1}$  y  $1670\text{ cm}^{-1}$  asignables a los grupos éster y CO quinónico respectivamente. Por su parte, el espectro de  $^1\text{H-RMN}$ ,

además de las señales correspondientes a los grupos acetoxilo y metoxilo, presentó dos singletes, a  $\delta$  6,05 debido a un hidrógeno quinónico, y a  $\delta$  7,40 debido a la presencia de dos hidrógenos aromáticos. En consecuencia, a partir de los datos espectroscópicos se confirmó que al diacetato obtenido correspondía la estructura 31b y no la isómera 31a.

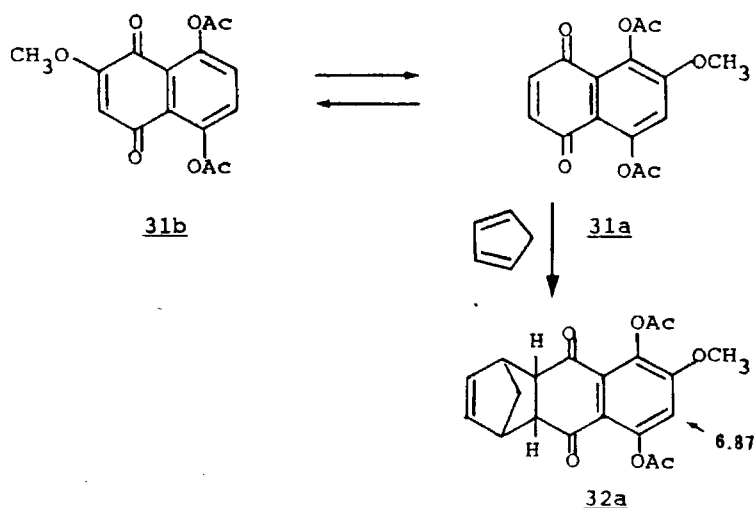


## 2. Cicloadición de ciclopentadieno

La reacción de cicloadición entre el ciclopentadieno y el diacetato de 2-metoxinaftazarina (31b) se llevó a cabo a reflujo empleando como disolvente benceno. Al cabo de 10 horas de reflujo se consiguió detectar, por cromatografía en capa fina, la presencia de un sólo aducto, el cual pudo separarse fácilmente. Este compuesto presentó un análisis elemental cuantitativo acorde con la fórmula molecular del aducto, lo que confirmó que la reacción de cicloadición había tenido lugar.

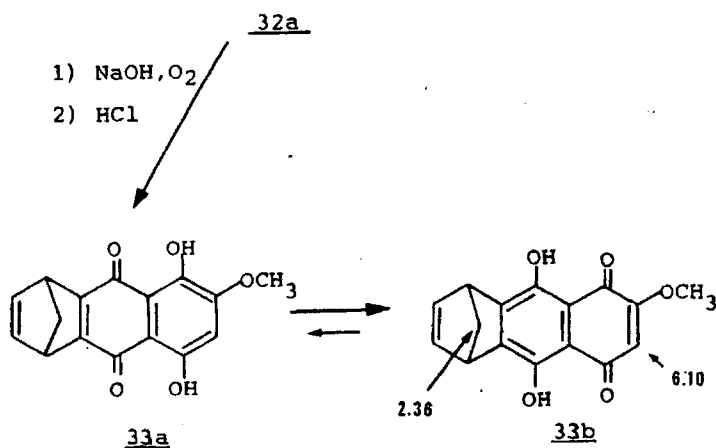
Su estructura se confirmó mediante ensayos químicos y datos espectroscópicos. En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , - además de las señales debidas al sistema bicíclico y a los grupos acetoxilos es de destacar un multiplete a  $\delta$  3,45 debido a los dos protones "exo" en C-4a y C-9a y a los hidrógenos en C-1 y C-4, un singlete a  $\delta$  3,90 debido al grupo metoxilo en C-6 y un singlete a  $\delta$  6,87 debido a un sólo - protón aromático. Estas señales y el resto de los datos espectroscópicos son compatibles con la formación del aducto 32a, que no presenta sustituyente angular. Este aducto sólo se puede formar si los diacetatos 31a y 31b existen en equilibrio.

En consecuencia, el resultado obtenido indica que el equilibrio se ha desplazado hacia 31a, el cual es más - reactivo que 31b respecto a la cicloadición de ciclopentadieno (Esquema 17).



Esquema 17

Los ensayos químicos confirmaron la estructura 32a para el aducto obtenido. La saponificación y oxidación de este aducto en presencia de hidróxido sódico y aire, seguidas de acidificación, condujo a la formación de 33b, que presentó características de compuesto naftazarínico. Este compuesto sólo se podría formar a partir de un aducto del tipo 32a, sin sustituyente angular (Esquema 18).

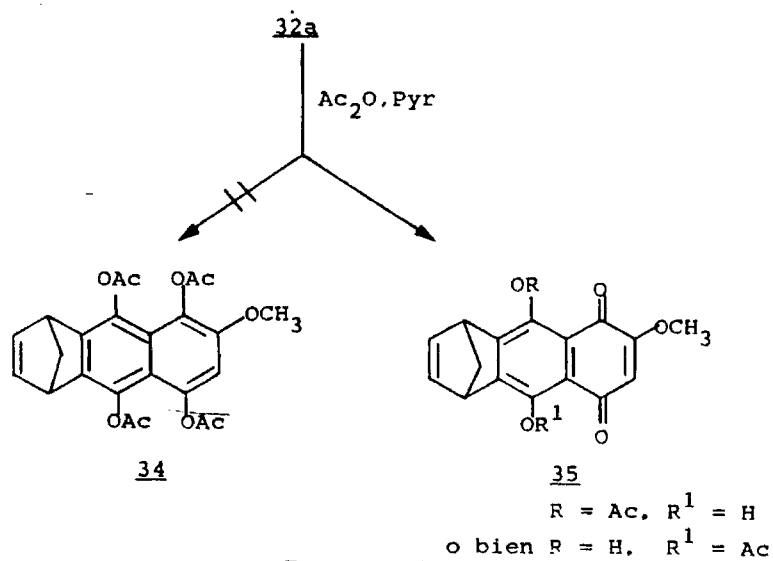


Esquema 18

La estructura 33b se confirmó mediante el examen de sus espectros. La estructura naftazarínica de este compuesto se demostró mediante su espectro visible, que presentó máximos a  $\lambda_{\text{máx}} = 490, 515 \text{ y } 555$  característicos de este tipo de compuestos. Por su parte, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN, además de las señales correspondientes al sistema bicíclico, entre las que destaca un multiplete a  $\delta 2,36$

correspondiente a los dos protones del puente metilénico, presentó a  $\delta$  3,90 un singlete de un grupo metoxilo, a  $\delta$  6,10 un singlete correspondiente a un sólo hidrógeno y - que por su desplazamiento químico está unido a un núcleo quinónico, y a  $\delta$  12,75 y  $\delta$  12,25 dos singletes de los dos grupos OH fuertemente quelados.

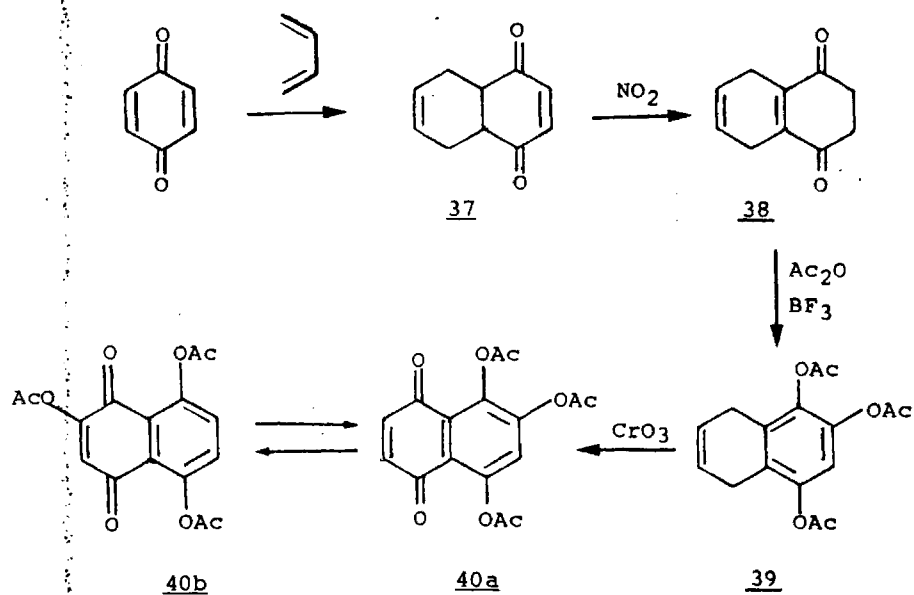
No obstante lo anterior, el aducto 32a no dio lugar en frío a la reacción de acetilación dirigida a formar el derivado tetraacetilado 34. En su lugar, cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo, sólo se consiguió separar un derivado monoacetilado, ya que su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  - presentó una sola señal de grupo acetoxilo a  $\delta$  2,40. Las demás señales son compatibles con la estructura 35 (Esquema 19).



C. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-ACETOXINAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2-acetoxinaftazarina

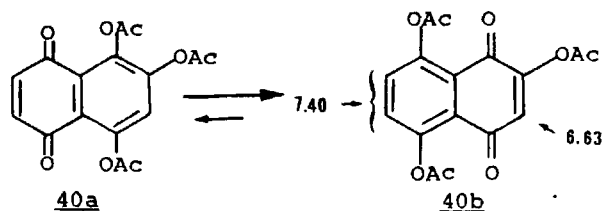
La síntesis del diacetato de 2-acetoxinaftazarina se realizó de acuerdo con el Esquema 20.



Esquema 20

El aducto **37**, preparado por el método de Fieser,<sup>38</sup> se oxidó con vapores nitrosos a la quinona **38**, la cual se transformó en **39** mediante una reacción de Thiele-Winter - empleando anhídrido acético y trifluorborooxeterato como ca talizador de la reacción<sup>39,40</sup>. Cuando el compuesto **39** se

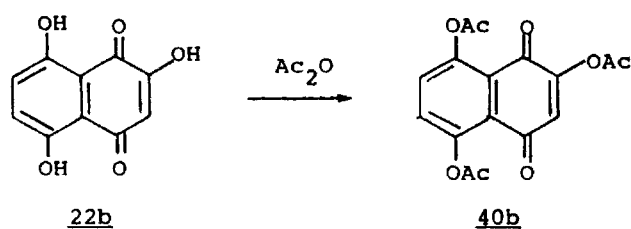
oxidó con anhídrido crómico de acuerdo con el método propuesto por F. Fariña, C. Suárez y M. Lora-Tamayo<sup>19</sup>, se obtuvo un compuesto cuyo análisis elemental cuantitativo correspondió con la fórmula molecular del diacetato de la acetoxinaftazarina. Su espectro IR presentó bandas a 1780 y a 1770  $\text{cm}^{-1}$  debidas a los grupos acetoxilos y otra a 1670  $\text{cm}^{-1}$  que confirmó la existencia del sistema quinónico. Para determinar si se trataba de 40a o de 40b, se recurrió a su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . Este espectro, aparte de las señales correspondientes a los grupos acetoxilo, presentó un singlete a  $\delta$  6,63 debido a un sólo hidrógeno quinónico situado en C-3 y otro singlete a  $\delta$  7,40 correspondiente a dos protones aromáticos en C-6 y C-7. Estos resultados nos indujeron a proponer la estructura 40b para el triacetato obtenido y descartar la 40a que sería la esperada en la oxidación de 39.



La formación de este producto permite precisar que se ha producido una transacilación similar a la observada durante la síntesis del diacetato de 2-metilnaftazarina -

(14b). En este caso, tenemos un ejemplo más de cómo el efecto eléctrico del grupo acetoxilo estabiliza el sistema quinónico provocando el desplazamiento del equilibrio acilotrópico hacia la forma más estable 40b.

Un método alternativo de síntesis del triacetato 40b consiste en la acetilación de la 2-hidroxi-naftazarina (22b). Ésta se trató directamente con anhídrido acético conduciendo, al cabo de una hora de reacción, a 40b, con un rendimiento casi cuantitativo (Esquema 21).



Esquema 21

Ambas vías de síntesis presentan el inconveniente de tener una etapa que da lugar a rendimientos poco satisfactorios. En el primer caso, esta etapa es la oxidación crómica, y en el segundo, la obtención de la 2-hidroxi-naftazarina a partir de naftazarina.

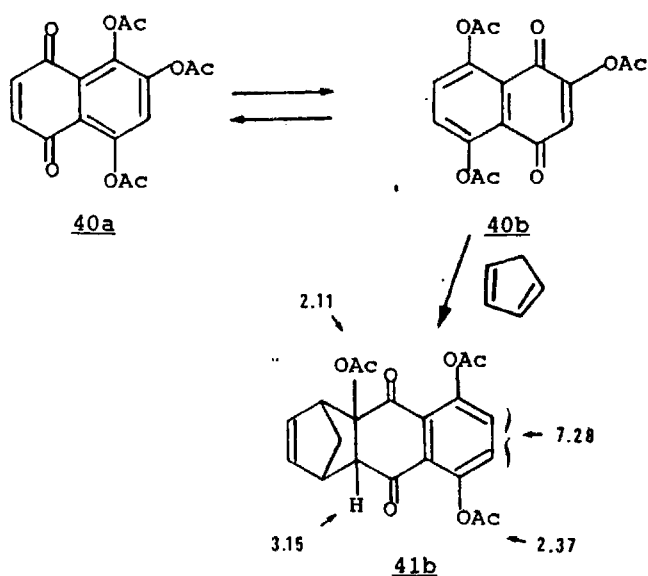
En cualquier caso, ambas vías permitieron preparar cantidades suficientes del acetato 40b para llevar a cabo los estudios de cicloadición con el ciclopentadieno.

## 2. Cicloaddición de ciclopentadieno

Cuando el triacetato 40b, disuelto en benceno, se hizo reaccionar a reflujo con ciclopentadieno, se consiguió separar un sólido blanco de punto de fusión 180-181°C, cuyo análisis cuantitativo estaba de acuerdo con la estructura 41b. Para confirmar dicha estructura se recurrió a su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , el cual presentó un singlete a  $\delta$  7,28 debido a dos hidrógenos aromáticos y a  $\delta$  3,15 un multiplete debido a un sólo hidrógeno "exo" en C-9a. Además, presentó a  $\delta$  2,11 un singlete debido a tres hidrógenos del grupo acetoxilo en C-4a. El resto de las señales son compatibles con la estructura 41b.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede deducir que la presencia de un grupo acetoxilo en el carbono 2 del diacetato de naftazarina, no da lugar a un efecto estérico suficientemente importante como para impedir la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y 40b. En este caso, no se observa transacilación previa y se forma el aducto con el sustituyente en posición angular (Esquema 22).

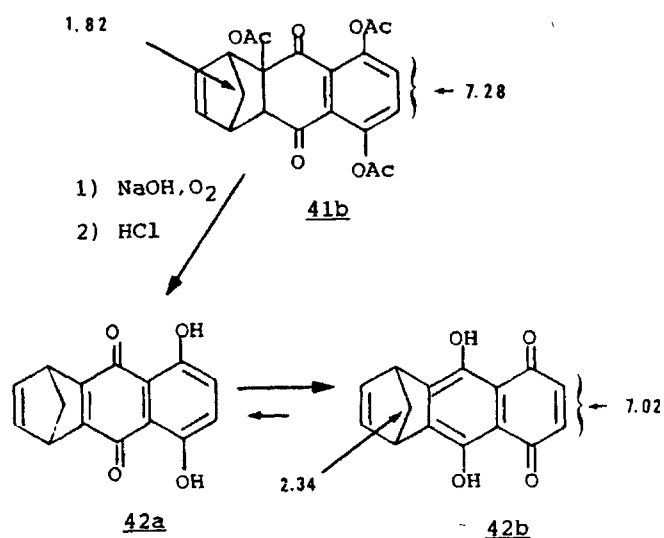
Con la finalidad de conseguir una demostración de tipo químico de la estructura anterior se llevó a cabo un tratamiento del aducto 41b en medio alcalino, y después de acidificar se consiguió separar un único producto de color rojo (p.f. 189-190°C) para el que se obtuvieron sus



Esquema 22

datos espectroscópicos. En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se observó la desaparición de las señales del grupo acetoxilo y - además de las señales correspondientes al sistema bicíclico apareció un singlete a  $\delta$  12,51 debido a dos grupos OH naftazarínicos fuertemente quelados, y a  $\delta$  7,02 un singlete debido a dos hidrógenos en C-6 y C-7, siendo las demás señales compatibles con la estructura **42b**. Es decir, **42b** es un producto naftazarínico formado por eliminación de - ácido acético en el aducto **41b** con pérdida del grupo acetoxilo angular (situado en C-4a). En apoyo de esta estructura se observó que los dos hidrógenos del puente metilénico

se desplazan a campo más bajo desde  $\delta$  1,87 en el aducto 41b a  $\delta$  2,34 en el producto 42b. Este desplazamiento se explica, según se indicó anteriormente, mediante el efecto de anisotropía provocado por la presencia en 42b de un núcleo aromático que no existía en el aducto inicial (Esquema 23).



Esquema 23

Pero además, el desplazamiento químico del singlete, correspondiente a dos hidrógenos, que aparece a  $\delta$  7,02 hace pensar en la naturaleza quinónica de los mismos, por lo que corrobora para el compuesto naftazarínico formado por saponificación y eliminación de ácido acético de 41b - la estructura 42b en lugar de 42a, lo que nos indica que -

el equilibrio tautómero se ha desplazado hacia la forma más estable 42b. Estos resultados están, por otra parte, en total concordancia con los obtenidos anteriormente en la saponificación y oxidación de los aductos 15a y 32a.

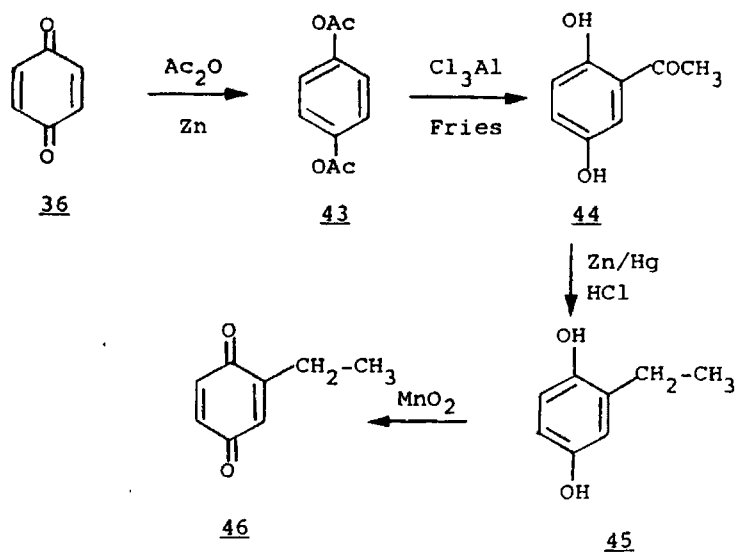
Finalmente, la estructura 42b se confirmó definitivamente por comparación con una muestra auténtica obtenida por oxidación del aducto de ciclopentadieno con naf-tazarina.

D. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-ETILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2-etilnaftazarina

La síntesis del diacetato de la 2-etilnaftazarina (49b) se efectuó de acuerdo con las secuencias de reacciones indicadas en los Esquemas 24 y 25.

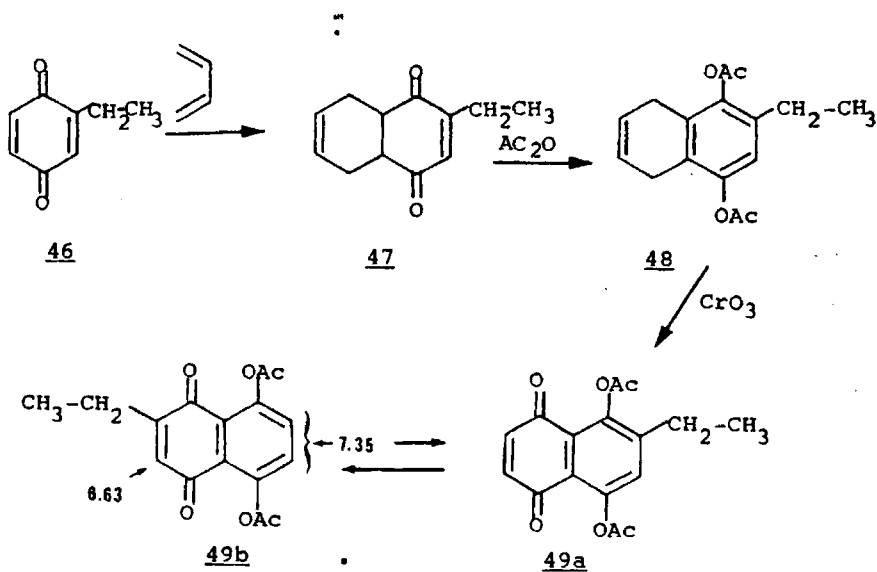
La síntesis de la 2,5-dihidroxiacetofenona (44) - se llevó a cabo según el método propuesto por Fieser<sup>41</sup>. - La reducción de Clemmensen de 44 dio lugar con buen rendimiento a la formación de 2-etilhidroquinona (45)<sup>42</sup>, cuya oxidación a 2-etil-p-benzoquinona (46) se efectuó empleando  $MnO_2$  como oxidante<sup>43</sup> (Esquema 24).



Esquema 24

La preparación del aducto 47, entre la 2-etil-p-benzoquinona y el 1,3-butadieno, se consiguió calentando en autoclave a 110°C durante 8 horas una mezcla de los compuestos reaccionantes, empleando benceno como disolvente

La reacción de acetilación de 47 con anhídrido acético dio lugar a la formación del diacetato 48, el cual fue oxidado de la manera habitual, empleando anhídrido crómico en ácido acético acuoso, obteniéndose el diacetato de la 2-etilnaftazarina (49b) en lugar del compuesto esperado en la oxidación 49a (Esquema 25).



Esquema 25

La asignación de la estructura 49b a este compuesto se hizo en base a su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , el cual presentó a  $\delta$  6,63 un hidrógeno quinónico con acoplamiento alílico con el metileno del etilo y una señal a  $\delta$  7,35 correspondiente a dos hidrógenos aromáticos. Una vez más se pone de manifiesto el desplazamiento del equilibrio entre los diacetatos 49a y 49b hacia la estructura más favorecida.

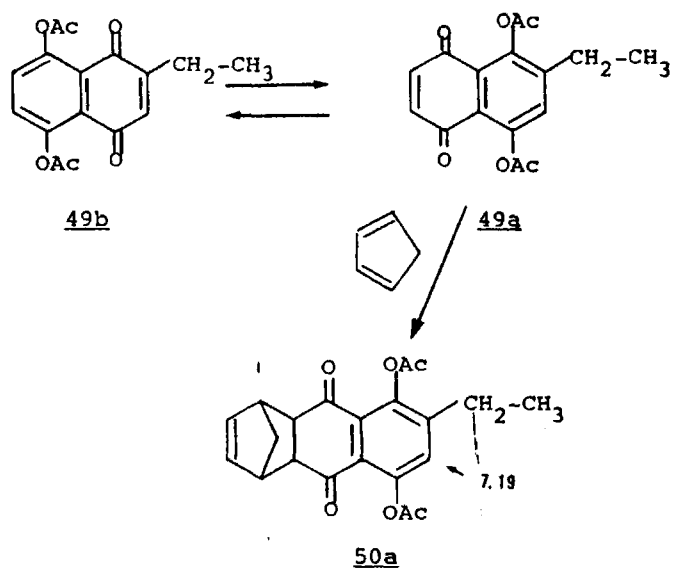
## 2. Cicloaddición de ciclopentadieno

Cuando 49b se calentó a reflujo con ciclopentadieno en solución bencénica, se consiguió aislar un único producto de p.f. 122-124°C, cuyo análisis elemental cuantitativo permitió establecer que se había formado el aducto Diels-Alder. La confirmación de su estructura se llevó a cabo mediante espectroscopía de  $^1\text{H-RMN}$ .

En efecto, su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  presentó a  $\delta$  7,19 un singlete ensanchado, debido a un sólo hidrógeno aromático en C-7, y a  $\delta$  3,48 una señal correspondiente a los dos protones "exo" en C-4a y C-9a y a los dos cabezas de puente situados en C-1 y C-4. Además de esas importantes señales hay que destacar un cuadruplete a  $\delta$  2,61 y un triplete a  $\delta$  1,21 del grupo etilo unido al núcleo aromático.

Estos datos espectroscópicos nos permitieron asignar la estructura 50a para el único aducto obtenido en la reacción de cicloaddición (Esquema 26).

Es de destacar el importante papel que juega aquí el efecto estérico del sustituyente, ya que, contrariamente a lo que ocurre en el caso de la cicloadición al diacetato de la 2-metilnaftazarina, en el que se obtiene minoritariamente el aducto con el sustituyente angular, el impedimento estérico para la formación del aducto con un etilo en posición angular, parece ser lo suficientemente grande para que no se pueda formar, obteniéndose únicamente el resultante de la cicloadición a través de la forma transacilada 49a.



Esquema 26

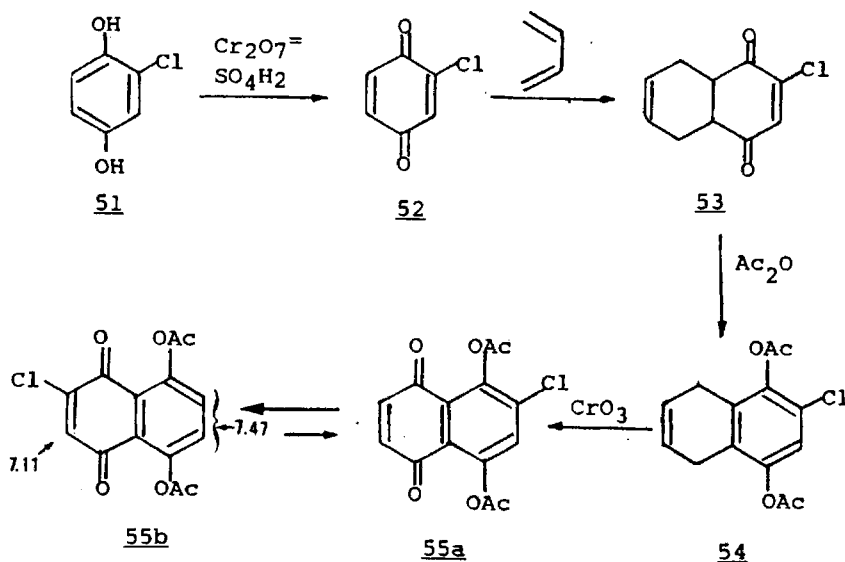
## E. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-CLORONAFTAZARINA

### 1. Síntesis del diacetato de 2-cloronaftazarina

La síntesis del diacetato de 2-cloronaftazarina - (54b) se llevó a cabo por dos vías diferentes. La primera de ellas a partir de la p-benzoquinona comercial, y la segunda del diacetato de naftazarina (55). La primera vía nos permitió obtener la 2-cloronaftazarina con un bajo rendimiento global a partir de 36, y la segunda con un rendimiento de aproximadamente el 50 %.

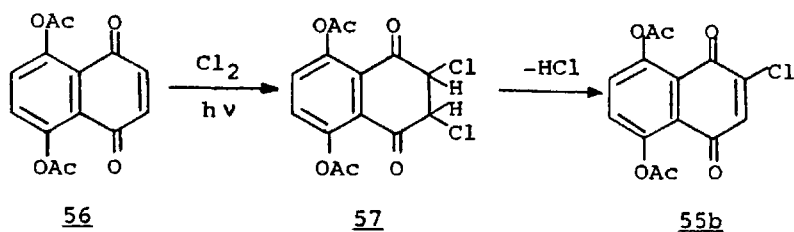
El primer método (Esquema 27) consistió en la obtención de la clorohidroquinona (51) por adición 1,4 de HCl a la p-benzoquinona<sup>44</sup>. La oxidación de 51 con dicromato en medio ácido condujo a la quinona 52<sup>45</sup>. El aducto 53 se preparó calentando a 80° una mezcla de la 2-cloro-p-benzoquinona (52) y 1,3-butadieno. La acetilación del aducto y su posterior oxidación condujeron al diacetato 55b en lugar del esperado 55a, lo que nos permitió poner de manifiesto, una vez más, la reacción de transacilación en los diacetatos de naftazarina.

La caracterización de la estructura 55b se llevó a cabo fundamentalmente por su espectro de <sup>1</sup>H-RMN que, además de las señales correspondientes a los dos grupos acetoxilo, presenta un singlete a δ 7,47 debido a dos protones aromáticos, y otro a δ 7,11 debido a un protón quinónico en C-3.



Esquema 27

El segundo método permite obtener el diacetato de 2-cloronaftazarina por reacción del diacetato de naftazarina (56) con cloro en presencia de la luz, transcurriendo la reacción a través del producto de adición 57, seguida de eliminación de  $\text{HCl}$ <sup>46</sup> (Esquema 28). El producto obtenido posee características físico-químicas y espectroscópicas que coinciden con las de 55b.



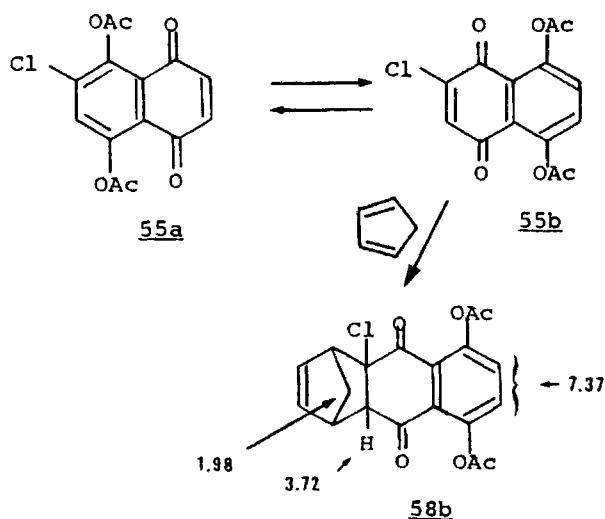
Esquema 28

## 2. Cicloaddición de ciclopentadieno

El aducto se obtuvo calentando a reflujo durante cinco horas una mezcla de **55b** con ciclopentadieno, disueltos en benceno. Después de evaporar el disolvente, por cristalización de etanol, se consiguió aislar el aducto **58b** con un 63 % de rendimiento. El análisis cuantitativo fue compatible con la formación del aducto esperado en el que se conserva el halógeno. Por cromatografía en capa preparativa de las aguas madres de cristalización de **58b** se consiguió aislar otro producto **59**, el cual no se detectó en el curso de la reacción. El producto **59** dio negativo el ensayo cualitativo de cloro, y su análisis cuantitativo puso de manifiesto que se había eliminado una molécula de  $\text{HCl}$ .

La identificación de **58b** y de **59** se llevó a cabo a partir de los datos espectroscópicos y por métodos químicos. En efecto, el espectro IR de **58b** presentó bandas a

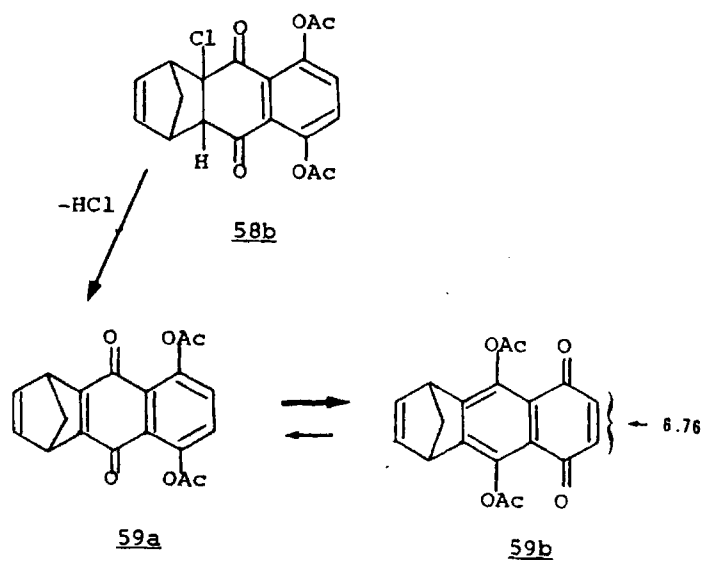
1.780  $\text{cm}^{-1}$  y 1.183  $\text{cm}^{-1}$  propias de los grupos acetoxilos y a 1.705  $\text{cm}^{-1}$  debido al C=O del aducto. Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presentó un singlete a 7,37 debido a dos protones aromáticos en C-6 y C-7 y un multiplete a  $\delta$  3,72 debido a un protón "exo" en C-9a. El resto de las señales son compatibles con la estructura 58b. En consecuencia, la estructura más probable del aducto obtenido es 58b y no 58a (Esquema 29).



Esquema 29

Este resultado indica que la presencia del cloro unido al sistema quinónico, no sólo estabiliza la estructura 55b, sino que además aumenta su reactividad como filodieno y favorece la formación del aducto que presenta el -

sustituyente cloro en posición angular. La formación de este aducto con el sustituyente angular se ve confirmada con la formación de 59b, ya que dicho aducto puede eliminar fácilmente una molécula de HCl para dar un sistema quinónico más estable (Esquema 30).

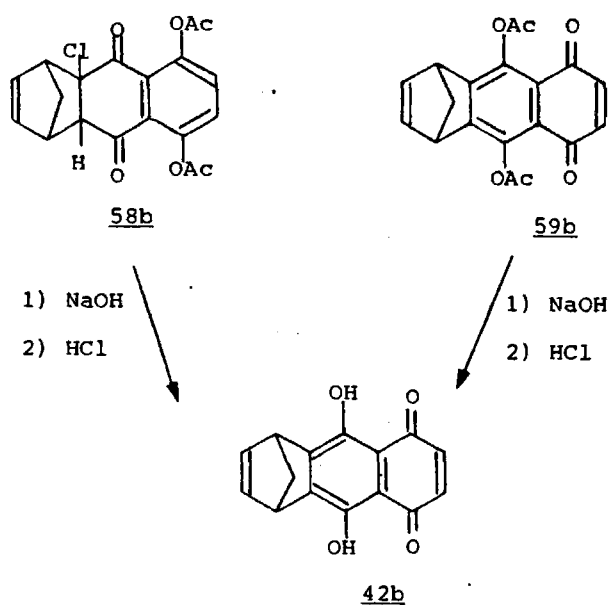


Esquema 30

La estructura de 59b fue confirmada mediante espectroscopía IR y  $^1H$ -RMN. Su espectro IR presentó bandas a 1.767 y 1.195  $cm^{-1}$  debidas a los grupos acetoxilos y una banda a 1.660  $cm^{-1}$  debida a C=O quinónico. En su espectro de  $^1H$ -RMN apareció un singlete a  $\delta$  6,76 asignable a dos protones quinónicos en C-6 y C-7, lo que indica

que el producto inicial 59a, producido en la eliminación de HCl, ha sufrido una transacilación con formación de 59b, desplazándose el núcleo quinónico de su posición central.

Por otra parte, el tratamiento con hidróxido sódico de 58b y de 59b (Esquema 31), condujeron a la formación de un producto idéntico a 42b, obtenido anteriormente en el tratamiento alcalino del aducto 41b.

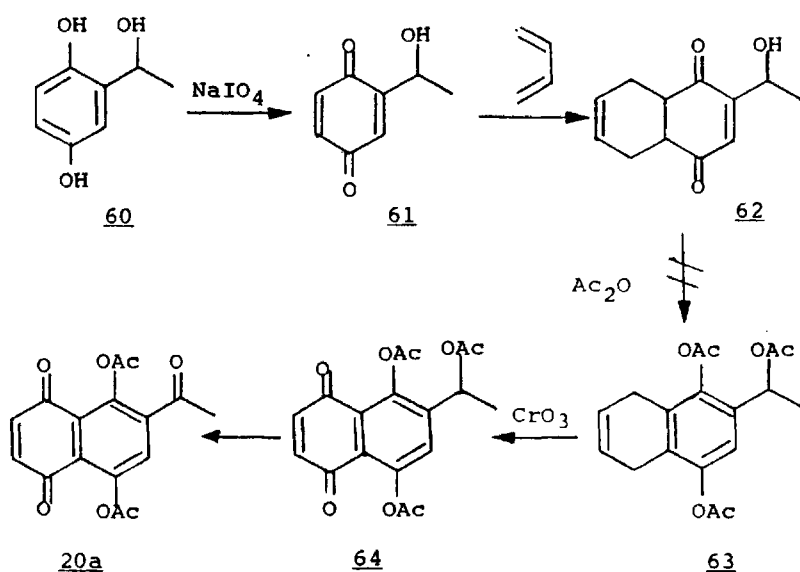


Esquema 31

F. CICLOADICION AL DIACETATO DE 6-ACETILNAFTAZARINA Y A LA 6-ACETILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 6-acetilnaftazarina

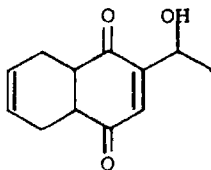
La síntesis del diacetato de 6-acetilnaftazarina - se intentó por diversos métodos. El método usual de obtención de estos compuestos a partir de una reacción Diels--Alder entre acetil-p-benzoquinona y 1,3-butadieno no podía utilizarse directamente, ya que es conocido que esta reacción transcurre dando lugar a un aducto que presenta el - grupo acetilo en una posición angular<sup>12,20</sup>. Por esta razón se modificó según se indica en el Esquema 27.



Esquema 27

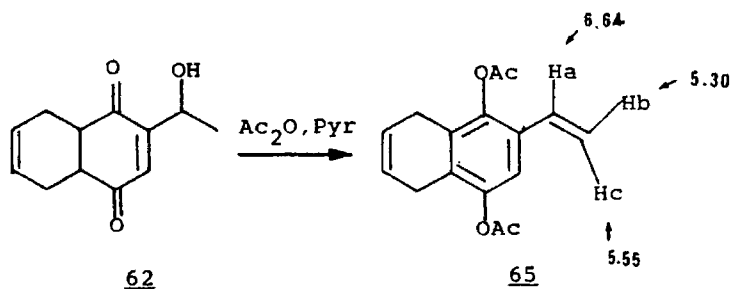
La 2-acetilhidroquinona<sup>47</sup> se redujo con  $\text{NaBH}_4$  al alcohol 60, el cual fue oxidado con  $\text{NaIO}_4$  en la propia mezcla de reacción a la quinona 61,<sup>48</sup> con un rendimiento del 83 % con respecto a la 2-acetilhidroquinona.

La 2-(1'-hidroxietyl)-p-benzoquinona (61) así obtenida se empleó como filodieno frente al 1,3-butadieno, dando lugar al aducto 62. Los datos espectroscópicos de este compuesto están de acuerdo con la estructura propuesta, ya que su espectro IR muestra bandas a  $3400 \text{ cm}^{-1}$  y a  $1680 \text{ cm}^{-1}$  atribuibles respectivamente al grupo OH y a los grupos carbonilos, mientras que en su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  son de destacar una señal a  $\delta 6,72$ , en la que se observa un acoplamiento alílico con el protón metínico y un acoplamiento en W con el protón en C-4a, correspondiente a un sólo protón en C-3, un multiplete a  $\delta 5,72$  correspondiente a los protones olefínicos en C-6 y C-7, y otro multiplete complejo a  $\delta 3,26$  correspondiente a los dos hidrógenos en C-4a y C-8a. Estas señales demuestran que el aducto obtenido es normal, y por tanto, no existe sustituyente angular. El resto de las señales son compatibles con la estructura 62.



62

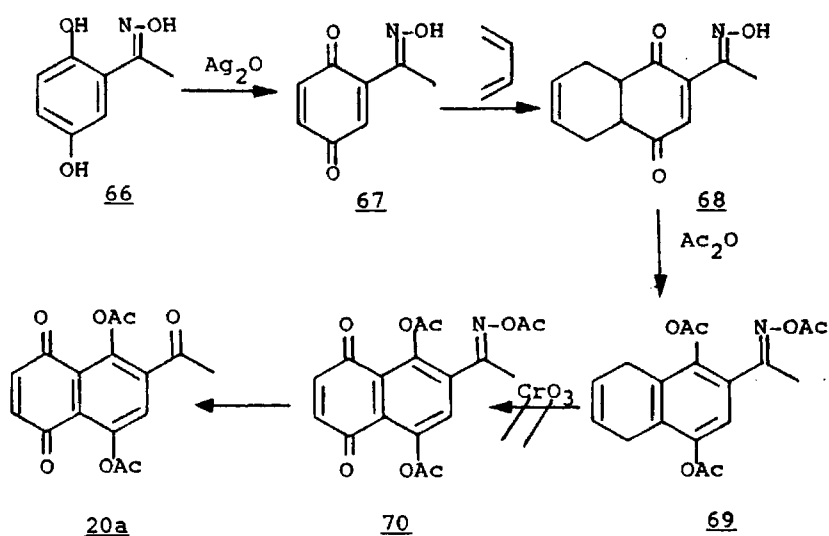
Con la finalidad de preparar el diacetato de la 6-acetilnaftazarina (20a) o su precursor inmediato el triacetato de 2(2'-hidroxietil)naftazarina (64), se intentó acetylar 62 para transformarlo en 63, el cual, mediante una oxidación apropiada daría origen a los compuestos buscados. Sin embargo, la reacción no sólo dio lugar a la diacetilación, sino también a la deshidratación del grupo hidroxietilo para formar 65 con un 57 % de rendimiento. Esta deshidratación no es demasiado sorprendente, ya que el doble enlace formado se halla conjugado con el núcleo aromático, y por tanto, estabilizado.



El compuesto 65 se caracterizó a partir de sus datos espectroscópicos. Así, su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presentó un sistema ABX de tres protones característico de un agrupamiento de estireno. En efecto, es posible identificar tres protones cuyos desplazamientos químicos son a  $\delta$  6,64,  $\delta$  5,55 y  $\delta$  5,30 correspondientes a los protones Ha, Hc y Hb respectivamente, cuyas constantes de acoplamiento ( $J_{ab} = 11 \text{ Hz}$ ,  $J_{ac} = 17,3 \text{ Hz}$  y  $J_{bc} = 2,7 \text{ Hz}$ ) son caracterís

ticos de estos agrupamientos<sup>49</sup>. Además, a  $\delta$  7,18 se encuentra la señal correspondiente a un protón aromático, siendo el resto de las señales compatibles con la estructura 65.

Estos resultados nos obligaron a proponer una modificación en la vía de síntesis, la cual debía impedir la formación del grupo vinilo por reacciones de eliminación y favorecer la cicloadición en las posiciones 5 y 6 de la p-benzoquinona 2-sustituída. De acuerdo con esto, nos pareció interesante intentar la formación de la oxima de la 2-acetilhidroquinona (66), en la que la menor activación del grupo oxima podría evitar la formación del aducto angular y que nos permitiría, de esta manera, llegar a 20a, de acuerdo con la secuencia de reacciones del Esquema 28.



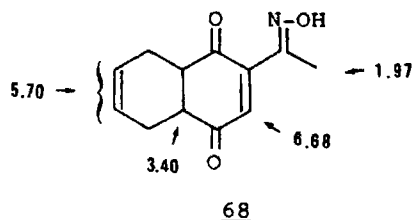
Esquema 28

La oxima 66 se preparó por reacción entre la acetilhidroquinona e hidroxilamina,<sup>50</sup> con un rendimiento del 76 %. La oxidación de 66, empleando óxido de plata, recién preparado,<sup>51</sup> como oxidante,<sup>52,53</sup> nos condujo a la quinona 67 con un 86 % de rendimiento. La quinona 67 fue identificada mediante espectroscopía de IR y de <sup>1</sup>H-RMN. Su espectro IR presentó una fuerte banda de OH asociado a 3210 cm<sup>-1</sup>. A 1650 y 1670 cm<sup>-1</sup> aparecieron las bandas del CO quinónico. Su espectro de <sup>1</sup>H-RMN (registrado en DMSO-d<sub>6</sub>) presentó una señal ancha de OH a δ 8,70, a δ 6,92 apareció la señal correspondiente a los protones en C-5 y C-6; a δ 6,81 un protón quinónico en C-3 y a δ 2,00 apareció un singlete correspondiente a los tres protones del metilo.

El aducto 68, entre el 1,3-butadieno y 67, se preparó en las condiciones descritas por Kishi y cols.<sup>54</sup>, empleando acetonitrilo como disolvente. Según estos autores, aunque el grupo oximino puede actuar como dador o aceptor de electrones, es teóricamente posible reducir la capacidad de cesión de electrones de este sustituyente trabajando en medio ácido, mientras que en medio neutro, dicha capacidad no sufre variación, influyendo más los factores estéricos. Así, cuando la reacción se efectúa en presencia de un ácido de Lewis, como el Cl<sub>2</sub>Sn, se obtiene el aducto con el sustituyente angular, ya que la capacidad de atraer electrones del grupo oximino está aumentada, mientras que si la reacción se efectúa en medio neutro, el aducto que

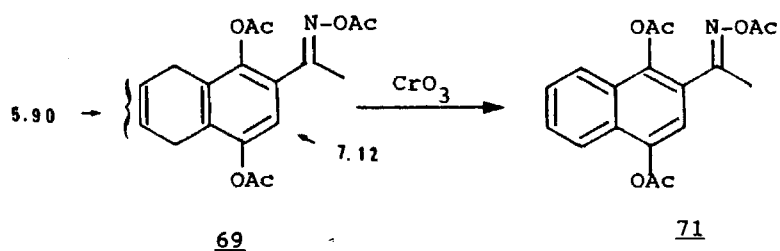
se obtiene es el esperado, de acuerdo con el efecto desactivante del doble enlace ejercido por un sustituyente que cede electrones.

La identificación de 68, de p.f. 190-193°C, se llevó a cabo empleando métodos espectroscópicos. Su espectro IR presentó una banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$  propia del grupo OH de la oxima y una banda a  $1640\text{ cm}^{-1}$  de los grupos CO. El espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , registrado en  $\text{CDCl}_3$ , presentó un singlete a  $\delta 6,68$  debido al protón en C-3, un multiplete a  $\delta 5,70$  correspondiente a dos protones olefínicos en C-6 y C-7, un multiplete a  $\delta 3,40$  debido a dos protones en C-4a y C-8a, otro multiplete a  $\delta 2,27$  debido a dos metilenos en C-5 y C-8, y un singlete a  $\delta 1,97$  correspondiente a tres protones del metilo. Estos datos nos permitieron confirmar, para este aducto, la estructura 68.



Sin embargo, Kishi y cols.<sup>54</sup> describen un producto distinto (p.f. 160-163°), que es en realidad la forma difenólica de 68, y que, por lo tanto, presenta un espectro de  $^1\text{H-RMN}$  diferente.

La acetilación del aducto 68 condujo al derivado triacetilado 69, con un rendimiento del 76 %. Su estructura se confirmó a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos. En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  presentó a  $\delta$  7,12 un singlete correspondiente a un protón aromático, y a  $\delta$  5,90 y  $\delta$  3,23 dos multipletes debidos respectivamente a dos protones olefínicos en C-6 y C-7 y a cuatro protones de dos metilenos en C-5 y C-8, así como a  $\delta$  2,31 un singlete correspondiente a tres protones de un grupo acetoxilimino.

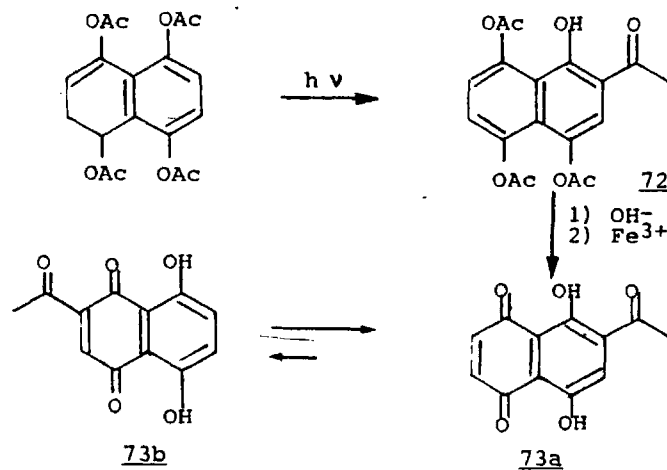


La oxidación crómica de 69 tratando de obtener 70, se llevó a cabo mediante el método empleado anteriormente en otros casos semejantes<sup>19</sup>. De la mezcla de reacción se consiguió separar un compuesto sólido de p.f. 132-134°C, el cual presentó un análisis cuantitativo y espectros IR y de  $^1\text{H-RMN}$  incompatibles con el producto esperado 70, pero sí con el producto 71 de aromatización de 69.

En efecto, su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presentó a  $\delta$  comprendido entre 7,40 y 8,00 una señal equivalente a cinco protones aromáticos, siendo el resto de las señales compatibles con la estructura del triacetato 71.

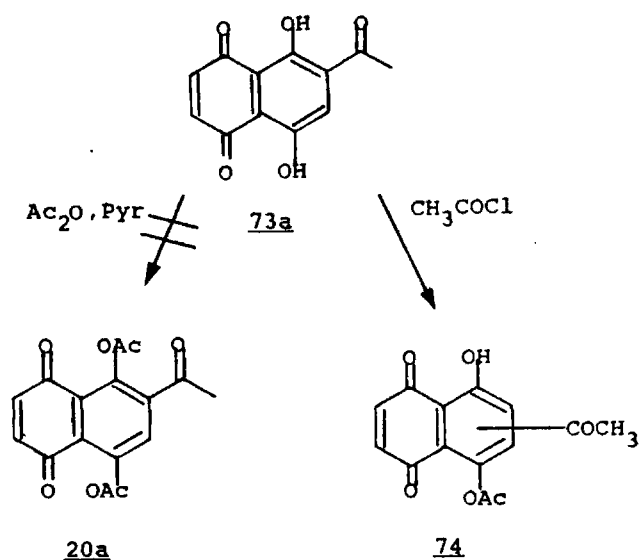
Estos resultados nos confirmaron la gran dificultad que supone la síntesis de los diacetatos de 2- y 6-acetilnaftazarina 20a, b.

Sin embargo, la síntesis de la 6-acetilnaftazarina fue llevada a cabo finalmente siguiendo el método propuesto por F. Fariña y cols.<sup>30</sup>. Este método emplea una reacción de foto-Fries para introducir el grupo acetilo en el sistema aromático del tetraacetoxinaftaleno y por oxidación posterior del producto formado 72 con  $\text{Cl}_3\text{Fe}$  se llega a la 6-acetilnaftazarina (73a) que es la forma predominante en el equilibrio (Esquema 29).



Esquema 29

Seguidamente, intentamos la acetilación de este producto, resultando infructuosos nuestros intentos, tanto cuando empleamos anhídrido acético sólo o en presencia de piridina como cuando empleamos cloruro de acetilo (Esquema 30).

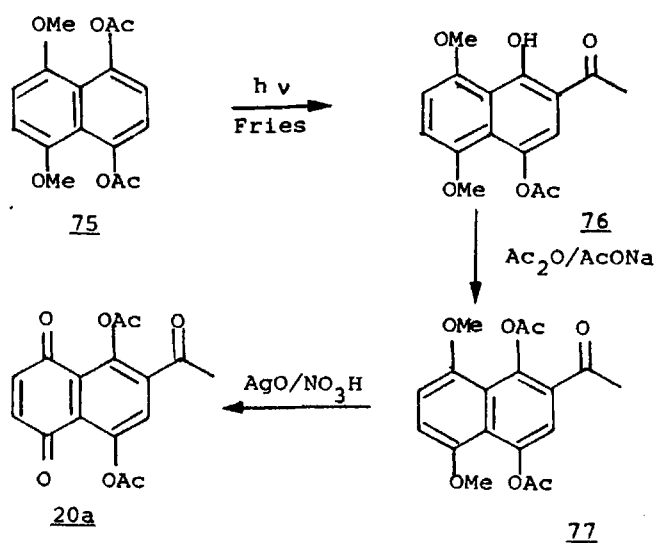


Esquema 30

En este último caso se consiguió aislar, aunque con muy bajo rendimiento, un producto sólido de color naranja que presentó un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN compatible con la estructura **74** (producto de monoacetilación de **73a**). Su estructura se dedujo a partir de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que presentó un singlete a  $\delta$  13,50 correspondiente a un sólo grupo OH quelado, un singlete a  $\delta$  7,87 debido a un protón aromático,

un multiplete centrado a  $\delta$  7,02 debido a dos protones quí-  
nónicos no equivalentes, un singlete a  $\delta$  2,80 debido a tres  
protones del acetilo y otro singlete a  $\delta$  2,42 debido a tres  
protones de acetoxilo.

Ante la dificultad de la obtención del diacetato -  
de acetilnaftazarina por los métodos habituales de acetila-  
ción de naftazarina, se recurrió al método de Fariña y cols.  
citado anteriormente<sup>30</sup>. Este método, Esquema 31, utiliza  
el acetilderivado 76, obtenido por transposición de Fries  
fotoquímica del 1,4-dimetoxi-5,8-diacetoxinaftaleno (75).  
El compuesto 76 fue acetilado, obteniéndose 77, el cual,  
por desmetilación oxidativa con óxido de plata (II)<sup>55</sup>, rindió  
el diacetato de 6-acetilnaftazarina (20a).

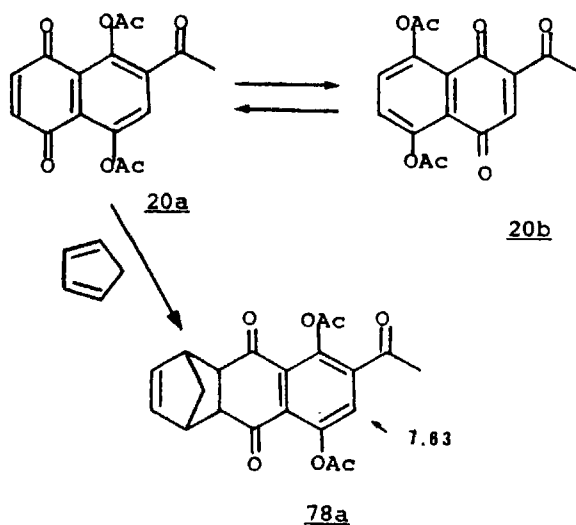


Esquema 31

Sin embargo, estos autores consiguieron demostrar que existe una gran facilidad para la reacción de trans-acilación de 20a hasta alcanzar la posición de equilibrio, en la que 20a y 20b se encuentran en la proporción 1:1. - Esta posición de equilibrio es, sin embargo, inesperada toda vez que, como se ha indicado anteriormente, el tautómero predominante en la acetilnaftazarina libre es 73a que presenta el grupo acetilo en el anillo aromático.

## 2. Cicloaddición de ciclopentadieno

La preparación del aducto entre ciclopentadieno y el diacetato de 6-acetilnaftazarina se llevó a cabo agitando una mezcla de ambos reaccionantes y empleando benceno como disolvente (Esquema 32).



Esquema 32

La reacción transcurrió en un tiempo relativamente corto (45 minutos) y con un rendimiento del 66 %, obteniéndose en la misma un único compuesto de p.f. 108-110°C, cuyo análisis cuantitativo fue compatible con la fórmula molecular del aducto esperado. La caracterización del mismo se llevó a cabo mediante las técnicas espectroscópicas habituales. Su espectro IR presentó bandas de acetoxilo a 1770 y 1180  $\text{cm}^{-1}$ , a 1700  $\text{cm}^{-1}$  y 1680  $\text{cm}^{-1}$  del grupo acetilo y del CO del aducto. En su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se observó un singlete a  $\delta$  7,63 correspondiente a un sólo protón aromático, un multiplete a  $\delta$  6,15 debido a los protones olefínicos en C-2 y C-3, un multiplete a  $\delta$  3,55 correspondiente a cuatro protones en C-1, C-4, C-9a y C-4a, un singlete a  $\delta$  2,57 debido a tres protones del grupo acetilo, un singlete a  $\delta$  2,38 y otro a  $\delta$  2,35 debido a dos grupos acetoxilo, y un multiplete a  $\delta$  1,55 debido a dos protones del puente metilénico. En consecuencia, en este caso se obtuvo exclusivamente el aducto 78a y no se observó la formación del aducto isómero 78b, con un grupo acetilo angular (Esquema 32).

Es decir, que en este caso la reacción transcurre con gran facilidad y se forma el aducto normal a través del isómero 20a, a pesar de que por transacilación del filodieno se llegaría a un isómero 20b, que debería presentar mayor reactividad en la reacción Diels-Alder. El hecho de que en este caso no se forme el aducto con el sustituido

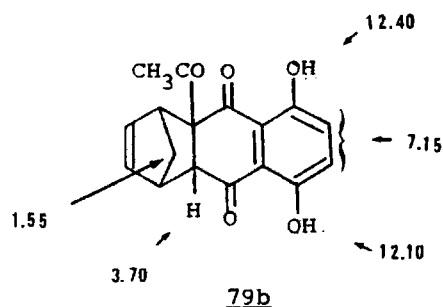
yente acetilo angular puede ser debido a razones de tipo estérico o a que la cicloadición al isómero 20a sea una reacción más rápida que la transacilación 20a → 20b.

### 3. Aducto ciclopentadieno-6-acetilnaftazarina

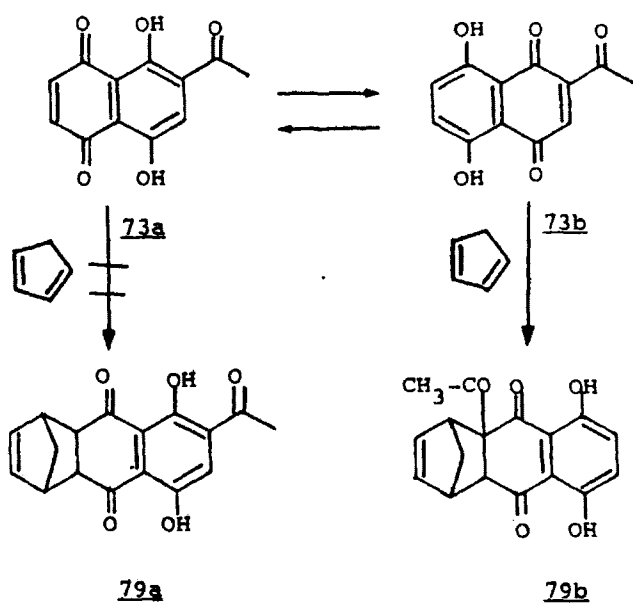
Tratando de comprobar la posibilidad de obtención de aductos con el grupo acetilo angular se ensayó la cicloadición de ciclopentadieno a la 6-acetilnaftazarina libre obtenida por el método anteriormente descrito. La reacción se llevó a cabo agitando a temperatura ambiente durante dos horas una mezcla de 73a y exceso de ciclopentadieno disueltos en benceno. La cromatografía en capa fina de la mezcla bruta de reacción puso de manifiesto la existencia de una sola mancha de aducto junto con una pequeña cantidad de producto de partida.

El aducto se aisló del polímero formado en la reacción, extrayéndolo con éter de petróleo a ebullición, con bajo rendimiento. La caracterización de este aducto, p.f. 113-114°C se realizó mediante su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . Este espectro presentó a  $\delta$  7,15 un singlete debido a dos protones aromáticos, a  $\delta$  3,70 un doblete debido a un protón en C-4a, a  $\delta$  3,78 un multiplete debido a un protón en C-4, a 3,82 un multiplete debido a un protón en C-1, y un singlete a  $\delta$  2,36 debido a los tres protones del grupo acetilo en C-9a. Además, presentó dos singletes a  $\delta$  12,40 y  $\delta$  12,10 asignables a dos grupos OH quelados, un multiplete a  $\delta$  6,12

debido a dos protones olefinicos en C-2 y C-3 y un multiplete a  $\delta$  1,55 debido a los dos protones del puente metilénico. Estos datos nos permitieron proponer para el aducto formado la estructura 79b.



Este resultado parece indicar que la presencia del grupo acetilo en una naftazarina libre no tiene exactamente las mismas consecuencias que en el caso del diacetato, ya que en este caso no se forma el aducto entre ciclopentadieno y 73a, que como se ha indicado es el tautómero predominante, sino que se obtiene el aducto a través de su forma tautómera 73b. Este resultado es lógico, por otra parte, ya que debido a la presencia del grupo acetilo unido al doble enlace quinónico, éste estará activado para la síntesis diénica, favoreciendo la obtención de 79b. La formación de 79b indica que el impedimento de tipo estérico que presenta el grupo acetilo en posición angular no es suficiente para impedir en este caso la reacción de cicloadición (Esquema 33).



Esquema 33

CAPITULO II

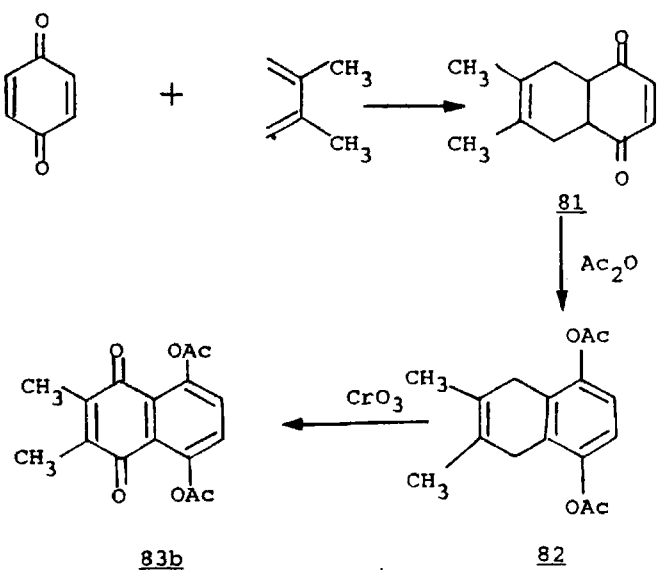
REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO Y DERIVADOS

DISUSTITUIDOS DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA

A. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2,3-DIMETILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina

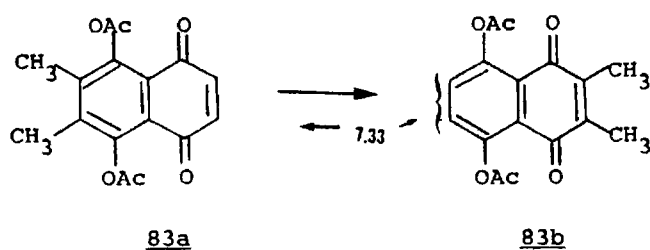
La síntesis del diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina se llevó a cabo en tres etapas empleando el método propuesto por F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suárez<sup>19</sup>, según la secuencia de reacciones del Esquema 34.



Esquema 34

Se consiguió demostrar que el diacetato de dimetilnaftazarina, obtenido por oxidación crómica de **82**, presentaba la estructura **83b** y no la de su isómero **83a**. Este

hecho es totalmente compatible con el previsto y con los resultados descritos anteriormente.



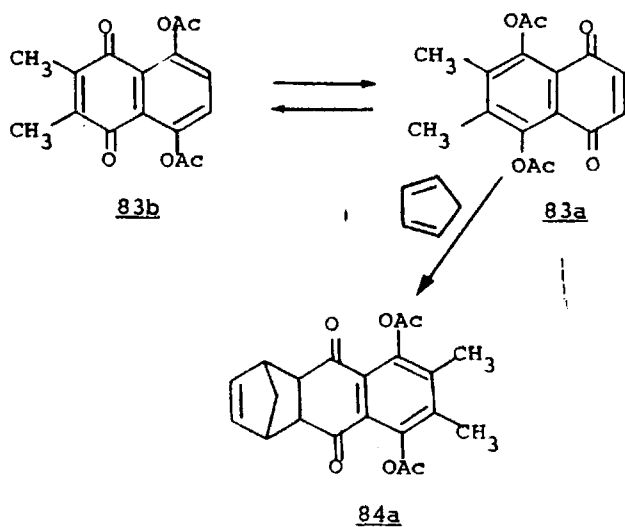
En efecto, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto obtenido, aparte de la señal correspondiente a los grupos acetoxilo, presenta a  $\delta$  7,33 un singlete debido a los dos hidrógenos aromáticos en C-6 y C-7, y a  $\delta$  2,08 un singlete debido a los seis protones de los dos metilos unidos al núcleo quinónico, datos sólo compatibles con la estructura 83b.

## 2. Cicloadición de ciclopentadieno

El aducto de ciclopentadieno con el diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina fue preparado de la manera habitual calentando a reflujo los reaccionantes y empleando benceno como disolvente. Por cromatografía en capa fina se observó la formación de un sólo aducto, el cual fue purificado sin dificultad por cristalización en etanol, presentando un p. f. 167-168°C. Su análisis elemental cuantitativo indicó -

que se trataba de un aducto. Para determinar inequívocamente su estructura se emplearon las técnicas espectroscópicas habituales.

Su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  carece de señales que puedan ser asignables a protones aromáticos, pero sí aparece a 2,18 un singlete debido a los dos metilos unidos al núcleo aromático. Además, se encuentra un multiplete a  $\delta$  3,47 debido a los dos protones "exo" situados en C-4a y C-9a y a los dos hidrógenos en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>. Las restantes señales aparecen a  $\delta$  6,10, un multiplete debido a dos hidrógenos olefínicos en C-2 y C-3, un singlete a  $\delta$  2,38 debido a seis hidrógenos de dos acetoxilos, y a  $\delta$  1,41 se presenta la señal correspondiente a los dos protones del puente metilénico. De acuerdo con esta información se propone la estructura - 84a para el aducto obtenido (Esquema 35).



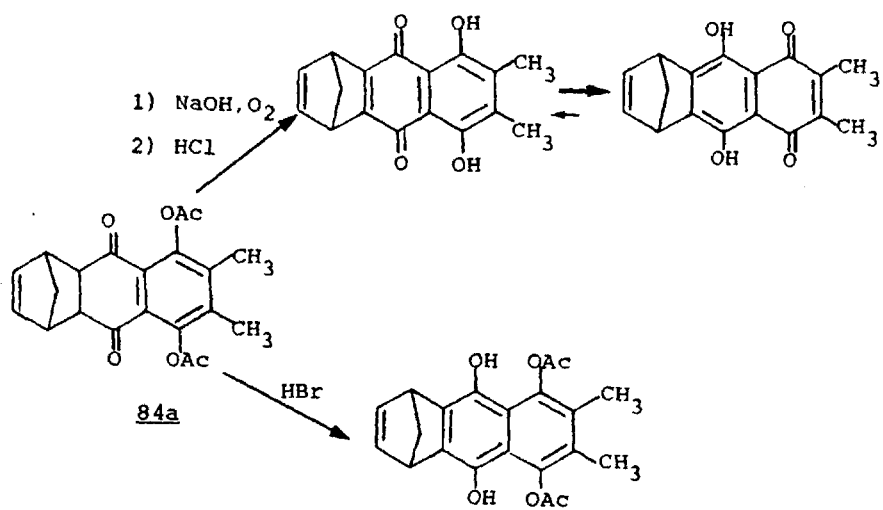
Esquema 35

Del resultado anterior se deduce una consecuencia importante y es que, aún cuando el filodieno se encuentra estabilizado en la forma 83b, la reacción tiene lugar exclusivamente a través de 83a, que se origina en un proceso de transacilación<sup>17</sup>.

Aunque 83a participa poco en el equilibrio acilotrópico, la formación del aducto 84b, con el isómero más estable 83b, es probablemente más difícil, debido principalmente al impedimento de tipo estérico que supone la presencia de dos grupos metilos angulares. Por ello, la reacción es mucho más rápida con el isómero menos estable 83a y transcurre totalmente a través de él, con desplazamiento del equilibrio citado en este sentido.

La estructura 84a, propuesta para el aducto obtenido, en base a los datos espectroscópicos, pudo confirmarse por métodos químicos. En efecto, este aducto fue enolizado, empleando BrH, a un compuesto difenólico, y fue oxidado y saponificado en las condiciones descritas por Alvarado<sup>56</sup> a un compuesto naftazarínico que presentó distinto R<sub>f</sub> que la 2,3-dimetilnaftazarina al compararlos por cromatografía en capa fina (Esquema 36).

Estos resultados son totalmente compatibles con los obtenidos anteriormente, cuando el aducto 15a fue tratado en las mismas condiciones.

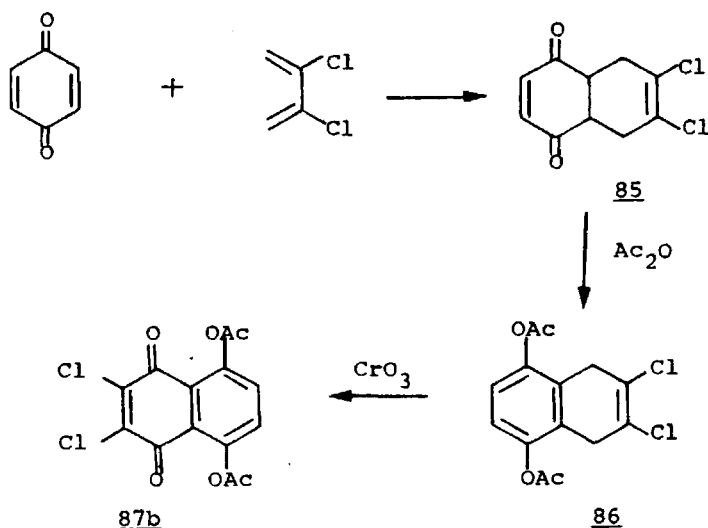


Esquema 36

B. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2,3-DICLORONAFTAZARINA

1.- Síntesis del diacetato de 2,3-dicloronaftazarina

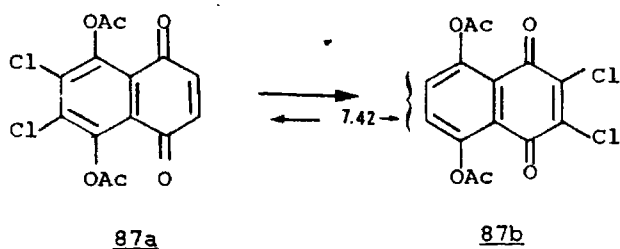
La síntesis del diacetato de 2,3-dicloronaftazarina se llevó a cabo de acuerdo con el método propuesto por F. Fariña y L. González-Vicaría<sup>57</sup>, ajustándose al siguiente esquema de reacciones (Esquema 37). El aducto 85 se obtuvo calentando a reflujo p-benzoquinona y 2,3-diclorobutadieno en benceno, y su acetilación condujo al diacetato 86 con buen rendimiento. El diacetato de 2,3-dicloronaftazarina



Esquema 37

(87b) se obtuvo por oxidación crómica de 86, de acuerdo con el método citado en los casos anteriormente expuestos. La

estructura del diacetato de dicloronaftazarina se estudió fundamentalmente por su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . En efecto, dicho espectro presentó un singlete a  $\delta$  7,42 asignable a dos protones de tipo aromático y otro singlete a  $\delta$  2,42 debido a los dos grupos acetoxilos. El hecho de que los protones nucleares resuenen a campo bajo\* indica que el isómero pre dominante en el equilibrio es 87b.

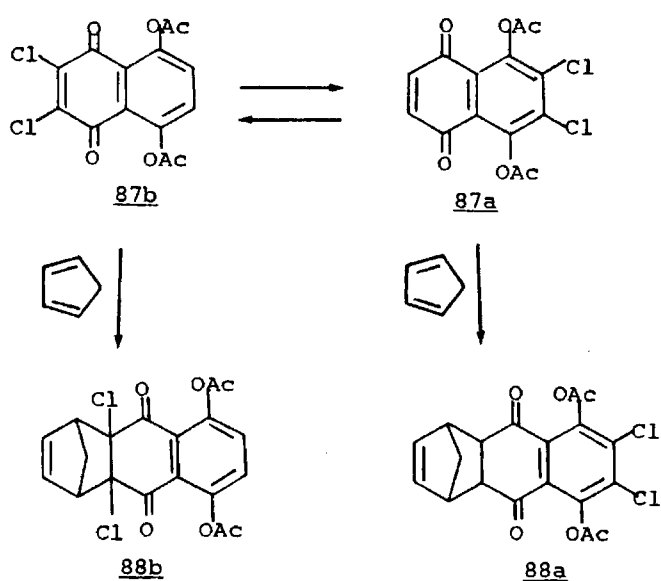


## 2. Cicloadición de ciclopentadieno

La adición de ciclopentadieno al diacetato de 2,3-dicloronaftazarina se llevó a cabo calentando a reflujo una disolución bencénica del dieno y 87b. La cromatografía en capa fina de la mezcla bruta de reacción mostró la presencia de dos aductos en la proporción aproximada de 7:3 que, en principio, podían corresponder a los productos de cicloadición a los isómeros 87a y 87b del diacetato de

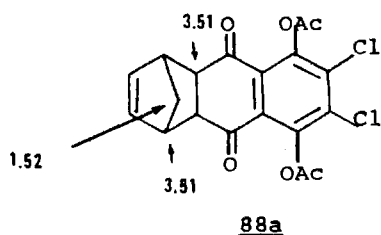
\* En el diacetato de naftazarina, sin sustituyentes, los protones aromáticos resuenan a  $\delta$  7,38 y los quinónicos a  $\delta$  6,80.

dicloronaftazarina (Esquema 38). Por recristalización de etanol se consiguió aislar el producto mayoritario que se caracterizó por métodos espectroscópicos. Su espectro de masas presentó un pico  $M^+$  a 408 m/e y picos  $M + 2$  y  $M + 4$  que indicaron la presencia de un aducto que contenía dos átomos de cloro. Las principales fragmentaciones observadas son compatibles con pérdidas de ciclopentadieno - ( $408 \xrightarrow{-66} 342$ ), cetena ( $342 \xrightarrow{-42} 300 \xrightarrow{-42} 258$  (P.B.)), CO ( $258 \xrightarrow{-28} 230$ ) y cloro ( $258 \xrightarrow{-35} 223$ ). En consecuencia, el producto aislado correspondió efectivamente a un aducto entre ciclopentadieno y 87.

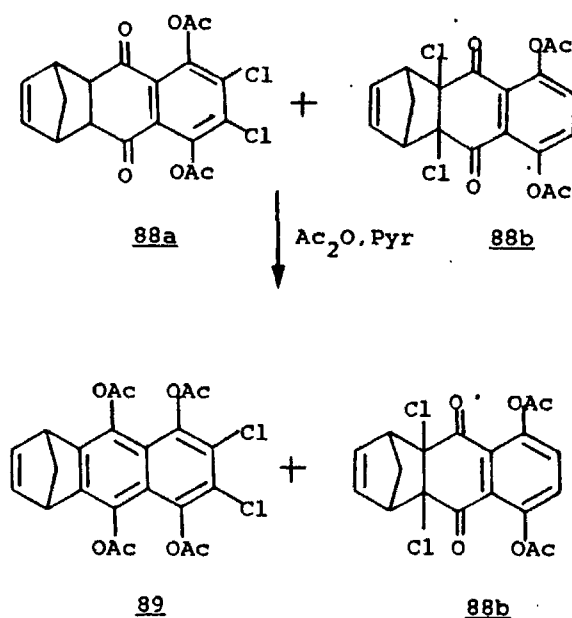


Esquema 38

Para determinar su estructura y diferenciar entre los dos posibles aductos 88a y 88b se registró su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . Éste presentó un multiplete a  $\delta$  6.11 debido a dos protones olefínicos, un multiplete a  $\delta$  3.51 asignable a los cuatro protones en C-1, C-4, C-4a y C-9a, un singlete a  $\delta$  2.42 de dos grupos acetoxilos y un multiplete a 1.52 de los dos protones del puente metilénico. De acuerdo con estos datos, y con la ausencia de protones aromáticos se propuso 88a como la estructura más probable para el aducto mayoritario separado por cristalización.



El aducto minoritario no se consiguió aislar directamente de la mezcla de reacción, debido a lo cual, una parte del extracto bruto de la reacción de cicloadición fue evaporado a sequedad y se acetiló con el fin de transformar el aducto mayoritario 88a en el tetraacetato 89 e intentar la separación de 88b (Esquema 39).



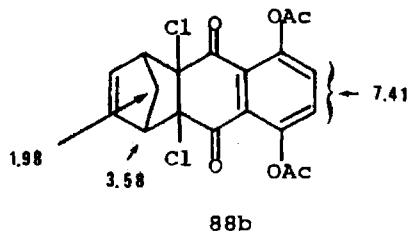
Esquema 39

La reacción de acetilación se llevó a cabo empleando piridina como catalizador y manteniendo una temperatura moderada (60-70°C). De esta manera y aprovechando la diferencia entre los  $R_f$  del tetraacetato 89 y el aducto 88b se consiguió aislar éste mediante cromatografía en capa preparativa.

El aducto 88b, p.f. 162-164°C, presentó un espectro de masas con un pico  $M^+$  a 408 m/e de muy baja intensidad (0,05 %), por lo que los picos  $M + 2$  y  $M + 4$  no consiguieron medirse. Sin embargo, las principales fragmentacio

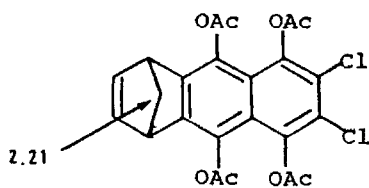
nes observadas son coherentes con la estructura del aducto. En efecto, se observaron pérdidas de fragmentos correspondientes a cetena ( $408 \xrightarrow{-42} 366 \xrightarrow{-43} 324$ ), cloro ( $324 \xrightarrow{-35} 289$ ), ciclopentadieno ( $324 \xrightarrow{-66} 258$  (P.B.)) y CO ( $254 \xrightarrow{-28} 226$ ).

Para caracterizar inequívocamente la estructura de este aducto se registró su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . En él aparece un singlete a  $\delta$  7,41 correspondiente a dos protones aromáticos, un multiplete a  $\delta$  6,20 correspondiente a dos protones olefínicos, un multiplete a  $\delta$  3,58 debido a dos protones en C-1 y C-4, un singlete a  $\delta$  2,38 de dos acetilos y un multiplete a  $\delta$  1,98 asignable a los dos protones del puente metilénico. En consecuencia, 88b es la estructura más probable para este aducto.



El tetraacetato 89 dio positivo el análisis de cloro y en cantidad compatible con la fórmula del derivado acetilado del aducto 88a. Su espectro  $^1\text{H-RMN}$  confirmó su estructura, ya que presentó un multiplete a  $\delta$  6,70 debido a dos protones olefínicos, un multiplete a  $\delta$  3,89 -

asignable a los dos protones en C-1 y C-4, dos singletes a  $\delta$  2,41 y a  $\delta$  2,38 debidos a los cuatro grupos acetoxilos y un multiplete a  $\delta$  2,21 asignable a los dos protones del puente metilénico.



89

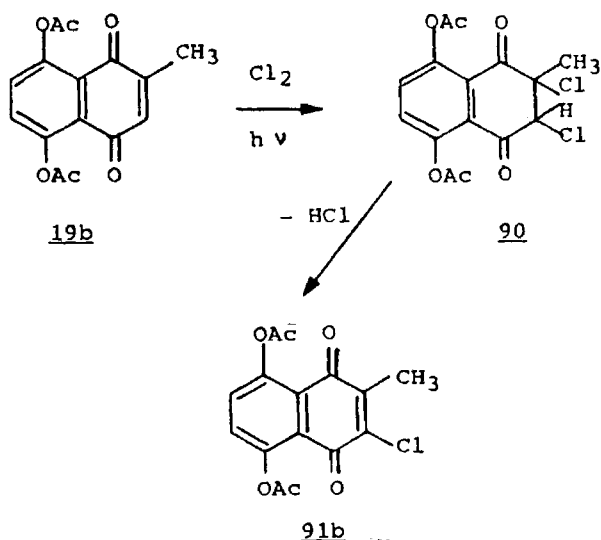
La formación de este tetraacetato es una nueva - prueba por vía química de la estructura del aducto inicial 88a que produce con facilidad el diacetato de su forma difenólica.

De los resultados anteriores se deduce que, en la cicloadición al diacetato de 2,3-dicloronaftazarina se forma predominantemente el aducto con la forma transacilada - 87a, el cual, al no presentar sustituyentes angulares está más favorecido desde el punto de vista estérico; pero además, el efecto activante de dos cloros sobre el doble enlace quinónico de 87b, exagera su carácter de filodieno y - permite también la obtención, aunque en menor proporción, del aducto 88b, a pesar del impedimento estérico que representan los cloros en posición angular.

C. CICLOADICION AL DIACETATO DE 3-CLORO-2-METILNAFTAZARINA

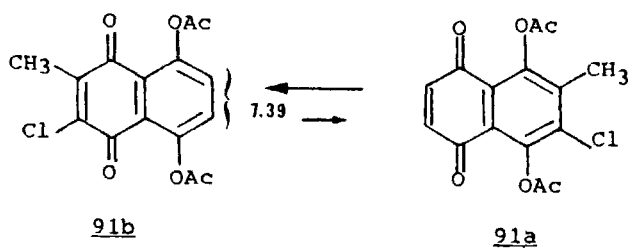
1. Síntesis del diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina

La preparación del diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina (91b) se llevó a cabo por adición de  $\text{Cl}_2$  seco al diacetato de 2-metilnaftazarina (19b) en presencia de luz solar<sup>46</sup>. El compuesto 90 así obtenido, se trató a reflujo con acetato sódico disuelto en ácido acético y se obtuvo el producto buscado 91b (Esquema 40).



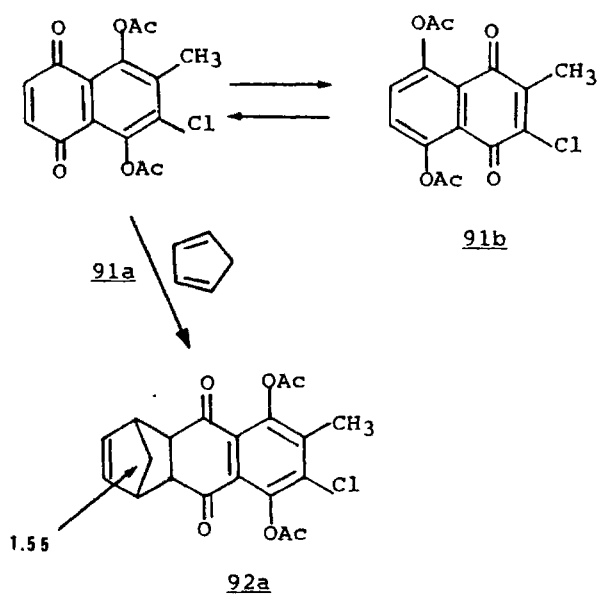
Esquema 40

La estructura de 91b fue confirmada mediante micro análisis cuantitativo y métodos espectroscópicos. En especial, su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  demostró que los sustituyentes se hallan unidos al núcleo quinónico. En efecto, presenta un singlete a  $\delta$  7,39 que ha de asignarse a la presencia de dos protones aromáticos en C-6 y C-7 y, por tanto, su estructura es 91b, sin que se encuentren señales atribuibles a su producto de transacilación 91a. El resto de las señales que aparecen en el espectro son asimismo compatibles con la estructura propuesta.



## 2. Cicloadición de ciclopentadieno

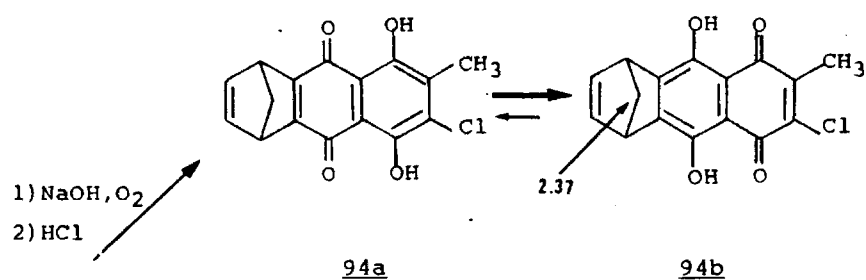
La preparación del aducto se efectuó calentando a reflujo una mezcla del diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazina (91b) y ciclopentadieno disueltos en benceno. El examen por cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción reveló la presencia de un sólo aducto, el cual se consiguió separar como un producto sólido de color blanco que dio positivo el análisis cualitativo de halógeno (Esquema 41).



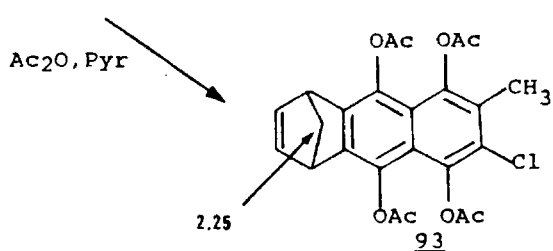
Esquema 41

A este aducto se le pudo atribuir la estructura 92a en base a sus datos espectroscópicos y a ensayos químicos. En efecto, su espectro de <sup>1</sup>H-RMN presentó un multiplete a  $\delta$  1,55 debido a los dos protones del puente metilénico, - otro multiplete a  $\delta$  3,49 asignable a los dos protones "exo" en C-4a y C-9a y a los dos protones en C-1 y C-4, un sin--glete a  $\delta$  2,36 debido a tres protones de un metilo unido a un núcleo aromático, no apareciendo ninguna señal atribuible a protones aromáticos y siendo el resto de las señales igualmente compatibles con la estructura 92a.

Esta estructura se confirmó mediante ensayos químicos. En efecto, la reacción de acetilación de 92a condujo al derivado tetraacetilado 93 y la saponificación del aducto en presencia de aire y posterior acidificación condujo al compuesto naftazarínico 94 (Esquema 42).



92a



Esquema 42

El compuesto procedente de la acetilación de 92a presentó un análisis cuantitativo compatible con la estructura 93. Su espectro de <sup>1</sup>H-RMN presentó un multiplete a  $\delta$  6,77 asignable a dos protones olefínicos en C-2 y C-3, un multiplete a  $\delta$  3,91 debido a dos protones en C-1 y C-4, dos singletes a  $\delta$  2,45 y a  $\delta$  2,42 debidos a cuatro acetoxilos,

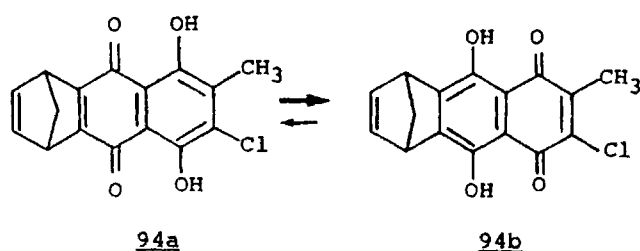
un singlete a  $\delta$  2,31 debido a tres protones del metilo en C-6 y un multiplete a  $\delta$  2,25 correspondiente a los dos protones del puente metilénico.

La estructura de 94, sólido de color rojo intenso y punto de fusión 197-199°C, se determinó a partir de sus datos espectroscópicos.

Su espectro de masas presentó un pico  $M^+$  a 302 m/e (100) y un pico  $M + 2$  a 304 m/e (33), así como pérdidas de fragmentos compatibles con la estructura propuesta. El espectro IR de 94 presentó una banda a  $1600\text{ cm}^{-1}$  propia de CO quelado de naftazarinas. Por su parte, el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  presentó, como señales más interesantes, dos singletes a  $\delta$  12,60 y a  $\delta$  12,37 debidas cada una a un grupo hidroxilo fuertemente quelado, y un multiplete a  $\delta$  2,37 - asignable a los dos protones del puente metilénico. El resto de las señales también son compatibles con la estructura 94.

Es de destacar que, sin embargo, no se dispuso de información suficiente para determinar si se trataba exactamente de 94a o de 94b, aunque, por el desplazamiento químico que presentaron los protones del puente metilénico, a  $\delta$  2,37, semejante al observado en los compuestos 24b, 37b y 65a, parece lógico atribuir a este producto la estructura 94b. Además, apoya esta suposición el hecho de que, la señal correspondiente al metilo aparece a  $\delta$  2,31, valor -

muy próximo al que aparece el metilo quinónico,  $\delta$  2,29, en el diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina (91b).



Los resultados observados en la cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina, ponen de manifiesto que, de nuevo, se ha producido la adición a través de la forma transacilada 91a, pero que - al contrario de lo que ocurre en otras naftazarinas cloradas, el efecto activante del doble enlace quinónico para la síntesis diénica ejercido por el cloro, parece estar - compensado por el efecto desactivante del metilo unido al mismo enlace, junto con el impedimento estérico a la formación del aducto con los sustituyentes angulares.

CAPITULO III

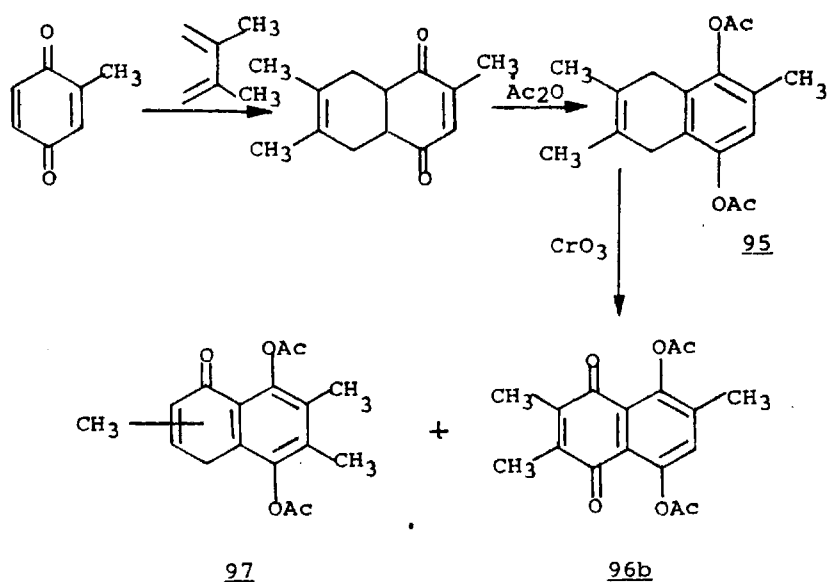
REACCION DE DIELS-ALDER CON CICLOPENTADIENO Y DERIVADOS

TRISUSTITUIDOS DEL DIACETATO DE NAFTAZARINA

A. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2,3,6-TRIMETILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina

El diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina (96b) fue sintetizado por el procedimiento sintético propuesto por F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suárez<sup>19</sup> a partir de toluquinona y 1,3-dimetilbutadieno, de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones (Esquema 43).

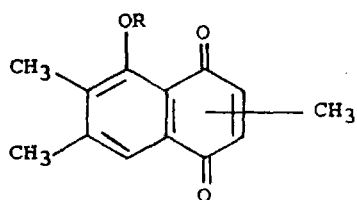


Esquema 43

Sin embargo, en nuestro caso, además del diacetato 96b, conseguimos aislar un producto inesperado para el cual

hemos propuesto como estructura la del monoacetato 97. En efecto, además de presentar este producto un microanálisis cuantitativo compatible con 97, los datos espectroscópicos son compatibles con dicha estructura. El espectro IR presentó bandas de acetoxilo ( $1770\text{ cm}^{-1}$ ,  $1190\text{ cm}^{-1}$  y  $1220\text{ cm}^{-1}$ ) y bandas de CO quinónico ( $1665\text{ cm}^{-1}$  y  $1675\text{ cm}^{-1}$ ).

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 97 presentó un singlete a  $\delta$  7,80 debido a un protón aromático en C-8 ó C-5, un cuádruplete a  $\delta$  6,79 con acoplamiento alílico ( $J = 1,33\text{ Hz}$ ) con el metilo debido a un protón quinónico en C-3, un singlete a  $\delta$  2,49 asignable a un grupo acetoxilo en C-5 ó C-8; a  $\delta$  2,41 y  $\delta$  2,20 se encuentran dos singletes correspondientes cada uno a tres hidrógenos de un metilo unido a un núcleo aromático; a  $\delta$  2,11 se observa un doblete ( $J = 1,33$ ) debido a los tres hidrógenos del metilo unido a núcleo quinónico.



97, R = Ac

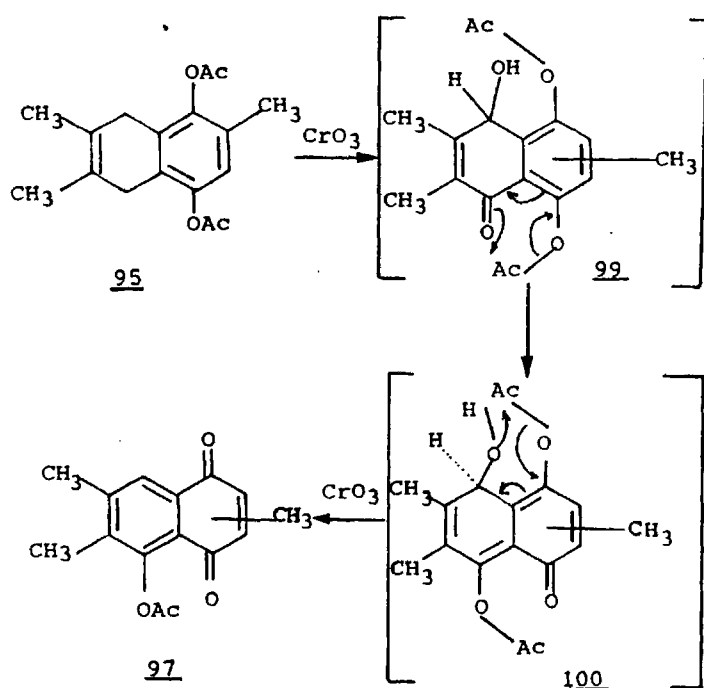
98, R = H

La estructura 97, deducida de los datos espectroscópicos, se vio confirmada mediante la obtención del producto 98 por hidrólisis.

El compuesto 98, de color naranja y p.f. 134°C, - dio un microanálisis cuantitativo acorde con su fórmula molecular y su estructura se confirmó mediante los datos espectroscópicos.

Así, su espectro IR presentó una banda de CO quinónico no quelado a  $1670\text{ cm}^{-1}$  y otra de C=O quelado  $1630\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  presentó un singlete a  $\delta$  12,42, característico de un OH fuertemente quelado como el existente en naftazarinas y yuglonas, correspondiente a un sólo OH, un singlete a  $\delta$  7,38 debido a un protón aromático en C-8 ó C-5; un cuadruplete a  $\delta$  6,72 ( $J = 1,33$ ) debido a un protón quinónico en C-3 ó C-2; a  $\delta$  2,35 y a  $\delta$  2,23 se encontraron dos singletes debidos a dos grupos metilos unidos a un núcleo aromático C-7 y C-6, y a  $\delta$  2,19 se encontró un doblete ( $J = 1,33$ ) debido a un metilo unido a C-2 ó C-3 acoplado con un protón quinónico en C-3 ó C-2.

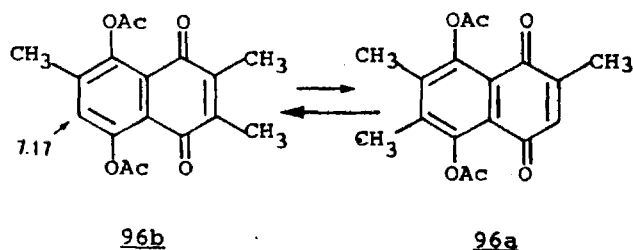
El resultado obtenido parece indicar que durante la oxidación crómica se forma también un producto de oxidación parcial de 95. Una posible explicación sería la oxidación parcial a una estructura de tipo 99, la cual permitiría una transacilación a 100 y una posterior eliminación de ácido acético dando 97 (Esquema 44). Este mecanismo está, por otra parte, apoyado en los resultados obtenidos en la oxidación crómica del 1,4,5-triacetoxiantraceno<sup>58</sup>, en la que se logra separar un compuesto tricíclico de características similares a 99.



Esquema 44

Por otra parte, el producto principal obtenido de la oxidación crómica de **95** se consiguió demostrar que era el esperado. En efecto, además de presentar las mismas características físicas descritas por F. Fariña, C. Suárez y M. Lora-Tamayo para el diacetato de 2,3,6-trimetilnftazarina, se llevó a cabo su caracterización por métodos espectroscópicos. Así, el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de este compuesto presentó una señal debida a un sólo protón aromático a  $\delta$  7,17, dos singletes debidos a los dos grupos acetoxilos

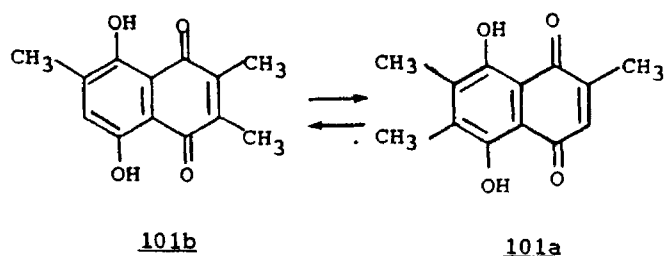
$\delta$  2,48 y  $\delta$  2,43, una señal a  $\delta$  2,27 debida a un metilo unido a un núcleo aromático en C-6, y un singlete a  $\delta$  2,09 debido a seis protones de dos metilos unidos al núcleo quinónico en C-2 y C-3. De acuerdo con estos datos espectroscópicos, la estructura del diacetato obtenido corresponde al diacetato 96b y no a su isómero 96a.



## 2. Hidrólisis del diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina

La hidrólisis de 96b se llevó a cabo empleando - HCl 1:1 a reflujo<sup>48</sup>, obteniéndose un producto rojo de p.f. 164°C, y cuyo análisis elemental cuantitativo está de - acuerdo con la fórmula molecular del producto esperado. - Por su parte, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN presentó dos singletes a  $\delta$  13,10 y a  $\delta$  12,70 correspondientes a los dos OH quelados, un singlete algo ensanchado a  $\delta$  7,02 correspondiente a un protón, y dos singletes a  $\delta$  2,20 y a  $\delta$  2,30 correspondiente a dos grupos metilo en C-2 y C-3 y al metilo en C-6 respectivamente.

A partir de estos datos se deduce que en disolución parecen coexistir los dos tautómeros 101a y 101b. En especial, la señal nuclear que aparece a  $\delta$  7,02, algo ensanchada, parece ser una señal promediada de las correspondientes a un protón aromático y a uno quinónico. Se observa también menor diferencia entre las señales de los metilos sobre núcleo aromático y quinónico respectivamente.



### 3. Ensayos de cicloadición de ciclopentadieno

La reacción de cicloadición se ensayó en las condiciones habituales, calentando a reflujo una mezcla de ciclopentadieno recién destilado y el diacetato 96b, disueltos en benceno. Se mantuvo en estas condiciones durante tres días, al cabo de los cuales se observó, por cromatografía en capa fina, que no se había producido reacción, recuperándose inalterado el filodieno.

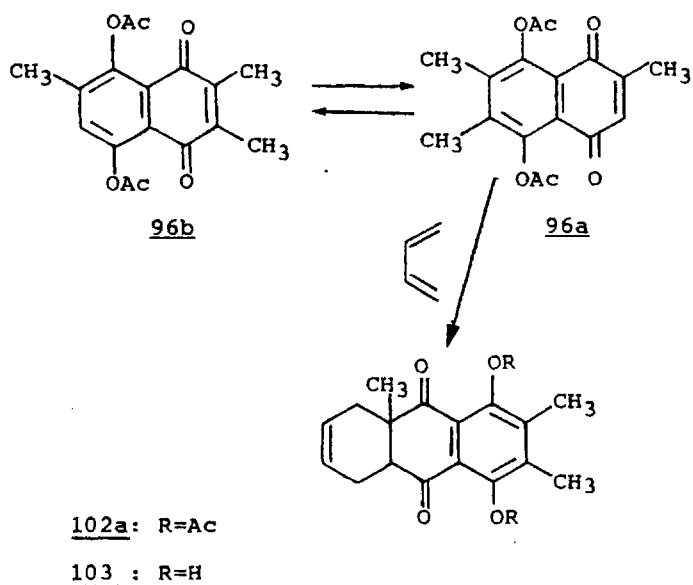
Cuando se intentó la reacción con la trimetilnaftazarina libre 101, en estas mismas condiciones, tampoco se

observaron indicios de la formación del aducto.

En vista de estos resultados, se pensó en utilizar otro dieno para esta reacción. El 1,3-butadieno nos pareció un dieno apropiado, dada su gran reactividad y por presentar menor impedimento de tipo estérico que el ciclo-pentadieno.

#### 4. Cicloadición de 1,3-butadieno al diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina.

En este caso, la reacción se llevó a cabo a una temperatura superior, calentando en tubo cerrado a 150°C una mezcla del diacetato 96b y exceso de 1,3-butadieno en benceno. La calefacción se mantuvo durante tres días, al cabo de los cuales se consiguió aislar, con rendimiento bajo, un sólo compuesto de p.f. 104-106°C, que dio un microanálisis compatible con un aducto entre 96b y 1,3-butadieno. Para confirmar su estructura se registraron sus espectros de IR, <sup>1</sup>H-RMN y se llevó a cabo su hidrólisis. Los datos de mayor interés se obtuvieron por <sup>1</sup>H-RMN. En su espectro, hay que destacar dos singletes a  $\delta$  2,23 asignables a dos metilos unidos a núcleo aromático y a  $\delta$  1,34 correspondiente a un metilo angular en C-4a. Estas señales, junto con el multiplete a  $\delta$  2,96 debido a un protón en C-9a, demuestran la estructura 102a (Esquema 45).



Esquema 45

De acuerdo con estos resultados espectroscópicos, el aducto se formó a través del isómero menos estable 96a. Es decir, una vez más la reacción de cicloadición provoca el desplazamiento de un equilibrio acilotrópico. La reacción de transacilación, en este caso, se presenta en una menor extensión porque los aductos son de más difícil formación. La influencia estérica de los sustituyentes queda de manifiesto al no observarse formación de aducto con ciclopentadieno y al observarse una gran dificultad en su

formación, cuando se empleó 1,3-butadieno, puesto que las condiciones de reacción empleadas con este dieno han debido ser más enérgicas.

El aducto 102a se hidrolizó con facilidad por calefacción con ácido clorhídrico 1:1 y condujo a un producto anaranjado de p.f. 144-146°C de estructura 103, semejante a la del producto de partida. Sus datos analíticos y espectroscópicos son compatibles con la misma.



Los puntos de fusión no están corregidos.

Los análisis elementales se efectuaron en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.) de Madrid.

Los espectros I.R. se han registrado en suspensión en nujol o en pastilla de KBr, según se indica en cada caso, con espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 257 e Infracord 137, y se expresan en  $\nu \text{ cm}^{-1}$ .

Los espectros UV-visible se han realizado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 402 y en el disolvente que se indica en cada caso. Las longitudes de onda de los máximos de absorción se expresan en nm y los valores entre paréntesis corresponden a los coeficientes de extinción.

Los espectros de RMN se han realizado en un espectrómetro Perkin-Elmer, modelo R-12 (60 MHz) o en un Varian modelo XL/100 (100 MHz), según se indica en cada caso, utilizando como disolvente cloroformo deuterado, salvo indicación contraria. Los valores de los desplazamientos químicos se dan en unidades  $\delta$  (p.p.m.) y se utilizó TMS como referencia interna.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Hitachi-Perkin-Elmer, modelo RMU-GMG con marcador interno de masas.

Los valores obtenidos están expresados en unidades de masa (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base.

Para la cromatografía en capa fina analítica se ha usado gel de sílice Merck G en capa de 0,25 mm de espesor. Para la cromatografía en placa preparativa se ha utilizado gel de sílice Merck F<sub>254</sub> en capas de 2 mm de espesor. Se ha empleado como eluyente el que en cada caso de indica. Las placas analíticas se revelaron generalmente con vapores de yodo y amoníaco, y las preparativas con luz UV de 254 nm.

Las placas analíticas y preparativas utilizadas en la cromatografía con gel de sílice desactivada (GSD) se prepararon a partir de gel de sílice Merck F<sub>254</sub> de la siguiente forma: 50 g de gel de sílice se agitan con 100 ml de HCl 0,5 N; se extiende la suspensión sobre las placas y se dejan secar a temperatura ambiente durante 5 días.

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Merck 60 (70-230 mallas) con el eluyente que se indica en cada caso.

Para la cromatografía en columna con GSD se utilizó gel de sílice Merck 60 (70-230 mallas) previamente lavada con HCl 0,5 N filtrada, secada a vacío y después al aire durante dos días.<sup>59</sup>

CAPITULO I

A. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-METILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2-metilnaftazarina<sup>19</sup>

Aducto isopreno-p-benzoquinona

Se calienta una mezcla de 19 g de p-benzoquinona y 14,5 g de isopreno en etanol a 50°C durante cuatro horas. Al evaporar el disolvente cristaliza el aducto en agujas - que, una vez cristalizadas de éter de petróleo, funden a 83-84°C.

Diacetato de 6-metil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

Se calientan a reflujo durante tres horas una mezcla de 30 g del aducto anterior y 150 ml de anhídrido acético. Al cabo de este tiempo se deja enfriar y se vierte - sobre hielo machacado formándose un aceite que por agitación solidifica. Se filtra y se cristaliza de etanol, dando cristales blancos de p.f.: 106°C.

Diacetato de 2-metilnaftazarina (14b)

A 41 g de anhídrido crómico disueltos en la menor cantidad posible de ácido acético al 80 %, se le añaden gota a gota y con agitación constante 24 g del diacetato anterior, disueltos en ácido acético glacial, manteniendo la

temperatura por debajo de 5°C. La agitación se continúa durante varias horas y la solución verdosa se vierte sobre unos 500 ml de agua. Se deja reposar varias horas, se filtra el precipitado amarillo obtenido y se lava varias veces con agua. Se recristaliza de etanol, p.f.: 169-170°C.

La cromatografía en capa fina ( $\text{CHCl}_3$ ) da una única mancha con un  $R_f = 0,35$ . Utilizando como revelador vapores de amoníaco se obtiene una mancha morada típica.

Espectro I.R. (nujol): 1.775 (C=O acetatos); 1.660 (C=O quinónico); 1.190 (C-O-C).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,37 (s, 2H aromáticos en C-6 y C-7); 6,72 (m, 1H quinónico en C-3); 2,44 (s, 6H, 2- $\text{OCOCH}_3$ ); 2,11 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

## 2. Cicloaddición de ciclopentadieno: 15a y 15b

Se disuelven 5 g del diacetato de 2-metilnaftazari na en 40 ml de etanol, se añaden 2,5 g de ciclopentadieno recién destilado en 100 ml de etanol y se calienta a reflujo la mezcla durante ocho horas. La cromatografía en capa fina ( $\text{CHCl}_3$ ) de la mezcla bruta de reacción revela dos manchas con  $R_f$  0,28 y 0,35 en proporciones aproximadas del 75 y 25 % respectivamente.

5,8-diacetoxi-6-metil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahydro-9,10-antraquinona (15a)

Se evapora a sequedad el disolvente y se suspende el producto oleoso resultante en etanol, con lo que aparece un sólido blanco, que después de dos cristalizaciones - de etanol, rinde un producto cristalino que funde a 129°C.

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{20}H_{18}O_6$ : C, 67,79; H, 5,08

Hallado : C, 67,51; H, 5,16

Espectro IR (KBr): 1.750 (C=O acetatos); 1.680 (C=O); -  
1.180 (C-O-C).

Espectro UV (EtOH):  $\lambda_{max}$  228 (25.000); 310 (2.400).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 7,23 (s, 1H aromático en C-7); 6,14 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,51 (m, 4H en C-1 y C-4 y C-4a C-9a); 2,39 y 2,36 (s, 6H, 2- $OCOCH_3$ ); 2,29 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar); 1,54 (m, 2H,  $-CH_2-$ ).

5,8-diacetoxi-4a-metil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahydro-9,10-antraquinona (15b)

Las aguas madres de la recristalización de etanol

del aducto anterior, se evaporan a sequedad, se disuelven en benceno y se cromatografían en capa preparativa ( $\text{CHCl}_3$ ). Se recogen las porciones que interesan de la placa, se extraen con éter y una vez evaporado éste, se cristaliza el aducto en ciclohexano. Después de dos recristalizaciones de este disolvente, se obtiene un producto incoloro, en forma de cristales prismáticos que funden a  $107^\circ\text{C}$  (desc.).

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : C, 67,79; H, 5,08;  
Hallado : C, 67,73; H, 5,09.

Espectro IR (nujol): 1.770 (C=O acetatos); 1.220 (C-O-C).

Espectro UV (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  224 (24.770); 302 (3.600).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,29 (s, 2H aromáticos en C-6 y C-7);  
6,13 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,43 (m,  
1H en C-9a;  $J=4,3$  cps); 3,00 (m, 2H  
en C-1 y C-4); 2,36 (s, 6H, 2- $\text{OCOCH}_3$ );  
1,64 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,52 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$   
en C-4a).

3. Ensayos de caracterización del aducto 15a

Saponificación y oxidación: 9,10-dihidroxi-6-metil-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8-antraquinona (16b)

A 400 mg del aducto 15a se le añaden 2 ml de solución al 3 % de NaOH y se agita con el fin de que se airee la mezcla. Se filtra la solución azul obtenida y se acidifica con HCl 3 N, obteniéndose un precipitado rojo que, - cristalizado de etanol, funde a 137°C. Presenta una mancha única en cromatografía en capa fina con un  $R_f = 0,84$  -- (CHCl<sub>3</sub>).

Análisis elemental: (%)

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 71,64; H, 4,47;

Hallado : C, 71,36; H, 4,47.

Espectro IR (nujol): 1.610 (C=O quelado); 1.570 (C=C);  
(KBr): 1.605 (C=O quelado); 1.570 (C=C).

Espectros UV-visible:

$\lambda_{max}$  (EtOH): 227 (35.135); 284 (10.000); 493  
(58.333); 521 (45.200); 557 -  
(36.842).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 12,61 y 12,51 (s, 2H, OH quelados);  
6,87 (m, 2H en C-2 y C-3); 6,77 (m,  
1H en C-7); 4,38 (m, 2H en C-1 y C-4);  
2,37 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 2,21 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

Acetilación: 5,8,9,10-tetraacetoxi-6-metil-1,4-metano-1,4-  
dihidroantraquinona (17)

200 mg del diacetato del aducto 15a se disuelven en 3 ml de piridina anhidra. Se añade un exceso de anhídrido acético lentamente y se mantiene a temperatura ambiente durante siete días. Al cabo de este tiempo se vierte sobre varias veces su volumen de agua hielo y se agita. El producto que se obtiene se lava perfectamente con agua, se seca y se cristaliza de etanol absoluto. Después de una nueva recrystalización se obtiene un producto de punto de fusión 218°C.

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{20}H_{22}O_8$ : C, 65,75; H, 5,02;

Hallado : C, 65,76; H, 5,02.

Espectro IR (nujol): 1.770 (C=O acetatos); 1.670 (C=O);  
1.630 (aromáticos).

Espectro RMN ( $CHCl_3$ ): 6,95 (s, 1H aromático en C-7); -  
6,72 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,90 (m,  
2H en C-1 y C-4); 2,38 (s, 12H,  
4- $OCOCH_3$ ); 2,21 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar);  
2,4-2,2 (m, 2H,  $-CH_2-$ ).

Ensayo de enolización

A 10 mg del aducto, disueltos en ácido acético glacial, se añaden unas gotas de HBr al 48 %. Al cabo de unas

20 horas se forma un precipitado oscuro, casi negro.

#### Síntesis retrodiénica

Unos mg de aducto se calientan en tetralina, apareciendo una intensa coloración amarilla que, según se comprueba por cromatografía en capa fina, se debe al diacetato de 2-metilnaftazarina. Este ensayo fue repetido en xileno con el mismo resultado que en el caso anterior.

#### 4. Ensayos de caracterización del aducto 15b

##### Síntesis retrodiénica

Se procede de la misma manera que en el caso anterior con xileno, obteniéndose una coloración amarilla. Por cromatografía en capa fina, dió un  $R_f = 0,35$ .

##### Ensayo de enolización

Repetido en las mismas condiciones que en el caso del aducto anterior, no se produjo ningún precipitado.

## B. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-METOXINAFTAZARINA

### 1. Síntesis del diacetato de 2-metoxinaftazarina

#### 2-hidroxinaftazarina (22b)

Se disuelven 5 g de naftazarina en 750 ml de NaOH al 1 %. Se calienta la solución en baño maría a 70-80°C - durante una hora, manteniendo una enérgica agitación y haciendo pasar una corriente de aire. Se enfría la solución, se neutraliza por adición de HCl 6 N y se filtra el precipitado obtenido. Se disuelve este precipitado en benceno, se filtra para eliminar insolubles orgánicos y se extrae la solución bencénica con solución saturada de bicarbonato sódico. Se acidifica con HCl 6 N y se filtra el precipitado obtenido. Se recristaliza de éter de petróleo, obteniéndose 2 g de producto de p.f.: 222-223°C.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,28 (s, 2H aromáticos); 6,37 (s, 1H quinónico).

No se observaron las señales de los protones de los grupos OH.

#### 2-metoxinaftazarina (23b)

Se disuelven 2,2 g de 2-hidroxinaftazarina en 50ml de metanol y se coloca la mezcla en un erlenmeyer introducido en un baño de hielo con agitación magnética. Se añaden poco a poco 0,5 g de solución etérea de diazometano, recién

preparada y se mantiene la agitación durante 5 horas. La solución roja inicial toma un color naranja. Se evapora el disolvente y se obtiene un producto de color naranja que, recristalizado de acetato de etilo, funde a 194-196°C (desc.). La cromatografía en capa fina de este producto, utilizando cloroformo como eluyente, muestra una única mancha con un  $R_f = 0,41$ .

Espectro IR (entre cristales): 1.630 (C=O asociado).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 12,35 (s, 1H, OH quelado); 12,70 (s, 1H, OH quelado); 7,23 (s, 2H aromáticos); 6,17 (s, 1H quinónico); - 3,93 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

Espectro de masas (m/e): 220(100); 202(27); 191(13); 190(20); 174(12).

Diacetato de 2-metoxinaftazarina (31b)

2 g de 2-metoxinaftazarina se calientan a reflujo con 30 ml de anhídrido acético durante 8 horas. La solución anaranjada inicial toma un color ocre. Se deja enfriar en nevera, obteniéndose cristales rojo-amarillentos. Se filtran, se lavan muy bien con agua destilada y se secan a vacío. Después de una cristalización de etanol presentan un p.f.: 180-182°C. [ $R_f$  ( $CHCl_3$ ) = 0,18].

Espetro IR (KBr): 1.780 (C=O acetatos); 1.670 (C=O quinónicos); 1.200 y 1.230 (C-O-C).

Espetro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,40 (s, 2H aromáticos en C-6 y C-7); 6,05 (s, 1H quinónico en C-3); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,42 (s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>).

Espetro de masas (m/e): 304(M<sup>+</sup>; 0,1); 262(17); 220(100); 204(46); 190(29); 174(14); 162(3); 146(5); 42(81).

2. Ccloación de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-6-metoxi-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (32a)

Una disolución de 1 g de diacetato de 2-metoxinaftazaina (31b) en 50 ml de benceno anhidro, se calienta a refljo durante 10 horas con 440 mg de ciclopentadieno recién destilado, disueltos en 10 ml de benceno. Al cabo de este tiempo, la cromatografía en capa fina muestra una mancha única para el producto de reacción, con un R<sub>f</sub> = 0,16 (CHCl<sub>3</sub>). Se evapora el disolvente a presión reducida y se cristaliza el residuo de etanol, obteniéndose 750 mg de cristales blancos de punto de fusión 145-146°C.

Análisis elemental: (%)

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>: C, 64,86; H, 4,86;

Hallado : C, 64,64; H, 5,03.



Espectro IR (nujol): 1.740 (C=O acetatos); 1.670 -  
(C=O); 1.180 y 1.200 (C-O-C).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,87 (s, 1H aromático en C-7); 6,11  
(m, 2H en C-2 y C-3); 3,90 (s, -  
3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,45 (m, 4H en C-1 y C-4  
y C-4a y C-9a); 2,35 (s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>);  
1,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

Ensayos de acetilación del aducto 32a

a) 300 mg del aducto 32a se suspenden en anhídrido acético, se calienta ligeramente la suspensión y se añade una gota de piridina anhidra. Se deja a temperatura ambiente hasta el día siguiente, se vierte sobre hielo machacado y se agita vigorosamente hasta solidificación de la grasa formada.

El sólido formado se filtra, se lava con agua comprobándose que no se ha producido reacción.

El punto de fusión del producto bruto fue 135-140°C y después de una sola recrystalización de etanol, se obtiene el punto de fusión ya descrito: 145-146°C.

A la vista del resultado negativo de este ensayo de acetilación, se intenta la reacción en las condiciones siguientes:

b) 200 mg de producto se suspenden en un exceso de anhídrido acético y se calienta a 60°C, se añaden dos gotas de piridina y se calienta de nuevo a reflujo durante 30 minutos.

La solución oscura formada se vierte sobre hielo machacado y se agita para que solidifique el producto, obteniéndose un producto marrón que, cristalizado de etanol, presenta un color amarillo naranja y funde a 201-203°C.

Espectro UV (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 305 (10.950); 245 (14.400).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,88 (m, 2H en C-1 y C-4); 5,95 (s, 1H quinónico en C-6); 4,00 (m, 1H en C-1 ó C-4); 4,32 (m, 1H en C-4 ó C-1); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,40 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 2,32 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

Saponificación y oxidación del aducto 32a: 9,10-dihidroxi-6-metoxi-1,4-metano-1,4,-dihidro-5,8-antraquinona (33b)

200 mg del diacetato del aducto se suspenden en 20 ml de solución de NaOH al 5 %. Se calienta la mezcla durante 30 minutos a 60°C y se filtra en caliente la solución azul obtenida. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade HCl 1 N hasta pH ≈ 2. El precipitado rojo obtenido se filtra y se seca, cristalizándose de éter de petróleo, obteniéndose 70 mg de producto de punto de fusión 169-170°C. [R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) = 0,40].

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{16}H_{12}O_5$ : C, 67,61; H, 4,22;

Hallado : C, 67,77; H, 4,40.

Espectro IR (nujol): 1.590 (C=O asociado).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 12,75 y 12,25 (s, 2H, -OH); 6,90 (m, 2H en C-2 y C-3); 6,10 (m, 1H quinónico en C-7); 4,38 (m, 2H en C-5 y C-8); 3,90 (m, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,36 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>).

Espectro UV-visible

( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$ : 555 (4.700); 515 (7.500); 490 (6.600).

3. Cicloadición 1,3-dipolar de diazometano: 6(7)metoxi-N-metil-5,8-dihidroxi-naftoindazolquinona-(4,9) (26, 27)

1 g de 2-hidroxi-naftazarina disueltos en 20 ml de metanol se tratan en las condiciones descritas para la obtención de la 2-metoxinaftazarina, con un exceso de diazometano (0,6 g) en solución etérea. Se obtiene un producto naranja que se filtra y se cristaliza de éter de petróleo, fundiendo a 231-232°C.

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{13}H_{10}N_2O_5$ : C, 56,93; H, 3,71; N, 10,38;

Hallado : C, 57,03; H, 3,64; N, 10,21.

- 115 -

Espectro IR (nujol): 1.630 (C=O quelados).

Espectro UV-visible

(CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda_{\text{max}}$ : 525 (5.600); 510 (6.100), 485 (9.900);

Espectro RMN

(CF<sub>3</sub>-COOD): 8,48 (m, 1H en C<sub>3</sub>); 6,95 (m, 1H en C-6); 4,55 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,25 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>).

C. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-ACETOXINAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2-acetoxinaftazarina

Método a

5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona<sup>38</sup> (37)

Una suspensión de 27 g de p-benzoquinona en 125 ml de ácido acético glacial se enfría en un baño de hielo hasta que el disolvente empieza a cristalizar, momento en el cual se añaden 16 g (26 ml) de 1,3-butadieno líquido. Se cierra bien el matraz con un tapón de goma y se sitúa en una corriente de agua, agitando de cuando en cuando hasta conseguir la disolución de la quinona. Al cabo de 40-48 horas se filtra la solución y se lava el matraz con ácido acético para arrastrar todo el producto, y se calienta en baño de vapor para eliminar el exceso de dieno. La solución caliente se trata con 125 ml de agua destilada que contiene 25 ml de HCl al 36 % y 4 g de  $Cl_2Sn$  y se calienta durante 15 minutos. Se enfría seguidamente en baño de hielo, se filtra, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen de esta manera 35 g de cristales de 5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona de punto de fusión 208-209°C.

5,8-dihidro-1,4-naftoquinona<sup>38</sup> (38)

Se disuelven 16,2 g del producto anterior en 150 ml de ácido acético a ebullición en un matraz equipado con -

embudo de llave y un condensador para conducir vapores nitrosos. La solución se enfría alrededor de los 10°C y se añaden 16 g de  $\text{NO}_2\text{Na}$  disueltos en 25 ml de agua en un tiempo de 1-2 minutos, agitando la mezcla. La solución amarilla que se obtiene se diluye con 150 ml de agua y se enfría en baño de hielo.

Se filtra el precipitado de quinona que se obtiene, se lava con agua y se seca a vacío a la temperatura ambiente en la oscuridad (la quinona es fotosensible).

Se obtienen 14 g de quinona, una vez cristalizada de metanol, con un punto de fusión de 105-106°C.

1,2,4-triacetoxi-5,8-dihidronaftaleno<sup>39,49</sup> (39)

A 5 g de la quinona anterior se le añaden 20 ml de anhídrido acético y 2 ml de solución etérea de trifluoruro de boro, dejando la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vierte el líquido coloreado que se obtiene sobre agua-hielo y se agita vigorosamente, con lo que se obtiene un sólido que se filtra, se lava muy bien con agua, se seca y se cristaliza de ciclohexano, obteniéndose 4,6 g de un producto blanco de punto de fusión: 128-130°C.

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,93 (s, 1H aromático en C-3); 5,83 (m, 2H en C-6 y C-7); 3,20 (m, 4H en C-5 y C-8); 2,28 (s,  $3\text{H}-\text{OCOCH}_3$ ); 2,25 (s,  $3\text{H}-\text{OCOCH}_3$ ); 2,21 (s,  $3\text{H}-\text{OCOCH}_3$ ).

Diacetato de 2-acetoxinaftazarina (40b)

Se disuelven 17 g de  $\text{CrO}_3$  en la menor cantidad posible de ácido acético del 80 % y se colocan en un matraz de tres bocas provisto de agitador, embudo de adición y termómetro. Se rodea el sistema de una mezcla de hielo y sal y cuando la temperatura es de  $0^\circ\text{C}$  se añaden lentamente desde el embudo una solución de 12 g de 1,2,4-triacetoxi-5,8-dihidronaftaleno disueltos en ácido acético glacial, procurando mantener la temperatura por debajo de  $5^\circ\text{C}$ .

Se controla el curso de la reacción por cromatografía en capa fina, detectándose ya a las 2 horas la presencia de acetoxinaftoquinona junto con una pequeña cantidad de diacetato de acetoxinaftazarina.

Se continúa la agitación durante 48 horas más, al cabo de las cuales se vierte la mezcla verdosa sobre hielo machacado. Se deja reposar durante 2 horas y se filtra el precipitado obtenido, obteniéndose un polvo amarillo claro que se lava muy bien con agua. Se cristaliza este producto de etanol absoluto, obteniéndose un producto cristalino que presenta dos manchas en cromatografía en capa fina. La mezcla se trata con ácido acético glacial y se consigue extraer la quinona. Una vez eliminada prácticamente esta quinona, se recrystaliza el resto por dos veces de etanol absoluto, obteniéndose 2 g de cristales amarillos de punto de fusión:  $163-165^\circ\text{C}$ . [ $R_f$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 0,28].

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{16}H_{12}O_6$ : C, 71,64; H, 4,47;

Hallado : C, 71,36; H, 4,47.

Espectro IR (KBr): 1.780 y 1.770 (C=O éster); 1.670 -  
(C=O quinónico); 1.180 y 1.200 --  
(C-O-C).

Espectro RMN ( $CCl_3D$ ): 2,35 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub> en C-2); 2,42  
(s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub> en C-5 y C-8); 6,63  
(s, 1H quinónico en C-3); 7,40 (s,  
2H aromáticos).

Método b

2-hidroxinaftazarina (22b)

Se obtiene por el método de Kuroda descrito anteriormente.<sup>34</sup>

Diacetato de 2-acetoxinaftazarina (40b)

2 g de hidroxinaftazarina se disuelven en 5 ml de anhídrido acético y se calienta la solución en baño de vapor durante 1 hora. Al cabo de este tiempo se enfría la solución y se vierte sobre hielo machacado con agitación vigorosa. Se filtra el producto marrón obtenido, se lava muy bien con agua fría, se seca a vacío y se cristaliza de etanol, añadiendo un poco de carbón activo para decolorar, -

obteniéndose de esta manera un producto amarillo claro de p.f.: 163-164°C. El punto de fusión mixto con el producto obtenido por oxidación crómica no sufre depresión.

2. Cicloadición de ciclopentadieno:4a,5,8-triacetoxi-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (41b)

Se disuelven 1,5 g de diacetato de 2-acetoxinaftazarina en 10 ml de benceno anhidro y se añaden 3 ml de ciclopentadieno recién destilado disueltos en 10 ml de benceno anhidro. Se calienta la mezcla a reflujo y se va siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente éter de petróleo-acetato de etilo (4:1). Transcurridas 3 horas la reacción es completa. Se deja 15 minutos más, al cabo de los cuales se deja enfriar la solución y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un producto oleoso que se cristaliza de etanol absoluto. Se obtienen así 1,3 g de un producto blanco de punto de fusión: 180-181°C. Cromatografía en capa fina (éter de petróleo-acetato de etilo (4:1):  $R_f = 0,50$ .

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{21}H_{18}O_8$ : C, 63,31; H, 4,52;

Hallado : C, 63,32; H, 4,42.

Espectro IR (nujol): 1.760 (C=O acetato aromático); 1.730  
(C=O acetato alifático); 1.680 -  
(C=O); 1.180 y 1.220 (C-O-C).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,28 (s, 2H aromáticos en C-6 y C-7);  
6,12 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,35 (m,  
2H en C-1 y C-4); 3,15 (m, 1H en C-9a;  
 $J=4,26$ ); 2,37 (s, 6H 2  $\text{OCOCH}_3$  en C-5  
y C-8); 2,11 (s, 3H  $\text{OCOCH}_3$  en C-4a);  
1,87 (m, 2H  $-\text{CH}_2$ -endometilénico).

Saponificación y aromatización del aducto 41b: 9,10-dihidro-  
xi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8-antraquinona (42b)

A 200 mg del diacetato del aducto se añaden 70 ml de solución al 5 % de NaOH. Se calienta a  $60^\circ\text{C}$  y se pasa a través de la solución una corriente de aire durante 30 minutos. La solución azul obtenida se filtra caliente, se deja enfriar y se añade HCl diluido (1:3) hasta  $\text{pH} \approx 2$ , obteniéndose un precipitado rojo coposo, que se extrae con cloroformo, se lavan los extractos con agua destilada, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro y se evaporan a vacío. El residuo se --  
cristaliza de etanol y se obtienen 50 mg de un sólido rojo que presenta una mancha única en cromatografía en capa fina ( $\text{CHCl}_3$ ) con  $R_f = 0,36$ . Punto de fusión:  $189-190^\circ\text{C}$ . El punto de fusión mixto obtenido con una muestra auténtica no sufre depresión. (p.f. bibliografía. 190-191).<sup>60</sup>

Espectro RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 12,51 (s, 2H, OH quelados); 7,02 (s, ..  
6,93 (m, 2H an C-2 y C-3); 4,33 (m,  
2H en C-1 y C-4); 2,34 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

D. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-ETILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2-etilnaftazarina

Diacetato de hidroquinona (43)

Este producto fue obtenido de acuerdo con Fieser<sup>41</sup>.

2,5-dihidroxiacetofenona (44)

Este producto fue obtenido según la cita anterior.

Etilhidroquinona<sup>42</sup> (45)

60 g de 2,5-dihidroxiacetofenona se añaden sobre una amalgama de zinc recién preparada (120 g de zinc y 12 g de mercurio) en 150 ml de agua destilada y 200 ml de HCl concentrado. Se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 4 horas, reponiendo cada hora el HCl evaporado. Al cabo de este tiempo se filtra la amalgama y se añade NaCl hasta saturación, extrayéndose con éter. Evaporado el éter se obtienen 50 g de etilhidroquinona, que cristaliza de benceno, fundiendo a 113-114°C (p.f. de la bibliografía 113°C) .

2-etil-p-benzoquinona (46)

Se mezclan 24 g de etilhidroquinona con 87 ml de agua, 7,4 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. y 27,5 g de dióxido de manganeso. Se observa la formación de la quinona inmediatamente.

La mezcla bruta de la reacción es destilada en corriente de vapor, obteniéndose 14 g de cristales amarillos de punto de fusión: 36-37°C (p.f. de la bibliografía 37°C)<sup>43</sup>.

Aducto 1,3-butadieno-2-etil-p-benzoquinona (47)

Se calienta en autoclave a 110°C durante 8 horas una mezcla de 27,5 g de 2-etil-p-benzoquinona y 19,8 g de 1,3-butadieno disueltos en 100 ml de benceno anhidro. Se evapora el disolvente con lo cual se obtiene un sólido que, cristalizado de éter de petróleo, proporciona 30 g de 2-etil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona que funde a 50-52°C.

Diacetato de 2-etil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (48)

30 g del aducto anterior se calientan a reflujo - durante 3 horas con 150 ml de anhídrido acético. Se vierte la solución resultante sobre hielo machacado y se agita vigorosamente, con lo que solidifica el aceite que en principio se forma. Se filtra el sólido obtenido, se lava bien con agua, se seca y se cristaliza de etanol. Se obtienen - de esta forma 30 g del diacetato con un punto de fusión de 89-90°C.

Diacetato de 2-etilnaftazarina (49b)

Se disuelven 9 g de anhídrido crómico en la menor cantidad posible de ácido acético acuoso al 80 % y en un

matraz de tres bocas provisto de agitador se agregan gota a gota 5 g del diacetato del aducto disueltos en la mínima cantidad de ácido acético glacial, manteniendo la temperatura entre 0 y 3°C mediante un baño de hielo exterior.

Cuando se termina la adición, se retira el baño y se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante 36 horas a temperatura ambiente y la solución verdosa obtenida se vierte sobre agua-hielo. se deja reposar varias horas y se filtra el precipitado formado.

Se lava muy bien con agua, se seca y se purifica, eliminándose las impurezas por sublimación y obteniéndose una pequeña cantidad de diacetato de 2-etilnaftazarina, p. f.: 153-154°C.<sup>61</sup>

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,63 (m, 1H quinónico en C-3); 7,35 (s, 2H aromáticos en C-6 y C-7); - 2,64 (c, 2H-CH<sub>2</sub>); 2,44 (s, 6H,-2-OCOCH<sub>3</sub>); 1,25 (t, 3H-CH<sub>3</sub>).

2. Cicloaddición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-6-etil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (50a)

Se calienta a reflujo durante 30 horas una mezcla de 0,5 g de diacetato de 2-etilnaftazarina disuelto en 30 ml de benceno anhidro y 0,6 ml de ciclopentadieno recién destilado en 5 ml de benceno anhidro. Al cabo de este

tiempo se deja enfriar la solución resultante hasta la temperatura ambiente, se cromatografía en capa fina (eluyente  $\text{CHCl}_3$ ), observándose la aparición de una única mancha del aducto ( $R_f = 0,35$ ). Se evapora a presión reducida y el residuo oleoso resultante se deja solidificar y se cristaliza de etanol, obteniéndose 300 mg de cristales de color crema, que funden a 122-124°C.

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : C, 68,47; H, 5,43;

Hallado : C, 68,51; H, 5,44.

Espectro IR (nujol): 1.760 (C=O acetatos); 1.680 -  
(C=O); 1.590 (C=C); 1.170 y  
1.200 (C-O-C).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,19 (s, 1H aromático en C-7); 6,14  
(m, 2H en C-2 y C-3); 3,48 (m, 4H  
en C-1, C-4, C-4a y C-9a); 2,61 (c,  
2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 2,35 y 2,37 (s, 6H,  
 $2-\text{OCOCH}_3$ ); 1,52 (m, 2H- $\text{CH}_2-$ ); 1,21  
(t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

E. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2-CLORONAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2-cloronaftazarina

Método a

2-cloro-1,4-hidroquinona<sup>44</sup> (51)

Se disuelven 25 g de p-benzoquinona en 500 ml de cloroformo seco. Sobre esta solución se hace pasar una corriente de HCl seco, observándose al principio la aparición de un precipitado negro grisáceo y adquiriendo la solución clorofórmica este color. Se continúa pasando cloruro de hidrógeno hasta la aparición de un precipitado gris. Se filtra este producto, se lava con cloroformo y se seca en un desecador sobre KOH. El producto se cristaliza de cloroformo, obteniéndose 32 g de 2-cloro-1,4-hidroquinona.

2-cloro-1,4-benzoquinona<sup>45</sup> (52)

En un matraz de tres bocas de 1 litro, provisto de agitador mecánico, embudo de llave y termómetro, se disuelven 33 g de clorohidroquinona en 50 ml de agua caliente a 50°C. Cuando el sólido se disuelve completamente, se enfría la solución a 20°C y se añaden lentamente 25 g (13,6 ml) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado enfriando a 20°C. Se prepara una solución disolviendo 53 g de dicromato sódico en 25 ml de agua y se añade a la solución anterior, manteniendo una buena agitación mecánica y enfriando la mezcla de forma

que no alcance los 30°C. Al principio aparece un precipitado verde-negro que al continuar la adición de la disolución de dicromato cambia a amarillo-verdoso. Cuando persiste este color, se considera que la reacción es completa. La adición se lleva a cabo durante 30 minutos. La mezcla se enfría alrededor de 10°C y se filtra con succión. Se lava el precipitado con un poco de agua fría y se extrae dos veces con 40 ml de benceno cada vez. El precipitado de cloroquinona se traspasa a un matraz de 250 ml con 125 ml de benceno, incluyendo los 80 ml utilizados en la extracción del filtrado. La mezcla se calienta en baño de agua y se agrega un poco más de benceno para asegurar la completa disolución de la quinona. La solución bencénica se seca sobre  $MgSO_4$ . Se filtra sobre un matraz y a éste se adapta un Claisen, se destila el benceno y cuando la quinona comienza a separarse, la solución bencénica se pasa a un erlenmeyer y se enfría con hielo. Se filtra el precipitado obtenido y se seca a vacío. El producto se recristaliza de etanol, obteniéndose 20 g de cristales amarillos de punto de fusión: 56-57°C.

2-cloro-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (53)

15 g de 2-cloro-1,4-benzoquinona se disuelven en benceno y se añaden 7,5 g de 1,3-butadieno recién obtenido. La mezcla se calienta en tubo cerrado a 80°C durante 8 horas. La mezcla se concentra a vacío y el aducto obtenido -

se filtra, se seca y se recristaliza de éter de petróleo, obteniéndose 18 g de producto de color crema con un punto de fusión: 89-90°C.

Diacetato de 2-cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (54)

Se calientan a reflujo durante 4 horas 20 g de 2-cloro-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona con 75 ml de anhídrido acético. Se deja enfriar la mezcla y se vierte sobre 500 ml de hielo machacado, con agitación vigorosa, para descomponer el exceso de anhídrido acético. El diacetato se separa por filtración, recristalizándose de etanol. Se obtienen 16 g de un producto blanco de punto de fusión: 106-107°C.

Diacetato de 2-cloronaftazarina (55b)

En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad, provisto de agitador mecánico, embudo de llave y termómetro, se colocan 12 g de anhídrido crómico disueltos en acético acuoso al 80 %.

Se rodea el matraz con una mezcla de hielo y sal y cuando la temperatura interior ha alcanzado los 0°C, se añade gota a gota una solución preparada con 9 g de diacetato de 2-cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona, disueltos en ácido acético glacial. Se continúa la adición, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C y, terminada la misma, se retira el baño exterior, continuando la agitación

durante la noche, con lo que la mezcla reaccionante alcanza lentamente la temperatura ambiente. La agitación se continúa tres días más.

La adición verde oscura obtenida se vierte sobre agua, obteniéndose un precipitado amarillo verdoso. Se filtra éste, se lava muy bien con agua fría y se recristaliza de etanol de 96°, obteniéndose un precipitado amarillo 3 g de un polvo amarillo que funde a 194-196°C. (p.f. bibliografía: 193-194°C) .

Espectro IR (nujol): 1.780 (C=O éster); 1.695-1.670 (C=O quinona); 1.590 (C=O aromático); - 1.180 (C-O-C).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (s, 2H aromáticos); 7.11 (s, 1H en C-3); 2.46 (s, 6H, -OCOCH<sub>3</sub>).

Método b: Cloración del diacetato de naftazarina<sup>46</sup>

A una suspensión de 3 g de diacetato de naftazarina en 150 ml de ácido acético glacial se le hace pesar un exceso de cloro seco y la mezcla, en un matraz cerrado, se expone a la luz solar durante dos días. Al cabo de este tiempo todo el diacetato de naftazarina se ha disuelto y se vierte sobre hielo machacado, formándose un precipitado amarillo. Se filtra en un Büchner, se seca, se disuelve en 150 ml de ácido acético glacial que contiene 9 g de acetato

sódico, calentándose la mezcla a reflujo durante 5 minutos. Se enfría la solución amarillenta, se diluye con agua y el precipitado del diacetato de 2-cloronaftazarina se filtra y se cristaliza de etanol, obteniéndose 1,6 g de cristales amarillos de punto de fusión 195°C.

El punto de fusión mixto de este diacetato con el obtenido por el método a, no sufre depresión.

2. Cicloadición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-4a-cloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (58b)

Se calienta a reflujo una solución de 3 g de diacetato de 2-cloronaftazarina en benceno y 1,32 g de ciclopentadieno recién destilado. Se va controlando el curso de la reacción mediante cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de cloroformo-benceno (1:1). Al cabo de 5 horas, todo el producto de partida ha desaparecido y se observa una única mancha de producto de reacción, con un  $R_f = 0,36$ . Se deja enfriar la solución y se evapora el disolvente a presión reducida, resultando un residuo aceitoso que se convierte en un sólido claro al añadirle etanol. Se extrae dicho sólido y se recrystaliza de etanol, obteniéndose 2,3 g de un producto color crema claro con un punto de fusión: 148-151°C (desc.)

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{19}H_{15}O_6Cl$ : C, 60,87; H, 4,00; Cl, 9,45;  
Hallado : C, 60,82; H, 4,06; Cl, 9,72.

Espectro IR (nujol): 1.780 (C=O acetatos); 1.705 (C=O);  
1.655 (C=C); 1.590 (C=C aromáticos);  
1.183 (C-O-C).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,37 (s, 2H aromáticos); 6,20 (m,  
2H en C-2 y C-3); 3,72 (d, 1H en  
C-9a; J=4,3 Hz); 3,56 (m, 2H en C-1  
y C-4); 2,36 y 2,32 (s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>);  
1,98 (m, 2H-CH<sub>2</sub>-).

9,10-diacetoxi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8-antraquinona -  
(59b)

Las aguas madres etanólicas procedentes de la cris-  
talización del aducto 58b se concentran a vacío para redu-  
cir su volumen a 5 ml y se cromatografían sobre capa prepa-  
rativa, empleando como eluyente éter de petróleo-acetato -  
de etilo (4:1), aislándose un compuesto de color naranja,  
que funde a 221-223°C (desc.), [R<sub>F</sub> = 0,62 (CHCl<sub>3</sub>)].

Análisis elemental: (\*)

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>: C, 67,45; H, 4,14;

Hallado : C, 67,16; H, 4,15.

Espectro IR (nujol): 1.767 (C=O acetatos); 1.660 (C=O  
quinónico); 1.622 y 1.612 (C=C);  
1.195 (C-O-C).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,89 (m, 2H en C-2 y C-3); 6,76 (s, 2H quinónicos en C-6 y C-7); 4,18 (m, 2H en C-1 y C-4); 2,48 (s, 6H, 2- $\text{OCOCH}_3$ ); 2,37 (m, 2H- $\text{CH}_2$ ).

Saponificación y aromatización del aducto 58b: 9,10-dihidroxi-1,4-metano,1,4-dihidro-5,8-antraquinona (42b)

A 500 mg del diacetato del aducto se añaden 30 ml de solución de NaOH al 5 %. Se calienta a 50°C con agitación y se pasa una corriente de aire a través de la solución durante 30 minutos. Se deja enfriar la solución azul obtenida, se filtra y se añade al filtrado HCl diluido (1:3) hasta pH 1,5, apareciendo un precipitado rojo. Este precipitado se extrae con éter, se lavan los extractos etéreos con agua destilada, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Mg}$  anhidro, y se evaporan a sequedad, obteniéndose un residuo que, se recristaliza de éter de petróleo y funde a 188-190°C (p.f. bibliografía: 190-191°C ).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 12,55 (s, 2H OH); 7,05 (s, 2H en C-6 y C-7); 6,98 (c, 2H en C-2 y C-3); 4,37 (c, 2H en C-1 y C-4); 2,37 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

Saponificación de 59b: 9,10-dihidroxi-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8-antraquinona (42b)

A 100 mg del diacetato anterior 59b se añaden 30 ml de solución de NaOH al 3 % y se calienta ligeramente - con agitación durante 30 minutos. Se deja enfriar la solución azul obtenida, se filtra y se añade sobre el filtrado HCl 3 N hasta pH 1,5, obteniéndose un precipitado rojo que se extrae con éter etílico. Se secan los extractos sobre  $\text{SO}_4\text{Mg}$  anhidro y se evaporan a sequedad, obteniéndose un residuo que recristalizado de etanol funde a 189-190°C. Cromatografía en capa fina ( $\text{CHCl}_3$ )  $R_f = 0,36$ . El punto de fusión mixto entre este producto y el obtenido por saponificación y aromatización del diacetato del aducto 58b no sufre depresión.

F. CICLOADICION AL DIACETATO DE 6-ACETILNAFTAZARINA Y A  
LA 6-ACETILNAFTAZARINA

1. Ensayos de síntesis del diacetato de 6-acetilnaftaza-  
rina

Método a

2(1'-hidroxietil)-1,4-benzoquinona<sup>48</sup> (61)

A 12 g de acetilhidroquinona, disueltos en una -  
mezcla de 250 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de agua des-  
tilada, se añaden a 0°C pequeñas porciones de NaBH<sub>4</sub> hasta  
que el color amarillo inicial desaparece. Se acidifica la  
solución con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 N hasta pH 6 y se trata inmediatamen-  
te a 0°C con 35 g de NaIO<sub>4</sub> en 500 ml de agua. Después de  
5 minutos se extrae la solución roja-marrón con éter. Se  
lavan los extractos etéreos con solución saturada de -  
NaHCO<sub>3</sub> y seguidamente con agua. Se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an-  
hidro, se evapora el disolvente y se extrae el residuo con  
n-hexano. Se obtienen por sublimación 10 g de cristales de  
punto de fusión: 59-60°C.

2-(1'-hidroxietil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona  
(62)

2 g de la quinona 61 disueltos en 20 ml de benceno  
anhidro se calientan en un tubo cerrado a 70°C durante 30  
horas con 3 ml de butadieno, en presencia de unos mg de -

t-butilpirocatequina como inhibidor de polimerización. Al cabo de este tiempo se evaporó a vacío el disolvente, obteniéndose un residuo oleoso que se extrae con n-hexano a ebullición, proporcionando 1,5 g de un producto blanco que presenta un punto de fusión de 163-165°C (desc.).

Espectro IR (KBr): 3.400 (O-H); 1.680 (C=O); 1.620 (C=C).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,72 (m, 1H en C-3); 5,72 (m, 2H en C-6 y C-7); 4,82 (m, 1H, CHOH; J=7 Hz); 3,26 (m, 2H en C-4a y C-8a); 2,35 (m, 4H en C-5 y C-8); 1,38 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>; J=7 Hz).

Acetilación del aducto 62: 1,4-diacetoxi-2-vinil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (65)

1 g del aducto se suspende en exceso de anhídrido acético (20 ml) y se calienta a reflujo durante tres horas. Al cabo de este tiempo se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo machacado con agitación vigorosa, con lo cual el aceite inicialmente formado solidifica. Se filtra el sólido obtenido, se lava bien con agua, se seca y se cristaliza de ciclohexano, obteniéndose 750 mg de un producto marrón claro de punto de fusión: 148-149°C. [R<sub>f</sub> = 0,63, acetato de etilo-éter de petróleo (2:5)].

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{16}H_{16}O_4$ : C, 70,60; H, 5,88;

Hallado : C, 70,94; H, 5,99.

Espectro IR (KBr): 1.750 (C=O acetatos); 1.180 y 1.210 (C-O-C).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 7,18 (s, 1H aromático); 6,64 (m, sist. ABX, 1H en C-1' Jab=11 Hz); 5,55 (m, sist. ABX, 1H trans en C-2' Jab=17,3 Hz); 5,30 (m, sist. ABX, 1H cis en C-3' Jab = 2,7 Hz); 5,84 (m, 2H en C-6 y C-7); 3,17 (m, 4H en C-5 y C-8); 2,31 y 2,30 (s, 6H, 2- $OCOCH_3$  C-1 y C-4).

Método b

Oxima de la 2-acetilhidroquinona<sup>50</sup> (66)

30 g de acetilhidroquinona se añadieron a una solución de 30 g de clorhidrato de hidroxilamina en 200 ml de agua y 30 g de acetato sódico cristalizado. Se calienta la mezcla en un baño de vapor y se añade etanol hasta lograr la disolución (aproximadamente 60 ml). Se calienta a refluxo durante 1 hora más y al cabo de este tiempo se filtra - en caliente, se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra a vacío, con lo cual precipita el producto. Se

cristaliza de xileno, obteniéndose 25 g de cristales de punto de fusión: 151-152°C. [ $R_f = 0,51$  (acetato de etilo-éter de petróleo 5:3)].

2(1'-oximinoetil)-1,4-benzoquinona<sup>52,53</sup> (67)

A 2 g de la oxima de la acetilhidroquinona, disueltos en 70 ml de éter anhidro se le añaden 6 g de óxido de plata recién preparado y 2 g de  $K_2CO_3$  anhidro y se agita durante 60 minutos, reponiendo el disolvente que se evapora. La solución amarilla obtenida se filtra, se lava el sólido con 10 ml más de éter, se secan los extractos etéreos sobre  $SO_4Mg$  anhidro y se evaporan a presión reducida. Se obtienen de esta manera 1,7 g de la quinona 67 con un punto de fusión: 119-121°C (desc.). [ $R_f = 0,54$  (acetato de etilo-éter de petróleo 5:3)].

Espectro IR (KBr): 3.210 (O-H); 1.650 y 1.670 (C=O quinónico); 1.570 (C=N).

Espectro RMN ( $(CD_3)_2SO$ ): 8,70 (s, 1H OH); 6,92 (s, 2H quinónicos en C-5 y C-6); 6,81 (m, 1H quinónico en C-3); 2,00 (s, 3H,  $-CH_3$ ).

2(1'-oximinoetil)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona<sup>54</sup> (68)

2 g de la quinona 67, disueltos en 60 ml de acetonitrilo, se calientan a 80°C en un tubo cerrado durante 24

horas con 1,5 ml de 1,3-butadieno, en presencia de unos mg de t-butilpirocatequina como inhibidor de polimerización. Al cabo de este tiempo se evapora a sequedad el disolvente, obteniéndose un sólido que, cristalizado de xileno, proporciona 1,5 g de cristales color crema de punto de fusión: 190-193°C (desc.). [ $R_f = 0,31$  (benceno-ácido - acético 9:1)].

Espectro IR (KBr): 3.400 (O-H); 1.640 (C=O).

Espectro RMN((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 6,68 (s, 1H); 5,70 (m, 2H en C-6 y C-7); 3,40 (m, 2H en C-4a y C-8a); 2,27 (m, 4H en C-5 y C-8); 1,97 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

6-(1'-acetoximinoetil)-1,4-dihidro-5,8-diacetoxinaftaleno  
(69)

1 g del aducto anterior se suspende en 10 ml de anhídrido acético y se añade 1 ml de piridina anhidra, con lo que se disuelve la mezcla. Se agita a mano durante unos minutos y se enfría en baño de hielo, precipitando un producto blanco [ $R_f = 0,52$  (benceno-ácido acético 9:1)].

El sólido precipitado se redisuelve en 3 ml más de anhídrido acético y una gota de piridina anhidra y se deja la solución en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas, al cabo de las cuales se vierte sobre hielo machacado, con lo que se obtiene un sólido blanco que se filtra,

se lava bien con agua, se seca y se cristaliza de etanol absoluto.

Después de dos cristalizaciones de este disolvente se obtienen 1,2 g de cristales blancos de punto de fusión: 103-105°C. [ $R_f = 0,40$  (benceno-ácido acético 9:1)].

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{18}H_{19}NO_6$ : C, 62,59; H, 5,54; N, 4,05;

Hallado : C, 62,38; H, 5,63; N, 3,78.

Espectro IR (KBr): 1.780 (C=O éster fenólico); 1.740 (C=O acetato); 1.630 (C=C); 1.170, 1.200 y 1.220 (C-O-C).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 7,12 (s, 1H aromático); 5,90 (m, 2H en C-6 y C-7); 3,23 (m, 4H en C-5 y C-8); 2,33 (s, 6H, 2- $OCOCH_3$ ); - 2,31 (s, 3H,  $NOCOCH_3$ ); 2,25 (s, - 3H,  $-CH_3$ ).

Oxidación crómica de 69: 2(1'-acetoxiiminoetil)-1,4-diacetoxinaftaleno (71)

1 g del triacetato anterior 69 se disuelven en la menor cantidad posible de ácido acético glacial y sobre esta solución, enfriada exteriormente con baño de hielo, se añade otra obtenida disolviendo 1,2 g de  $CrO_3$  en la menor cantidad posible de ácido acético al 80 %, procurando

que la temperatura interior no sobrepase los 5°C. Cuando la adición ha finalizado se retira el baño de hielo, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Se mantiene agitando durante dos días, comprobando periódicamente el progreso de la reacción. Al cabo de los dos días, todo el producto de partida ha desaparecido, y entonces se vierte la solución verdosa obtenida sobre un matraz con hielo machacado.

Se deja reposar y el precipitado amarillento formado se filtra, se lava muy bien con agua y se seca.

Una vez seco el producto presenta una apariencia - cristalina y un color cremoso. Se cristaliza de ciclohexano y da un punto de fusión de 132-134°C. [ $R_f = 0,33$  (benceno-ácido acético 9:1)].

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{18}H_{17}NO_6$ : C, 62,97; H, 4,96; N, 4,10;

Hallado : C, 62,73; H, 5,18; N, 4,45.

Espectro IR (nujol): 1.770 (C=O acetatos); 1.180 y 1.200 (C-O-C).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 7,40-8,00 (señal ancha, 5H aromáticos); 2,48 (s, 6H, 2- $OCOCH_3$ ); 2,40 (s, 3H,  $NOCOCH_3$ ); 2,25 (s, 3H,  $-CH_3$ ).

## 2. Síntesis del diacetato de 6-acetilnaftazarina

### 6-acetilnaftazarina (73a)

La 6-acetilnaftazarina se obtuvo por el método descrito por Fariña y cols.<sup>30</sup> mediante la irradiación del 1,4,5,8-tetraacetoxinaftaleno y posterior hidrólisis y oxidación con  $\text{Cl}_3\text{Fe}$  del 2-acetil-4,5,8-triacetoxi-1-naftol formado (72).

### Ensayos de acetilación de la 6-acetilnaftazarina

a) 100 mg de 6-acetilnaftazarina se disuelven en 5 ml de anhídrido acético y se añaden 3 gotas de piridina anhidra. Se deja la mezcla en reposo durante tres días, comprobándose al cabo de este tiempo, por cromatografía en capa fina, que no se ha producido reacción.

b) Se calientan a 60-70°C, 100 mg de 6-acetilnaftazarina con 5 ml de anhídrido acético durante 30 minutos. - Al cabo de este tiempo se enfría la solución y se vierte - sobre hielo-agua, formándose un aceite que no solidifica - por agitación y que, extraído con éter y cromatografiado, muestra una mezcla intratable de varios productos.

c) En un matraz de 50 ml, enfriado exteriormente, se colocan 100 mg de 6-acetilnaftazarina y se añaden con precaución 100 mg de cloruro de acetilo recién destilado y 2 gotas de piridina anhidra. Se produce una brusca reacción exotérmica y al cabo de 15 minutos, una vez que no -

se desarrolla más color, se vierte la mezcla sobre unos 50 ml de agua-hielo y 1 ml de ClH al 3 %. Se agita vigorosamente y se obtiene un sólido que se filtra, se lava bien con agua, se seca y se cristaliza de n-hexano, obteniéndose unos 50 mg de cristales de color naranja, 74, cuyo espectro de RMN indica que se trata de un producto de monoacetilación de la 6-acetilnaftazarina.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 13,50 (s, 10H quelado); 7,87 (s, 1H aromático); 7,02 (m, 2H quinónicos no equivalentes); 2,80 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 2,42 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>).

Diacetato de 6-acetilnaftazarina (20a)

El diacetato de 6-acetilnaftazarina se obtuvo finalmente por el método antes mencionado de Fariña y cols.<sup>30</sup>.

El producto obtenido muestra el siguiente espectro:

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,64 (s, 1H aromático); 6,80 (s, 2H quinónicos); 2,55 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 2,44 y 2,41 (2s, 6H, -2-OCOCH<sub>3</sub>).

3. Cicloaddición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-6-acetil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (78a)

Se disuelven 100 mg de diacetato de 6-acetilnaftazarina en 30 ml de benceno anhidro, se añaden 50 mg de ciclopentadieno recién destilado disueltos en 10 ml de benceno

anhidro. Se añaden también unos cristales de hidroquinona como inhibidor de polimerización y se agita mecánicamente la mezcla a temperatura ambiente. Se controla el curso de la reacción mediante cromatografía en capa fina, utilizando cloroformo como eluyente, y comprobándose que a los 45 minutos ya ha desaparecido todo el producto de partida. Al cabo de este tiempo se hace una nueva placa de la mezcla bruta de reacción, comprobándose la presencia de una única mancha de aducto que se revela con  $I_2$  y que toma un color ocre expuesta a los vapores del amoníaco. Se evapora el disolvente, y el residuo se cristaliza de éter de petróleo, obteniéndose 80 mg de cristales de color crema de p.f.: 108-110°C.  $R_f$  ( $CHCl_3$ ) = 0,23.

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{21}H_{18}O_7$ : C, 65,96; H, 4,74;

Hallado : C, 66,11; H, 4,80.

Espectro IR (nujol): 1.770 (C=O acetatos); 1.700 (C=O acetilo); 1.680 (C=O); 1.600 (C=C); 1.180 (C-O-C).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ )

(100 MHz): 7,63 (s, 1H aromático); 6,15 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,55 (m, 4H en C-1, C-4, C-4a y C-9a); 2,57 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 2,38

y 2,35 (s, 6H,2-OCOCH<sub>3</sub>); 1,55 (m, 2H,-CH<sub>2</sub>).

4. Aducto ciclopentadieno-6-acetilnaftazarina: 5,8-dihidroxi,9a-acetil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (79b)

100 mg de 6-acetilnaftazarina se disuelven en 30 ml de benceno anhidro. Sobre la solución roja obtenida se añaden lentamente con agitación magnética y a temperatura ambiente, una solución de 30 mg de ciclopentadieno recién destilado disueltos en 10 ml de benceno anhidro. Una vez finalizada la adición del dieno se continúa la agitación durante dos horas más. Al cabo de este tiempo, la cromatografía en capa fina, eluyente benceno-cloroformo 3:1, muestra una pequeña cantidad de acetilnaftazarina sin reaccionar junto con una mancha de un producto de reacción, que absorbe fuertemente luz ultravioleta y que presenta un  $R_f = 0,27$ , además de una gran mancha roja en el punto de aplicación debida al polímero del ciclopentadieno.

Se evapora a sequedad la solución oscura obtenida, apareciendo un residuo oleoso con olor a dieno. Este residuo se extrae con éter de petróleo a ebullición y se agita con carbón activo para eliminar los restos del polímero. Se filtra el carbón y se evapora a sequedad, recristalizándose el sólido que aparece de éter de petróleo, obteniéndose así una pequeña cantidad de agujas -

prismáticas de punto de fusión: 113-114°C.

Espectro RMN (CCl<sub>4</sub>)

(100 MHz): 12,40 y 12,10 (s, 2H OH); 7,15 (s, 2H aromáticos); 6,12 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,82 (m, 1H en C-1); 3,78 - (m, 1H en C-4); 3,70 (d, 1H en C-4a, J=4,2 cps); 2,36 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); - 1,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

CAPITULO II

A. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2,3-DIMETILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina

Aducto 2,3-dimetilbutadieno-p-benzoquinona (81)

Se obtiene de acuerdo con el método descrito por Fariña y cols.<sup>19</sup>

Diacetato de 6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (82)

Se obtiene de acuerdo con el método descrito en la cita anterior.

Diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina (83b)

A 4 g del diacetato anterior, disueltos en ácido acético glacial, se añaden 7 g de anhídrido crómico disueltos en la menor cantidad posible de ácido acético al 80 % gota a gota y con agitación constante, enfriando externamente para mantener la temperatura por debajo de 5°C durante la adición.

La agitación se continúa durante la noche, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente. La solución verdosa obtenida se vierte sobre hielo machacado, dejando sedimentar el precipitado que se forma.

Al cabo de unas horas se filtra, se lava varias veces con agua fría, se seca y se cristaliza de etanol, obteniéndose 1,5 g de un producto amarillo de punto de fusión: 183-185°C (p.f. bibliografía: 186°C<sup>19</sup>).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,33 (s, 2H aromáticos en C-6 y C-7);  
2,44 (s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>); 2,08 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub> en C-2 y C-3).

2. Cicloadición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-6,7-dimetil-1,4-metano-1,4.4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona -  
(84a)

1 g de diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina disuelto en 30 ml de benceno anhidro, se calienta a reflujo con 0,5 g de ciclopentadieno recién destilado, disuelto en 10 ml de benceno anhidro, durante 8 horas. Al cabo de este tiempo, la cromatografía en capa fina (CHCl<sub>3</sub>) revela que todo el diacetato de partida ha reaccionado, observándose una mancha única. Se evapora a sequedad el disolvente bajo presión reducida y el residuo oleoso resultante se recristaliza dos veces de alcohol, obteniéndose unos 800 mg de cristales blancos de punto de fusión: 167-168°C. [R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) = 0,36].

Análisis elemental: (%)

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>: C, 68,48; H, 5,25;

Hallado : C, 68,33; H, 5,48.

Espectro IR (nujol): 1.750 (C=O acetatos); 1.670 (C=O);  
1.190 y 1.210 (C-O-C).

Espectro UV (metanol):  
 $\lambda_{\max}$  234 (13.900); 312 (730).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,10 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,47 (m,  
4H en C-1 y C-4, C-4a y C-9a); 2,38  
(s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>); 2,18 (s, 6H, -  
2-CH<sub>3</sub>); 1,41 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

### 3. Ensayos de caracterización del aducto 84a

a) Reacción de enolización:<sup>56</sup> Unos mg del aducto se disuelven en ácido acético glacial y se añaden gotas de ácido bromhídrico al 48 %. Se forma un precipitado blanco que al cabo de unas 10 horas adquiere un color oscuro casi negro.

b) Saponificación y oxidación:<sup>56</sup> 50 mg del aducto se tratan con 10 ml de solución al 5 % de NaOH en presencia de aire durante treinta minutos. Se filtra la solución resultante y se acidula, obteniéndose un precipitado rojo que se extrae con éter y se cromatografía en capa fina, obteniéndose una mancha única con un  $R_f = 0,77$  (CHCl<sub>3</sub>), que se diferencia claramente de la obtenida para la 2,3-dimetilnaftazarina.

B. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2,3-DICLORONAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2,3-dicloronaftazarina<sup>57</sup>

Aducto 2,3-diclorobutadieno-p-benzoquinona (85)

En un matraz de 500 ml se calientan a reflujo durante doce horas una mezcla de 12,5 g de p-benzoquinona - sublimada y 14,2 g de 2,3-diclorobutadieno recién destilado en 200 ml de benceno anhidro, añadiendo unos mg de ter-butilpirocatequina para evitar la polimerización del dieno.

Al cabo de ese tiempo se deja enfriar la mezcla de reacción, se concentra a mitad de volumen y se filtran los cristales que aparecen, se secan y se cristalizan de etanol, obteniéndose 12 g de aducto de color crema con un punto de fusión de 168-170°C .

Diacetato de 6,7-dicloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (86)

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla - de 10 g del aducto anterior y 55 ml de anhídrido acético. Al enfriar se obtiene un sólido blanco que se filtra y se lava muy bien con anhídrido acético y luego con agua. Se seca y se cristaliza de alcohol, obteniéndose 11,6 g de - diacetato de 6,7 dicloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona, que funde a 168-169°C. Se puede obtener más producto vertiendo el filtrado, antes lavado con agua, sobre hielo machacado y agitando hasta que solidifique el producto.

Diacetato de 2,3-dicloronaftazarina (87b)

A 17,4 g de anhídrido crómico, disueltos en la menor cantidad posible de ácido acético acuoso al 80 %, se le añaden gota a gota y con agitación constante, 9 g del diacetato anterior disueltos en la menor cantidad posible de ácido acético glacial, enfriados exteriormente con baño de hielo para mantener la temperatura por debajo de 5°C.

Cuando se ha terminado la adición se retira el baño de hielo y se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante 3 días más, al cabo de los cuales la solución verdosa obtenida se vierte sobre hielo machacado. Se deja reposar varias horas, se filtra el precipitado obtenido y se lava muy bien con agua.

Se cristaliza de etanol, obteniéndose 2 g de cristales amarillo canario de punto de fusión: 236-237°C. [ $R_f$  ( $CHCl_3$ ) = 0,38].

Espectro IR (nujol): 1.760 (C=O acetatos); 1.680 (C=C quinónico); 1.590 (C=C); 1.180 (C-O-C).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 7,42 (s, 2H aromáticos en C-6 y C-7); 2,42 (s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>).

2. Cicloadición de ciclopentadieno: 88a y 88b

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla -

constituida por 1,5 g de diacetato de 2,3-dicloronaftazarina disuelto en 50 ml de benceno anhidro y 570 mg de ciclopentadieno recién destilado en 10 ml de benceno. Al cabo de este tiempo, la cromatografía en capa fina de la mezcla reaccionante (éter de petróleo-acetato de etilo 5:2), revela la existencia de 2 manchas con  $R_f = 0,48$  y  $0,52$  en proporciones aproximadas del 70 y 30 % respectivamente.

5,8-diacetoxi-6,7-dicloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (88a)

Se mantiene a reflujo 30 minutos más, se deja enfriar la solución, se evapora el disolvente a vacío y una parte del producto aceitoso obtenido se cristaliza de etanol, obteniéndose una pequeña cantidad de cristales amarillentos de punto de fusión:  $154-155^\circ\text{C}$  [ $R_f = 0,47$  (éter de petróleo-acetato de etilo, 5:2)].

Espectro IR (nujol): 1.765 (C=O acetatos); 1.680 (C=O);  
1.170 (C-O-C).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,11 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,51 (m, 4H en C-1 y C-4 y C-4a y C-9a); 2,42 (s, 6H, -2-OCOCH<sub>3</sub>); 1,52 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

Espectro de masas(m/e): 412 ( $M^+ + 4$ ) (0,1); 410 ( $M^+ + 2$ ) (0,2); 408 ( $M^+$ ) (0,3); 336(0,4); 342(0,4); 324(0,9); 300(6); 258(100); 230(2); 223(35); 201(1).

Acetilación de 88a: 5,8,9,10-tetraacetoxi-6,7-dicloro-1,4-metano-1,4-dihidroantraceno (89)

El resto de la mezcla bruta de reacción se suspende en exceso de anhídrido acético, se calienta a 60-70°C y se añaden dos gotas de piridina anhidra. Se deja a temperatura ambiente hasta el día siguiente y se vierte sobre hie lo machacado, obteniéndose un residuo aceitoso que solidifica al agitar vigorosamente. El sólido que se obtiene se disuelve en etanol caliente, obteniéndose al enfriar cristales blancos del tetraacetato 89, con un punto de fusión de 263-265°C.

Espectro IR (nujol): 1.760 (C=O acetatos); 1.190 (C-O-C):

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,70 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,89 (m, 2H en C-1 y C-4); 2,41 (s, 6H, - 2-OCOCH<sub>3</sub> en C-5 y C-8); 2,38 (s, - 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub> en C-9 y C-10); 2,21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>).

5,8-diacetoxi-4a,9a-dicloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahi-- dro-9,10-antraquinona (88b)

Las aguas madres de la cristalización anterior, en riquecidas en el aducto con los sustituyentes angulares, se cromatografían en placas preparativas, se eluyen con cloro formo y se extraen con éter. Dado que ahora los R<sub>f</sub> del aduc

to con los cloros en posición angular 88b y del tetraacetato anterior eran bastante diferentes, se logra obtener una pequeña cantidad de dicho aducto minoritario que da - ensayo de Beilstein positivo, en forma de cristales incoloros, de punto de fusión: 162-164°C. [ $R_f$  ( $CHCl_3$ ) = 0,41].

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{19}H_{14}O_6Cl_2$ : C, 55,74; H, 3,42;

Hallado : C, 55,81; H, 3,49.

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 7,41 (s, 2H aromáticos); 6,20 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,58 (m, 2H en C-1 y C-4); 2,38 (s, 6H, 2- $OCOCH_3$ ); 1,98 (m, 2H,  $-CH_2-$ ).

Espectro de masas (m/e): 408 ( $M^+$  (0,05); 372(0,2); 366(0,4); 324(9); 296(3); 289(4); 261(55); - 258(100); 254(21); 226(5); 222(16); 66(45).

C. CICLOADICION AL DIACETATO DE 3-CLORO-2-METILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina<sup>46</sup>  
(91b)

Por una suspensión de 2,5 g de diacetato de 2-metilnaftazarina en 125 ml de ácido acético glacial se pasa un exceso de cloro seco y la mezcla se expone a la luz solar durante dos días en un matraz cerrado. Al cabo de este tiempo, todo el diacetato de naftazarina se ha disuelto. Se vierte esta solución sobre hielo machacado, con lo cual se forma un precipitado amarillo-naranja. Se filtra en un Büchner, se seca y se obtiene un producto cuyo espectro de RMN demuestra que es el producto de adición de cloro al doble enlace quinónico, 90.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,48 (s, 2H aromáticos); 4,63 (s, 1H, -CH-); 2,41 (s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>); 1,95 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

Este producto se disuelve en 125 ml de ácido acético, se añaden 7,5 g de acetato sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 minutos. Se enfría la solución amarillenta, se diluye con agua y el precipitado de diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina obtenido se filtra, se seca bien y se recristaliza de etanol. Se obtienen de esta forma 2,0 g de diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina (91b) como un polvo amarillo-naranja con un punto de fusión

185-186°C.  $R_f$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = 0,31 .

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{Cl}$ : C, 55,83; H, 3,41; Cl, 10,98;

Hallado : C, 55,73; H, 3,36; Cl, 10,91.

Espectro IR (KBr) 1.775 (c=O acetato); 1.670 y 1.680  
(C=O quinónicos); 1.620 (C=C); 1.180  
y 1.200 (C-O-C).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,39 (s, aromáticos en C-6 y C-7);  
2,47 (s, 6H, 2- $\text{OCOCH}_3$  en C-5 y C-8);  
2,29 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

2. Cicloaddición de ciclopentadieno: 5,8-diacetoxi-7-cloro-6-metil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (92a)

Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de 2 g de diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina disueltos en 70 ml de benceno anhidro y 920 mg de ciclopentadieno recién destilado disueltos en 10 ml de benceno anhidro. Al cabo de este tiempo se evapora el disolvente a vacío y se cristaliza el residuo de etanol. Se obtienen de este modo 2,3 g de un polvo blanco que después de dos cristalizaciones alcanza un punto de fusión constante 152-153°C. [ $R_f$  (éter de petróleo-acetato de etilo 5:2) = 0,50].

Espectro IR (nujol): 1.750 (C=O acetatos); 1.670 (C=C);  
1.170 y 1.190 (C-O-C).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,10 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,49 (m,  
4H en C-1 y C-4 y C-4a y C-9a); -  
2,40 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub> en C-5); 2,36  
(s, 3H, -CH<sub>3</sub> en C-6); 2,32 (s, 3H, -  
OCOCH<sub>3</sub> en C-8); 1,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>).

Acetilación de 92a: 5,8,9,10-tetraacetoxi-7-cloro-6-metil-  
1,4-metano-1,4-dihidroantraceno (93)

500 mg del aducto 92a se calientan a 60°C con ex-  
ceso de anhídrido acético, se añaden gotas de piridina y  
se calienta en baño de agua durante dos horas. Al cabo de  
este tiempo se enfría la mezcla y se vierte sobre hielo -  
machacado, agitando vigorosamente. De esta forma se obtie-  
ne un sólido marrón claro, que después de una cristaliza-  
ción de etanol, presenta un punto de fusión de 148-150°C.  
[R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) = 0,24].

Análisis elemental: (%)

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>Cl: C, 60,96; H, 4,44; Cl, 7,49;  
Hallado : C, 60,66; H, 4,42; Cl, 7,74.

Espectro IR (KBr): 1.770 (C=O acetatos); 1.660 (C=C);  
1.610 (aromáticos); 1.190 y 1.210 -  
(C-O-C).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,77 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,91 (m, 2H en C-1 y C-4); 2,45 y 2,42 (s, 12H, 4- $\text{OCOCH}_3$ ); 2,31 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); - 2,25 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

Saponificación y oxidación de 92a: 9,10-dihidroxi-7-cloro-6 metil-1,4-metano-1,4-dihidro-5,8-antraquinona (94)

100 mg del aducto 92a se suspenden en 30 ml de solución de NaOH al 5 %. Se calienta la mezcla a unos  $60^\circ\text{C}$  - con agitación durante 30 minutos pasando una corriente de aire, y al cabo de este tiempo se filtra la solución azul obtenida, se enfría a temperatura ambiente y se añade solución de HCl al 5 % hasta  $\text{pH} \approx 2$ . El precipitado rojo obtenido, se cristaliza de éter de petróleo, obteniéndose 30 mg de cristales rojo sangre, de punto de fusión:  $197-199^\circ\text{C}$ . -  $[\text{R}_f (\text{CHCl}_3) = 0,60]$ .

Espectro IR (KBr): 1.600 (C=O quelado).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 12,60 (s, 1H OH quelado); 12,37 (s, 1H OH quelado); 6,90 (m, 2H en C-2 y C-3); 4,38 (m, 2H en C-1 y C-4); 2,37 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,31 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

Espectro de masas (m/e): 304 ( $\text{M}^+ + 2$ , 33); 302 ( $\text{M}^+$ , 100); 286 (284 + 2, 13); 284(20); 276(23); 267 (24); 239(20); 238(17); 211(13); 210 (12); 184(20); 66(37); 28(98).

CAPITULO III

A. CICLOADICION AL DIACETATO DE 2,3,6-TRIMETILNAFTAZARINA

1. Síntesis del diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina

Se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente<sup>19</sup>.

Punto de fusión: 173-174°C (descrito 169°C).

Espectro IR (nujol): 1.760 (C=O acetato); 1.660 (C=O quinónico); 1.180 (C-O-C).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,17 (m, 1H aromático); 2,48 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 2,43 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 2,27 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> en C-6); 2,09 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub> en C-2 y C-3).

5(8)acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona (97)

En la reacción de oxidación se obtiene también de las aguas de cristalización del producto anterior, otro compuesto de punto de fusión 154-156°C en cantidad aproximada del 30 %, cuyas características y análisis, que se dan a continuación, están de acuerdo para la estructura propuesta de 5(8)acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona.

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{15}H_{14}O_4$ : C, 69,76; H, 5,42;

Hallado : C, 69,47; H, 5,53.

Espectro IR (nujol): 1.779 (C=O acetatos); 1.665 y 1.675  
(C=O quinónicos); 1.190 y 1.220 -  
(C-O-C).

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): 7,80 (s, 1H aromático en C-8 ó C-5);  
6,79 (c, 1H quinónico en C-3;  $J=1,33$   
Hz); 2,49 (s, 3H, - $OCOCH_3$  en C-5 ó C-8);  
2,41 (s, 3H, - $CH_3$  en C-7); 2,20 (s, -  
3H, - $CH_3$  en C-6); 2,11 (d, 3H, - $CH_3$  -  
en C-2;  $J=1,33$  Hz).

5(8)hidroxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona (98)

200 mg de 97 se calientan con agitación a 60-70°C -  
durante 48 horas con solución de HCl 1:1 (v/v). Al cabo de  
este tiempo, el producto naranja obtenido se extrae con -  
éter etílico, se seca sobre  $MgSO_4$  anhidro, se evapora el -  
disolvente a vacío y se purifica por sublimación, obteniénd  
dose unos 50 mg de cristales naranja que funden a 134°C.

Análisis elemental: (%)

Calculado para  $C_{13}H_{12}O_3$ : C, 72,22; H, 5,52;

Hallado : C, 71,94; H, 5,65.

Espectro IR (nujol): 1.670 (C=O quinónico); 1.630 (C=O asociado); 1.610 (C=O).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 12,42 (s, 1H, OH quelado); 7,38 (s, 1H aromático en C-8 ó C-5); 6,72 (c, 1H quinónico en C-3 ó C-2; J= 1,33 Hz); 2,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> en C-6 ó C-7); 2,23 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> en C-7 ó C-6); 2,19 (d, 3H, -CH<sub>3</sub> en C-2 ó C-3; J=1,33 Hz).

Hidrólisis de 96b: 2,3,6-trimetilnaftazarina (101b)

500 mg de diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina - se calientan a reflujo durante 2 horas con 50 ml de solución de HCl 1:1. Se deja enfriar la solución y se extrae - con 200 ml de éter. Se lavan los extractos etéreos con solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y con agua y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro.

Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por sublimación, obteniéndose 200 mg de cristales rojos - de punto de fusión 164°C. [R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) = 0,53].

Análisis elemental: (%)

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 67,24; H, 5,17;  
Hallado : C, 67,50; H, 5,29.

Espectro IR (nujol): 1.600 (C=O quelado).

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,10 (s, 1H, OH quelado); 12,70 (s, 1H, OH quelado); 7,02 (m, 1H); 2,30 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  en C-6); 2,20 (s, 6H, 2- $\text{CH}_3$  en C-2 y C-3).

2. Ensayos de formación del aducto ciclopentadieno-diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina.

1,7 g de diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina disueltos en 30 ml de benceno anhidro se calientan a reflujo durante 120 horas con 1 g de ciclopentadieno recién destilado disuelto en 20 ml de benceno anhidro. Al cabo de este tiempo se comprueba, por cromatografía en capa fina, que no se ha formado el aducto. Se evapora el disolvente, recuperándose la naftazarina totalmente inalterada. Se vuelve a repetir la reacción utilizando alcohol como disolvente en lugar de benceno, con el mismo resultado que anteriormente.

3. Ensayos de formación del aducto ciclopentadieno-2,3,6--trimetilnaftazarina

240 mg de 2,3,6-trimetilnaftazarina se disuelven en 30 ml de benceno anhidro y se calientan a reflujo con 200 mg de ciclopentadieno recién destilado disuelto en 20 ml de benceno, durante un período de 3 días.

El curso de la reacción se controla utilizando la cromatografía en capa fina, sin que al cabo de este tiempo aparezcan indicios de la formación del aducto.

B. CICLOADICION DE 1,3-BUTADIENO AL DIACETATO DE 2,3,6--  
TRIMETILNAFTAZARINA

1. 5,8-diacetoxi-4a,6,7-trimetil-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10  
antraquinona (102a)

Se calientan a 150°C en tubo cerrado durante 3 - días, una mezcla de 400 mg del diacetato de 2,3,6-trimetil naftazarina disueltos en 30 ml de benceno anhidro con exceso (2 ml) de 1,3-butadieno, y con unos mg de hidroquinona como inhibidor de polimerización. Al cabo de los 3 días se abre el tubo, se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo de etanol, obteniéndose 250 mg de producto de partida inalterado. De las aguas madres de cristalización se pudieron recuperar unos 100 mg de un producto crema - que, se recristalizan de etanol y dan 80 mg de cristales color crema de punto de fusión: 104-106°C. [ $R_f$  (CHCl<sub>3</sub>) = 0,32].

Análisis elemental: (%)<sup>m</sup>

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: C, 68,09; H, 5,98;

Hallado : C, 67,78; H, 5,72.

Espectro IR (nujol): 1.760 (C=O acetatos); 1.680 y 1.685 (C=O); 1.170 y 1.190 (C-O-C).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 5,69 (m, 2H en C-2 y C-3); 2,96 (m, 1H en C-9a); 2,42 (s, 6H, 2-OCOCH<sub>3</sub>);

- 163 -

2,23 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub> en C-6 y C-7); -  
1,99 (m, 2H metilénicos en C-1); -  
1,65 (m, 2H metilénicos en C-4); -  
1,34 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> en C-4a).

Hidrólisis del aducto 102 a: 5,8-dihidroxi-4a,6,7-trimetil  
1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona (103)

70 mg del aducto 102a se calientan a reflujo con solución 1:1 de HCl durante 2 horas. La solución roja obtenida se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad, obteniéndose 30 mg de un producto anaranjado de punto de fusión: 144-146°C. [R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) = 0,63].

Espectro IR (nujol): 1.630 (C=O asociado).

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): 12,60 (s, 1H, OH quelado); 12,31 (s, 1H, OH quelado); 5,79 (m, 2H en C-2 y C-3); 3,01 (m, 1H en C-9a); 2,50 (m, 2H metilénicos en C-1); 2,30 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub> aromáticos); 2,00 (m, 2H metilénicos en C-4); 1,20 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> en C-4a).

Espectro de masas (m/e): 286 (M<sup>+</sup>, 100); 271(53); 268(16); -  
257(7); 253(69); 243(6); 232(9); -  
225(25); 217(5).

166

CONCLUSIONES

1.- En los diacetatos de naftazarinas sustituidas, la estructura del isómero más estable depende de los sustituyentes presentes.

a) En los derivados monosustituídos, cuando el sustituyente es un metilo, etilo, metoxilo, cloro o acetoxilo, el isómero más estable es aquél que posee el sustituyente en la posición 2, es decir, unido al núcleo quinónico.

b) En los derivados disustituídos en posiciones contiguas, cuando los sustituyentes son metilo-metilo, cloro-cloro, o cloro-metilo, el isómero más estable es aquél que posee los sustituyentes en las posiciones 2,3, es decir, unidos al núcleo quinónico.

c) En el diacetato de trimetilnaftazarina, el isómero más estable es aquél que posee los sustituyentes en las posiciones 2, 3, 6, con dos grupos metilo unidos al núcleo quinónico.

2.- En la síntesis de diacetatos de naftazarinas sustituidas se obtiene siempre el isómero más estable, incluso en aquellos casos en los que el producto esperado de acuerdo con el proceso sea el otro isómero. La interconversión entre ambos isómeros se produce con gran facilidad como consecuencia de la emigración intramolecular del grupo acetilo, lo cual representa un equilibrio -

acilotrópico comparable a la prototropía observada en las naftazarinas libres, si bien, el proceso de transacilación es mucho más lento.

3.- En la síntesis de la trimetilnaftazarina y su diacetato se ha llegado a los siguientes resultados:

a) La oxidación crómica del diacetato de 2,6,7-trimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona conduce, junto al diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina, a un producto de oxidación parcial: la 5(8)acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona.

b) La hidrólisis del diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina conduce a la correspondiente naftazarina libre que, en disolución clorofórmica, existe en equilibrio con su tautómero la 2,6,7-trimetilnaftazarina.

4.- La síntesis de la 2-metoxinaftazarina se puede llevar a cabo por metilación de la 2-hidroxinaftazarina con solución etérea de diazometano, a condición de que se empleen cantidades equimoleculares de los reaccionantes. Cuando se emplean cantidades superiores de diazometano, se produce la cicloadición 1,3-dipolar de este reactivo a la 6-metoxinaftazarina, tautómero menos estable presente en la disolución, con posterior oxidación y N-metilación del aducto formado inicialmente.

5.- Con motivo de los intentos de síntesis del diacetato de 6-acetilnaftazarina a partir de una reacción de Diels-Alder con algunos derivados de la 2-acetil-1,4-benzoquinona, se han obtenido los resultados siguientes:

a) La acetilación del aducto de 2(1'-hidroxietil)1,4-benzoquinona y 1,3-butadieno, conduce a la acetilación con deshidratación simultánea del grupo hidroxietilo y formación del 2-vinil-5,8-dihidro-1,4-diacetoxinaftaleno.

b) La acetilación del aducto de la oxima de la 2-acetil 1,4-benzoquinona y 1,3-butadieno da lugar a la formación del 6(1'-acetoxiiminoetil)-1,4-dihidro-5,8-diacetoxinaftaleno, cuya oxidación crómica conduce solamente al producto de aromatización, 2(1'-acetoxiiminoetil) 1,4-diacetoxinaftaleno.

6.- La cicloadición de ciclopentadieno a los diacetatos de naftazarinas sustituidas puede tener lugar, en principio, a través de cualquiera de sus dos isómeros, debido al equilibrio acilotrópico existente entre ambos. La naturaleza de los productos formados en la cicloadición depende fundamentalmente de los efectos eléctricos y estéricos de los sustituyentes existentes en la naftazarina.

- 7.- La reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 2-metilnaftazarina transcurre a través de sus dos isómeros dando lugar a la 5,8-diacetoxi-6-metil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona y a la 5,8-diacetoxi-4a-metil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona en la proporción 3:1.

El hecho de que en este caso, la reacción transcurra predominantemente a través del isómero menos estable, se atribuye a que el grupo metilo desactiva el doble enlace del filodieno y produce cierto impedimento estérico para la formación del aducto con el sustituyente angular.

- 8.- En la reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 2-metoxinaftazarina se obtiene únicamente la 5,8-diacetoxi-6-metoxi,1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona, que se produce sobre el isómero menos estable, el diacetato de 6-metoxinaftazarina.

La formación de este único aducto se atribuye, en este caso, al efecto desactivante del doble enlace del filodieno ejercido por el grupo metoxilo, junto con el impedimento estérico producido por este sustituyente para la formación del aducto con el sustituyente angular.

- 9.- La cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 2-etilnaftazarina transcurre, asimismo, a través del -

del isómero menos estable, el diacetato de 6-etilnaftazarina originado por transacilación, obteniéndose únicamente la 5,8-diacetoxi-6-etil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona.

Como en el caso anterior, el efecto desactivante del doble enlace del filodieno para la síntesis diénica ejercido por el grupo etilo, junto con su mayor tamaño, que ocasiona un fuerte impedimento estérico, justifican el resultado obtenido.

10.- La reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 2-acetoxinaftazarina transcurre exclusivamente a través de este isómero, sin transacilación previa a la forma menos estable, produciéndose la 4a,5,8-triacetoxi-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona.

Este hecho parece indicar que el grupo acetoxilo desactiva menos el doble enlace quinónico y no da lugar a un impedimento estérico suficientemente importante, haciendo posible la formación del aducto con el sustituyente en posición angular.

11.- La reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 2-cloronaftazarina transcurre exclusivamente a través de su isómero más estable, el diacetato de 2-cloronaftazarina, formándose la 5,8-diacetoxi-4a-cloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona.

Este resultado parece indicar que, en este caso, la presencia del cloro unido al núcleo quinónico aumenta su reactividad como filodieno y no produce un impedimento estérico importante, favoreciendo la formación del aducto que presenta el sustituyente cloro en posición angular.

12.- La reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 6-acetilnaftazarina transcurre, con gran facilidad, a través de este isómero, dando la 5,8-diacetoxi-6-acetil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona.

Sin embargo, la cicloadición de ciclopentadieno a la 6-acetilnaftazarina libre transcurre a través del tautómero más reactivo, la 2-acetilnaftazarina, dando lugar, aunque con bajo rendimiento, a la formación de la 5,8-dihidroxi-4a-acetil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona, que presenta el grupo acetilo en posición angular.

Estos resultados pueden interpretarse admitiendo que la reacción de cicloadición, en el primer caso, es más rápida que la transacilación, mientras que en el segundo, al haber una más fácil interconversión, la reacción Diels-Alder transcurre a través del isómero más reactivo como filodieno.

13.- La reacción de cicloadición de ciclopentadieno al -

diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina, transcurre exclusivamente a través de su isómero menos estable, originado por transacilación, dando lugar a la 5,8-diacetoxi-6,7-dimetil-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona.

Este resultado se explica por el efecto desactivante ejercido por dos grupos metilo sobre el doble enlace del filodieno, junto al impedimento estérico que presentan dichos sustituyentes en una posición angular.

14.-La reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 2,3-dicloronaftazarina transcurre a través de sus dos isómeros presentes en disolución, dando lugar a la 5,8-diacetoxi-6,7-dicloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona y a la 5,8-diacetoxi-4a,9a-dicloro-1,4-metano-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona en la proporción 7:3.

El hecho de que en este caso se obtenga, predominantemente, el aducto sobre el isómero menos estable, se explica por el impedimento estérico que presentan dos cloros en posición angular. Sin embargo, el efecto activante del doble enlace quinónico, que podrían ejercer los dos cloros explica la formación, aunque en menor proporción, del aducto que presenta los sustituyentes en posición angular.

15.- La reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 3-cloro-2-metilnaftazarina, transcurre exclusivamente a través de su isómero menos estable, dando el 5,8-diacetoxi-7-cloro-6-metil-1,4-metano-1,4,4a-9a-tetrahidro-9,10-antraquinona.

Este resultado se explica porque, al contrario de lo que sucede en otras naftazarinas cloradas, el posible efecto activante del doble enlace quinónico ejercido por el cloro, parece estar compensado por el efecto desactivante del metilo unido al mismo enlace, junto con el impedimento estérico a la formación del aducto con los dos sustituyentes angulares.

16.- En la reacción de cicloadición de ciclopentadieno al diacetato de 2,3,6-trimetilnaftazarina y a la 2,3,6-trimetilnaftazarina libre, no se observa la formación de ningún aducto.

Estos resultados sólo se pueden explicar por el efecto desactivante ejercido por los grupos metilo, junto con el impedimento estérico a la formación de aductos con sustituyentes angulares.

Cuando se emplea un dieno que presenta menor impedimento estérico, como el 1,3-butadieno, la reacción de cicloadición transcurre a través del isómero menos estable, el diacetato de 2,6,7-trimetilnaftazarina, dando lugar, aunque con bajo rendimiento, a la forma-

ción de la 5,8-diacetoxi-4a,6,7-trimetil-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona. La influencia estérica de los sustituyentes queda de manifiesto, al no observarse la formación del aducto con ciclopentadieno y al observarse una gran dificultad en su formación cuando se emplea 1,3-butadieno.

17.- La estructura de los aductos formados en cada caso, se puede determinar de manera inequívoca mediante el empleo de  $^1\text{H-RMN}$  y por métodos químicos, que permiten diferenciar claramente entre aductos con sustituyentes no angulares y angulares, ya que los primeros pueden dar reacciones de acetilación transformándose en los correspondientes tetraacetatos, mientras que los segundos no pueden dar este tipo de reacción.

18.- Los aductos obtenidos en la cicloadición de ciclopentadieno a los diacetatos de 2-cloro y 2-acetoxinaftazarina, que presentan los sustituyentes -Cl y -OAc en posición angular, pueden ser saponificados y aromatizados por eliminación de HCl y HOAc respectivamente, para dar un producto idéntico al obtenido por oxidación del aducto ciclopentadieno-naftazarina.

19.- La saponificación y aromatización de los aductos conduce en todos los casos a estructuras naftazarínicas en

las que el núcleo quinónico se desplaza de su posición central. Esto puede facilitar la creación de estructuras tetracenquinónicas mediante una nueva reacción de cicloadición.

175

BIBLIOGRAFIA

1. T.R. Kelly, J. Vaya y L. Ananthasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 5983 (1.980).
2. A.S. Kende, Y.G. Tsay y J.E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* 98, - 1967 (1.976).
3. F.J.A. Kerdesky y M.P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 3635 - (1.978).
4. F. Fariña y J.C. Vega, *Tetrahedron Lett.*, 1655 (1.972).
5. A. Amaro, M.C. Carreño y F. Fariña, *Tetrahedron Lett.* - 3983 (1.979).
6. F. Fariña, J. Primo y T. Torres, *Chem. Lett.* 77 (1.980).
7. a) J. Sauer, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 5, 211 (1.966).  
b) J. Sauer, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 6, 16 (1.967).
8. J. Sauer y R. Sutsman, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 19, 779 (1.980).
9. I. Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions.* J. Wiley, New York, 1.976.
10. M.F. Ansell, B.W. Nash y D.A. Wilson, *J. Chem. Soc.* 3012 (1.963).
11. M.F. Ansell, G.C. Culling, B.W. Nash, D.A. Wilson y J. W. Lown, *Proc. Chem. Soc. (London)*, 405 (1.960).
12. G.A. Kraus y M.J. Taschner, *J. Org. Chem.* 45, 1174 (1.980).
13. J.G. Martin y R.K. Hill, *Chem. Rev.* 61, 537 (1.961).
14. R.E. Moore y P.J. Scheuer, *J. Org. Chem.* 31, 3272 (1.966).

15. H.L.K. Schmandt y P. Boldt, J.Am.Chem.Soc. 97, 447 (1.975).
16. H.L.K. Schmandt, H. Kratzin y P. Boldt, Liebigs Ann. - Chem. 1560 (1.976).
17. S. Alvarado, F. Fariña y J.L. Martín, Tetrahedron Lett. 3377 (1.970).
18. F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suárez, Tetrahedron - Lett, 9 (1.959).
19. F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suárez, An. Real Soc.Esp. Fís. y Quím. 59B, 167 (1.963).
20. V. Gimeno. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. - 1.968.
21. E. Fernández. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. 1.972.
22. H. Brockmann y A. Zeeck, Chem.Ber. 101, 4221 (1.968).
23. H. Brockmann, H. Greve y A. Zeeck, Tetrahedron Lett. - 1929 (1.971).
24. I. C. Calder, D.W. Cameron y M.D. Sidell, Chem.Comm. - 360 (1.971).
25. A. Mannschreck y H. Dvorak, Tetrahedron Lett. 547(1.973).
26. V.I. Minkin, L.P. Olekhovich, Y.A. Zhdanov, Z.N. Budarina y V.P. Metlushenko, Tetrahedron Lett, 563 (1.974).
27. K. Hartke, R. Matusch y D. Krampitz, Liebigs Ann.Chem. 1237 (1.975).

28. E.Wachsen y K. Hartke, Chem.Ber. 108, 683 (1.975).
29. S. Masamune, A.V. Kemp-Jones, J.Green y D.L. Rabenstein, Chem.Comm. 283 (1.973).
30. C. Escobar, F. Fariña, R. Martínez-Utrilla y M. C. Paredes, J.Chem.Research (S), 266 (1.977); (M) 3154(1.977).
31. F. Fariña y T. Moore, Resultados no publicados.
32. R.T. Arnold y H.E. Zaugg, J.Am.Chem.Soc. 68,1317(1.941).
33. K. Tori, K. Aono, Y. Hata, R. Muneyuki, T. Tsuji y H. - Tanida, Tetrahedron Lett. 9 (1.966).
34. C. Kuroda, J. Sci. Research Inst. (Tokyo) 45,166(1.951).
35. B. Eistert, H. Fink, T. Schultz y J. Riedinger, Ann.Chem. 750, 1 (1.971).
36. H. Brockmann, K. Van der Merwe y A. Zeech, Chem.Ber. 97, 2555 (1.964).
37. H. Brockmann y H. Vorbrüggen, Chem.Ber. 95, 810 (1.962).
38. L. Fieser, J.Am.Chem.Soc. 70, 3165 (1.948).
39. J. Thiele y E. Winter, Ann.Chem. 311, 341 (1.900).
40. J.F.W. Mc Omie y J.M. Blatchly. "Organic Reactions".Vol. 19. J.Wiley and Sons, New York, pág. 199, 222 (1.972).
41. L. Fieser, J.Am.Chem.Soc. 50, 439 (1.928).
42. J.P. Laconti y L.M. Roth, Ann.Entomol.Soc.Amer. 46, 281, (1.953).
43. R.E. Harman y J.J. Cason, J.Org.Chem. 17, 1058 (1.952).

44. S. Levi y G. Schultz, *Ann.Chem.* 210, 138 (1.881).
45. J. Conant y L. Fieser, *J.Am.Chem.Soc.* 45, 2194 (1.923).
46. D.B. Bruce y R.H. Thomson, *J.Chem.Soc.* 1089 (1.955).
47. *Organic Synthesis*, 28, 42 (1.948).
48. J. Malcom y D. Knowles, *J.Chem.Soc.* 1627 (1.966).
49. E. Prestch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon: Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. Ed. Alhambra. Madrid, 1.980.
50. A.I. Vogel: *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Ed. Longman, Londres, pág. 1.113 (1.978).
51. J. Cason, *Org.React.* 4, 314 (1.948).
52. E. Kurosawa, *Bull.Chem.Soc.Japan*, 34, 300 (1.961).
53. M.C. Kloetzel, R.P. Dayton, B.Y. Abadir, *J.Org.Chem.* 20, 38 (1.955).
54. Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi y S. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* 5127 (1.970).
55. C.D. Snyder y H. Rapoport, *J.Am.Chem.Soc.* 94, 227 (1.972).
56. S. Alvarado. Memoria de Licenciatura. Universidad Autónoma de Madrid, 1.974.
57. L. González-Vicaría. Memoria de Licenciatura. Universidad de Madrid, 1.969.
58. J. Primo. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1.977.

59. I. Sing, H.C. Moore, C.W.I. Chang, R.T. Ogata y P.J. Scheuer, *Tetrahedron*, 24, 2969 (1.968).
60. V.K. Tandon, S. Rajeshwar, J.M. Khanna y N. Anand, *Indian J.Chem.* 15B, 839 (1.977).
61. J. Valderrama, Memoria de Licenciatura, Universidad Católica de Santiago de Chile, Escuela de Química, 1.967.

