

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS DOCTORAL

**Síntesis e hidroxilación de naftazarinas sustituidas y
estudio de sus estructuras**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Enriqueta Fernández Navarro

Madrid, 2015

**SINTESIS E HIDROXILACION
DE NAFTAZARINAS SUSTITUIDAS Y ESTUDIO
DE SUS ESTRUCTURAS**

MEMORIA

que para optar al Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta

ENRIQUETA FERNANDEZ NAVARRO

Madrid, Junio de 1972

de Osorio
T₁
547
FER



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322341993

b 2305346x
i 33951524

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
Nº Registro3.29.45.....

Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Quiero expresar mi gratitud al Prof. Dr. D. Francisco Fariña por su dirección y al Director del Instituto Prof. Dr. D. Manuel Lora-Tamayo por las facilidades concedidas. Agradezco también al Dr. D. Manuel Rico la ayuda y colaboración en la interpretación de los espectros de R.M.N.

Por último, doy las gracias a la Comisaría de Protección Escolar por la concesión de una de sus becas y al Instituto de Química Orgánica General por la ayuda material recibida.

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Los pigmentos quinónicos constituyen uno de los grupos más extensos e importantes dentro de los colorantes naturales. Estos compuestos quinónicos existen ampliamente distribuidos en la naturaleza entre las plantas superiores y los microorganismos, mientras que solo se presentan excepcionalmente en el reino animal, limitándose a algunos insectos y diferentes derivados naftoquinónicos aislados de los equinodermos.

La importancia de los pigmentos quinónicos ha motivado una serie de monografías y revisiones generales aparecidas recientemente (1) (2) (3) (4) (5), en los que se trata de forma amplia los diversos problemas químicos y biológicos que plantean estos compuestos.

A pesar de ser la antraquinona y sus derivados el grupo más estudiado, existe una gran variedad de compuestos de-

rivados de la benzoquinona, naftoquinona, tetracenquinona y otras naftoquinonas policíclicas superiores, que van siendo objeto en la actualidad de un creciente interés.

La extraordinaria importancia de los antibióticos ha conducido a un estudio intensivo de los productos metabolizados por microorganismos, muchos de los cuales elaboran estas sustancias. Una revisión (6) de 400 especies de actinomicetos muestra que, frecuentemente, son productos coloreados quinónicos o poseen estructuras quinónicas.

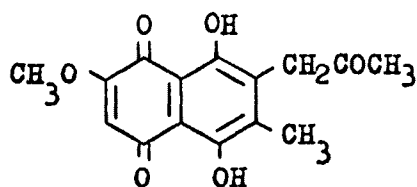
El grupo de las naftoquinonas hidroxiladas, a pesar de su relativa sencillez, presentan gran interés ya que entre ellas se han descrito pigmentos de plantas superiores, hongos, microorganismos y a este grupo pertenecen también los pigmentos de los erizos de mar, compuestos de marcado interés químico y biológico. Puesto que los derivados de naftazarina (5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona) serán el objeto principal de nuestro trabajo, pasaremos revista a algunos de los últimos resultados obtenidos en el aislamiento y caracterización de compuestos relacionados. Un resumen de la bibliografía anterior sobre pigmentos naftazarínicos pue

de encontrarse en las referencias (7) (8).

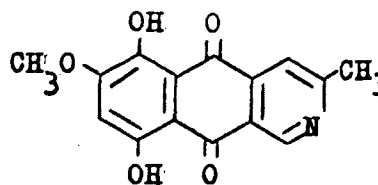
Gerber y col. (9) han aislado de un *Streptomyces* dos pigmentos, identificados como la 2,7-dimetoxinaftazarina y la 2,7-dimetoxi-5-hidroxi-1,4-naftoquinona. La primera era ya conocida como un producto de degradación del espinocromo A; la naftoquinona no era conocida y es inactiva como antibiótico.

Weiss y Nord (10) habían dado cuenta de la presencia de varios pigmentos en el cultivo del *Fusarium solani* D₂ púrpura. Uno de ellos fué aislado e identificado como la javanicina (I), pero los restantes no habían sido investigados. La javanicina había sido ya aislada anteriormente por Arnstein, Cook y Lacey (11) del *F. javanicum* Koorders.

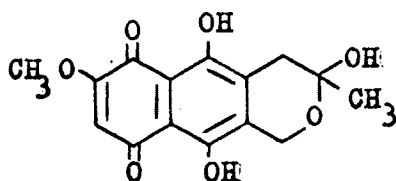
Posteriores trabajos realizados por Arsenault (12), sobre el cultivo del *Fusarium solani* D₂ púrpura, han conducido a la caracterización de otros tres derivados quinónicos: la bostricoidina (II), la fusarubina (III) y un nuevo compuesto, el + (solaniol) (IV). Todos ellos pueden considerarse como derivados de naftazarina, pero el caso de la bostricoidina es la primera azaquinizarina que aparece como producto natural.



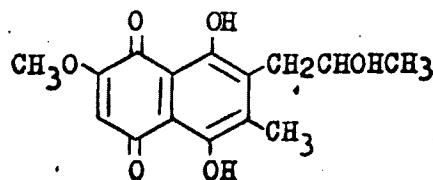
I



II



III



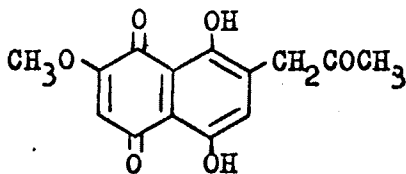
IV

La fusarubina (III), que es un derivado de naftazarina, muy relacionada con la javanicina, había sido obtenida por Ruelius y Gauhe (13) del cultivo del *Fusarium solani* (Mart). La estructura quinónica del (+) solaniol fué probada por métodos físicos y por síntesis a partir de la javanicina. El producto obtenido por síntesis y el aislado del *Fusarium solani* D₂ púrpura fueron idénticos, excepto en unas

ligeras diferencias en el punto de fusión y solubilidad, las cuales pueden ser debidas a la naturaleza racémica del producto obtenido por síntesis.

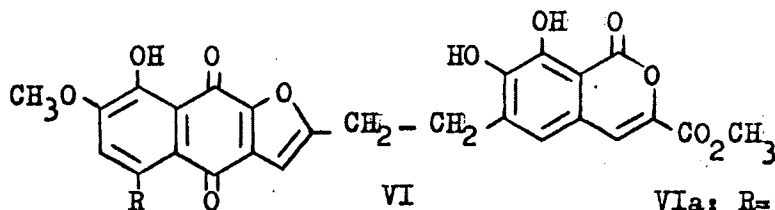
En la constitución de la javanicina existía la duda de la posición 6 ó 7 del grupo metoxilo. Hardegger y col. (14) lograron la obtención de la javanicina y anhidrojavanicina, a partir del éter dimetílico de la javanicina, sintetizado previamente paso a paso, con lo que la constitución de los productos naturales javanicina y fusarubina, aparece definitivamente segura en lo que se refiere a la posición del grupo metoxilo.

Ultimamente ha sido aislado por Chilton (15) un nuevo pigmento quinónico del cultivo de Fusarium, la norjavanicina a la que se le ha asignado la estructura que se indica a continuación:

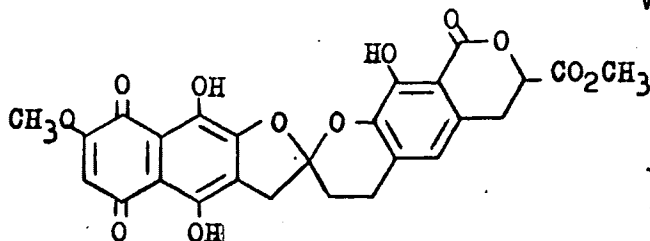


V

En 1952 (16) habían sido aislados de los micelos del *Streptomyces collinus*, cristales rojos de dos antibióticos: la rubromicina (17) y la colinomicina (18). Un ulterior examen ha conducido a Brockmann y col. (19) a establecer la existencia de tres antibióticos a los que nombran, según sus valores de R_F crecientes, como, α -rubromicina, que coincide con la colinomicina, la β -rubromicina, con la rubromicina y un nuevo antibiótico, la γ -rubromicina. La γ -rubromicina origina en piridina a ebullición, cristales rojos de un isómero que posee un R_F pequeño y al que se ha llamado γ -isrubromicina. Las rubromicinas se consideraron desde las primeras investigaciones como derivados de naftoquinonas hidroxiladas. Solo muy recientemente (20) han sido aclaradas totalmente sus estructuras. De las cuatro rubromicinas aisladas, tres son en realidad derivados de la naftazarina.

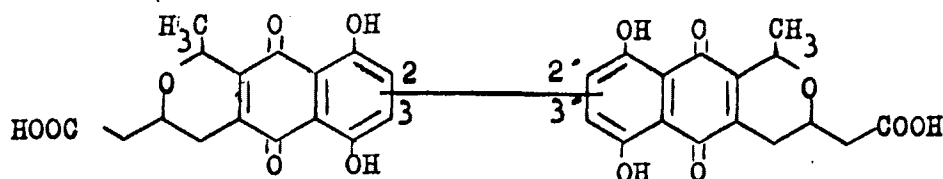


VIA: R= -OCH₃; α -rubromicina
 VIb: R= -OH; γ -isrubromicina



γ -rubromicina

Otro pigmento naftoquinónico que está siendo actualmente objeto de estudio es la actinorhodina, sustancia antibiótica roja, obtenida, del *Streptomyces coelicolor*. Sobre la constitución de la actinorhodina, Brockmann y col. (21) han realizado un estudio en el que han llegado a la conclusión de que este pigmento natural, es un derivado de una binaftazarina (VIII), aunque queda por establecer si la unión es por los carbonos 2,2' ó 3,3'.



VIII

Especial interés presentan los espinocromos y equinocromos a los que se les asignan importantes funciones biológicas. Estos pigmentos naftoquinónicos han sido encontrados en los equinodermos y dentro de ellos, los equinoideos o erizos de mar han sido los que han proporcionado mayor cantidad de estas sustancias, encontrándose en las puás y caparazón de estos animales (espinocromos), así como en los ovarios y

fluido perivisceral u otros órganos internos (equinocromos).

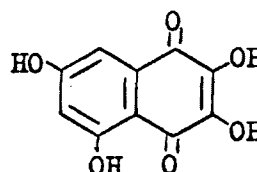
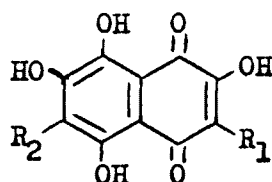
La primera investigación en este campo se remonta a . 1885 (22) en que Mac-Munn observó un pigmento rojo en el fluido perivisceral del *Paracentrotus lividus*, pero no fué hasta 50 años más tarde cuando una muestra pura cristalina fué aislada e identificada por Kuhn y colaboradores (23). Algunos de los problemas suscitados por estos compuestos han sido puestos de relieve por Thomson (2).

Entre las características de los espinocromos y equinocromos se encuentra su alto grado de hidroxilación junto con la posible existencia de una cadena lateral formada por un etilo o acetilo. Aunque poseen estructuras simples, la identificación de estos pigmentos se halla obstaculizada por dificultades analíticas y los inconvenientes que presentan sus propiedades químicas, que hicieron que algunos pigmentos, considerados como diferentes en distintas comunicaciones, fueran de hecho idénticos. Así Scheuer y col. (24) aislaron el espinocromo M de seis especies de erizos de mar, encontrándose más tarde que eran idénticos al espinocromo A (25).

El extensivo uso de la R.M.N. (26) y métodos de espec-

trometría de masas (27) han ayudado a esclarecer las estructuras de esta clase de compuestos.

Hasta el año 1960 existían alrededor de once estructuras propuestas para los pigmentos extraídos de los erizos de mar, basadas todas ellas en pruebas poco concluyentes (24) (25). Un reciente trabajo (28) ha establecido inequívocamente la existencia de seis pigmentos, un derivado de yuglona y cinco derivados de naftazarina: Equinocromo A (IX) y espinocromos A (X), B (XI), C (XII), D (XIII) y E (XIV).



XI

- IX ; R₁ = C₂H₅ ; R₂ = OH
X ; R₁ = COCH₃ ; R₂ = H
XII ; R₁ = COCH₃ ; R₂ = OH
XIII ; R₁ = OH ; R₂ = H
XIV ; R₁ = OH ; R₂ = OH

Estos seis compuestos han sido aislados de una gran variedad de animales recogidos de los Oceanos Atlántico y Pacífico y en el Mar Mediterráneo.

La estructura del equinocromo A fué demostrada por síntesis hace más de 20 años (29). La naturaleza de los espinocromos permaneció oscura hasta que Thomson estableció las estructuras del D (30) y E (31). El espinocromo B es un derivado de yuglona y su estructura e identidad con otros pigmentos descritos anteriormente como diferentes, fué definitivamente demostrada por Sutherland (32) y su síntesis (en aquel tiempo conocido como espinocromo N) conseguida por Thomson (33). Las síntesis de los espinocromos D y E fueron realizadas casi simultáneamente por Thomson (34) (35) y Scheuer (36). Este último también dilucidó las estructuras de los espinocromos A y C junto con sus síntesis (36).

Aunque las investigaciones anteriores habían reducido a seis el número de pigmentos existentes en los erizos de mar en un reciente trabajo, Scheuer y col. (37) han aislado once nuevos espinocromos de las especies *Echinothrix diadema* Linn. y *E. calamaris* Pallis. Además de identificar cinco de

los pigmentos conocidos (Equinocromo A y espinocromos A, B, C y D) caracterizaron once nuevos espinocromos (seis naftazarinas, cuatro yuglonas y una benzoquinona, la 2,5-dihidroxi-3-etilbenzoquinona, que es la primera benzoquinona que ha sido descubierta en invertebrados marinos).

Actualmente se han hecho algunos progresos en el examen de los pigmentos existentes en las restantes clases de equinodermos. Así ha sido identificado un éter monometílico del espinocromo E en un holoturoideo (38) y Scheuer y col. han encontrado recientemente dos éteres dimetílicos del espinocromo E en un asteroideo o estrella de mar y un éter monometílico del espinocromo A en un ofiuroideo.

A los espinocromos y equinocromos se les han asignado importantes funciones biológicas, si bien actualmente son objeto de discusión, se ha propuesto, no obstante, su intervención en los procesos respiratorios (39) y también la posibilidad de que actúen como estimulantes de los espermatozoides (40).

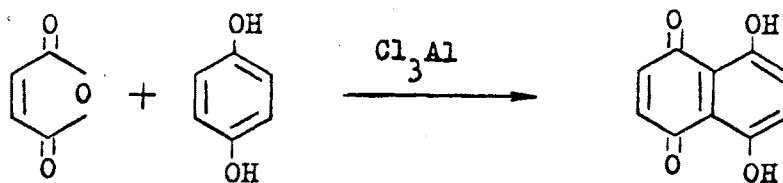
Es de destacar, sin embargo, que a pesar de las amplias

investigaciones realizadas sobre derivados naturales de naftazarina, los métodos de síntesis de estos compuestos no son realmente muy satisfactorios.

Existen diversos métodos para la preparación de naftazarinas. Roussin (41) fué el primero que sintetizó la naftazarina por la acción del azufre y el ácido sulfúrico fumante sobre el 1,5-dinitronaftaleno. Este método, a pesar de haber sido utilizado repetidamente hasta la fecha (24) (42) (43) en la obtención de algunas naftazarinas sustituidas, es muy limitado por la dificultad de obtención de los 1,5-dinitronaftalenos requeridos y porque generalmente los rendimientos son bajos. La síntesis de naftazarina a partir de 1,8-dinitronaftaleno por reacción con ácido sulfúrico fumante y otros agentes reductores distintos del azufre, por ejemplo, anilina, fenilhidracina, cinc, etc. ha sido utilizado por Fierz-David y Stockar (44) pero con rendimientos muy bajos.

El método más general para la síntesis de naftazarinas es el de Zahn y Ochwat (45), con la modificación introducida por Mueller (46), consistente en la condensación de hidroquinonas o sus éteres con anhídrido maleico operando en presen-

cia de cloruro sódico-tricloruro de aluminio fundidos. Sin em
bargo, cuando cada una de las sustancias de partida lleva un



solo sustituyente (o dos diferentes) llega a ser difícil esta-
blecer la posición relativa de estos grupos. Así el producto
de condensación de la hidroxihidroquinona y anhídrido citracó-
nico ha sido descrito simplemente como 2-metil-6(ó 7)-hidroxi-
naftazarina (42); también Kuroda (47) obtiene la 2,6- y 2,7-
dimetilnaftazarina en la condensación de toluhidroquinona con
anhídrido citracónico. Por este mismo método se puede citar
las síntesis de la hidroxidroserona por reacción del anhídri-
do maleico y la 2-metil-3-metoxihidroquinona (48) y la del
propio equinocromo A (29) por condensación del 2-etil-1,3,4-
trimetoxibenceno con anhídrido dibenzoilmaleico. Este procedi-

miento resulta de aplicación bastante limitada por las condiciones experimentales de condensación, demasiado enérgicas, en especial la elevada temperatura, que dan lugar, a veces a transformaciones secundarias y conducen a bajos rendimientos.

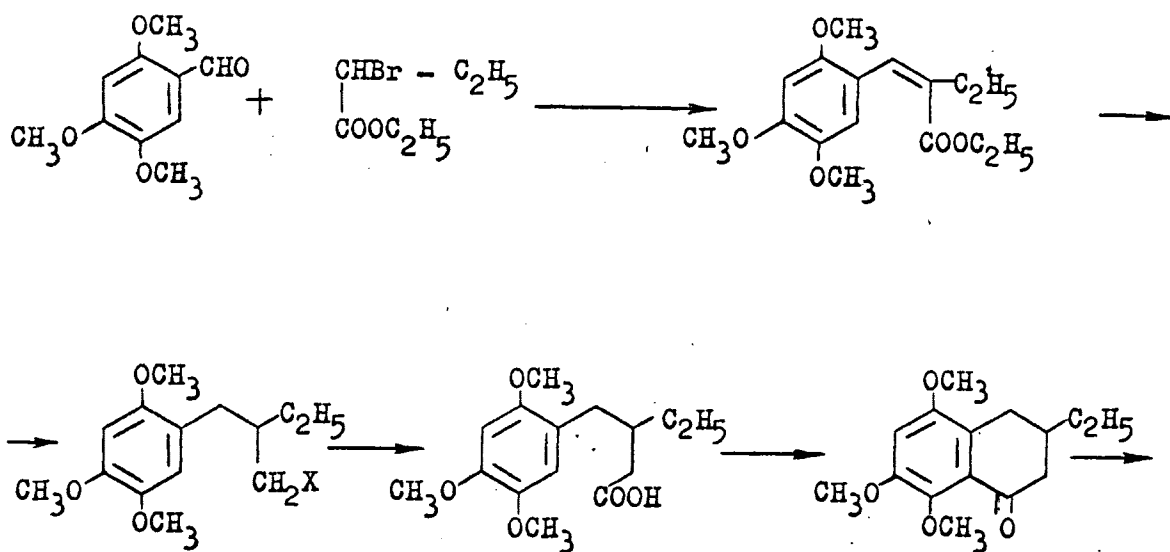
La obtención de naftazarinas por procedimientos más simples no suele ser viable. Así, cuando Thomson intenta convertir la yuglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) en la correspondiente naftazarina por oxidación con tetraacetato de plomo, sal de Fremy, u oxidación por el método del persulfato de Elbs, se llega siempre a resultados negativos (49) (50).

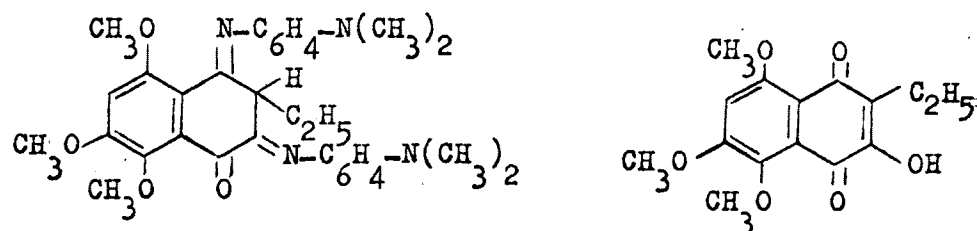
Algunos de los caminos seguidos por otros autores presentan como característica común el partir del núcleo de naftazarina e introducir directamente sustituyentes empleando reacciones conocidas. Sin embargo, los resultados son poco satisfactorios; así por ejemplo, la adición de aminas es lenta y exige un gran exceso (44). Otras reacciones de adición han sido estudiadas por varios grupos de investigadores (43) (50) (51) (52) (53) (54).

Otros investigadores crean el segundo núcleo de la naftazarina, paso a paso, lo cual, si bien resulta muy engorroso

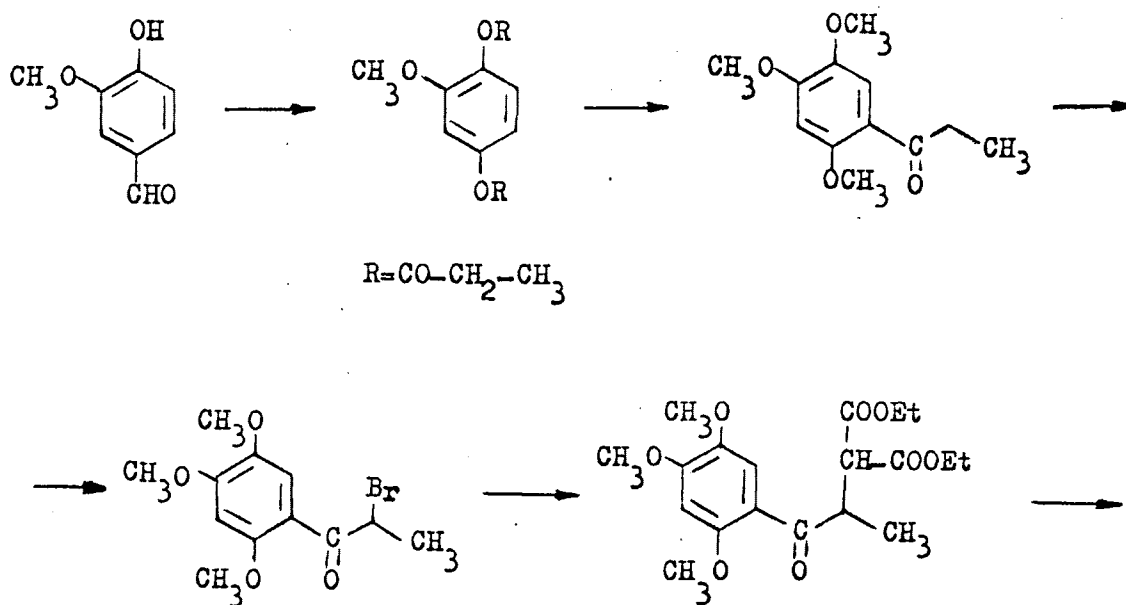
tiene la ventaja de que se puede fijar con seguridad la posición de los sustituyentes.

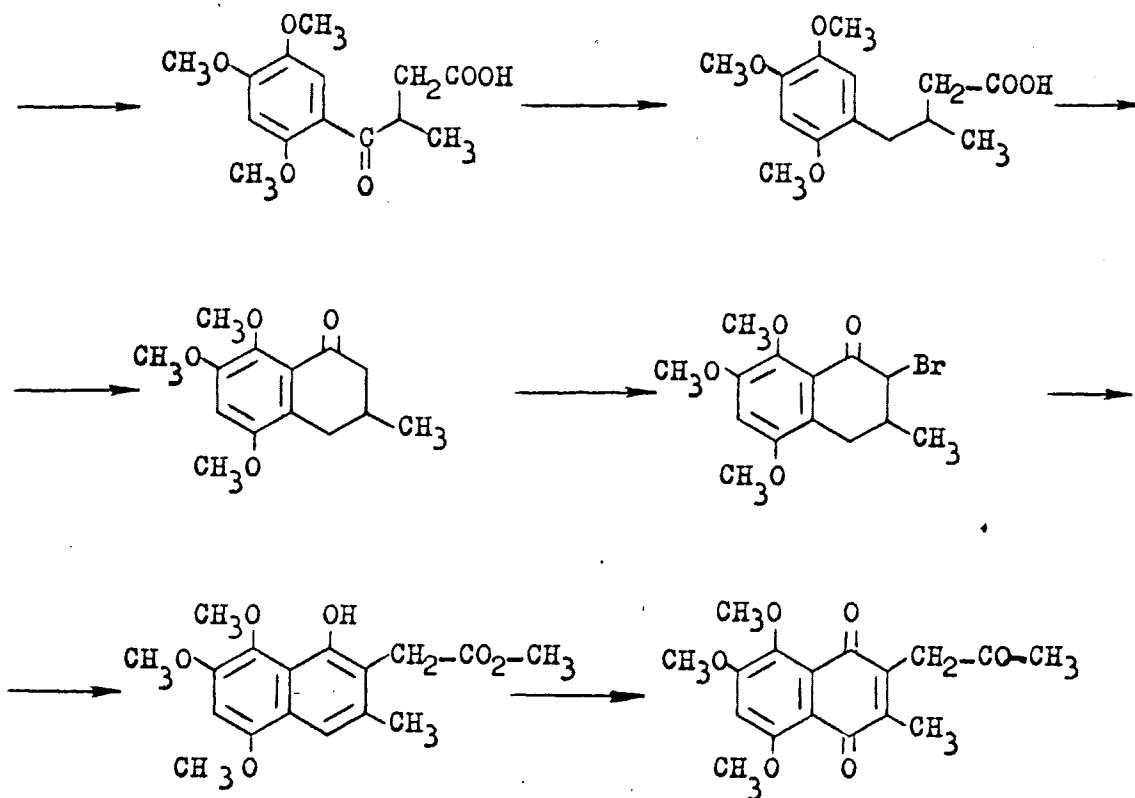
Brunner y Singule (55), por ejemplo, sintetizaron algunas naftazarinas sustituidas según el esquema dado a continuación:



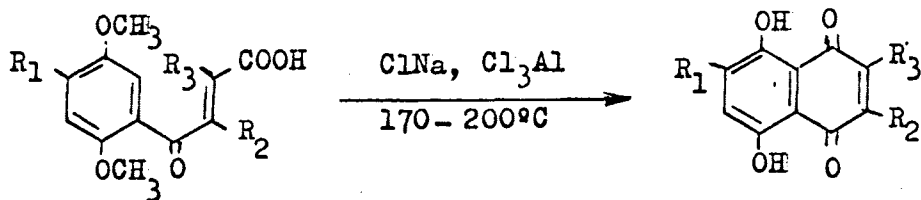
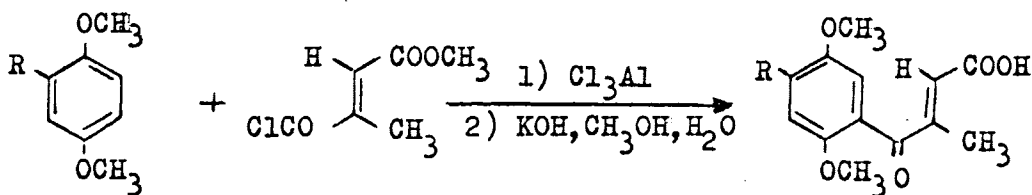
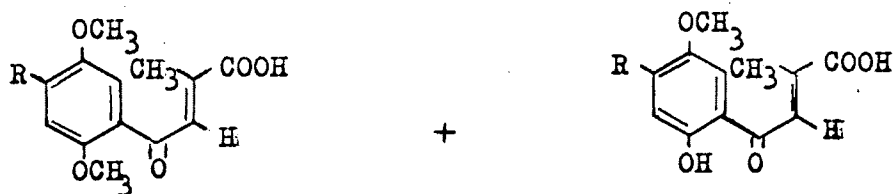
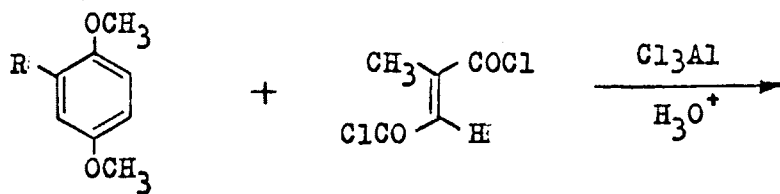


Por su parte, Hardegger y col. (14) para la síntesis de la javanicina y derivados utilizan el método esquematizado a continuación:

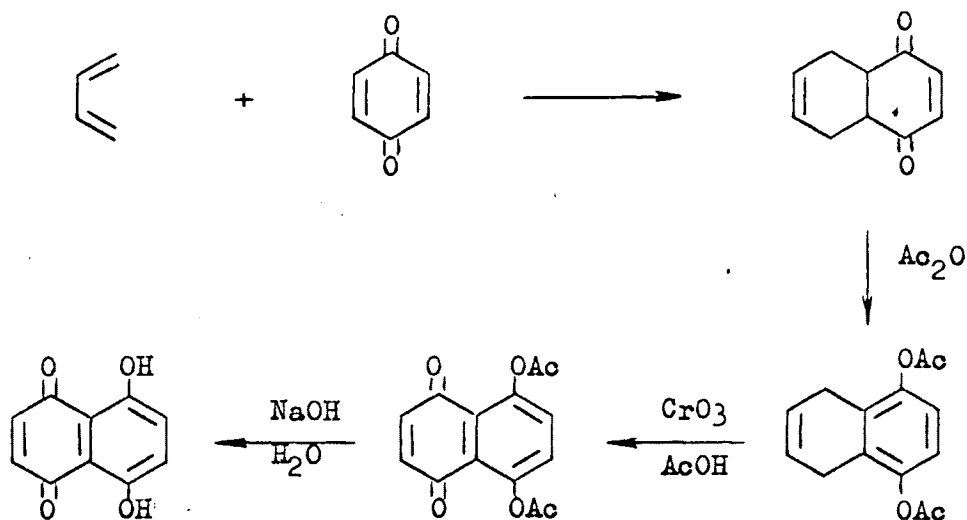




Recientemente Arora y Brassard (56) han sintetizado algunas naftazarinas 2,6- y 2,7-disustituidas por ciclación de los correspondientes ácidos β -(2,5-dimetoxibenzoil)-acrílicos. Los ácidos trans- β -(2,5-dimetoxibenzoil)- α - y β -metilacrílicos fueron preparados y ciclados según los esquemas siguientes:



F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suarez (7) lograron hace algún tiempo un nuevo método de síntesis de naftazarinas en el que se parte de una síntesis diénica, empleando como filodienos p-benzoquinonas sustituidas. El esquema indicado a continuación se refiere a la síntesis de la propia naftazarina, utilizando como producto de partida la adición de p-benzoquinona al butadieno:



En este método se aprovecha la reaccionabilidad de las p-benzoquinonas como filodienos en la síntesis de Diels-Alder. El aducto obtenido es acetilado con anhídrido acético y el diacetato resultante es oxidado con anhídrido crómico en me-

dio acético obteniéndose el diacetato de naftazarina que puede hidrolizarse a la naftazarina libre.

Este nuevo método fué utilizado para la síntesis de diversas naftazarinas con resultados satisfactorios.

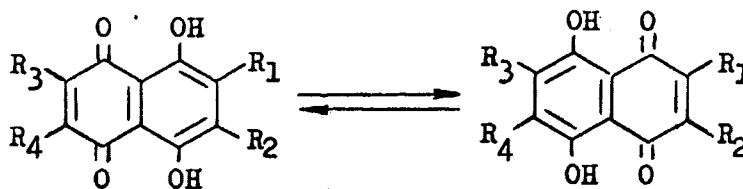
En esta misma dirección se puede citar a Cort y Rodríguez (57) que, siguiendo el camino propuesto por F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suarez, obtienen también algunas naftazarinas descritas, estudiando la formación de productos secundarios.

Condensando, pues, dienos y quinonas convenientemente sustituidos se obtendrían aductos que nos conducirían a una naftazarina cualquiera. Sin embargo los dienos y quinonas no son siempre fácilmente asequibles lo que hizo aconsejable el desarrollo de nuevos procedimientos para introducir sustituyentes, especialmente grupos hidroxilos ya que entre los productos naturales existen un gran número de naftazarinas hidroxiladas.

Nuestro trabajo tendrá, pues, por objeto, la síntesis de naftazarinas sustituidas y en especial, la introducción de

sustituyentes del tipo de los existentes en los productos naturales. En todas las síntesis y procesos estudiados se ha llegado a una serie de compuestos, cuyas estructuras se han interpretado basándose fundamentalmente en sus espectros IR, UV y de RMN.

Por otra parte, se ha estudiado también la influencia de diversos tipos de agrupamientos sobre el equilibrio tautomero existente en las naftazarinas:

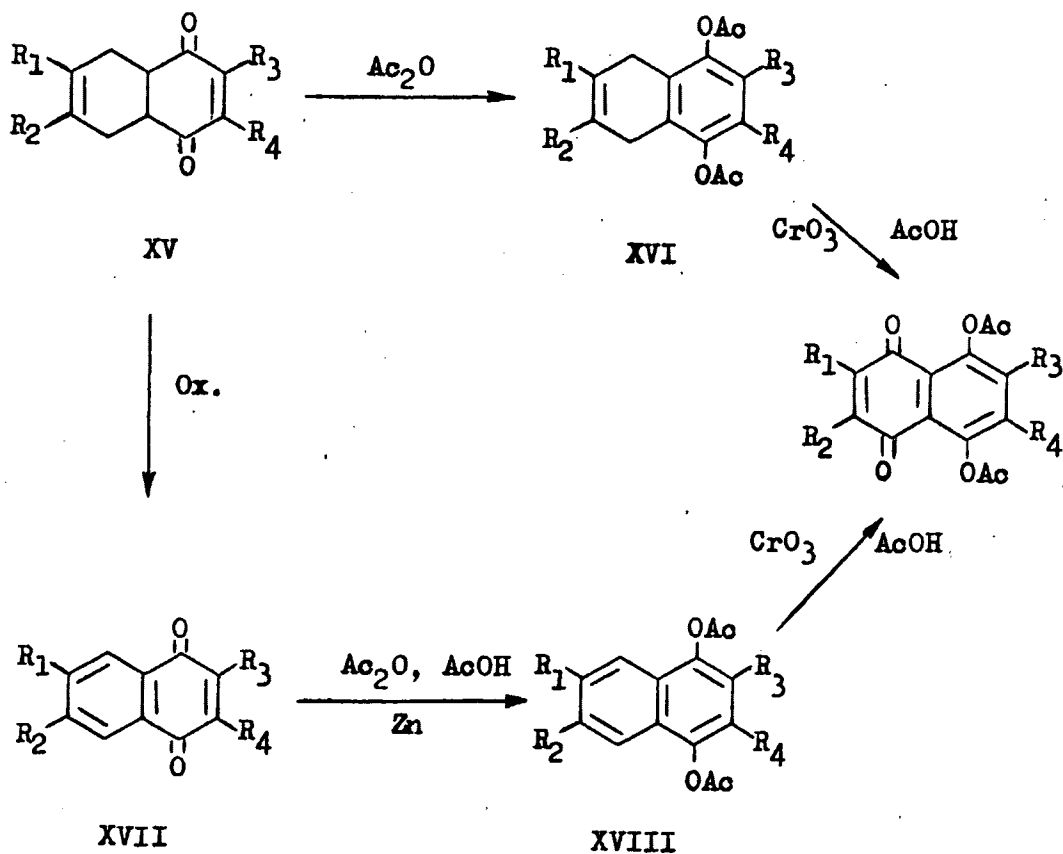


y la posibilidad de transacilación de sus diacetatos. Con este objeto se han hecho estudios por RMN, comparando los resultados propios con los datos obtenidos anteriormente por otros investigadores en algunos compuestos relacionados.

I.- OBTENCION DE NAFTAZARINAS SUSTITUIDAS

Como ya se ha indicado, el nuevo método de síntesis propuesto por F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suarez (7) (58), permite la obtención de naftazarinas diferentemente sustituidas, partiendo de una reacción Diels-Alder como proceso inicial. Además, la tautomería existente en este tipo de compuestos, hace posible la preparación de una misma naftazarina a partir de dos reacciones Diels-Alder diferentes, con selección del dieno y la quinona más asequibles.

Por otra parte, la formación de naftazarinas por oxidación crómica puede tener lugar no solo sobre los diacetatos de aductos de síntesis diénica XVI, sino también sobre los productos totalmente aromatizados XVIII, que pueden obtenerse por reducción acetilante de naftoquinonas sustituidas XVII. Estas, a su vez, se pueden formar con facilidad por aromatización directa de los aductos del tipo XV.



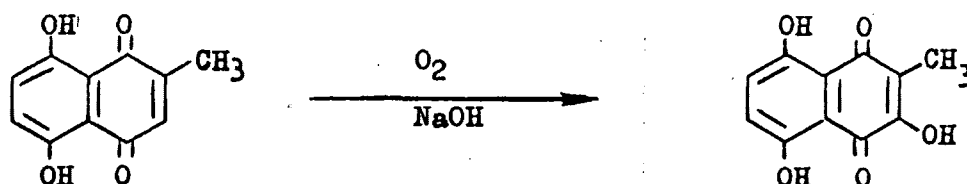
Partiendo de una síntesis diénica y utilizando ambos procedimientos se han sintetizado anteriormente (7) (8) una serie de naftazarinas con uno o varios sustituyentes.

Por lo que se refiere a síntesis de naftazarinas, nuestro trabajo lo centramos en la preparación de derivados que

presentaran sustituyentes referibles a los existentes en los productos naturales. Por ello hemos considerado, por una parte, reacciones para introducir directa o indirectamente grupos hidroxilos o sus derivados sustituidos. En segundo lugar se han estudiado procesos conducentes a la obtención de naftazarinas cloradas, capaces de sufrir posteriormente sustitución del halógeno, y finalmente, se consideró también la posibilidad de aplicación del método a la síntesis de acetilnaftazarinas.

A. Naftazarinas hidroxiladas

La hidroxilación directa de naftazarinas había sido dada a conocer anteriormente por Kuroda (48), que describió la introducción de un grupo -OH en la metilnaftazarina por calefacción con hidróxido sódico acuoso, en presencia de aire. Sin embargo, cuando intentamos aplicar este método en el diacetato de la metilnaftazarina, obtuvimos resultados poco satisfactorios, recuperando principalmente la metilnaftazarina libre. Por ello se intentaron otros métodos que pudieran tener una amplia aplicación para la introducción de grupos -OH

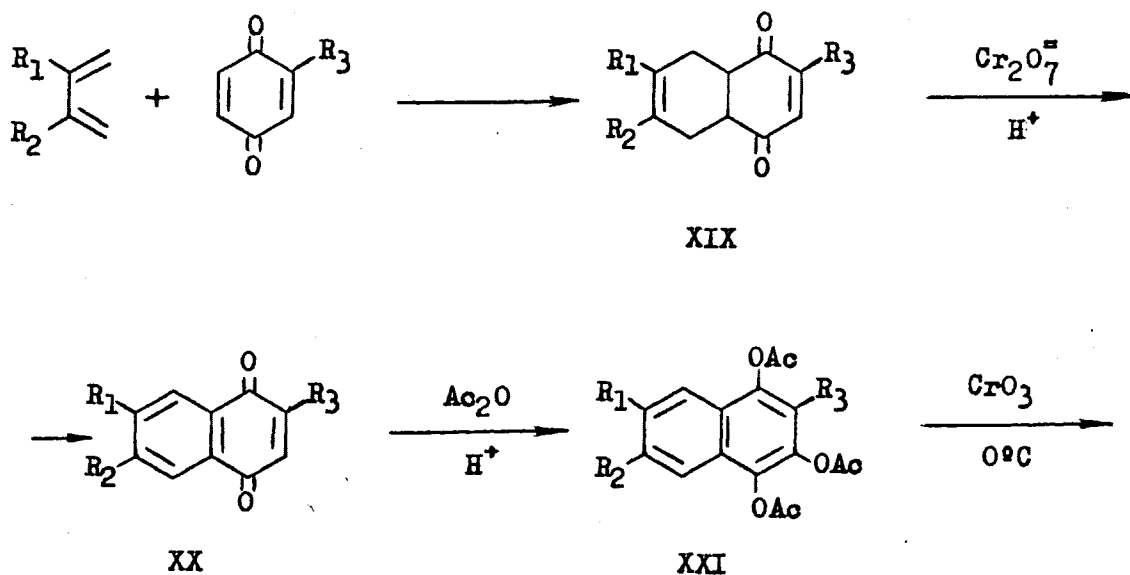


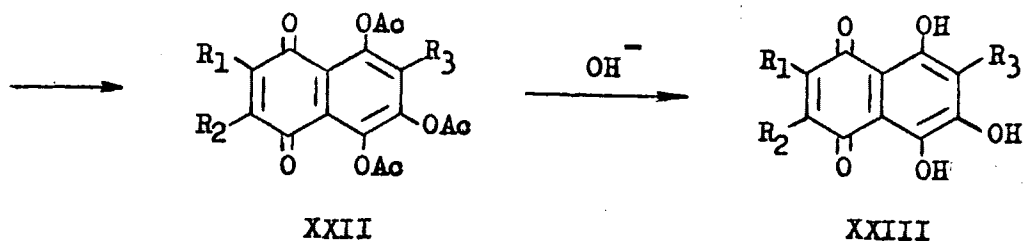
(o bien OR), utilizando el esquema general de preparación de naftazarinas que acabamos de describir.

Para este objeto podría resultar muy adecuada la reacción de Thiele, es decir, la adición de anhídrido acético a una quinona en presencia de un catalizador ácido, con formación del correspondiente triacetato. Nos propusimos por ello aplicar la síntesis de naftazarinas anterior, modificada en el sentido de que el diacetato que se somete a la oxidación crómica es precisamente el producto de una reacción de Thiele previa, en la que se introduce un nuevo grupo $-OAc$.

1.- Aplicación de la reacción de Thiele en naftoquinonas

En este caso se parte de una reacción Diels-Alder entre un dieno y una benzoquinona, que pueden estar sustituidos. El aducto obtenido XIX se transforma por oxidación crómica en medio ácido en la correspondiente naftoquinona sustituida XX. Esta se somete a la reacción de Thiele, con anhídrido acético y un catalizador ácido, y el triacetoxinaftaleno XXI, así obtenido, es el producto de partida en el que se ensaya la oxi-





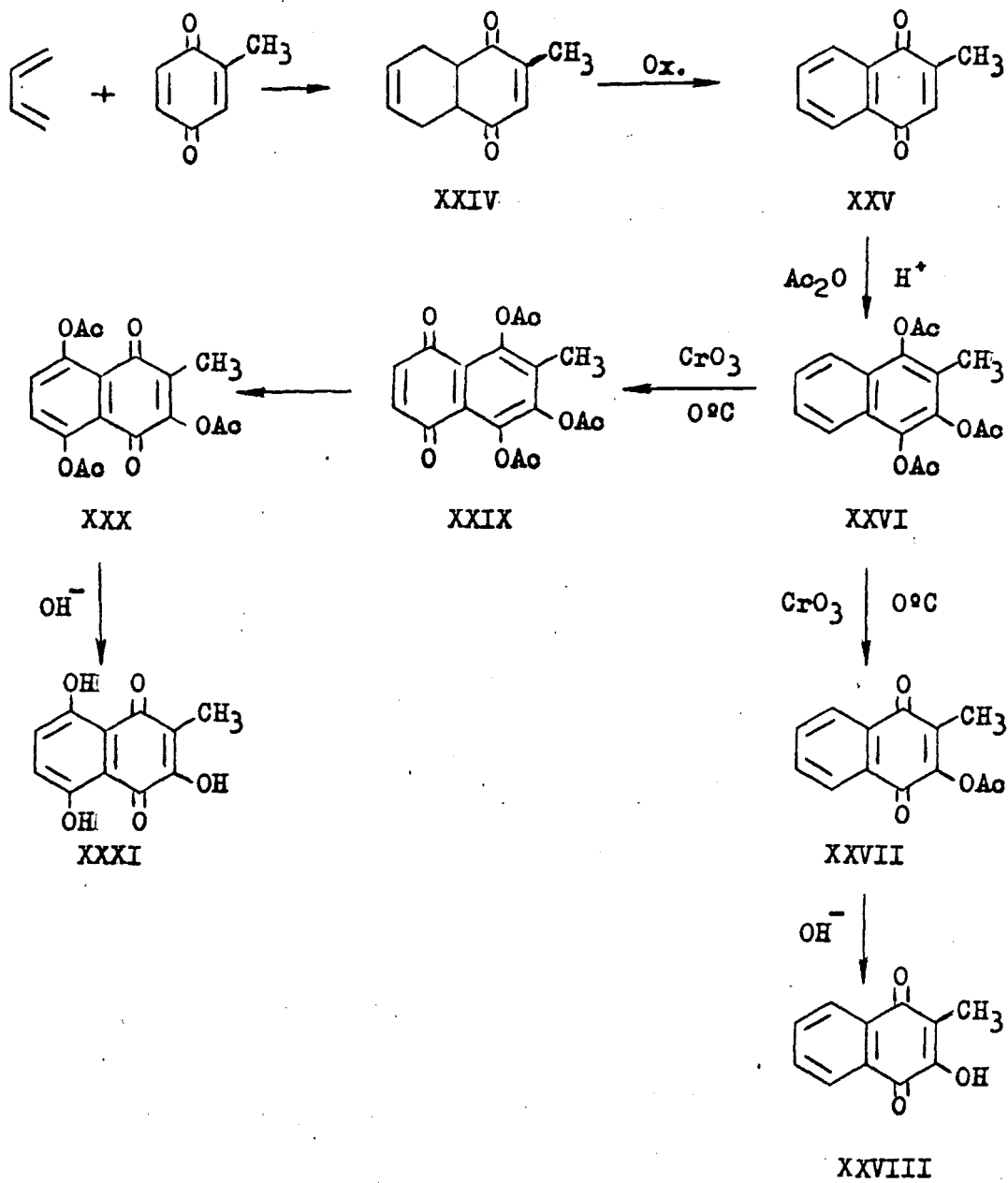
dación crómica, en medio acético operando a baja temperatura, en las condiciones usuales empleadas para la síntesis de diacetatos de naftazarina. La hidrólisis de los triacetatos XXII producidos conduce a las hidroxinaftazarinas XXIII, con lo cual el proceso total puede servir para la introducción de un grupo -OH en el núcleo naftazarínico.

Este procedimiento de síntesis es el que hemos estudiado primeramente en nuestro trabajo, empleando como punto de partida diversos dienos y filodienos, tratando de comprobar su generalidad. Pasaremos revista a los resultados obtenidos en diversos casos.

a) 3-Hidroxi-2-metilnaftazarina

En primer lugar se ensayó la preparación de 3-hidroxi-2-metilnaftazarina (hidroxidroserona, XXXI) partiendo de una reacción de Thiele sobre la 2-metil-1,4-naftoquinona XXV, obtenida por aromatización del aducto de butadieno-toluquinona XXIV. La reacción de Thiele transcurre con facilidad y buen rendimiento, utilizando ácido perclórico como catalizador, y conduce al 1,3,4-triacetoxi-2-metilnaftaleno XXVI, que se somete a la oxidación crómica en ácido acético, operando a baja temperatura (0-5°C), como es usual en este tipo de reacciones.

La oxidación crómica de XXVI condujo a dos productos diferentes, el primero de p.f. 109-110°C, se separa por simple dilución con agua de la mezcla de reacción y es el producto principal; el segundo, de p.f. 157-158°C se obtiene en menor cantidad por extracción con éter.



Los espectros IR y UV del primer producto están de acuerdo con que se trata de un sistema naftoquinónico con un grupo acetoxilo. Por su parte, el espectro RMN indica que posee un núcleo naftoquinónico sin sustituir, ya que aparecen dos multipletes centrados a $1,85\tau$ y $2,24\tau$, característicos del sistema AA'BB' de una naftoquinona asimétricamente sustituida en el núcleo quinónico. Por ello se le asignó la estructura XXVII, que se comprobó porque sus constantes físicas coinciden con las del compuesto (acetato de fticol) y porque su hidrólisis alcalina condujo al propio fticol XXVIII (48).

Las características del producto obtenido en menor cantidad coinciden con las descritas para el triacetato de la hidroxiserona XXX (59). Su espectro RMN está también de acuerdo con esta estructura, presentando una sola señal para los dos protones aromáticos a $2,62\tau$. Por otra parte su hidrólisis conduce a la hidroxiserona libre (XXXI), cuyo punto de fusión y espectros UV, IR y de RMN están de acuerdo con su estructura.

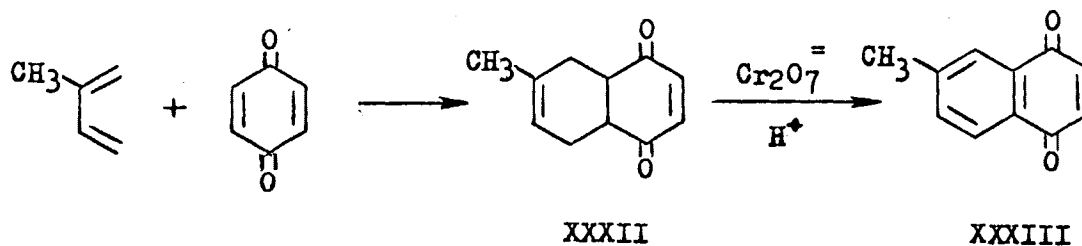
Es de destacar, sin embargo, que el producto inicial de la oxidación crómica de (XXVI) debe ser el triacetato de 7-hidro

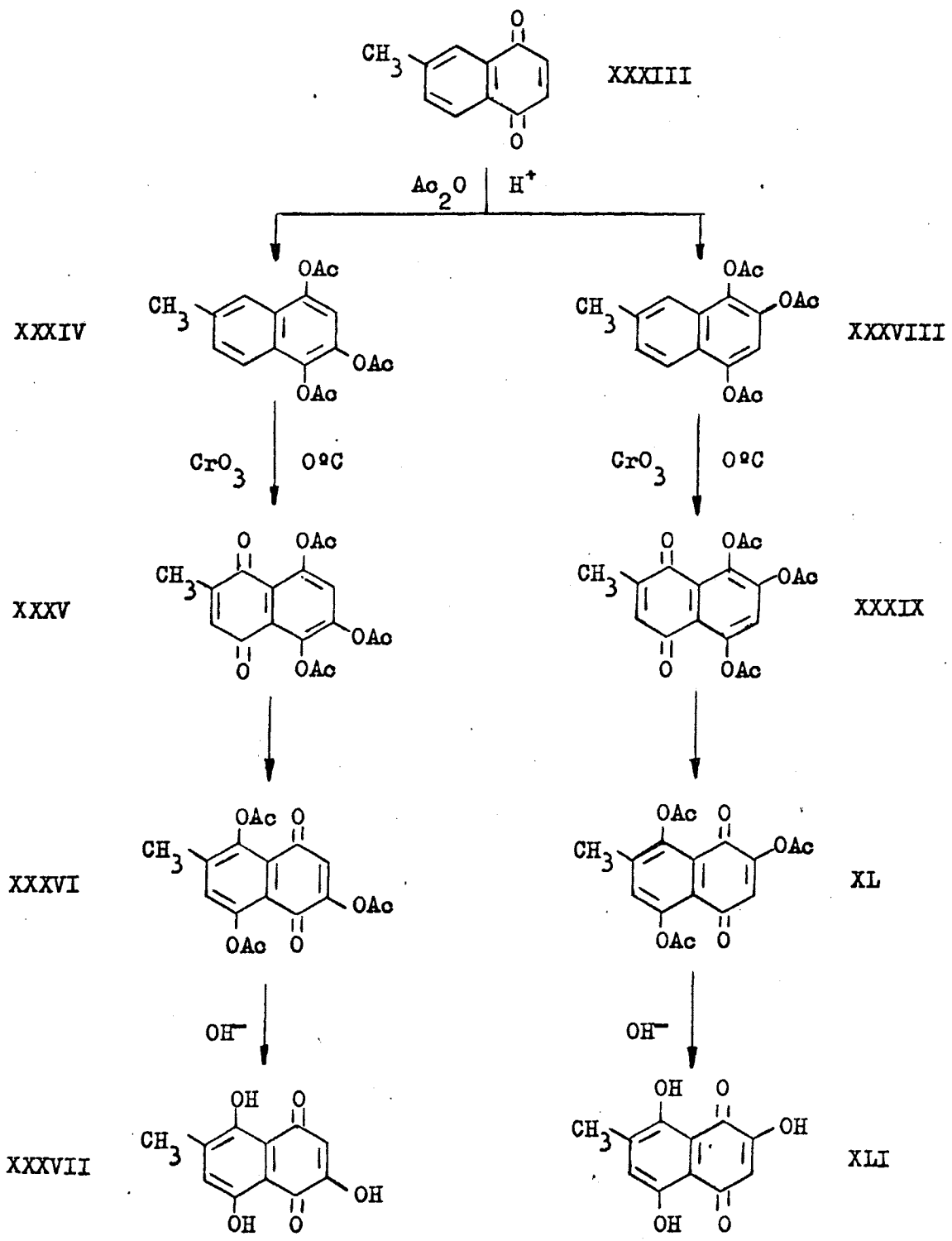
xi-6-metilnaftazarina (XXIX) y, por consiguiente la formación de (XXX), comprobada en especial por el espectro de RMN, supone una reacción de transacilación, que consideraremos con más detalle en la segunda parte de esta memoria.

Por lo tanto, si bien el procedimiento conduce al producto esperado, la reacción principal supone la hidrólisis y oxidación simultánea del triacetato XXVI de partida con formación de la correspondiente naftoquinona con el sustituyente -OAc.

b) 2-Hidroxi-6(y_7-) metilnaftazarina

En este caso hay que partir de una reacción de Thiele con la 6-metil-1,4-naftoquinona XXXIII, que puede obtenerse por oxidación del aducto Diels-Alder de isopreno y p-benzoquinona XXXII.





El primer problema es que la reacción de Thiele puede conducir a dos isómeros diferentes. Lyons y Thomson (53) llegan efectivamente a una mezcla de isómeros, de p.f. 139-141°C inferior al de los dos isómeros XXXIV y XXXVIII. Por nuestra parte, obtuvimos también en la reacción de Thiele una mezcla de p.f. 140-143°C, cuyo análisis y espectros IR y de RMN están de acuerdo con las estructuras XXXIV y XXXVIII. Un ensayo de separación, por recristalizaciones sucesivas de metanol, condujo a un producto de p.f. 165-166°C, que, de acuerdo con los datos existentes en la bibliografía, debe ser el 1,3,4-triacetoxi-6-metilnaftaleno (XXXIV); su espectro RMN está también de acuerdo con esta estructura, aunque no es posible decidir definitivamente por este método entre ambos isómeros. En vista de las dificultades de separación se procedió siempre sobre mezclas de los dos isómeros XXXIV y XXXVIII.

La oxidación crómica, a baja temperatura, de la mezcla de isómeros condujo a una mezcla de los correspondientes triacetatos de metilhidroxinaftazarina (XXXVI y XL), que pueden hidrolizarse a las naftazarinas libres (XXXVII y XLI). Es interesante, sin embargo que en este caso los diacetatos XXXVI y XL son los productos únicos de reacción, sin que se observe

la formación de las correspondientes naftoquinonas, que aparecen generalmente como productos secundarios.

La mezcla de triacetatos (XXXVI y XL) se intentó separar por cromatografía en capa fina. Sin embargo, aunque fué posible lograr condiciones para su separación en cromatografía analítica, la escasa diferencia de sus valores de R_f no permitió la separación total de ambos isómeros en escala mayor.

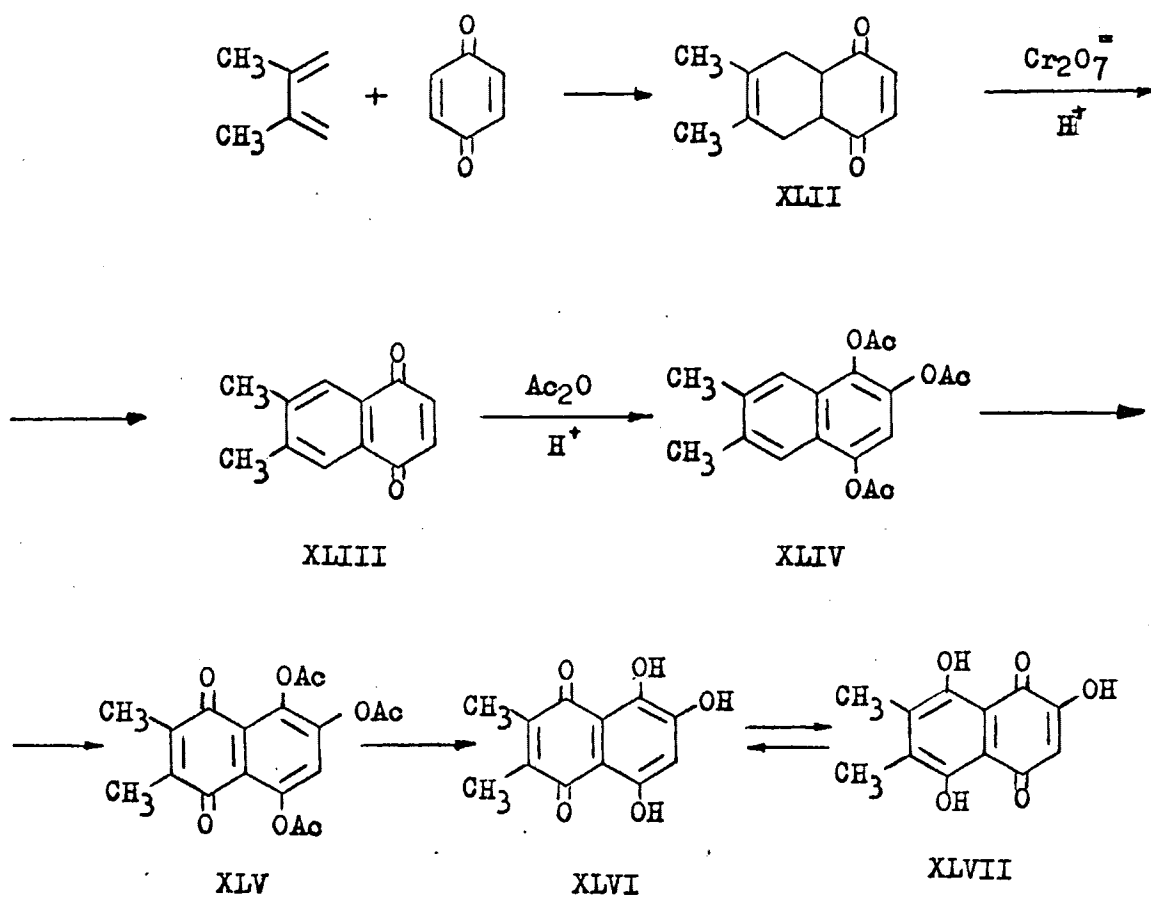
Aunque no se logró la separación de los triacetatos de naftazarina, el espectro de RMN de la mezcla demuestra que en ambos casos el grupo $AcO-$ se encuentra en el núcleo quinónico, lo que supone que también en este caso hubo una transacilación de los productos iniciales (XXXV y XXXIX).

Por hidrólisis alcalina de la mezcla de triacetatos (XXXVI y XL) se logró obtener una mezcla de las naftazarinas libres (XXXVII y XLI).

c) 2-Hidroxi-6,7-dimetilnaftazarina

La obtención de la 2-hidroxi-6,7-dimetilnaftazarina, se abordó de modo similar a la preparación de la hidroxidro-

serona, sustituyendo en el esquema de síntesis antes indicado, el butadieno por el dimetilbutadieno. La transformación del aducto dimetilbutadieno-p-benzoquinona XLII en la 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona XLIII se realizó por oxidación con dicromato sódico y ácido sulfúrico, según el procedimiento habitual. La naftoquinona XLIII, por tratamiento con anhídrido acético y ácido perclórico se transformó con buen rendimiento



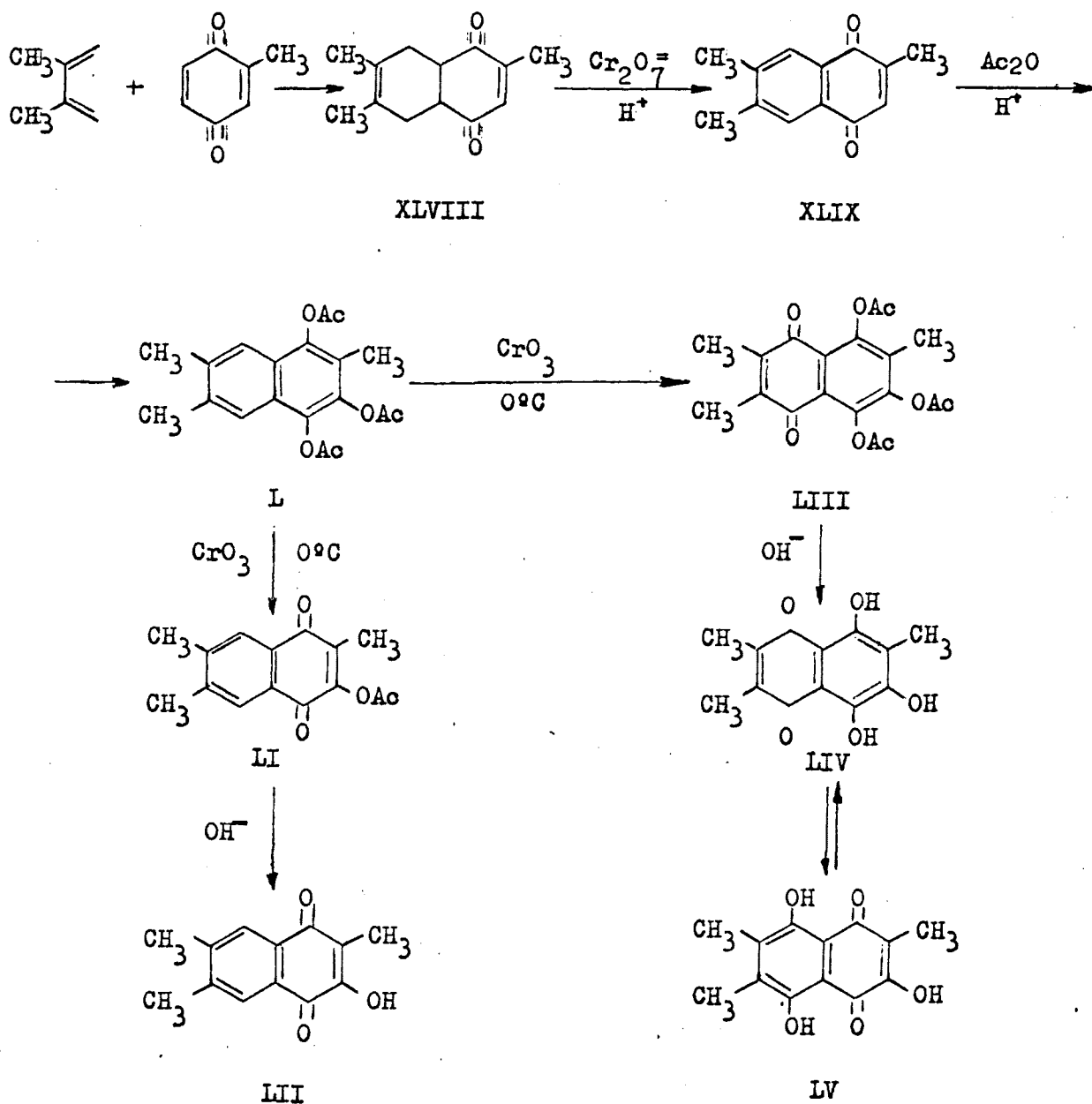
to, en el 1,2,4-triacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno XLIV, el cual, por oxidación crómica a baja temperatura, nos condujo al triacetato de 6-hidroxi-2,3-dimetilnaftazarina XLV. La estructura de XLV se demostró por RMN, y por hidrólisis del diacetato se obtuvo la naftazarina libre, cuyo tautómero predominante parece ser, en cambio XLVII según se dedujo también de los datos de RMN, que discutiremos más adelante.

Aunque en este caso durante la oxidación crómica, no se observó la formación de dimetilacetoxinaftoquinona, el rendimiento con que se obtuvo el triacetato de 6-hidroxi-2,3-dimetilnaftazarina fué también bajo, alrededor del 15%.

d) 3-Hidroxi-2,6,7-trimetilnaftazarina

Esta naftazarina se obtuvo en condiciones análogas a las utilizadas en los casos anteriores. Se partió del aducto dimetilbutadieno-toluquinona XLVIII, que se oxidó a la 2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona XLIX, la cual por reacción de Thiele con anhídrido acético y ácido perclórico se transformó en 1,3,4-triacetoxi-2,6,7-trimetilnaftaleno L. La oxidación de este último compuesto con anhídrido crómico en ácido acético

a baja temperatura, se llevó a cabo en la misma forma que en los casos anteriores. La solución de reacción se diluyó con



agua precipitando un sólido de p.f. 151-152°C, que fué caracterizado como 3-acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona (LI). Su espectro UV e IR están de acuerdo con su estructura naftoquinónica y con la existencia de un grupo C=O ester enólico, (banda a 1780 cm^{-1}), la presencia en el espectro de RMN de una señal correspondiente a dos protones aromáticos a campo bajo (2,13 τ) demuestra que se trata de una naftoquinona como LI y no de una naftazarina.

Su hidrólisis alcalina condujo a la 3-hidroxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona (LII), producto no descrito en la bibliografía y que fué caracterizado por análisis y espectros IR, UV y RMN.

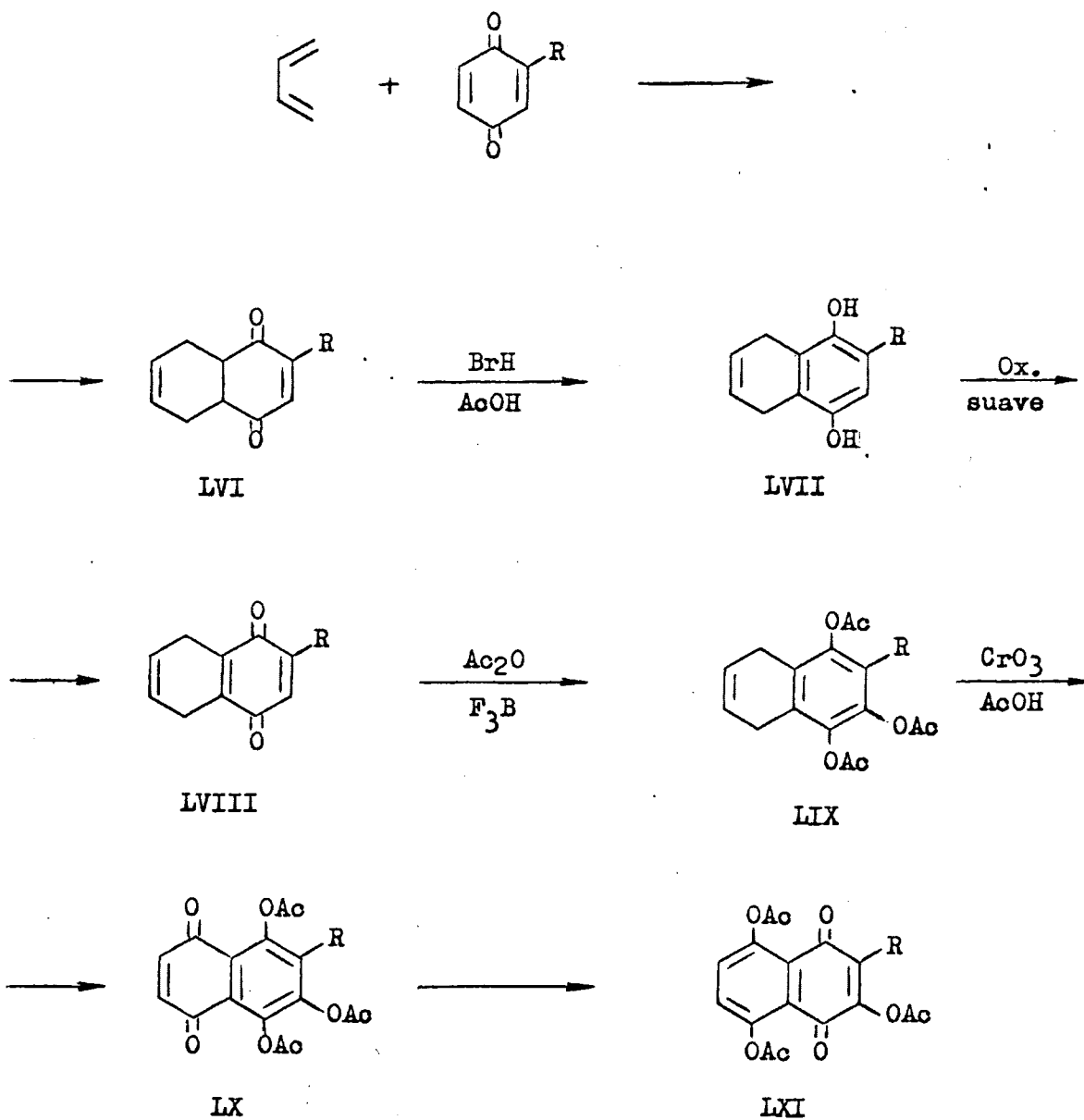
Del filtrado del que se separó la naftoquinona se obtuvo, por extracción, una pequeña cantidad de un sólido, que recristalizado varias veces de metanol fundió a 171-172°C. Su análisis elemental y espectros IR, UV y de RMN confirman, que se trata del triacetato de 7-hidroxi-2,3,6-trimetilnaftazarina (LIII).

Por hidrólisis alcalina del triacetato (LIII) se obtuvo, en cambio, la 3-hidroxi-2,6,7-trimetilnaftazarina libre

(LV), caracterizada por microanálisis y espectros IR, UV y de RMN.

2.- Aplicación de la reacción de Thiele en 5,8-dihidro-1,4-naftoquinonas

La obtención de triacetatos de naftazarinas hidroxiladas la hemos abordado hasta ahora por oxidación crómica de derivados de triacetoxinaftaleno, obtenidos por reacción de Thiele sobre naftoquinonas, o sea la oxidación crómica ha tenido lugar siempre sobre productos totalmente aromáticos. A la vista de los bajos rendimientos obtenidos por este procedimiento en la mayoría de las naftazarinas preparadas, se ensayó la oxidación crómica actuando sobre 5,8-dihidroderivados de 1,3,4-triacetoxinaftalenos (LIX) obtenidos según el siguiente esquema:



Es decir, la reacción de Thiele se llevó a cabo en este caso sobre 5,8-dihidronaftoquinonas del tipo LVIII las cuales se pueden preparar por oxidación suave de los respectivos difenoles (LVII) (60). Con ello tratábamos de comprobar si era más satisfactoria la oxidación de los triacetatos del tipo LIX, de estructura semejante a los acetatos de los aductos de síntesis diénica, que se emplean normalmente en este tipo de síntesis.

Este procedimiento ha sido ensayado para la obtención de las siguientes naftazarinas.

a) 2-Hidroxinaftazarina

Para la preparación de esta naftazarina se partió del aducto butadieno-p-benzoquinona (LVI; R=H), que isomerizado a la forma difenólica (LVII; R=H) con ácido bromhídrico en medio acético, se oxidó con ácido nitroso para obtener la 5,8-dihidro-1,4-naftoquinona (LVIII; R=H). Esta quinona es muy sensible a la luz por lo que la oxidación tuvo que realizarse en la oscuridad. La reacción de Thiele en la 5,8-dihidro-1,4-naftoquinona, se llevó a cabo con anhídrido acético,

empleando como catalizador trifluoruro de boro, en forma de eterato. La reacción dió lugar al 1,2,4-triacetoxi-5,8-dihidronaftaleno (LIX; R=H), cuya oxidación crómica en las condiciones usuales utilizadas por nosotros, (baja temperatura y medio acético) nos condujo al triacetato de 2-hidroxinaftazarina. Los rendimientos son, sin embargo, bajos.

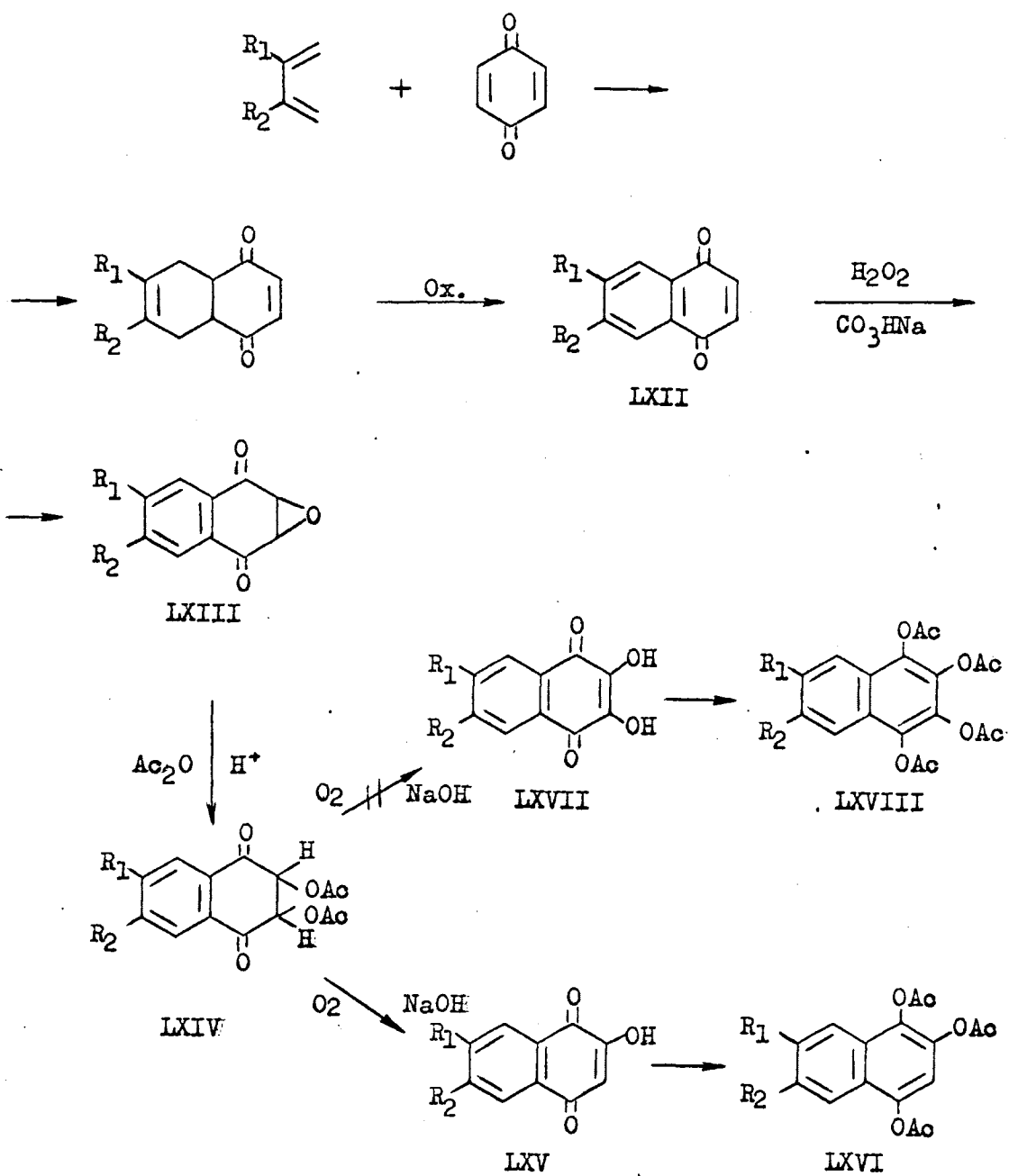
b) 3-Hidroxi-2-metilnaftazarina

Esta naftazarina se ha obtenido a partir del aducto butadieno-toluquinona (LVI; R=Me). El aducto se isomerizó con ácido bromhídrico y fué oxidado a la quinona con cloruro férrico. Se obtuvo la 2-metil-5,8-dihidro-1,4-naftoquinona (LVIII; R=Me), que por ser muy sensible a la luz no se aisló sino que se trató directamente, operando en la oscuridad, con anhídrido acético y eterato de trifluoruro de boro. Se obtuvo el 1,3,4-triacetoxi-2-metil-5,8-dihidronaftaleno (LIX; R=Me), cuya oxidación crómica nos condujo al triacetato de 3-hidroxi-2-metilnaftazarina. Los rendimientos observados son del mismo orden que los conseguidos en otras síntesis de este compuesto.

3.- Otros ensayos de hidroxilación

Por último, se ensayó también la hidroxilación de naftoquinonas con peróxido de hidrógeno como método que pudiera tener aplicación para la obtención de naftazarinas mono- o dihidroxiladas a través de las reacciones que se indican en la página siguiente.

Por este camino se intentó la preparación de la dimetil dihidroxinaftazarina a partir de la 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona (LXII; $R_1=R_2=Me$). La formación del epóxido se logró en medio alcalino (peróxido de hidrógeno y bicarbonato sódico) obteniéndose la 2,3-epoxi-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1,4-naftoquinona (LXIII; $R_1=R_2=Me$). La acetilación del epóxido con anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico condujo a la 2,3-diacetoxi-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1,4-naftoquinona (LXIV;



$R_1=R_2=Me$). Sin embargo en la hidrólisis y oxidación de este diacetato con hidróxido sódico y corriente de aire no se obtuvo la dihidroxiquinona LXVII, sino que se aisló un sólido amarillo de p.f. 181-182°C, cuyo microanálisis y espectros IR, UV y de RMN confirmaron que se trataba de la 2-hidroxi-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona (LXV; $R_1=R_2=Me$). En especial el espectro de RMN demuestra la presencia de un solo sustituyente -OH en el núcleo naftoquinónico, ya que aparece un singulete a $\tau = 3,85$, que indica la presencia de un único protón quinónico contiguo al -OH. Es decir, que la presencia del medio alcalino favorece la eliminación preferente de una molécula de ácido acético.

El método no nos condujo en este caso a la naftoquinona dihidroxilada (LXVII), que hubiera permitido la preparación del correspondiente tetraacetato de naftazarina por oxidación crómica del producto LXVIII, al que se llegaría por reducción acetilante. A pesar de ello la serie de fases sucesivas indicadas pueden emplearse como método general de monohidroxilación, ya que la reducción acetilante de la hidroxiquinona LXV conduce al triacetato LXVI, que producirá la co-

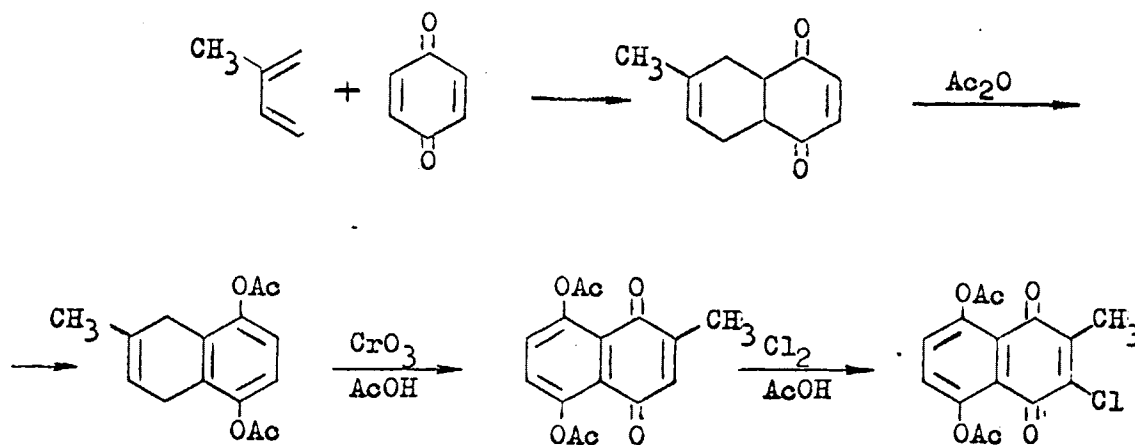
respondiente naftazarina hidroxilada por oxidación crómica e hidrólisis posterior. Este esquema puede emplearse, por tanto, en vez de la reacción de Thiele para la introducción de un solo grupo -OH.

B. Naftazarinas cloradas

1.- Cloración de naftazarinas

La obtención de naftazarinas monohalogenadas había sido llevada a cabo anteriormente por Gimeno (8) a partir de una síntesis diénica con butadieno y la p-benzoquinona halogenada. Debido a los bajos rendimientos obtenidos en estos casos, es preferible la obtención del diacetato de cloronaftazarina por cloración directa del diacetato de naftazarina, siguiendo el método de Thomson (43).

De acuerdo con este método, hemos sintetizado el diacetato de la 2-metil-3-cloronaftazarina siguiendo el esquema dado a continuación:

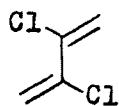


El procedimiento es, pues, muy apropiado para la síntesis de naftazarinas monocloradas, pero no así para los derivados di- o policlorados para los que hay que recurrir a otros procedimientos.

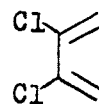
2.- A partir de una síntesis diénica con diclorobutadieno

Para la obtención de las naftazarinas dicloradas podría en principio partirse de una reacción Diels-Alder con diclorobutadieno. Sin embargo, de acuerdo con la bibliografía, el diclorobutadieno no reacciona en la síntesis diénica con nafto-

quinona (61) y esta falta de reactividad ha sido atribuida a la dificultad con que el diclorobutadieno, normalmente en la



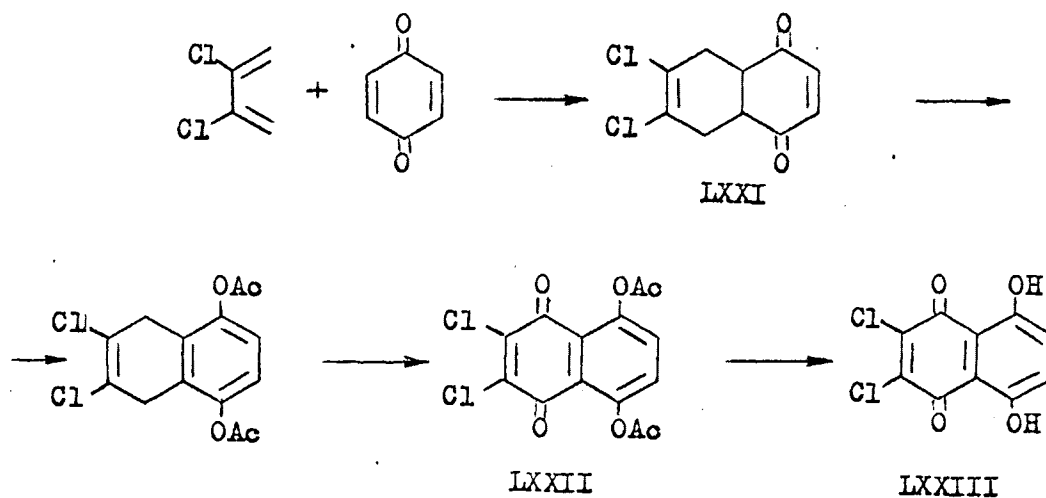
LXIX



LXX

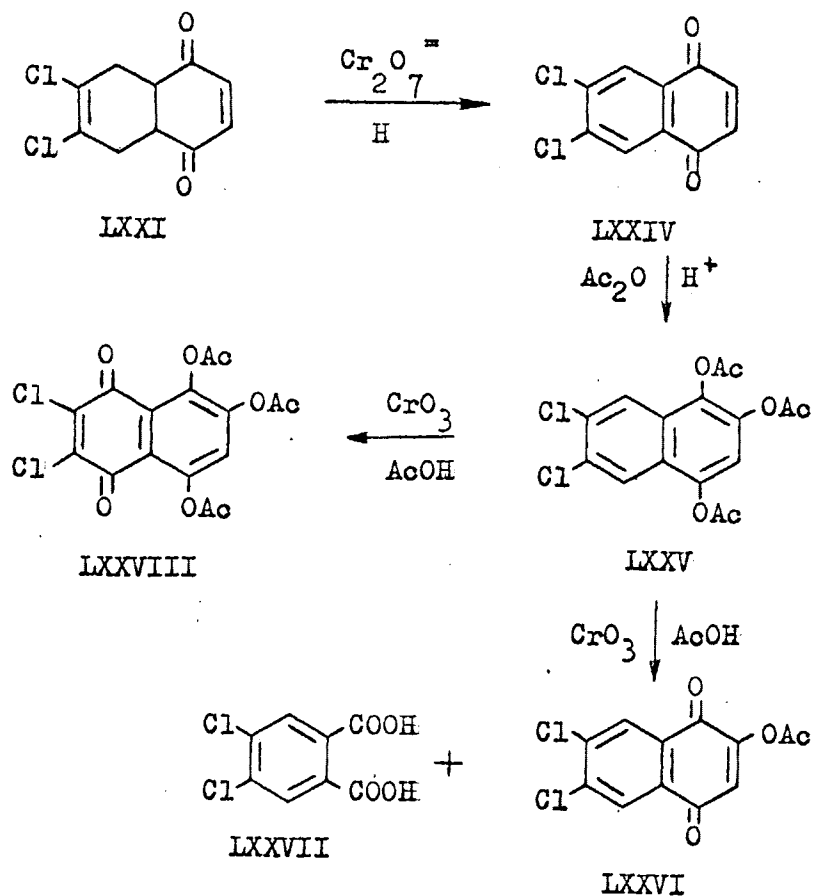
conformación s-trans (LXIX), puede adoptar la conformación s-cis (LXX), necesaria para la síntesis diénica. Esta dificultad se interpretaba (62a) como debida a la fuerte repulsión de los dos Cl negativos, debido a la polarización de los enlaces C-Cl.

A pesar de ello, nosotros hemos comprobado que el diclorobutadieno reacciona con buen rendimiento con la p-benzoquinona, dando el aducto LXXI esperado.



La acetilación y oxidación crómica del aducto LXXI conduce con buen rendimiento al diacetato de la 2,3-dicloronaftazarina (LXXII), hidrolizable a la 2,3-dicloronaftazarina (LXXIII) (63).

Por otra parte, hemos intentado la obtención del triacetato de diclorohidroxinaftazarina mediante la aplicación de la reacción de Thiele, tal como se describió anteriormente. El esquema de reacciones estudiado ha sido el siguiente:



La oxidación del aducto LXXI con dicromato potásico en medio ácido condujo a la 6,7-dicloro-1,4-naftoquinona (LXXIV), la cual, por reacción de Thiele, dió lugar al 1,2,4-triacetoxi-6,7-dicloronaftaleno (LXXV). Ambos compuestos se caracterizaron fácilmente por su microanálisis y espectros UV, IR y de RMN.

La oxidación de LXXV se realizó según el procedimiento habitual, empleando anhídrido crómico en ácido acético y operando a baja temperatura. La dilución con agua del producto de reacción nos condujo a un sólido amarillo, que fué caracterizado como 2-acetoxi-6,7-dicloro-1,4-naftoquinona (LXXVI), según su espectro IR y de RMN. En especial, el espectro de RMN demuestra que se trata de la naftoquinona LXXVI y no del diacetato de naftazarina respectiva LXXVIII, por la presencia de dos protones aromáticos a τ 1,82 asignables a las posiciones C₅ y C₈. El filtrado fué extraído con éter y los extractos etéreos, después de secarlos con sulfato sódico, fueron llevados a sequedad. Quedó un resto amarillento que se trató con ciclohexano a ebullición, obteniéndose una fracción insoluble que fué caracterizada como el ácido 4,5-dicloroftálico (LXXVII). La fracción amarilla soluble en ciclohexano dió reacción positiva de derivado de naftazarina (coloración azul-violeta intensa, en presencia de hidróxido sódico). De ella precipitó un sólido impuro de p.f. 153-160°C. Del filtrado, llevado a sequedad, se obtuvo un sólido rojo, también con reacción positiva de naftazarina. Ambos productos fueron sometidos a una cromatografía en capa fina preparati-

va tratando de purificar y separar la naftazarina esperada, pero la cantidad obtenida no fué suficiente para su identificación.

En resumen, la oxidación crómica del 1,2,4-triacetoxi-6,7-dicloronaftaleno da lugar como producto principal a la 2-acetoxi-6,7-dicloro-1,4-naftoquinona, la cual en parte se oxida, en la propia reacción, al ácido 4,5-dicloroftálico. Este resultado contrasta con la oxidación crómica del 1,4-diacetoxi-6,7-dicloro-5,8-dihidronaftaleno, que conduce con buen rendimiento al diacetato de la 2,3-dicloronaftazarina.

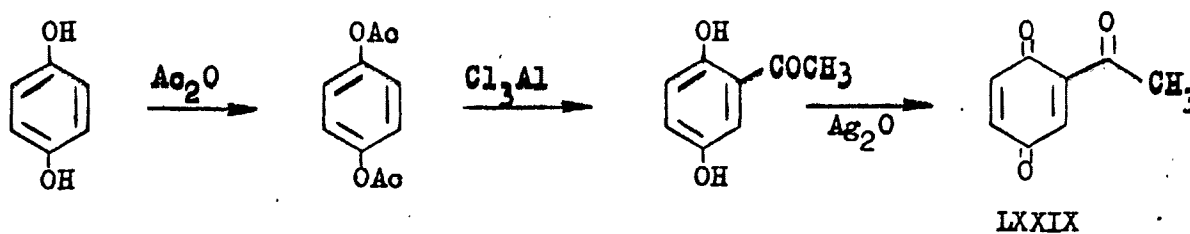
C. Ensayos de síntesis de acetilnaftazarina

Al abordar la síntesis de este compuesto se han encontrado serias dificultades que han motivado el tener que ensayarla por distintos procedimientos, que si bien no condujeron en ningún caso al producto deseado, han permitido estudiar una serie de reacciones que pueden tener interés para poder lograr nuevas síntesis de los espinocromos A y C, que contienen grupos acetilos como cadena lateral.

El primer ensayo para la síntesis de la acetilnaftazari
na se llevó a cabo por el método general a partir de una sín-
tesis dienica con acetil-p-benzoquinona y butadieno.

1.- Reacción Diels-Alder con butadieno y acetil-p-benzoquinona

Para la preparación de la 2-acetil-p-benzoquinona
(LXXIX) se parte de la hidroquinona y se continúa de acuerdo
con el siguiente esquema (64):



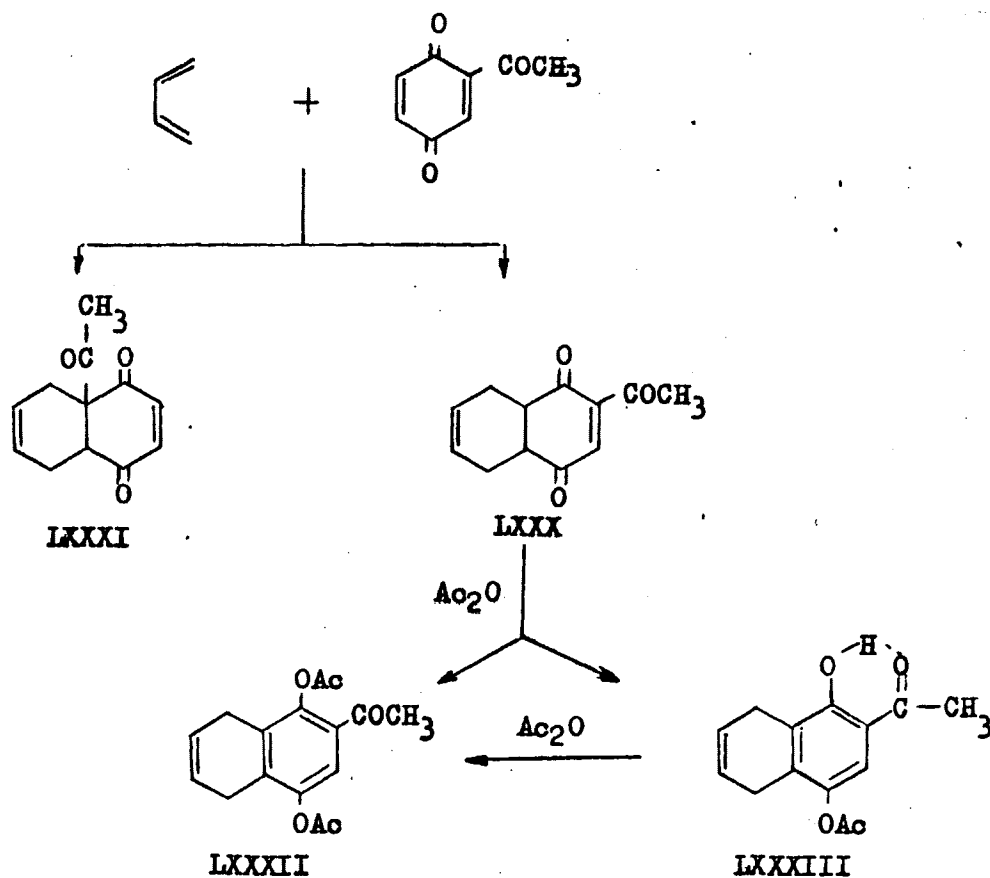
La adición de butadieno a la 2-acetil-p-benzoquinona
transcurre en las condiciones usuales de una reacción Diels-
Alder, si bien como veremos la reacción conduce a dos aduc-
tos, uno de ellos en mayor proporción que el otro.

Ansell y col. (65) obtuvieron un solo producto de adi

ción asignándole la estructura LXXXI y explicando la formación preferente de este aducto con el sustituyente angular de la siguiente forma: los grupos aceptores de electrones, en nuestro caso el -COMe, activan el doble enlace etilénico al cual están unidos, favoreciendo la adición del dieno por este doble enlace y dando aductos del tipo LXXXI, con sustituyente angular, mientras que los grupos que ceden electrones, como -Me, -OMe, -Cl, -Br, etc., desactivan el doble enlace y producen aductos normales.

En forma simultánea, Gimeno (8) obtuvo el mismo aducto pero admitió, que en el proceso se formaban los dos isómeros posibles (LXXX y LXXXI). En vista de ello, estudiamos con detalle la reacción con objeto de confirmar la presencia del aducto no angular (LXXX) e intentar la oxidación crómica de su diacetato, que debería de conducir al diacetato de acetilnaftazarina.

De acuerdo con los resultados anteriores (8), cuando el aducto bruto obtenido se purifica por recristalización se obtiene un producto de p.f. 86-87°C, cuyo espectro de RMN demuestra que se trata del aducto con el sustituyente acetilo



angular (LXXXI). En efecto, presenta una señal centrada a $\tau = 6,53$ correspondiente a un solo protón $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-$ y un multiplete a $\tau = 3,34$ que integra dos protones olefínicos del doble enlace $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$. Por lo tanto el producto principal de la reacción es efectivamente, el aducto con sustituyente

angular (LXXXI).

Sin embargo, cuando el producto bruto de reacción se somete a una acetilación con anhídrido acético y acetato sódico, se origina, con bajo rendimiento, un producto de p.f. 131-133°C, cuyas características están de acuerdo con la estructura LXXXII del diacetato del aducto no angular LXXX. Así, su espectro IR, aparte de una banda de C=O de tipo ester fenólico (a 1745 cm^{-1}), presenta otra a 1670 cm^{-1} atribuible a una cetona aromática y su espectro de RMN confirma totalmente la presencia de un protón aromático (singulete a 2,45 τ), un grupo acetilo (singulete a 7,49 τ), dos grupos acetoxilo (singulete a 7,64 τ) y 4 protones =C-CH₂-Ar (singulete a 6,73 τ).

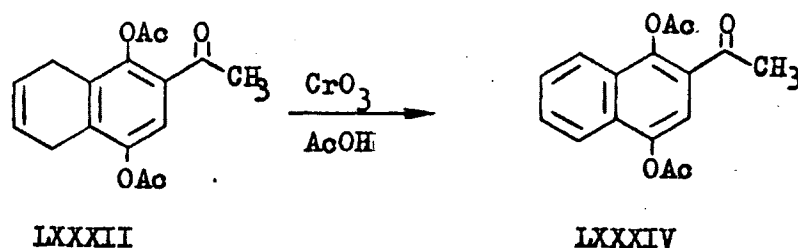
Por otra parte, durante la acetilación del producto bruto de adición de la acetyl p-benzoquinona al butadieno se logró aislar también un producto diferente al anterior, de p.f. 141-142°C. Su microanálisis elemental estaba de acuerdo con un posible monoacetato lo que podría significar que se trataba del monoacetato del aducto angular. Sin embargo, el espectro de RMN demostró que se trataba del monoacetato LXXXIII del aducto LXXX, ya que presentaba un singulete a 7,40 τ , de un

acetilo unido a un núcleo aromático, otro a 7,67 τ , de un solo grupo acetoxilo, un protón aromático a 2,66 τ y un protón a campo negativo (τ -2,59), de un -OH asociado intramolecularmente con el grupo CO. La demostración total de su estructura se logró también por acetilación con anhídrido acético y acetato sódico que, si bien con dificultad, condujo al diacetato LXXXII anterior, de p.f. 131-133°C.

Las dificultades observadas para la obtención del diacetato LXXXII nos llevaron a ensayar la benzoilación con cloruro de benzoilo en presencia de hidróxido sódico, esperando que en estas condiciones se lograría transformar todo el aducto no angular en producto dibenzoilado. El producto de la benzoilación se sometió a la oxidación crómica en las condiciones usuales, pero como producto final se aisló solamente el dibenzoato de naftazarina. A la vista de este resultado se estudió por RMN el producto de benzoilación del aducto, encontrando que se trataba simplemente del dibenzoato de 5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona, lo que significa que en las condiciones básicas de benzoilación hay eliminación del sustituyente acetilo en el propio aducto LXXXI. Al mismo resultado se llegó llevando a cabo la benzoilación en presencia de piridina.

La separación de los dos aductos LXXX y LXXXI se intentó entonces por cromatografía de adsorción en columna. Empleando alumina y eluyendo con cloroformo, no se logró la separación de ambos isómeros, ya que estos sufrían transformación en la columna dando una mezcla de varios productos.

A la vista de estas dificultades, se preparó cantidad suficiente del diacetato LXXXII por acetilación de la mezcla de aductos LXXX y LXXXI y se ensayó la oxidación crómica de modo similar a los casos anteriores, empleando anhídrido crómico en ácido acético y actuando a baja temperatura. Operando con cantidades distintas de oxidante y variando el tiempo de reacción se llegó siempre al mismo compuesto de p.f. 103-104°C.



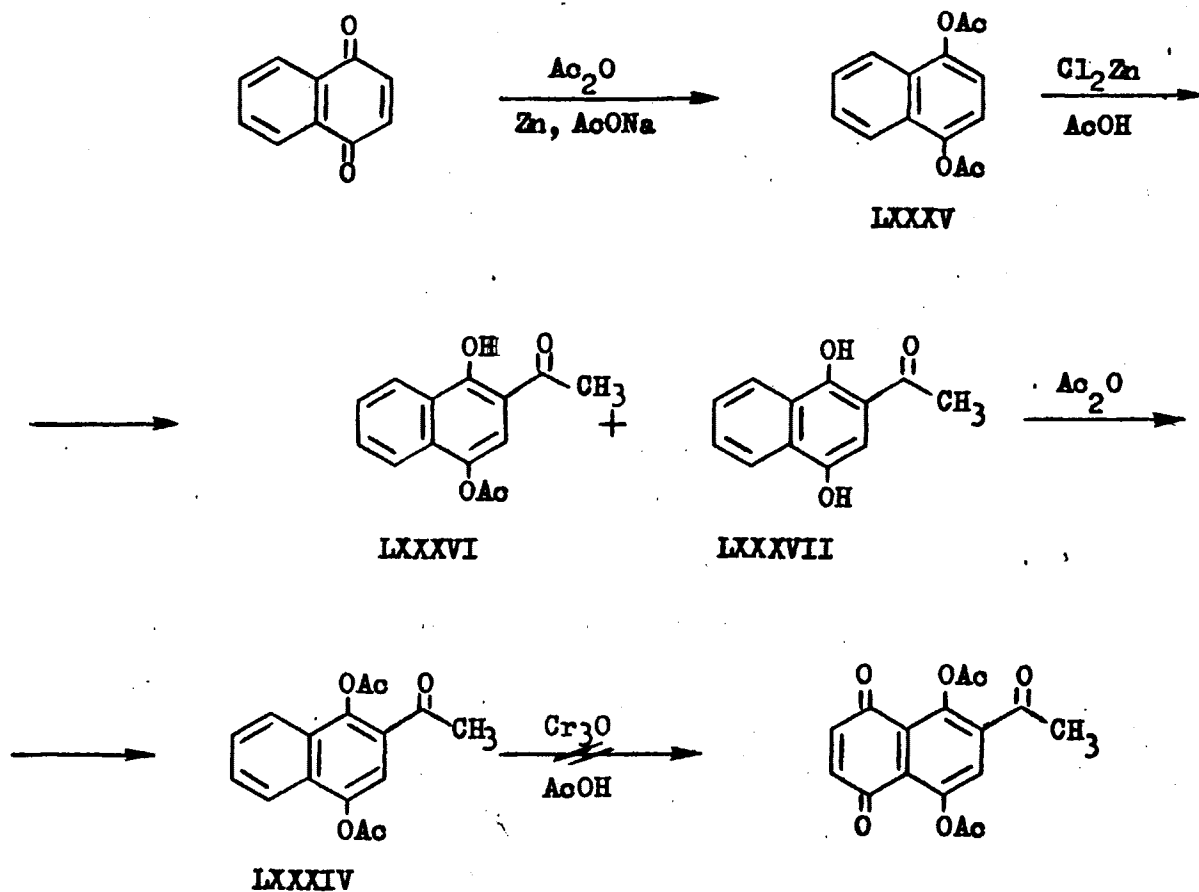
Sin embargo su espectro de RMN presenta dos multipletes centrados a 2,10 τ y 2,42 τ , correspondientes a 4 protones de un sistema AA'BB' lo que excluye que se trate de un diacetato de naftazarina. La presencia de un grupo acetilo y dos acetoxilos diferentes se deduce facilmente de tres singuletes a 7,40 τ , 7,51 τ y 7,56 τ y junto con la existencia de un protón aromático (singulete a 2,36 τ) conduce a la estructura LXXXIV que supone que la reacción transcurre solamente con aromatización del producto de partida. Por otra parte su comparación con el punto de fusión mixto e IR, con una muestra auténtica preparada por nosotros en la síntesis que describimos a continuación, indican sin lugar a dudas que el producto obtenido es el diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona LXXXIV. La reacción se detiene, pues, en esta fase y no se logra tampoco la oxidación directa del diacetato LXXXIV, según se indicará seguidamente.

2.- Síntesis de 1,4-diacetoxi-2-acetilnaftaleno y ensayo de oxidación crómica

A la vista de las dificultades de preparación del diacetato LXXXII, se ensayó, en forma paralela, la síntesis de la

acetilnaftazarina por oxidación directa del diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona (LXXXIV).

Para la preparación del diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona se siguió el método descrito por C.J.P. Spruit (66). Se partió del diacetato de naftohidroquinona (LXXXV), continuando de acuerdo con el siguiente esquema:



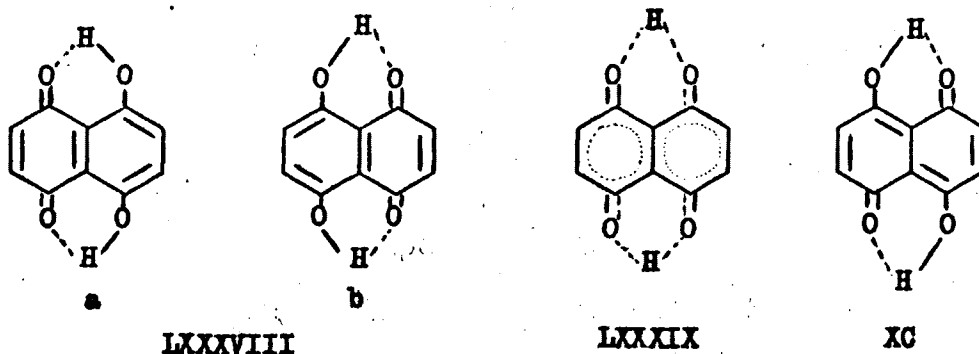
El tratamiento del diacetato de 1,4-naftohidroquinona con cloruro de cinc anhidro en ácido acético glacial, condujo a una mezcla de 2-acetil-4-acetoxi-1-naftol (LXXXVI) y 2-acetil-1,4-naftohidroquinona (LXXXVII), que no se separó, sino que se acetiló directamente con anhídrido acético y acetato sódico, obteniéndose el diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona (LXXXIV). La oxidación crómica del diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona se llevó a cabo de la misma forma que en los casos anteriores, con anhídrido crómico en ácido acético glacial a baja temperatura. Se recuperó la mayor parte del producto de partida inalterado y solamente se aisló una pequeña cantidad de un sólido, que no pudo ser caracterizado por el bajo rendimiento con que apareció.

II.- TAUTOMERIA EN NAFTAZARINAS SUSTITUIDAS

1.- Estructura de las naftazarinas

A partir de su comportamiento químico se ha asignado siempre a la naftazarina la fórmula LXXXVIII. Sin embargo, la estructura de la naftazarina ha sido también objeto de estudio mediante la aplicación de diferentes tipos de métodos fisico-químicos, obteniéndose resultados en algunos casos contradictorios.

El compuesto se presenta en tres formas cristalinas del sistema monoclínico, que han sido investigadas utilizando la difracción de rayos X. Ya en 1933, Palacios y Salvia (67) estudiaron una de estas formas y llegaron a la conclusión de que en la molécula existía un centro de simetría. Es



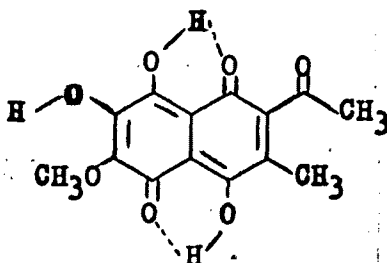
to era incompatible con la fórmula LXXXVIII y por ello admitieron la posibilidad de que los oxígenos estuvieran enlazados por puentes de hidrógenos simétricos. Ello equivaldría a admitir una estructura como la LXXXIX en la que las distancias C-O son equivalentes y no existe un núcleo quinónico y otro aromático diferenciados, en contraposición con los resultados químicos. En 1947, Shand (68) estudia una segunda forma cristalina de la naftazarina, obteniendo resultados semejantes a los anteriores y confirmando la existencia de un centro de simetría. A resultados comparables llegaron posteriormente Borgen (69) y Gol'der y Zhdanov (70) estudiando las tres formas cristalinas de la naftazarina. Sin embargo la existencia de un centro de simetría puede explicarse también si a la naftazarina se le asigna la estructura de una 4,8-dihidroxi-1,5-naftoquinona (XC), en la que no existiría ningún núcleo aromático.

Otros investigadores han tratado de resolver el problema por estudios en el infrarrojo. Así, Josien y col. (71) basándose en la desaparición de la banda -OH en la naftazarina, admiten la estructura LXXXIX o lo que es lo mismo la resonancia entre dos formas canónicas del tipo LXXXVIII. Sin embargo, Hadzi y Sheppard (72) mediante un estudio por IR de di-

versas hidroxiquinonas y de sus derivados deuterados, localizan la banda -OH de la naftazarina (a 2920 cm^{-1}) que interpretan como un enlace de hidrógeno más fuerte que el usual. De acuerdo con estos resultados los enlaces del hidrógeno no son simétricos, aunque no descartan la posibilidad de interconversión entre las formas LXXXVIIIa y LXXXVIIIb. Evidentemente este resultado estaría también de acuerdo con la estructura XC.

Un nuevo estudio detallado de las tres estructuras cristalinas de la naftazarina, llevado a cabo por Pascard-Billy (73), mediante difracción de rayos X, ha conducido a confirmar la presencia de un centro de simetría y a demostrar que en estado cristalino la naftazarina existe como una 4,8-dihidroxi-1,5-naftoquinona (XC), o sea como derivado dihidroxisustituido de la 1,5-naftoquinona (anaquinona), compuesto este último no descrito hasta la fecha en la bibliografía.

Estudios posteriores por rayos X realizados por Fehlmann y Niggli (74) en un pigmento natural, la cordeauxiaquinona, que es un derivado tetrasustituido de la naftazarina, indican que también en este caso la estructura más probable es XCI, es decir una forma anaquinónica.

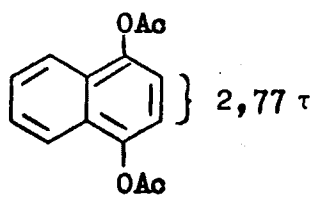


XCI

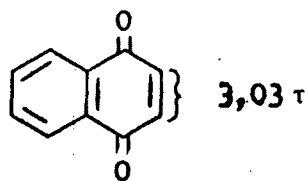
Hay que tener en cuenta, sin embargo, que aunque, en estado cristalino, la naftazarina exista en la forma (XC), esto no demuestra que, en disolución, dicha forma sea más estable que LXXXVIII, ya que la diferencia de energía a favor de XC puede ser suministrada por la energía reticular. En principio parece lógico admitir, que las formas LXXXVIII con un núcleo aromático deben ser más estables que la XC.

Cuando se trata de aclarar la estructura de la naftazarina por RMN, no se llega a ninguna conclusión. El método prometía ser muy adecuado para decidir sobre la estructura de la naftazarina en disolución, ya que los protones de tipo quinónico y aromático presentan la resonancia a campos dife-

rentes. En efecto, los protones aromáticos en C₂ y C₃ en el diacetato de naftohidroquinona (XCII) aparecen a 2,77 τ, mientras que la señal de los protones quinónicos en la naftoquinona (XCIII) se encuentra a 3,03 τ. Si la naftazarina existiera en disolución en la forma LXXXVIII deberían aparecer dos singuletes diferentes, uno correspondiente a 2H aromáticos y el otro a 2H quinónicos. Por el contrario, si la estructura estable fuera la XC, los dos protones en C₂ y C₃ (y los C₆ y C₇) aparecerían a campos distintos y además estarían acoplados.



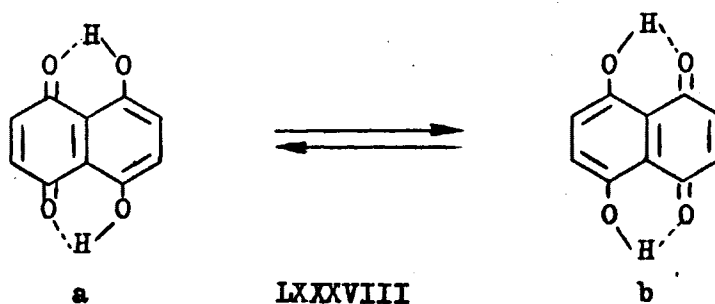
XCII



XCIII

Sin embargo, el espectro de la naftazarina en disolución en CDCl₃ no sirve para aclarar este problema, ya que presenta una sola señal a 2,87 τ para los cuatro protones

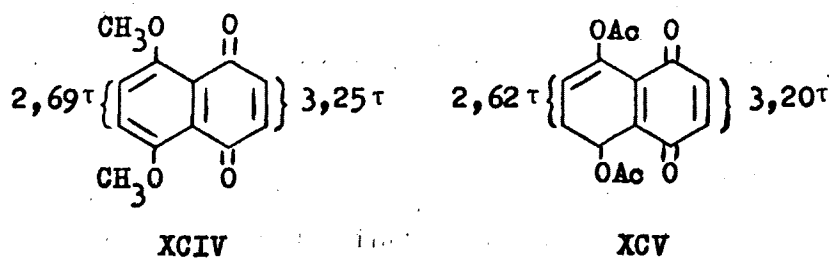
nucleares, además de la señal a campo negativo ($-2,40 \tau$), que confirma la existencia de los dos -OH fuertemente asociados intramolecularmente. Este resultado parecería ir en apoyo de la estructura LXXXIX, pero, puesto que la asimetría de los puentes de hidrógeno parece definitivamente demostrada por las investigaciones anteriores, indica en realidad que las diferentes formas tautomeras en equilibrio en disolución se intercambian muy rápidamente y el espectro RMN obtenido es el promedio de los correspondientes a dichas formas. El valor de $\tau = 2,87$ es aproximadamente intermedio entre el esperado para los proto



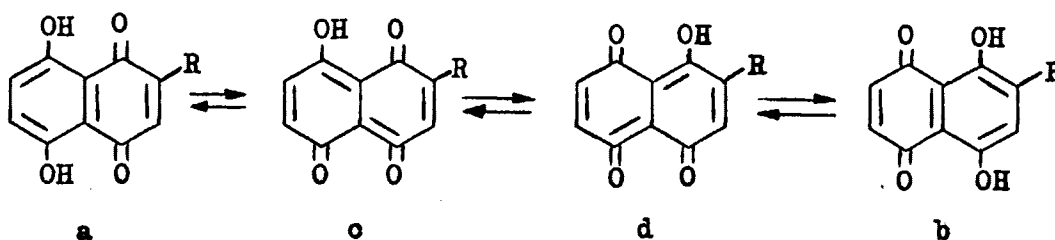
nes quinónicos y aromáticos y se explicaría por un intercambio muy rápido entre dos estructuras clásicas (LXXXVIIIa \rightleftharpoons LXXXVIIIb), o incluso con participación de formas tautomeras del tipo XC.

Resultados análogos a los obtenidos por nosotros se citan en un trabajo de Brockmann y col. (75), como observaciones no publicadas (76), indicando que este espectro no se modifica a -60°C , lo que demuestra que el equilibrio es muy rápido incluso a baja temperatura. También Scheuer y col. (26) llegan a conclusiones semejantes.

Si los grupos $-\text{OH}$ se bloquean por metilación o acetilación, el espectro de RMN de los correspondientes derivados presenta ya dos señales diferentes para los protones nucleares, una a campo más bajo para 2H de tipo aromático y otra a campo más alto para los 2H de tipo quinónico (75).



De lo anterior se deduce que para una naftazarina sustituida cualquiera, que tenga grupos -OH sin bloquear por metilación o acilación, pueden existir diversas formas tautómeras en equilibrio rápido. Para mayor sencillez discutiremos el caso de una naftazarina monosustituida para la que, en principio, habría que admitir las siguientes formas tautómeras:



XCVI

de las cuales, en solución, predominará la de potencial redox más bajo.

Anteriormente Fieser (77) había estudiado el equilibrio de algunas hidroxiquinonas, que existían en dos formas tautómeras, llegando a la conclusión de que, la posición de equilibrio depende de los potenciales normales de los dos tautómeros.

Para el caso general de soluciones, la relación viene expresada por la ecuación:

$$\log K^{25^\circ} = \frac{E_o^\beta - E_o^\alpha}{0,02956}$$

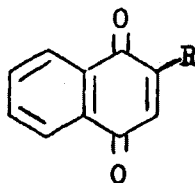
donde K es la constante de equilibrio de la tautomerización $\alpha \rightleftharpoons \beta$:

$$K = \frac{[\text{tautómero } \alpha]}{[\text{tautómero } \beta]}$$

Si E_o^α es menor que E_o^β , K será mayor que 1 y la concentración del tautómero α será mayor que la del tautómero β . Así, p.ej., si la diferencia de los potenciales normales es de 60 mv, entonces el tautómero de bajo potencial puede constituir el 99% del total.

Fieser (77) (78) hizo un estudio experimental sobre la influencia de los sustituyentes en los potenciales redox de las quinonas. Observó que la sustitución del hidrógeno en la posición 2 de la 1,4-naftoquinona (XCVII, R=H), por otro grupo conduce a una variación del potencial de oxidación-reduc-

ción de la quinona ($E_0 = 484$ mv). Los grupos aceptores de



XCVII

electrones ($-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{Ar}$, $-\text{COAr}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ y halógenos) elevan el potencial de la quinona de que derivan, mientras que aquellos que actúan cediendo electrones hacia el núcleo [$-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NHAc}$, $-\text{C}_6\text{H}_5$], disminuyen el potencial. En una quinona con varios sustituyentes, la variación total de E_0 viene dada, en general, por la suma algebraica de los incrementos debidos a cada uno de ellos.

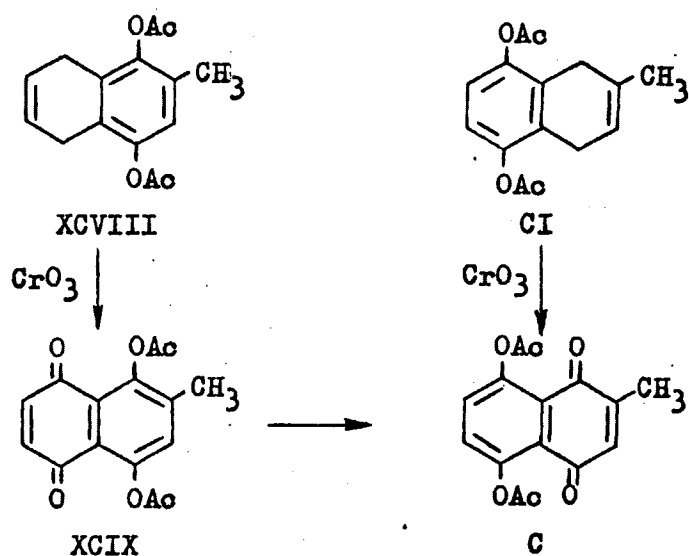
Aplicando estos razonamientos al caso de las naftazarinas sustituidas, es de esperar que, en general las formas XCVIa y XCVIb tengan potencial redox menor que las XCVIc y XCVId, menos estables por no existir en ellas ningún núcleo

aromático. Además la presencia de sustituyentes que cedan electrones estabilizará la forma XCVIa, ya que su potencial normal será en este caso menor que para XCVIb. Esto se ha comprobado en diversos casos de derivados monosustituídos (-Me, -Et, -OAc, -OMe, etc.) (8) (79) (80) y se estudiará con más detalle en esta memoria para derivados di- y polisustituídos. Por el contrario, la presencia de agrupamientos que atraigan electrones debería estabilizar la forma XCVIb frente a la XCVIa, ya que el efecto de aumentar el potencial normal será mayor en esta última, siendo más estable la forma XCVIb.

2.- Estructura de los diacetatos de naftazarina. Transacilación

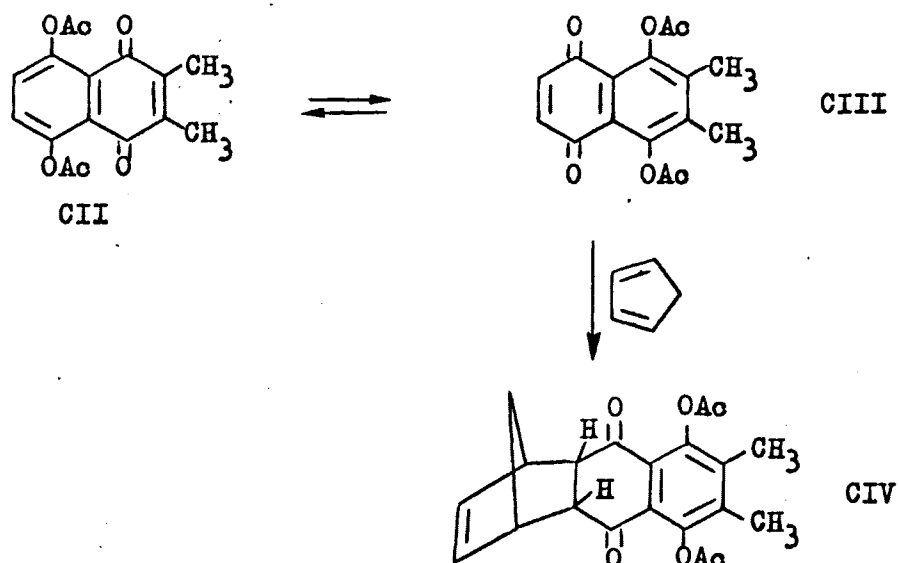
Hemos hecho referencia anteriormente al caso del diacetato de naftazarina, en el que por RMN se podía confirmar la estructura XCV y por tanto la existencia de un núcleo quinónico y otro aromático, al estar bloqueados los grupos -OH por acilación.

Es de destacar, sin embargo, que la acilación de los grupos -OH libres de la naftazarina no impiden totalmente la



interconversión entre varias formas posibles de los diacetatos, ya que se ha demostrado por Fariña, Lora-Tamayo y Suarez (7) que esta transacilación puede tener lugar con relativa facilidad. Así cuando se intenta obtener el diacetato de metilnaftazarina (XCIX) por oxidación crómica del diacetato del aducto butadieno-toluquinona (XCVIII), se obtiene directamente C, que es idéntico al producto obtenido por oxidación crómica de CI (aducto isopreno-benzoquinona, acetilado). Esto demuestra la facilidad de transacetilación XCIX→C en las condiciones de la reacción.

Por otra parte la reacción Diels-Alder sobre los diacetatos de naftazarinas demuestra también la gran facilidad de transacilación. Así Alvarado, Fariña y Martín (81) han de mostrado que el diacetato de 2,3-dimetilnaftazarina (CII), adiciona ciclopentadieno en una reacción Diels-Alder, con



transacilación previa a la forma CIII, que produce el aducto CIV sin sustituyentes metilos angulares.

Puesto que la transacilación transcurre con gran facilidad, en principio para un diacetato de una naftazarina sus

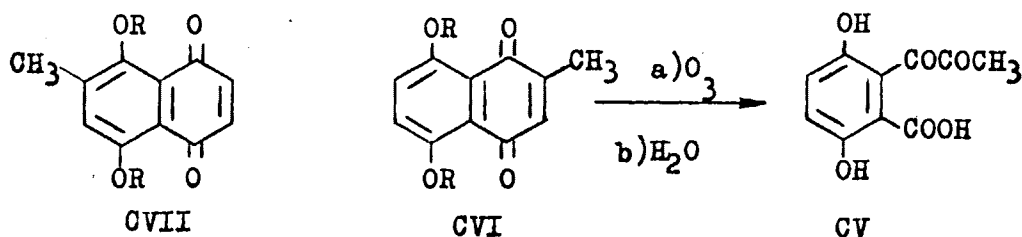
tituida podríamos también admitir cuatro formas diferentes análogas a las XCVIa, b, c y d de la propia naftazarina, puesto que se podría pasar de unas a otras mediante una transacilación. Por consiguiente en una reacción en la que se forme el diacetato de una naftazarina, se llegará fundamentalmente a una forma, que será la más estable, siempre que existan diferencias suficientes de estabilidad y también aquí la presencia de sustituyentes con diferentes tipos de efectos podrá favorecer una forma determinada.

Por consiguiente es de gran interés poder disponer de métodos, que permitan aclarar las estructuras, no solo de los tautómeros más estables de las naftazarinas libres, sino también de los propios diacetatos, que son los productos iniciales de la síntesis empleada por nosotros.

3.- Estudios por ozonolisis

El empleo de la ozonolisis para decidir sobre las formas tautómeras más estables de las naftazarinas libres fué introducido por primera vez por Raudnitz y Behrens (82), que ensayaron el comportamiento de la metilnaftazarina. A partir

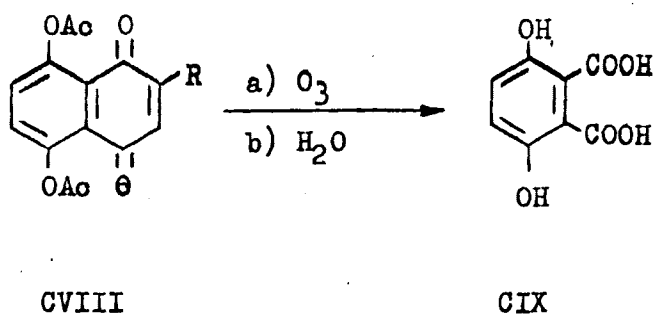
del producto obtenido en la ozonólisis, el dicetoácido CV, llegaron a la conclusión de que el grupo metilo se encontraba en el núcleo quinónico (CVI; R=H) y no en el aromático (CVII; R=H). Sin embargo, la existencia de un equilibrio tautómero entre las formas CVI \rightleftharpoons CVII (R=H), limita mucho la validez de este método para las naftazarinas libres.



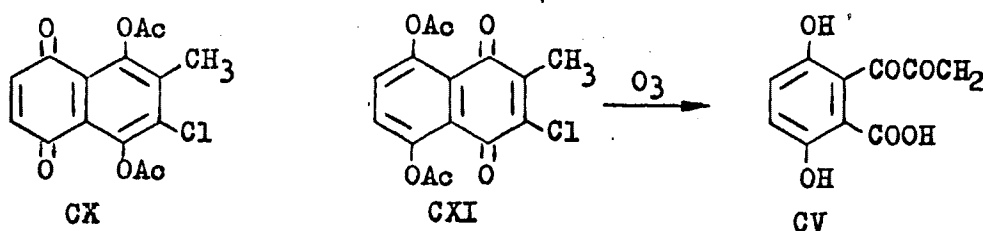
Por ello se estudió posteriormente la ozonólisis en el diacetato de metilnaftazarina (7), obteniéndose también como único producto, el diacetoácido CV, con lo que se demostró que la estructura más estable del diacetato de metilnaftazarina era también la CVI (R=Ac), es decir aquella que tenía el sustituyente metilo sobre el núcleo quinónico. Si se hubiera tratado de la estructura CVII (R=Ac), la ozonólisis habría conducido al ácido metildihidroxiftálico, producto no

formado en la reacción.

Este método ha sido aplicado ultimamente (8) en los casos de los diacetatos de acetoxinaftazarina (CVIII; R=OAc) y cloronaftazarina (CVIII; R=Cl) en los que cabía la posibilidad de que los sustituyentes produjeran efectos contrarios al del grupo metilo. No fué así, sino que la ozonólisis dió en los dos casos ácido dihidroxiftálico (CIX), demostrando que la estructura más estable era aquella en que los respectivos sustituyentes se encontraban en el núcleo quinónico (CVIII).



Por nuestra parte, al comienzo de nuestro trabajo empleamos la ozonolisis en el estudio de la estructura del diacetato de una naftazarina disustituida, el diacetato de 2-metil-3-cloronaftazarina. También en este caso se obtuvo como único producto el dicetoácido CV, demostrando que la



estructura más estable es la CXI, es decir la que posee los sustituyentes en el núcleo quinónico. Si la forma estable hubiera sido la CX, con los sustituyentes sobre el núcleo aromático, se habría producido un ácido metilclorodihidroxitá-

lico.

El empleo de métodos químicos, como la ozonólisis, en la aclaración de estructuras de tautómeros, es siempre dudoso, por la posibilidad de que el equilibrio se afecte en mayor o menor extensión durante la reacción. El descubrimiento de la facilidad de transacilación de los diacetatos de naftazarina hace que sean igualmente dudosos los resultados obtenidos, incluso operando con los derivados diacilados. Ya hemos hecho referencia a la reacción Diels-Alder, que en determinados casos conduce al aducto del diacetato menos estable. Un caso semejante se produce en las reacciones de cicloadición de diazometano, empleadas anteriormente para fijar la posición del núcleo quinónico. Basándose en la cicloadición de diazometano al diacetato de la actinorhodina (véase fórmula VIII), Brockmann y col. (21) fijaron erróneamente la estructura del tautómero más estable de este pigmento natural. Esta estructura hubo de ser revisada posteriormente (75) sobre la base de datos de RMN, ya que la cicloadición había sido precedida de una transacilación.

Debido a ello las estructuras de los derivados de naft

tazarina. preparados por nosotros, se estudiaron fundamentalmente mediante los espectros de RMN, en los que no se altera el equilibrio y se pueden obtener resultados mucho más seguros.

4.- Estudios por RMN

El método más apropiado para el estudio de las formas tautómeras más importantes de las naftazarinas y para fijar la estructura de sus diacetatos es, sin duda, la resonancia magnética nuclear.

Ya hemos indicado como los protones aromáticos ($\tau = 2,77$ en el diacetato de naftohidroquinona) y quinónicos ($\tau = 3,03$ en la naftoquinona) en las posiciones 2,3 de un sistema referible al de la naftazarina resuenan a campos suficientemente diferentes para permitir su diferenciación. En la naftazarina libre, sin embargo, la existencia de un equilibrio rápido entre sus dos tautómeros daba lugar a que las señales se promediaran y aparecieran a un valor $\tau = 2,87$, intermedio entre los esperados para ambos tipos de protones.

El hecho, también citado, de que en el diacetato de naf

tazarina aparezcan bien diferenciadas las dos señales, una correspondiente a dos protones quinónicos y otra a los dos aromáticos, indica que el proceso de transacilación es mucho más lento, que el intercambio de H entre las formas tautomeras. Por consiguiente el estudio de los derivados diacilados es mucho más simple, que el de las naftazarinas libres. Por ello consideraremos en primer lugar la estructura de los diacetatos y después nos referiremos a las naftazarinas libres.

Diacetatos de naftazarinas

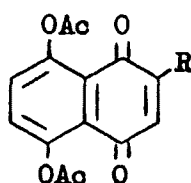
Puesto que en este caso la transacilación es suficientemente lenta, la posible existencia de dos formas diferentes se reflejaría en el espectro de RMN por la aparición de señales asignables a los dos o más isómeros.

Cuando se trata de diacetatos de naftazarinas monosustituidas, la decisión es fácil. En el espectro de RMN aparecerán dos señales, una correspondiente a 2H aromáticos y otra a un protón quinónico si la estructura es CVIII o a la inversa (2H quinónicos y 1H aromático) en el caso de CXII. Así en la Tabla I se resumen los valores de estos tipos de

TABLA I

Espectros de RMN de diacetatos de
naftazarinas monosustituidas

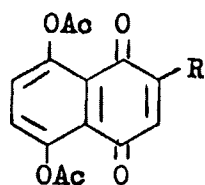
(τ , ppm)



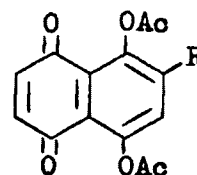
R	H (C ₃)	2H (C ₆ , C ₇)	Ref.
Me	3,28*	2,63	(81)
Et	3,39**	2,63	(79)
OAc	3,31	2,52	(8)
OMe	3,94	2,59	(80)
Cl	2,89	2,53	(8)

* Cuadruplete (J=1,3 Hz)

** Triplete (J=1,6 Hz)



CVIII



CXII

protones obtenidos anteriormente en nuestro Laboratorio para diacetatos de naftazarina con un solo sustituyente. Puede observarse que en todos los casos que figuran en la tabla existe un solo protón quinónico y dos protones aromáticos. Los protones quinónicos aparecen para valores de τ comprendidos entre 2,89 para el diacetato de cloronaftazarina y 3,94 para el diacetato de la metoxinaftazarina. Estas son las desviaciones esperadas debido a la presencia del sustituyente contiguo. Así, si tomamos como base el valor de $\tau=3,03$, para los protones quinónicos de la naftoquinona, los incrementos obtenidos son del mismo orden que los previstos para un sustituyente en cis en un sistema etilénico (83).

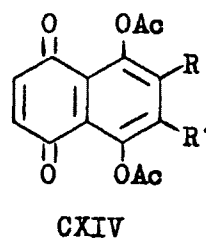
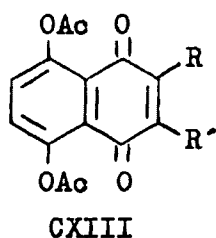
R _{cis}	$\Delta\tau$ obs.	$\Delta\tau$ calc. (83)
Me	+0,25	+0,22
Et	+0,36	+0,22
OAc	+0,28	+0,35
OMe	+0,91	+1,07
Cl	-0,14	-0,18

Además en el caso de los sustituyentes alquilo (R = Me ó Et), la forma CVIII se confirma porque el protón quinónico presenta un acoplamiento de tipo alílico con el sustituyente, siendo respectivamente un cuadruplete (R = Me; $J \approx 1,3$ Hz) o triplete (R = Et; $J \approx 1,6$ Hz). Esto es característico de los alquilos unidos a un doble enlace quinónico y no se presenta en los sustituyentes unidos a un núcleo aromático.

Por consiguiente en este caso es muy fácil de decidir. Quedan excluidas totalmente las formas anaquinónicas (del tipo XCVIc ó d), ya que aparecen dos protones aromáticos como singuletes a τ 2,52- 2,63 y en todos los casos estudiados el

sustituyente se encuentra sobre el núcleo quinónico.

En diacetatos de naftazarinas 2,3- (ó 6,7-) disustituidas la decisión es también inmediata a partir del tipo de protones que presente el espectro de RMN. Si estos aparecen como singuletes a campo bajo se trataría de un diacetato de naftazarina 2,3-disustituída (CXIII). Por el contrario si la señal



aparece a campo más alto, sería un compuesto 6,7- disustituído (CXIV).

En la Tabla II se resumen los espectros RMN para diversos diacetatos de naftazarinas disustituídas, obtenidas por nosotros, junto con otros datos de nuestro Laboratorio. Como puede verse en todos los casos indicados se trata de un derivado con los dos sustituyentes en posiciones 2,3, es decir uni

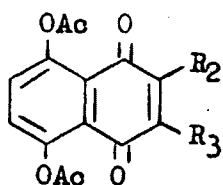
dos al núcleo quinónico, ya que los protones nucleares aparecen claramente como singuletes a campo bajo, es decir son protones aromáticos (τ : 2,58 -2,67 ppm).

TABLA II

Espectros RMN de diacetatos de naftazarinas

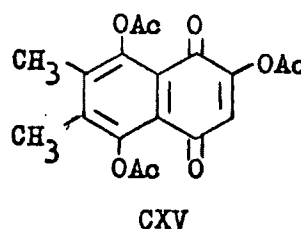
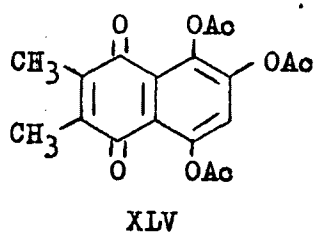
2,3-disustituidas

(τ , ppm)



R ₂	R ₃	2H (C ₆ , C ₇)	Ref.
Me	Me	2,67	(81)
Me	OAc	2,62	
Me	Cl	2,63	
Et	OAc	2,66	(79)
Cl	Cl	2,58	

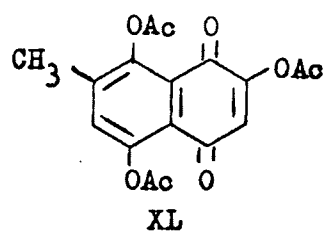
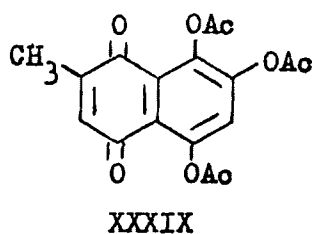
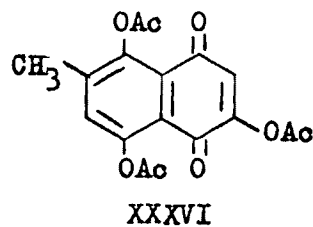
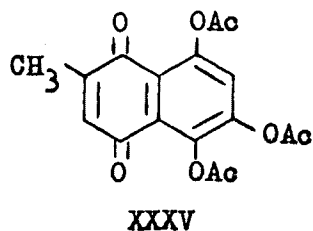
En derivados trisustituídos del tipo XLV, la decisión entre las dos formas XLV y CXV viene facilitada por la presencia de un protón nuclear, que sería quinónico en CXV y aromático en XLV.



tico en XLV. El espectro RMN presenta un solo protón a τ 2,68 ppm demostrando que el compuesto es el isómero XLV, pues en CXV habría aparecido un protón quinónico (desplazado hacia τ 3,3 ppm por el grupo OAc en cis, como ocurre en el diacetato de la acetoxinaftazarina; véase Tabla I). Un caso semejante es el del diacetato de la 2,3,6-trimetilnaftazatina (Tabla III, pág. 90).

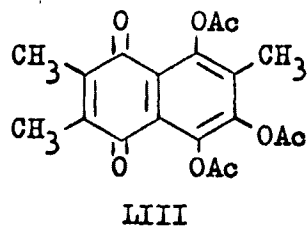
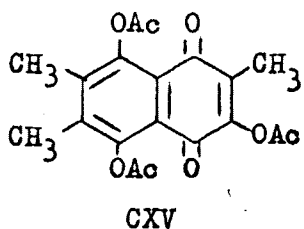
En algunos casos la decisión puede resultar más difícil, p. ej. en derivados 2,6- ó 2,7- disustituídos en los que siempre aparecerá un protón de tipo quinónico y otro de tipo aromá-

tico (esto sin tener en cuenta las posibles formas anaquinónicas que complicarían aún más el problema). Sin embargo cuando uno de los sustituyentes es un grupo alquilo, la decisión puede estar facilitada. Así mediante la aplicación de nuestra síntesis se llegó a una mezcla de isómeros, que a partir de su espectro de RMN se puede afirmar que son XXXVI y XL. En efecto aparecen dos singuletes a 2,68 τ y 3,40 τ , que eviden-



temente corresponden a un protón aromático y quinónico, respectivamente. Ahora bien los protones quinónicos en XXXV y XXXIX aparecerían a campo más bajo y además estarían acoplados con el metilo. Por consiguiente la falta de un cuadruplete en la zona de protones quinónicos excluye la presencia de estos isómeros y demuestra que se trata de XXXVI y XL.

Cuando no existe ningún protón nuclear (derivados tetrasustituídos) la asignación tiene que basarse en otros datos.



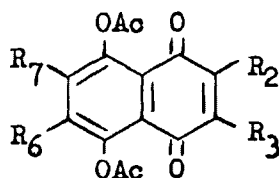
Así, en el derivado tetrasustituído LIII (ó CXV), aparece una señal correspondiente a dos grupos Me a $\tau = 7,95$ y otra de un solo grupo Me a $\tau = 7,78$. Si se comparan con los valores obtenidos en otros diacetatos de naftazarina para los Me unidos a núcleo quinónico y los grupos Me sobre el núcleo

TABLA III

Espectros RMN de diacetatos de naftazarinas

sustituidas

(τ , ppm)



R ₂	R ₃	R ₆	R ₇
AcO (7,66)	H (3,40)	H (2,68)	Me (7,72)
Me (7,92)	Me (7,92)	H (2,81)	Me (7,72)
Me (7,92)	Me (7,92)	AcO (7,68)	H (2,68)
Me (7,95)	Me (7,95)	AcO (7,66)	Me (7,78)
Me (7,92)	Me (7,92)	H (2,67)	H (2,67)
Me (7,90)	H (3,28)	H (2,63)	H (2,63)

aromático, se verá que efectivamente los primeros resuenan hacia $\tau = 7,9$ y los segundos a campo más bajo $\tau = 7,7$, como era de esperar. Por consiguiente la estructura más probable para el compuesto será LIII ya que tiene dos metilos quinónicos y uno aromático.

En la Tabla III se indican los valores τ correspondientes para los sustituyentes de diversos diacetatos de naftazarinas obtenidos por nosotros y para mayor facilidad de comparación, se incluyen también algunos diacetatos de metilnaftazarinas. Puede comprobarse en ella, que la asignación de estructura es posible, según acabamos de indicar, a partir de los valores de resonancia de los protones de los grupos Me aromáticos y quinónicos.

De la comparación de las estructuras estables de los diversos diacetatos de naftazarinas sustituidas, estudiadas por RMN, se deducen algunas conclusiones interesantes.

En primer lugar la presencia de un sustituyente que ceda electrones (Me, Et, OAc, OMe) estabiliza la forma en la que dicho sustituyente se encuentra sobre el núcleo quinónico, de acuerdo con la previsión teórica. El cloro, a pesar de que actúa elevando el potencial red-ox de las quinonas, estabiliza

también la misma forma y se encuentra, por tanto, sobre el núcleo quinónico.

Cuando existen dos sustituyentes contiguos del mismo tipo que los anteriores, se estabiliza también el isómero que tiene ambos sustituyentes sobre el núcleo quinónico, incluso cuando ambos son -Cl. No existen datos de sustituyentes que tomen electrones por efecto conjugativo (-CO-CH₃, -NO₂, etc.) en los que sería de esperar un efecto contrario.

En el caso de existir sustituyentes en ambos núcleos, en general los efectos son aditivos. Así en el diacetato de trimetilnaftazarina, el isómero es el que posee dos metilos sobre el núcleo quinónico frente al que solamente posee uno y lo mismo ocurre en el diacetato de la dimetilacetoxinaftazarina en la que los dos metilos tienen un efecto preponderante sobre el grupo acetoxilo.

Naftazarinas libres

El estudio por RMN de naftazarinas libres es algo más difícil que en el caso de los diacetatos. En este último la velocidad de transacilación es pequeña y si en un derivado sustituido coexisten dos o más isómeros diferentes, se deberían observar las señales de RMN correspondientes a cada uno de ellos. Por el contrario en las naftazarinas libres siempre podemos en

contrarnos ante dos o más formas que se intercambien rápidamente y que daran lugar a señales promediadas.

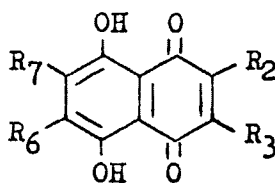
Además las naftazarinas libres y especialmente las hidroxinaftazarinas presentan una gran insolubilidad, siendo a veces difícil encontrar un disolvente apropiado para su estudio por RMN.

En la Tabla IV se resumen los valores de los desplazamientos químicos τ encontrados por nosotros, junto con algunos resultados anteriores obtenidos en nuestro laboratorio.

En principio se puede ver que también en las naftazarinas libres se puede asignar la estructura del tautómero predominante a partir de la diferenciación entre protones quinónicos, que aparecen para valores τ superiores, y aromáticos, que dan señales para valores τ más bajos.

Así, a partir de los valores obtenidos, puede observarse que también en las naftazarinas libres la presencia de un sustituyente que ceda electrones (Me, Et, OH, OR) estabiliza aquella forma en la que dicho sustituyente se encuentra en el nú-

TABLA IV
Espectros RMN de naftazarinas mono-
y disustituidas
 (τ, ppm)



$$R_6 = R_7 = H$$

R ₂	R ₃	H(C ₃)	2H (C ₆ , C ₇)	Ref.
H	H	2,87 (4H)		
Me	H	3,03	2,74	(8)
Et	H	3,16	2,80	(79)
OH	H	3,63	2,68	(26)
Me	Me		2,83	
Me	OH		2,68	
Et	OH		2,73	

$$R_2 = R_3 = H$$

R ₆	R ₇	2H(C ₂ , C ₃)	H (C ₇)	Ref.
Ac	H	2,92	2,46	(26)

cleo quinónico. En este caso es interesante la comparación con la acetilnaftazarina obtenida finalmente por Scheuer (36), aunque con escaso rendimiento, en la que sin duda el grupo $\text{CH}_3\text{-CO-}$ se encuentra situado en el núcleo aromático. Este es el único caso en que ha sido posible comprobar la mayor estabilidad de una naftazarina con un solo sustituyente en el núcleo aromático y que tiene por tanto el núcleo quinónico libre.

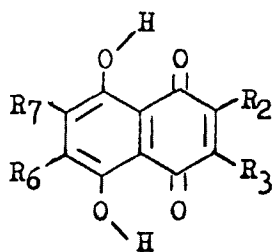
En los casos estudiados de naftazarinas con dos sustituyentes en posiciones contiguas se observa también que la forma predominante es aquella en que ambos se encuentran sobre el núcleo quinónico, de acuerdo con los resultados obtenidos para los diacetatos.

En naftazarinas disustituidas en núcleos diferentes o polisustituidas la decisión hay que tomarla bien a partir de la posición de los protones quinónicos o bien del valor de las señales de grupos -CH_3 , empleando criterios semejantes a los empleados en los diacetatos.

TABLA V

Espectros RMN de naftazarinas sustituidas

(τ , ppm)



R ₂	R ₃	R ₆	R ₇
OH	H (3,73)	CH ₃ (7,70)	H (2,80)
OH	H (3,73)	CH ₃ (*)	CH ₃ (*)
CH ₃ (7,93)	OH	CH ₃ (7,63)	CH ₃ (7,72)

* Señal oculta por el disolvente (CH₃COCH₃)

De los resultados anteriores se deduce que los espectros RMN sirven, en general, para decidir sobre la estructura de los derivados diacilados de naftazarina y, en la mayoría de los casos, para establecer cual es el tautómero predominante en naftazarinas libres. Sin embargo en este último caso la posible presencia de un equilibrio rápido entre diferentes formas tautómeras hace que las conclusiones que se obtengan sean siempre menos seguras.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión que se describen no están corregidos.

Los microanálisis se han realizado en la Sección de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General.

Los espectros infrarrojos se han obtenido utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer "Infracord", Modelo 137-E. Los espectro U.V. se han obtenido con un espectrofotómetro Hitachi Perkin-Elmer, Modelo 139. Los espectros de RMN se han realizado con un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo R-10, de 60 MHz, utilizando TMS como referencia interna.

Al Dr. D. José Calderon, Jefe de la Sección de Microanálisis y a sus colaboradores mi más sincero agradecimiento.

A. NAFTAZARINAS HIDROXILADAS

Ensayo de hidroxilación del diacetato de 2-metilnaftazarina

En un matraz de tres bocas, provisto de refrigerante, agitador mecánico y tubo de introducción de gases, se pone 1 g de diacetato de 2-metilnaftazarina disuelto en 300 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 0,5%. Se hace pasar una corriente de aire y se calienta en baño de agua, con agitación, durante una hora. La solución toma color azul. Se deja enfriar y se acidula con ácido clorhídrico 6N, precipitando un sólido rojo que se filtra y lava con agua. El sólido se disuelve en benceno y se trata con solución saturada de bicarbonato sódico. En la capa acuosa no se observa ninguna coloración y, cuando se acidula, no aparece ningún precipitado. La capa bencénica se lava varias veces con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Al eliminar el benceno a vacío, se obtienen unos cristales rojos que recristalizados de metanol, funden a 175°C. Se identificó como la 2-metilnaftazarina.

1.- Aplicación de la reacción de Thiele en naftoquinonas

a) 3-Hidroxi-2-metilnaftazarina

Aducto butadieno-toluquinona (62b)

Se calienta en tubo cerrado durante siete horas a 70°C, una mezcla de 5 g de toluquinona y 3,1 g de butadieno en benceno anhidro. Al destilar el disolvente a presión reducida se forma un sólido blanquecino que recristaliza de éter de petróleo, p.f. 81°C.

2-Metil-1,4-naftoquinona

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, termómetro y embudo de llave, se introduce una disolución de 17 g del aducto anterior en ácido acético. La solución se calienta a 50°C y se añade, con agitación, otra a 50°C de 86 g de dicromato sódico dihidratado y 5 ml de ácido sulfúrico al 96% en 53 ml de agua. Terminada la adición, se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante media hora y, seguidamente, se

continua la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte sobre agua-hielo, se filtra la quinona formada y se lava con agua. Por recristalización de alcohol se obtienen agujas amarillas de p.f. 108-109°C. Rendimiento: 15 g (93%).

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_8O_2$: C, 76,86% ; H, 4,65%

Encontrado : C, 77,10% ; H, 4,40%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol) : 1670, 1625 (C=O); 1595 (C=C)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 245 (4,26); 251 (4,28); 257 h (4,20); 262
(4,17); 332 (3,48)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 1,96 m (2H, arom. C_5, C_8); 2,30 m (2H, arom. C_6, C_7); 3,18 c (1H quinon.; $J=1,5$ cps);
7,82 d (3H, CH_3).

Las características del producto coinciden con las des-

critas en la bibliografía para la 2-metil-1,4-naftoquinona (48) (84).

1,3,4-Triacetoxi-2-metilnaftaleno (85)

A una solución de 36,4 g de 2-metil-1,4-naftoquinona en 370 ml de anhídrido acético se añaden 3 ml de ácido perclórico al 60%. La solución se abandona durante veinte horas a temperatura ambiente y, posteriormente, se vierte sobre agua-hielo, agitándose la mezcla hasta que se separa un aceite, que solidifica poco después; se filtra, se lava con agua y se seca a vacío sobre cloruro cálcico. Se obtienen 48,1 g (72%) de un sólido coloreado que se recristaliza varias veces de metanol, hirviendo la primera vez con carbón activo. Cristales blancos de p.f. 159°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_6$: C, 64,55% ; H, 5,06%

Encontrado : C, 64,82% ; H, 5,22%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1780 (C=O ester fenol.); 1640, 1610, 1580
(C=C núcleo aromático).

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 226 (4,02); 274 (2,87); 284 (2,90)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,27 m (2H arom. C_5, C_8); 2,55 m (2H arom. C_6, C_7);
7,59 s (3H, AcO, C_1); 7,62 s (AcO, C_4); 7,69 s
(AcO, C_3).

Oxidación crómica de 1,3,4-triacetoxi-2-metilnaftaleno

En un matraz de tres bocas, enfriado exteriormente con un baño de hielo y sal, se introducen 40,6 g de anhídrido crómico disueltos en ácido acético acuoso al 90% y se enfría la mezcla por debajo de 0°C . A continuación se añade, gota a gota, y con agitación, una disolución de 20,3 g de 1,3,4-triacetoxi-2-metilnaftaleno disueltos en ácido acético glacial, man

teniendo la temperatura interior entre 0°C y 5°C. Terminada la adición se continua la agitación durante doce horas.

i) Acetato de 3-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona (Acetato del fticol). - La solución verdosa anterior se vierte sobre agua helada precipitando un sólido amarillento que se separa por filtración y recristaliza de metanol. Agujas amarillas de p.f. 109-110°C. Rendimiento: 6,1 g (43%). Las características de este producto coinciden con las descritas para acetato de 3-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona (acetato de fticol) (49).

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{10}O_4$: C, 67,82% ; H, 4,34%

Encontrado : C, 68,09% ; H, 4,55%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1775 (C=O ester fenol.); 1675 (C=O quinon.);
1625, 1600 (C=C y aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 243 (4,19); 249 (4,21); 268 (4,14); 335 (3,40)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 1,85 m (2H arom. C_5, C_8); 2,24 m (2H arom. C_6, C_7);
7,57 s (3H, AcO); 7,88 s (3H, CH_3)

ii) Triacetato de 3,5,8-trihidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona

(Triacetato de hidroxidroserona). - El filtrado de la mezcla de reacción anterior se extrae repetidamente con éter, se secan los extractos etéreos sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a vacío hasta unos 10 ó 15 ml. Se deja en reposo durante varias horas al cabo de las cuales precipita un sólido amarillo intenso que recristaliza de metanol. P.f. 157-158°C. Rendimiento: 1,4 g (6%). El p.f. de este producto coincide con el descrito para el triacetato de hidroxidroserona (7) (59).

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_8$: C, 58,95% ; H, 4,04%

Encontrado: C, 58,74% ; H, 4,31%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1780 (C=O ester fenol.); 1680 (C=O quinon.);
1660 (C=C)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 265 (4,09); 353 (3,47)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,62 s (2H arom. C_6, C_7); 7,57 s (6H AcO en C_5, C_8); 7,63 s (3H AcO en C_3); 7,99 s (CH_3)

3-Hidroxi-2-metilnaftazarina (Hidroxidroserona)

El triacetato de hidroxidroserona se hidroliza calentando en baño maría con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5%. La solución rojo violeta se filtra y acidula con ácido clorhídrico 6N. Precipita un sólido rojo que se filtra y lava con agua. Recristaliza de metanol en escamas rojas brillantes. P.f. 197°C (s).

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_5$: C, 60,00% ; H, 3,63%

Encontrado: C, 59,75% ; H, 3,65%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3185 (OH); 1640 (C=O quinon. quelado);
1610 (C=C arom.)

Espectro U.V.

$\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 238 (4,26); 292 (3,90)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CH_3COCH_3): 2,68 (2H arom. C_6, C_7); -2,87 (asignado a un
OH quelado)

Las características de este compuesto, coinciden con las descritas para la hidroxidroserona (7) (48) (59).

3-Hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona (Ftiocol)

Se hidroliza el correspondiente acetato de 3-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona calentando en baño maría con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5%. La solución roja se filtra y se añade ácido sulfúrico al 10% hasta reacción ácida. Se filtra el sólido amarillo naranja formado y se lava con agua

varias veces. Se purifica por sublimación a vacío y se recristaliza de metanol. Agujas amarillo-naranja de p.f. 173,5-174°C.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_8O_3$: C, 70,21% ; H, 4,26%

Encontrado: C, 70,49% ; H, 4,42%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3340 (OH); 1665 (C=O quinónico); 1605 (C=C aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 251 (4,28); 276 (4,31); 333 (3,45); 385 (3,19)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 1,86 m (2H arom. C_5, C_8); 2,28 m (2H en C_6, C_7);
2,63 s (1H, OH); 7,88 s (3H en CH_3)

Las características del compuesto coinciden con las descritas para la 3-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona (ftiocol) (2) (48).

b) 2-Hidroxi-6(y 7-)metilnaftazarina

Aducto isopreno-p-benzoquinona (7)(86)

Una suspensión de 9,5 g de p-benzoquinona en 40 ml de etanol absoluto y 7,2 g de isopreno se calientan en tubo cerrado durante cuatro horas a 50°C. Al enfriar con mezcla frigorífica de nieve carbónica-acetona precipita un sólido blanco que se filtra y lava con alcohol frío. Por concentración del filtrado no se aísla más cantidad del aducto. Rendimiento: 13 g (84%). Se recristaliza de éter de petróleo, dando agujas blancas de p.f. 83°C.

6-Metil-1,4-naftoquinona

Una solución de 17,6 g de aducto isopreno-p-benzoquinona en ácido acético se introducen en un matraz provisto de embudo de llave, agitador mecánico y termómetro. Se calienta a 50°C y se añade, con agitación a través del embudo de llave, una solución a 50°C de 65 g de dicromato sódico dihidratado y 4 ml de ácido sulfúrico al 96% en 38 ml de agua. Al final de

la adición se calienta la mezcla a 70-80°C durante una hora, y se sigue agitando dejándola estar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo y se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se recristaliza de metanol. P.f. 93-94°C. Se obtienen: 9,8 g Rendimiento 56%.

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1670 (C=O quinónico); 1610 (C=C)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($\text{m}\mu$) ($\log \epsilon$): 248,5 (4,33); 256 h (4,21); 340 (3,05)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,08; 2,18; 2,50 (3H aromáticos C_5 , C_7 y C_8);
3,12 s (2H quinónicos); 7,49 s (3H, CH_3).

Las características de este producto coinciden con las descritas para la 6-metil-1,4-naftoquinona (87).

1,2,4- (y -1,3,4-) Triacetoxi-6-metilnaftalenos (53)

En un matraz de 100 ml, se colocan 3,3 g de 6-metil-1,4-naftoquinona y 26,4 ml de anhídrido acético. Sobre la disolución que resulta, se añade gota a gota 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se abandona a la temperatura ambiente durante seis días y seguidamente, se vierte con agitación sobre agua-hielo. El sólido coloreado formado se separa por filtración a la trompa y se lava repetidamente con agua. Se se ca a vacío sobre cloruro cálcico y se recristaliza de metanol. P.f. 140-143°C. Rendimiento: 4,3 g (71% de la mezcla de isómeros).

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}O_6$: C, 64,55% ; H, 5,06%

Encontrado: C, 64,61% ; H, 4,83%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1770-1760 (C=O ester fenólico); 1635, 1610, 1580 (núcleo aromático).

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,2-2,8 (4H aromáticos); 7,52 (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$ en C_6);
7,60 (6H, AcO en C_1 y C_4); 7,73 (3H, AcO en C_2
o C_3).

Ensayo de separación de isómeros por cristalización.- La mezcla anterior se sometió a una serie de recristalizaciones sucesivas de metanol, llegando a aislarse un producto de p.f. 165-166°C, que debe corresponder al isómero 1,3,4-triacetoxi-6-metilnaftaleno, (Lyons y Thomson (53) dan un p.f. 161-162°C para este isómero).

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,28 d (1H, aromático C_8); 2,73 d (1H, aromático C_7); 2,46 s (1H, aromático C_5); 2,85 s (1H, aromático C_3); 7,54 s (3H, CH_3 en C_6); 7,63 y 7,65 s (6H en AcO en C_1 y C_4); 7,75 s (3H, AcO en C_2).

Oxidación crómica de 1,2,4- y 1,3,4-triacetoxi-6-metilnaftalenos

Diacetato de 2 (y 3)-acetoxi-6-metilnaftazarina

Una muestra de 1,98 g de triacetoxi-6-metilnaftaleno, de

p.f. 159-163°C, obtenida por recristalizaciones sucesivas de la mezcla bruta anterior, se puso en suspensión en ácido acético glacial, se enfrió por debajo de 0°C y se le añadió gota a gota, una solución de 3 g de anhídrido crómico en ácido acético al 90%. La agitación se mantuvo durante un día y se precipitó sobre agua-hielo. Se separó un sólido amarillo (0,4 g). Recristalizado de metanol absoluto fundió a 169-170°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{14}O_8$: C, 58,95% ; H, 4,04%

Encontrado: C, 59,01% ; H, 4,31%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1770 (C=O ester fenólico); 1660 (C=O quinónico); 1595, 1560 (C=C y núcleo aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 246 (4,21); 266 (h); 355 (3,76)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,68 s (1H aromático en C_7); 3,40 s (1H, quinó-

nico en C₃ ó C₂); 7,57 y 7,59 s (6H, AcO en C₅ y C₈); 7,66 s (3H, AcO en C₂ ó C₃); 7,72 s (3H, Me en C₆).

Ensayo de separación de isómeros por cromatografía.- Se repitió la oxidación crómica de una muestra de triacetoxi-6-metilnaftaleno, sometido a una sola recristalización, p.f. 134-138°C operando en las siguientes condiciones. Sobre una disolución de 10,9 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 90%, se añaden, con agitación y gota a gota, 7,3 g de una mezcla de los dos isómeros (p.f. 134-138°C), disueltos en ácido acético glacial. Durante la adición se mantiene la temperatura entre 0-5°C. Una vez terminada ésta, el conjunto se agita durante un día a la temperatura ambiente. El precipitado amarillo que se forma al verter la solución verdosa sobre agua-hielo, se filtra y pesa 1,5 g. El filtrado se extrae con éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por concentración del éter a vacío se obtiene un sólido rojo que también da coloración de naftazarina.

Un cromatograma en capa fina de los dos sólidos, desarrollo

llando con éter de petróleo-acetato de etilo (8:2), muestra que el producto no es puro, presentando el cromatograma dos manchas bastante juntas, una más grande e intensa que la otra y ambas revelándose como naftazarinas. Se intentó separar ambos productos por cromatografía preparativa, pero la cantidad aislada por este método fué insuficiente para identificarlo como uno de los isómeros esperados.

Hidrólisis alcalina del diacetato de 2(y 3)-acetoxi-6-metilnaftazarina

Se calienta en baño maría una disolución del diacetato de 2(y 3)-acetoxi-6-metilnaftazarina (p.f. 169-170°C) en hidróxido sódico acuoso al 5%. Se filtra y acidula con ácido clorhídrico 6N. Precipita un sólido rojo que se purifica por recristalización de etanol. P.f. 186-187°C(s) (La bibliografía (56) da para la 6-hidroxi-2-metilnaftazarina p.f. 201-202°C y para la 7-hidroxi-2-metilnaftazarina p.f. 164-166°C).

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_8O_5$: C, 60,00% ; H, 3,63%
Encontrado: C, 59,94% ; H, 3,63%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3330 (-OH); 1665 débil (C=O quinónico que-
lado); 1620, 1590 (C=C y núcleo aromático).

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx}}$. (μ) ($\log \epsilon$): 259 (3,24); 300 (2,89)

c) 2-Hidroxi-6,7-dimetilnaftazarina

Aducto dimetilbutadieno-p-benzoquinona (7) (88)

Una mezcla de 20 g de p-benzoquinona y 15,1 g de dimetilbutadieno en benceno anhidro se calienta, a reflujo, durante una hora. Después de eliminar el disolvente a presión reducida se recristaliza el aducto de éter de petróleo. Agujas color amarillo pálido de p.f. 116-117°C. Rendimiento 22,5 g (64%).

6,7-dimetil-1,4-naftoquinona

Se calienta a 60°C una solución de 24,1 g del aducto anterior en ácido acético y se añade, con agitación mecánica, una

solución a 60°C de 89 g de dicromato sódico dihidratado y 2 ml de ácido sulfúrico al 96% en 85 ml de agua. Se continúa agitando media hora a 90-100°C y tres horas a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla de reacción se diluye con agua-hielo y se filtra el precipitado amarillo obtenido. Se recristaliza de metanol. P.f. 116-117°C. Se obtienen 14,6 g de 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona. Rendimiento del producto puro: 50%.

Las características del compuesto coinciden con las descritas en la bibliografía para la 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona (89).

1,2,4-Triacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno

A 2,2 g de 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona se añaden 66 ml de anhídrido acético y 2 ml de ácido perclórico al 60%. La mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante dos días. Se vierte sobre agua-hielo formándose un aceite que, por prolongada agitación, solidifica. Por filtración y posterior secado a vacío sobre cloruro cálcico se obtienen 3,6 g. Rendimiento: 92% de 1,2,4-triacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno en forma de un só

lido blanco. Se recristaliza de etanol absoluto en escamas brillantes p.f. 172-173°C.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{18}O_6$: C, 65,45% ; H, 5,45%

Encontrado: C, 65,69% ; H, 5,71%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1780 (C=O ester fenólico); 1625 (C=C, núcleo aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx}}$. ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 325 (2,67); 284 (3,65); 230 (4,79)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,39 s (2H arom. C_5, C_8); 2,80 s (1H en C_3);
7,58 s (12H AcO en C_1, C_4 , Me en C_6, C_7); 7,70 s
(3H, AcO en C_2)

Triacetato de 6-hidroxi-2,3-dimetilnaftazarina

Sobre una disolución de 16,6 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 90%, se añaden, con agitación mecánica y, gota a gota, 8,3 g de 1,2,4-triacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno, disueltos en ácido acético glacial. Durante la adición se mantiene la temperatura entre 0-5°C. Una vez terminada ésta, el conjunto se agita durante un día a temperatura ambiente. El precipitado amarillo que se forma al verter la solución verdosa sobre agua-hielo se filtra y recristaliza de metanol, p.f. 177°C. El filtrado se extrae con éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por concentración del éter a vacío se obtiene una nueva cantidad de cristales amarillos que recristalizados de metanol funden a 176-177°C. En total, se obtienen 1,3 g (15% de rendimiento).

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{16}O_8$: C, 60,00% ; H, 4,44%

Encontrado: C, 59,83% ; H, 4,73%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1760 (C=O ester fenólico); 1670 (C=O quinónico); 1600 (C=C y núcleo aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 246 (4,20); 271 (4,08); 348 (3,49)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,68 s (1H aromático en C_7); 7,56 s (6H, AcO en C_5 - C_8); 7,68 s (3H, AcO en C_6); 7,92 s (6H en CH_3 en C_2 - C_3)

2-Hidroxi-6,7-dimetilnaftazarina

Se calienta en baño maría una disolución del triacetato anterior en hidróxido sódico acuoso al 5%. Se filtra y acidula con ácido clorhídrico 6N. Precipita un sólido rojo que se purifica por sublimación y recristalización de metanol absoluto. Escamas rojas con brillo metálico que funden a 218-220°C con sublimación.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{10}O_5$: C, 61,53% ; H, 4,27%

Encontrado: C, 61,64% ; H, 4,19%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3370 (-OH); 1615 (C=C, núcleo aromático)

Espectro de RMN

τ (ppm) ($\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$): 3,73 s (1H quinónico en C_3); -3,43 (OH que lado)

d) 3-Hidroxi-2,6,7-trimetilnaftazarina

Aducto dimetilbutadieno-toluquinona (7) (90)

Una mezcla de 20 g de toluquinona y 16 g de dimetilbutadieno en benceno anhidro se refluxe durante cuatro horas. Se evapora el benceno a vacío y, el aducto, se recristaliza de éter de petróleo. Agujas blancas de p.f. 91-92°C. Rendimiento del producto puro 27,5 g (82%).

2,6,7-Trimetil-1,4-naftoquinona

A una solución de 27,5 g del aducto anterior en ácido acético, calentada a 50°C, se añade, con agitación, otra a 50°C de 101,8 g de dicromato sódico dihidratado y 5 ml de ácido sulfúrico al 96% en 63 ml de agua. La mezcla de reacción se mantiene a 80-90°C durante una hora con agitación, prolongándose ésta durante diez horas a temperatura ambiente. Al diluir con agua, precipita un sólido amarillo, que recristalizado de metanol funde a 108°C. Se obtienen 19,9 g. Rendimiento: 54%.

Las características del compuesto coinciden con las descritas en la bibliografía para la 2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona (90).

1,3,4-Triacetoxi-2,6,7-trimetilnaftaleno (91)

Sobre una solución de 5 g de 2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona en 150 ml de anhídrido acético se añaden 7,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. El matraz de reacción se tapa, el contenido se agita y se deja estar a temperatura ambiente durante

cinco días. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo formándose un aceite que, por agitación, solidifica poco después; se filtra, se lava repetidamente con agua y se seca en un desecador a vacío sobre cloruro cálcico. Recristaliza de butanol. Sólido blanco de p.f. 171-172°C. Se obtiene 5 g. Rendimiento: 31%.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{20}O_6$: C, 66,27% ; H, 5,81%

Encontrado: C, 66,02% ; H, 6,10%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1770 (C=O ester fenólico); 1625 (C=C, núcleo aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 320 (2,52); 296 h (3,64); 287 (3,79); 277 (3,78)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,52 s (2H, aromático $\text{C}_5\text{-C}_8$); 7,54 s (3H, AcO en C_1); 7,59 s (9H, CH_3 en $\text{C}_6\text{-C}_7$; AcO en C_4); 7,67 s (3H, AcO en C_3); 7,88 s (3H, CH_3 en C_2).

Oxidación crómica del 1,3,4-triacetoxi-2,6,7-trimetilnaftaleno

Una solución de 19,6 g del triacetato anterior en ácido acético glacial se añade lentamente y, con agitación, a otra de 39,2 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 90%. Durante la adición la temperatura se mantiene entre 0-5°C, por enfriamiento con hielo y sal. La agitación se continua durante dos días a temperatura ambiente y, posteriormente, se vierte sobre agua-hielo.

i) 3-Acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona

Se filtra el precipitado amarillo claro formado, se lava con agua y se seca a vacío sobre cloruro cálcico. Recristaliza de metanol p.f. 151-152°C. El producto se caracteriza como 3-acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona. Rendimiento obtenido: 2,3 g (12%).

Análisis:

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

Encontrado: C, 69,49% ; H, 5,21%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1780 (C=O ester fenólico); 1680 (C=O quinónico); 1610 (C=C)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 254 h (4,33); 259 (4,35); 274 (4,16); 345 (3,51)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,13 s (2H aromáticos); 7,60 s (9H, CH_3 en C_6 - C_7 y AcO en C_3); 7,93 s (3H, CH_3 en C_2)

ii) Triacetato de 7-hidroxi-2,3,6-trimetilnaftazarina

El filtrado se extrae varias veces con éter, se secan los extractos etéreos reunidos sobre sulfato sódico anhidro y, finalmente, se concentra el disolvente a vacío hasta unos 10 ó

15 ml. Se abandona a temperatura ambiente y, lentamente, precipita un sólido amarillo intenso que recristalizado de metanol da un p.f. 171-172°C. Rendimiento: 0,1 g (0,4%). El sólido se caracterizó como el triacetato de 2,3,6-trimetil-7-hidroxinaftazarina.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{18}O_8$: C, 60,96% ; H, 4,81%

Encontrado: C, 60,97% ; H, 4,75%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1790 (C=O ester fenólico); 1670 (C=O quinónico); 1590 (C=C, núcleo aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 254 (4,23); 268 (4,09); 360 (3,65)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 7,55 s (6H, AcO en C_5-C_8); 7,66 s (3H, AcO en C_7); 7,78 s (3H, CH_3 en C_6); 7,95 s (6H, CH_3 en C_2-C_3).

3-Hidroxi-2,6,7-trimetilnaftazarina

El triacetato de 7-hidroxi-2,3,6-trimetilnaftazarina se hidroliza calentando en baño maría con una solución acuosa de hidróxido sódico al 1%. La solución se filtra y acidula con ácido sulfúrico diluido precipitando un sólido que se filtra y lava con agua. Por purificación sublimando a vacío y recristalización se obtiene un sólido, en escamas de color rojo brillante, que funde a 222-224°C (s).

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{12}O_5$: C, 62,90% ; H, 4,83%

Encontrado: C, 62,62% ; H, 5,04%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3390 (-OH); 1660 (C=O quinónico); 1600
(C=C aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ (m μ) (log ϵ): 238 (4,25); 270 (infl.) (4,07); 308 (3,93)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CH_3COCH_3): 7,93 s (3H, CH_3 en C_2); 7,63 s (3H, CH_3 en C_6);
7,72 s (3H, CH_3 en C_7)

3-Hidroxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona

Se hidroliza la 3-acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5%. La solución se filtra y acidula con ácido clorhídrico 6N. Precipita un sólido que se lava varias veces con agua y recristaliza de metanol. Agujas amarillo rojizas de p.f. 186,5°C.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 72,22% ; H, 5,55%

Encontrado: C, 72,48% ; H, 5,25%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3300 (-OH); 1670, 1645 (C=O quinónico);
1610 (C=C aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 256 h (4,37); 260 (4,44); 290 (4,22); 335
(3,44)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,12; 2,18 (H aromáticos); \approx 2,6 (banda ancha OH); 7,62 s (6H, CH_3 en C_6 - C_7); 7,93 s (3H, CH_3 en C_2).

2.- Aplicación de la reacción de Thiele en 5,8-dihidro-1,4-naftoquinonas

a) 2-Hidroxinaftazarina

Aducto butadieno-p-benzoquinona (7)(92)

Una mezcla de 10 g de p-benzoquinona y 6 g de butadieno en benceno anhidro se calienta en tubo cerrado a 50°C durante diez horas. Se obtiene el aducto correspondiente. Se recristaliza de éter de petróleo. P.f. 58°C .

5,8-Dihidro-1,4-naftohidroquinona

Se disuelven 5 g de aducto butadieno-p-benzoquinona en ácido acético glacial. Se enfría exteriormente con hielo y se añaden unas gotas de ácido bromhídrico disueltos en ácido acé

tico. Al cabo de una hora precipita un sólido blanco, que se filtra, se lava con agua y se seca a vacío. P.f. 207-208°C. El punto de fusión coincide con el descrito por la bibliografía (60).

5,8-Dihidro-1,4-naftoquinona (60)

Se disuelven 6,1 g de 5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona en 57 ml de ácido acético a ebullición, en un matraz de tres bocas al que se le adapta un embudo de llave y un refrigerante corto con un tubo de escape de vapores. La solución se deja enfriar a 100°C, y se añade, rápidamente una solución de 8 g de nitrito sódico en 12,5 ml de agua. La solución amarilla se diluye con 57 ml de agua. Precipita un sólido amarillo brillante, que se disuelve en éter y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Toda la operación debe realizarse en la oscuridad, debido a que la quinona se altera en presencia de la luz.

1,2,4-Triacetoxi-5,8-dihidronaftaleno (60)

De la disolución etérea de la quinona anterior se elimina el éter a vacío y en la oscuridad. Queda un sólido amarillo

al que se añade 15,2 ml de anhídrido acético y 1,5 ml de ete-
rato de trifluoruro de boro y se abandona a la temperatura am-
biente durante 48 horas. El líquido coloreado se vierte sobre
agua-hielo. Precipita un sólido coloreado que pesa 8,8 g. Re-
cristalizado de ciclohexano funde a 124-125°C.

Triacetato de 2-hidroxinaftazarina

A 3 g de anhídrido crómico, disueltos en la menor canti-
dad de ácido acético acuoso al 80%, se le añaden, gota a gota
y con agitación constante 2 g de 1,2,4-triacetoxi-5,8-dihidro-
naftaleno, disueltos en ácido acético glacial, manteniendo la
temperatura por debajo de 5°C. La agitación se continúa duran-
te un día a temperatura ambiente. Se vierte sobre agua-hielo.
Aparece un precipitado amarillo, que recristalizado de meta-
nol funde a 159-160°C. Sus características coinciden con las
descritas por la bibliografía para este compuesto (8) (48).
Rendimiento: 0,25 g (12%).

b) 3-Hidroxi-2-metilnaftazarina

2-Metil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (7) (93)

Se disuelven 4,6 g del aducto butadieno-toluquinona en

ácido acético glacial. Se enfría exteriormente con hielo y se añade una gota de ácido bromhídrico disueltos en ácido acético. Al cabo de un cierto tiempo se forma un precipitado blanco que se filtra y recristaliza de ácido acético glacial. P.f. 175-176°C.

2-Metil-5,8-dihidro-1,4-naftoquinona

Se disuelven 1,5 g de 2-metil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona en metanol. Se añaden, con agitación 13,5 g de cloruro férrico disueltos en 30 ml de metanol-agua al 50%. Aparece un precipitado amarillo. La agitación se mantiene durante 1 hora calentando el baño a 60°C. Se deja enfriar y se vierte el producto de reacción sobre agua-hielo. Estas operaciones deben ser hechas en la oscuridad. La quinona se separa en agujas de color amarillo brillante. Una exposición breve a la luz hace que la quinona pase de amarillo brillante a marrón y después a negro. Debido a la inestabilidad de la quinona en estado sólido, se disolvió en éter y la solución etérea se secó sobre sulfato sódico anhidro.

1,3,4-Triacetoxi-2-metil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

La solución etérea de la quinona anterior se filtra y elimina el éter a vacío, todo ello se realiza en la oscuridad. El sólido amarillo se disuelve en anhídrido acético y se añaden unas gotas de eterato de trifluoruro de boro. Se deja en reposo durante día y medio. La solución oscura se vierte sobre agua-hielo. Aparece un precipitado coloreado que pesa 1,5 g. Recristaliza de etanol. P.f. 168-169°C. El punto de fusión coincide con el descrito por la bibliografía para este producto (7).

Triacetato de 3-hidroxi-2-metilnaftazarina

A una disolución de 1,5 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 80%, se le añaden, con agitación y, gota a gota, 1 g de 1,3,4-triacetoxi-2-metil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona disuelto en ácido acético glacial. Durante la adición se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. La agitación se mantiene durante 1 día a la temperatura ambiente. La solución verdosa se vierte sobre agua-hielo y se filtra el precipitado amarillo formado. Se recristaliza de metanol.

P.f. 157-158°C. Rendimiento: 0,15 g (15%).

3.- Otros ensayos de hidroxilación

Ensayo para la síntesis de dimetildihidroinaftazarina

2,3-Epoxi-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1,4-naftoquinona

Se disuelven 15,7 g de 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona en etanol a 45°C. Se añaden a la disolución, con agitación, 62,8 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y 53,3 ml de solución acuosa de carbonato sódico al 30%. Se desprende calor y desaparece el color amarillo de la quinona. La mezcla de reacción se deja enfriar y se vierte sobre agua-hielo. Se filtra el sólido coloreado, blanco rosáceo, y se seca a vacío sobre cloruro cálcico. Recristalizado de metanol da un p.f. 131-132°C. Rendimiento del producto puro: 9 g (53%).

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{10}O_3$: C, 71,28% ; H, 4,95%

Encontrado: C, 70,97% ; H, 4,97%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1700 (C=O); 1610 (C=C aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 243 (4,44); 286 (3,78)

2,3-Diacetoxi-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1,4-naftoquinona

A una solución de 1,9 g del epóxido anterior en 15 ml de anhídrido acético, se añaden gota a gota, y con agitación, 0,9 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriando ocasionalmente con hielo. Después de 10 minutos precipita un sólido coloreado. Se vierte la masa de reacción sobre hielo, se filtra el diacetato formado y se lava repetidamente con agua. Se recristaliza de metanol, obteniéndose 2 g de un sólido blanco de p.f. 208-209°C. Rendimiento del producto puro: 71%.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C, 63,15% ; H, 5,26%

Encontrado: C, 62,93% ; H, 5,19%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1755 (C=O ester); 1710 (C=O cetona); 1610
(C=C aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 239 (4,59); 273 (4,04)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,14 s (2H, aromáticos); 4,10 s (2H en $\text{C}_2\text{-C}_3$);
7,59 s (6H, CH_3); 7,74 (6H, AcO en $\text{C}_2\text{-C}_3$)

2-Hidroxi-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona

Se hace pasar una fuerte corriente de aire sobre una solución agitada de 1 g del diacetato anterior en 30 ml de hidróxido sódico acuoso al 10%. Después de 10 minutos la solución roja se filtra y acidifica con ácido sulfúrico diluido, precipitando un sólido amarillo que se lava varias veces con agua y se seca a vacío sobre cloruro cálcico. Recristaliza de metanol en forma de agujas amarillas de p.f. 181-182°C. Se identificó como la 2-hidroxi-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona. Rendimiento en producto puro: 0,3 g (50%).

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{10}O_3$: C, 71,28% ; H, 4,95%

Encontrado: C, 71,33% ; H, 5,21%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3546; 3450; 3370 (-OH); 1680; 1650 (C=O
quinónico); 1605; 1575 (C=C aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 251 (4,14); 259 (4,25); 276 (4,32); 340 (3,47)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CH_3COCH_3): 2,21; 2,23 (2H aromáticos); 3,83 s (H, quinó-
nico); 7,59 s (6H, en CH_3).

B. NAFTAZARINAS CLORADAS.

1.- Cloración de naftazarinas

2-Metil-3-cloronaftazarina

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

Una mezcla de 9,5 g del aducto isopreno-p-benzoquinona y 48 ml de anhídrido acético se calienta a reflujo durante tres horas en baño de aceite. Se deja enfriar, y se vierte con agitación sobre agua fría. Se separa un sólido que recristaliza de alcohol en forma de agujas blancas de p.f. 106°C. Rendimiento: 12,8 g (91%).

Diacetato de 2-metilnaftazarina (7)

Se disuelven 54 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 80% y se enfria la solución a 0°C en un baño de hielo y sal. Se inicia una vigorosa agitación y se agrega una solución de 31 g del diacetato anterior en ácido acético glacial, a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo

de 5°C. Se abandona la mezcla una noche continuando la agitación y, finalmente, la solución verdosa se vierte sobre agua fría. Se deja en reposo durante varias horas y el precipitado amarillo formado se filtra y lava con agua. Rendimiento: 17 g (50%). Recristalizado de alcohol da un p.f. de 169°C.

Diacetato de 2-metil-3-cloronaftazarina (43)

Una solución de 2,36 g de cloro seco en 47 ml de ácido acético glacial se vierte sobre una suspensión de 4,72 g de diacetato de 2-metilnaftazarina en 14 ml de ácido acético glacial y la mezcla se expone a la luz solar durante tres días; en este tiempo, toda la naftazarina queda disuelta. Se vierte la solución sobre hielo y el precipitado que se forma se recoge por filtración y se seca a vacío sobre cloruro cálcico. Finalmente, el sólido se disuelve en 47,2 ml de ácido acético glacial, se añaden 3 g de acetato sódico anhidro y la mezcla se calienta a reflujo durante cinco minutos. Se deja enfriar y se diluye con agua separándose un sólido naranja que recristaliza de éter de petróleo (p.e. 100-140°C) en agujas amarillas de p.f. 186°C. Rendimiento del producto puro: 1,7 g (53%).

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,63 s (2H, aromáticos en $\text{C}_6\text{-C}_7$); 7,54 s (6H, AcO); 7,72 s (3H, CH_3 en C_2).

Ozonólisis del diacetato de 2-metil-3-cloronaftazarina

Se disuelve 1 g del producto anterior en 60 ml de cloroformo y se pasa ozono durante tres horas, enfriando exteriormente, con lo que la disolución se decolora. Se elimina el cloroformo a presión reducida y se descompone el ozónido tratándolo con una mezcla de ácido acético-agua (1:1) y refluendo esta solución con carbón activo durante dos horas. Al concentrar a vacío precipitan unas agujas amarillas de p.f. 80°C (7).

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3350 (OH); 1920, 2630 ($-\text{COOH}$); ≈ 1640 (CO y COOH); 1560 (núcleo aromático)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,54 d, 2,73 d (2H aromáticos; $J=9,5$ cps); 8,27 s (3H, CH_3CO).

2.- A partir de una síntesis diénica con diclorobutadieno

Ensayo de síntesis del triacetato de diclorohidroxinafta-
zarina

Aducto diclorobutadieno-p-benzoquinona (63)

Se calienta a reflujo durante sesenta y dos horas, una mezcla de 9 g de p-benzoquinona y 12 g de 2,3-diclorobutadieno en benceno anhidro. Al enfriar precipita un sólido blanco que se recristaliza de alcohol absoluto. P.f. 159-161°C. Rendimiento: 14 g (73%).

6,7-Dicloro-1,4-naftoquinona

Una suspensión de 44,3 g del aducto diclorobutadieno-p-benzoquinona en ácido acético se introducen en un matraz provisto de embudo de llave, agitador mecánico y termómetro y se añade, con agitación, una solución de 250 g de dicromato sódico dihidratado y 28 ml de ácido sulfúrico al 96% en 400 ml de agua. Al final de la adición se calienta la mezcla a 80°C du-

rante tres horas y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo y se filtra el precipitado amarillo formado, se lava con agua y se recristaliza de ácido acético. P.f. 186-187°C. Se obtienen 23,1 g de producto puro. Rendimiento: 53%.

Análisis:

Calculado para ... $C_{10}H_4O_2Cl_2$: C, 52,86%; H, 1,76%, Cl, 31,27%
Encontrado: C, 53,08%, H, 1,71%, Cl, 31,21%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1660 (C=O quinónico); 1560, 1570, 1608
(C=C aromático)

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 257 (4,44); 263 (infl.) (4,39); 340 (3,57)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,99 s (2H, quinónicos); 1,84 s (2H, aromáticos)

1,2,4-Triacetoxi-6,7-dicloronaftaleno

A una suspensión de 23 g de 6,7-dicloro-1,4-naftoquino na en 210 ml de anhídrido acético se le añaden 2 ml de ácido perclórico al 60%. La reacción se abandona durante siete días a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo aparece un pre cipitado blanco que se separa por decantación y se lava con agua. El líquido de la reacción se vierte sobre agua-hielo, se filtra el sólido oscuro formado y se lava con agua. Por re cristalizaciones sucesivas de alcohol de ambas fracciones sólidas se obtienen cristales blancos de p.f. 179-180°C. Rendi- miento en producto puro: 21,9 g (45%).

Análisis:

Calculado para ... $C_{16}H_{12}O_6Cl_2$: C, 51,75%; H, 3,23%; Cl, 19,13%

Encontrado: C, 52,01%; H, 3,29%; Cl, 19,16%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1770, 1785 (C=O, ester fenólico); 1590,
1605, 1645 (núcleo aromático)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,01 s (H, aromático en C_5 ó C_8); 2,07 s (H, aromático en C_8 ó C_5); 2,67 s (H aromático en C_3); 7,57 s (6H, AcO en C_1 - C_4); 7,70 s (3H, AcO en C_2)

Oxidación crómica de 1,2,4-triacetoxi-6,7-dicloronaftaleno

A una suspensión de 6,2 g de 1,2,4-triacetoxi-6,7-dicloronaftaleno en ácido acético glacial, se añade, con agitación, una solución de 10 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 80%. Durante la adición se mantiene la temperatura por debajo de 5°C , enfriando exteriormente con un baño de hielo-sal. Terminada la adición se continua la agitación durante 42 horas, mientras la mezcla reaccionante alcanza la temperatura ambiente. Se controla el curso de la reacción por cromatografía en capa fina frente a un testigo del producto de partida. Las cromatografías se hicieron a las 2, 15, 25 y 42 horas de haberse terminado la adición de anhídrido crómico. Se desarrollaron con éter de petróleo-acetato de etilo (8,5:1,5)

y se reveló con amoníaco. En todos los casos la mezcla de reacción dió una mancha correspondiente al testigo y otras manchas correspondientes a otros productos, revelándose algunas de ellas con la coloración violeta característica de las naftazarinas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo. Precipita un sólido coloreado que pesa 1,9 g. Recristalizado varias veces de metanol, funde a 171-173°C. El producto aislado no da coloración de naftazarina y fué identificado como 2-acetoxi-6,7-dicloro-1,4-naftoquinona. Rendimiento: 40%.

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1770 (C=O, ester fenólico); 1665 (C=O quinónico); 1630, 1575 (C=C y aromáticos)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 1,83 (2H, aromáticos en $\text{C}_5\text{-C}_8$); 3,16 (H, quinónico); 7,63 s (3H, AcO en C_2)

Las aguas de reacción se extraen con éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. El éter se

elimina a vacío, dejando un residuo amarillento, que se trata con ciclohexano a ebullición disolviéndose parcialmente. La fracción insoluble, se filtra y recristaliza de agua hasta punto de fusión constante (192-193°C). El producto fué identificado como el ácido 4,5-dicloroftálico (94). Rendimiento: 0,9 g (39%).

Análisis:

Calculado para ... $C_8H_4O_4Cl_2$: C, 40,85%; H, 1,70%; Cl, 30,21%

Encontrado: C, 41,16%; H, 1,76%; Cl, 28,37%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 3400 - 2100 (COOH asociado); 1670 (C=O)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CH_3OH): 2,15 (2H, aromáticos)

Equivalente de neutralización: 119,1

Se trató una muestra con diazometano y se obtuvo el ester metílico del que se hizo un espectro de RMN.

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,16 (2H, aromáticos); 6,08 s (6H, en $-\text{COOCH}_3$)

La solución amarilla de ciclohexano se dejó reposar durante varios días, al cabo de los cuales se separó por filtración un sólido amarillo, que dió coloración de naftazarina y tenía un p.f. 153-160°C. El filtrado llevado a sequedad dió un sólido rojo que también daba reacción de naftazarina.

De ambos productos se hizo una cromatografía en capa fina, desarrollando con éter de petróleo-acetato de etilo (8,5:1,5). Los dos productos dieron en el cromatograma varias manchas, pero una de ellas de mayor intensidad y que se revelaba como derivado de naftazarina. Se intentó aislar este producto por cromatografía preparativa pero la cantidad obtenida fué insuficiente para su identificación.

Se repitió la reacción de oxidación en condiciones diferentes. Una operación se realizó a temperatura ambiente manteniendo la agitación durante un día, y otra haciendo la adición del anhídrido crómico a temperatura por debajo de 0°C,

manteniendo la mezcla de reacción, en reposo, a dicha temperatura, durante tres días. En ambos casos se llegó a los mismos resultados, observándose por cromatografía en capa fina, la formación de todos los productos anteriormente citados.

C. ENSAYOS DE SINTESIS DE ACETILNAFTAZARINA

1.- Reacción Diels-Alder con butadieno y acetil-p-benzoquinona

Diacetato de hidroquinona (8) (95)

Se añade una gota de ácido sulfúrico concentrado a una mezcla de 80 g de hidroquinona y 149 g de anhídrido acético recientemente destilado. La mezcla se agita suavemente con la mano, se calienta rápidamente, y la hidroquinona se disuelve. Después de cinco minutos, la solución clara se vierte sobre hielo triturado. El sólido blanco que se separa se recoge en un Buchner y se lava repetidamente con agua. Se seca en un de secador a vacío sobre pentóxido de fósforo hasta peso constante. Se obtienen 133 g (94% de Rto) del producto casi puro. Se recristaliza de etanol diluido al 50%. Agujas blancas de p.f.

121-122°C.

2,5-Dihidroxiacetofenona (8) (96)

En un matraz, provisto de refrigerante protegido con un tubo de cloruro cálcico, se introducen 72 g de diacetato de hidroquinona seco y 167 g de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se calienta suavemente en baño de aceite hasta que la temperatura del baño alcanza 110-120°C; en este punto empieza el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. A continuación la temperatura se aumenta lentamente hasta 160-165°C y se mantiene durante tres horas. Se deja enfriar y la masa verdosa se vierte sobre una mezcla de 500 g de hielo triturado y 36 ml de ácido clorhídrico concentrado. El sólido se recoge en un Buchner y se lava con agua fría. Recristaliza de agua con un 10% de ácido clorhídrico concentrado en agujas amarillo verdosas de p.f. 202-203°C. Rendimiento de producto puro: 36 g (64%).

2-Acetil-1,4-benzoquinona (8)

A una suspensión de 15 g de 2,5-dihidroxiacetofenona en benceno anhidro, se añaden 30 g de óxido de plata, reciente-

mente preparado, y la mezcla se agita durante cinco minutos. Se filtra y el sólido se lava con benceno anhidro. Las soluciones bencénicas reunidas se destilan a presión reducida sin pasar en la calefacción de 40°C. Al llevar a sequedad queda un sólido cristalino rojo-anaranjado de p.f. 57,5-58,5°C. Rendimiento 13 g (87%). Por sublimación a vacío no varia el punto de fusión.

Aducto de 2-acetil-1,4-benzoquinona-butadieno (8) (65)

Una mezcla de 6 g de acetil-p-benzoquinona y 3,6 ml de butadieno (a -6°C) en benceno anhidro se calienta en tubo cerrado a 80-90°C durante ocho horas. Se elimina el benceno a presión reducida, quedando un sólido amarillo, que recristalizado de benceno-éter de petróleo tiene un p.f. 86-87°C. Rendimiento: 4,8 g (60%).

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl₃D): 3,34 (2H en C₂-C₃); 4,25 (2H en C₆-C₇); 6,53 (1H en C_{8a}); 6,97 (2H en C₈); 7,80 (2H en C₅); 7,81 (3H; CH₃CO en C_{4a}).

Ensayo de separación cromatográfica de los aductos de acetil-p-benzoquinona-butadieno.- Una muestra de 0,8 g del aducto acetil-p-benzoquinona-butadieno, sin recrystalizar, se pasó por una columna cromatográfica de alumina neutra (Merck). Al eluir con cloroformo avanza en primer lugar una zona amarilla, cuyo eluato deja al evaporar el disolvente un residuo amarillo, cuya cromatografía en capa fina muestra la presencia de varios compuestos. La cromatografía de las siguientes fracciones recogidas daban más de una mancha. Por evaporación de las distintas fracciones no se consiguió aislar ningún producto cristalizabile.

Diacetato de 2-acetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

a) 2,4 g de una muestra del producto bruto anterior, con un p.f. 83-86°C, se calientan a reflujo durante diez horas con 17 ml de anhídrido acético y 100 mg de acetato sódico anhidro. Se deja enfriar y se vierte, con agitación, sobre agua-hielo, precipitando un sólido blanco, que recrystalizado de metanol, funde a 131-133°C. Rendimiento: 18%.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{16}O_5$: C, 66,66% ; H, 5,55%

Encontrado: C, 66,75% ; H, 5,26%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1745 (C=O, ester fenólico); 1670 (C=O);
1605, 1565 (C=C y aromático)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,54 s (H aromático); 4,09 m (2H, -CH=CH-);
6,73 s (4H, -CH₂-); 7,49 s (3H, AcO); 7,64 s
(6H, CH₃.COO-)

En algunas operaciones se observó la formación de un monoacetato del aducto acetil-p-benzoquinona-butadieno. Este monoacetato recristaliza de metanol en forma de agujas blancas esponjosas de p.f. 141-142°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{14}O_4$: C, 68,29% ; H, 5,69%

Encontrado: C, 68,64% ; H, 5,58%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1740 (C=O ester fenólico); 1635 (C=O que lado)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): -2,59 s (1H, OH quelado); 2,66 s (H, aromático);
4,08 m (2H, -CH=CH-); 6,73 m (4H, CH_2); 7,40 s
(3H, $\text{CH}_3\cdot\text{CO}-$); 7,67 s (3H, $\text{CH}_3\cdot\text{COO}-$)

b) Una mezcla de 1,9 g del monoacetato del aducto acetil-p-benzoquinona-butadieno, 35 ml de anhídrido acético recientemente destilado y 50 mg de acetato sódico anhidro, se calienta a reflujo durante quince horas. Se deja enfriar y se vierte, con agitación, sobre agua-hielo. Se separa un sólido blanco que recristaliza de metanol. P.f. 130-132°C. Un p.f. mixto con el diacetato anterior no se rebaja. Rendimiento: 0,7 g (25%).

c) En 15 ml de piridina anhidra recientemente destilada se disuelven 4 g del monoacetato del aducto acetil-p-benzoquinona-butadieno. Con agitación y lentamente se añaden 2,5 ml

de cloruro de acetilo. La temperatura se eleva y aparece un precipitado blanco. Se continúa la agitación dos horas y se deja en reposo durante la noche. Se vierte sobre agua-hielo la mezcla de reacción y el precipitado formado se filtra y lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% y agua hasta neutralidad. Se seca a vacío en un desecador sobre cloruro cálcico y recristaliza de metanol. P.f. 131-133°C. Rendimiento del producto puro: 0,3 g (6%).

Oxidación crómica del diacetato de 2-acetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, embudo de llave y termómetro, se ponen 9 g de anhídrido crómico disueltos en ácido acético acuoso al 80%. Se enfría el matraz con un baño de hielo y sal hasta que la temperatura de su contenido sea de 0°C. Seguidamente se adiciona, con agitación mecánica y manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, una solución de 4,5 g del diacetato de 2-acetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona en ácido acético glacial. Terminada la adición se continúa la agitación durante tres días. En es-

te período la mezcla reaccionante alcanza la temperatura ambiente gradualmente. Se vierte sobre agua-hielo, precipitando un sólido coloreado que se filtra, se lava con agua y se seca sobre cloruro cálcico. Por cristalización de metanol fija su p.f. en 103-104°C. El filtrado se extrae repetidamente con éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Por eliminación del éter a vacío se obtiene una nueva cantidad de cristales coloreados que recristalizados de metanol funden a 103-104°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{14}O_5$: C, 65,96% ; H, 5,10%

Encontrado: C, 65,69% ; H, 5,10%

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,10 m (2H, aromáticos en C_5-C_8); 2,36 s (H aromático en C_3); 2,42 m (2H, aromáticos en C_6-C_7); 7,40 s (3H, Ac en C_2); 7,51, 7,56 s (6H, AcO en C_1-C_4)

Los espectros I.R. y p.f. mixto indican que el compues-

to es idéntico al diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquina preparado inequívocamente en síntesis posteriormente descrita. Rendimiento: 1 g (22%).

b) Operando con cantidades mayores (hasta 45 g de anhídrido crómico), y variando el tiempo de reacción (de uno a cuatro días), se llegó a los mismos resultados.

Ensayos de benzoilación del aducto acetil-p-benzoquinona-butadieno

a) Con cloruro de benzoilo en sosa

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, enfriado exteriormente con un baño de hielo y sal, se introducen 1,5 g de aducto acetil-p-benzoquinona-butadieno disueltos en 20 ml de cloruro de benzoilo. Se agita y se añaden gota a gota 100 ml de hidróxido sódico al 20%. La agitación se continúa durante cinco horas al cabo de las cuales se vierte la mezcla de reacción sobre hielo triturado. El sólido obtenido se disuelve en éter y la solución etérea se lava con hidróxido sódico al 10%, con agua, y se seca sobre sulfato sódico.

dico anhidro. Se elimina el éter a vacío y el residuo sólido blanquecino se recristaliza varias veces de butanol. P.f. 178,5-179,5°C. El producto se ha caracterizado como el dibenzoato de 5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona.

Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{18}O_4$: C, 77,83% ; H, 4,86%

Encontrado: C, 77,56% ; H, 5,13%

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 1,76 m (4H, aromáticos o- en Ph-CO-); 2,39 m (2H, aromáticos p- en Ph-CO-); 2,46 m (4H, aromáticos en Ph-CO-); 2,88 s (2H, aromáticos en C_2-C_3); 4,17 m (2H, en -CH=CH-); 6,69 s (4H, en -CH₂-).

b) Con cloruro de benzoilo en piridina

En 25 ml de piridina anhidra recientemente destilada se disuelven 1,3 g de aducto acetil-p-benzoquinona-butadieno. A continuación se añaden lentamente y con agitación 20 ml de

cloruro de benzoilo. La agitación se continúa durante tres horas al cabo de las cuales la mezcla de reacción se vierte sobre hielo triturado. El sólido que se separa se disuelve en éter y la solución etérea se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, con agua, con sosa diluida, y de nuevo con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por eliminación del éter a vacío queda un sólido que se recrystaliza de ácido acético y posteriormente de butanol varias veces hasta p.f. constante (178-179°C).

Oxidación crómica del dibenzoato de 5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

Se disuelven 4,6 g de dibenzoato de 5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona en ácido acético glacial y la solución se enfría a 0°C. Se añade, con agitación constante y manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, una solución de 9 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 90%. La agitación se continúa durante dos días. La solución verdosa se vierte sobre agua-hielo y se filtra el precipitado amarillo formado. Se recrystaliza de butanol. Funde con descomposición a 239-

240°C. Rendimiento: 1,4 g (28%).

Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{14}O_6$: C, 72,36% ; H, 3,51%

Encontrado: C, 72,65% ; H, 3,35%

Espectro U.V.

EtOH
 $\lambda_{\text{máx.}}$ ($m\mu$) ($\log \epsilon$): 355 (3,46)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 1,69 m; 2,31 m; 2,35 s (12H, aromáticos en Ph-CO- y en C_6-C_7); 3,15 s (2H, quinónicos).

5,8-Dihidroxi-1,4-naftoquinona (Naftazarina)

El dibenzoato de 5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona (dibenzoato de naftazarina) se hidroliza calentando en baño maría con solución acuosa de hidróxido sódico al 5%. La solución se filtra y acidifica con ácido clorhídrico 6N. Se separa un sólido rojo que se filtra y lava con agua. Se purifica por sublimación y recristalización de alcohol. Agujas rojas de p.f. 195-196°C (s).

Las características del compuesto coinciden con las descritas en la bibliografía para la naftazarina (7) (41).

2.- Síntesis de 2-acetil-1,4-diacetoxinaftaleno y ensayo de oxidación crómica

1,4-Naftoquinona (97)

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, embudo de llave y termómetro, se coloca una solución de 160 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 80%. Se enfria el matraz con hielo y sal, y cuando la temperatura del contenido ha bajado a 0°C, se añade gradualmente con agitación una solución de 40 g de naftaleno en ácido acético glacial. La agitación se continúa tres días. En este tiempo, la solución adquiere la temperatura ambiente. Al verter la mezcla de reacción sobre agua-hielo, precipita la 1,4-naftoquinona en forma de sólido amarillo. El producto cristaliza de éter de petróleo en agujas amarillas. P.f. 125°C. Se obtienen 16 g de producto puro. Rendimiento: 32%.

Diacetato de 1,4-naftohidroquinona (98)

A una suspensión de 14 g de 1,4-naftoquinona en 70 ml de anhídrido acético se añaden 14 g de zinc en polvo y 3 g de acetato sódico anhidro. La mezcla se calienta suavemente hasta que el color de la quinona ha desaparecido. Entonces se calienta a ebullición durante un minuto. Se agrega 60 ml de ácido acético glacial, y se vuelve a hervir a reflujo disolviéndose el producto y parte del acetato de zinc. Se decanta la solución caliente del precipitado de acetato de zinc y de zinc y se lava el residuo con 60 ml de ácido acético glacial caliente. Las soluciones combinadas se calientan a reflujo, se deja enfriar y se vierte sobre agua-hielo. Se obtiene un precipitado blanco, que se purifica por recristalización de alcohol. Cristales blancos de p.f. 128-130°C. Rendimiento: 20 g (93%).

2-Acetil-4-acetoxi-1-naftol (66)

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico y refrigerante de reflujo protegido con un tubo de cloruro

cálcico, se introducen 16,3 g de cloruro de zinc anhidro y 25,2 ml de ácido acético glacial. Se inicia la agitación y se calienta la mezcla a 60°C hasta que todo el cloruro de zinc se ha disuelto. Se añaden 6,3 g de diacetato de 1,4-naftohidroquinona seco y se calienta a reflujo durante media hora. Se deja enfriar y el líquido espeso verdoso se vierte sobre cuatro litros de agua fría, agitando vigorosamente hasta que el aceite que se separa solidifica. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a vacío sobre cloruro cálcico. Se obtienen 5,35 g de 2-acetil-4-acetoxi-1-naftol mezclado con una pequeña cantidad de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona. Recristalizada la mezcla de metanol se obtienen cristales amarillos verdosos de p.f. 99-103°C. La mezcla puede emplearse directamente, sin separación, en la operación siguiente.

Diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona

Se calienta a reflujo durante cinco horas, 14 g de la mezcla anterior con 400 ml de anhídrido acético y 100 mg de acetato sódico anhidro. Al verter sobre agua-hielo se forma un sólido blanco que se filtra y recristaliza de metanol ab-

soluto. Cristales blancos de p.f. 104°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}O_5$: C, 67,13% ; H, 4,89%

Encontrado: C, 67,02% ; H, 4,63%

Espectro I.R.

$\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}) (Nujol): 1765 (C=O, ester fenólico); 1695 (C=O);
1640, 1615, 1575 (núcleo aromático)

Espectro de RMN

τ (ppm) (CCl_3D): 2,10 m (2H, aromáticos en C_5-C_8); 2,36 s (H,
aromáticos en C_3); 2,42 m (2H, aromáticos C_6-C_7); 7,40 s (3H, Ac en C_2); 7,51 y 7,56 s (6H,
AcO en C_1-C_4).

Las características del compuesto coinciden con las des-
critas en la bibliografía para el diacetato de 2-acetil-1,4-
naftohidroquinona (66).

Ensayos de oxidación crómica del diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona

a) A una solución de 17,5 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 80%, se añade otra de 8,3 g del diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona en ácido acético glacial. Durante la adición se mantiene la temperatura por debajo de 5°C enfriando exteriormente con un baño de hielo-sal. Terminada la adición se continúa la agitación durante un día, mientras la mezcla reaccionante alcanza la temperatura ambiente. La solución se vierte sobre agua-hielo. Precipita un sólido coloreado que pesa 0,3 g. Recristalizado de metanol funde a 104°C. Las aguas de reacción se extraen con éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Al concentrar el éter a vacío se aísla una nueva cantidad de cristales coloreados que se filtran y recristalizan de metanol absoluto. P.f. 104°C. Ambos sólidos se identificaron como producto de partida. El filtrado se lleva a sequedad, eliminando el éter a presión reducida. Al no cristalizar ningún producto, el residuo aceitoso amarillo rojizo se disuelve en éter y se agita con solución acuosa de hidróxido sódico al 1%. La solución al

calina toma color violeta intenso. Se filtra y acidifica con ácido clorhídrico. Se forma un precipitado marrón que se extrae con éter y se lava con solución de bicarbonato sódico y con agua. Al evaporar el éter a vacío queda un polvo marrón que funde alrededor de 230°C que no pudo ser caracterizado por el bajo rendimiento con que fué obtenido.

b) El ensayo de oxidación crómica se repitió en las siguientes condiciones de reacción. Se disuelven 12,5 g del diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona en 75 ml de ácido acético-acetona (1:1) y se enfría en un baño de hielo y sal. Muy lentamente se añade una solución de 30 g de anhídrido crómico en ácido acético acuoso al 80%. Durante la adición se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. La agitación se continúa durante tres días al cabo de los cuales se vierte la solución verdosa sobre agua-hielo. No precipita ningún sólido. El líquido se extrae con éter y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina parte del éter a vacío y la solución resultante se deja estar a temperatura ambiente durante varias horas. Precipita un sólido coloreado que se separa por filtración y recristaliza de metanol. P.f.

104°C. El sólido presenta iguales características que el producto de partida. Se recuperan 0,2 g. El filtrado se lleva a sequedad quedando un residuo aceitoso amarillo-naranja difícil de recristalizar. Este residuo se disuelve en éter y se agita con ácido clorhídrico 2N, repetidas veces, la capa etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Al evaporar el éter a vacío queda un residuo rojo oscuro que funde alrededor de 160°C, que no pudo identificarse por el bajo rendimiento con que fué obtenido.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

- 1.- Se ha comprobado que la obtención de naftazarinas monohidroxiladas puede llevarse a cabo en forma general operando en las fases siguientes:
 - a) reacción Diels-Alder entre el butadieno, o un butadieno mono- o disustituido, y la p-benzoquinona o uno de sus derivados monosustituidos.
 - b) oxidación crómica a la correspondiente 1,4-naftoquinona, que puede hallarse sustituida en las posiciones 2, 6 y 7.
 - c) reacción de Thiele con anhídrido acético, en presencia de un catalizador ácido, dando el 1,3,4-triacetoxinaftaleno correspondiente, que puede hallarse sustituido en las posiciones 2, 6 y 7.
 - d) oxidación crómica en medio acético, a baja tempe

ratura, al correspondiente triacetato de hidroxinaftazarina, que puede estar sustituido en las posiciones 2, 6 y 7.

e) hidrólisis alcalina suave, con formación de la respectiva hidroxinaftazarina libre, que puede hallarse sustituida en las posiciones 2, 6 y 7.

2.- La oxidación crómica a baja temperatura del 1,3,4-triacetoxi-2-metilnaftaleno, obtenido a partir de la 2-metil-1,4-naftoquinona por reacción de Thiele, da lugar a una mezcla de dos productos:

- a) la 3-acetoxi-2-metil-1,4-naftoquinona, de p.f. 109-110°C y
- b) el triacetato de 3-hidroxi-2-metilnaftazarina, de p.f. 157-158°C.

La hidrólisis alcalina suave de los acetatos anteriores conduce respectivamente a la 3-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona, de p.f. 173,5-174°C (ftiocol), y a la 3-hidroxi-2-metilnaftazarina, de p.f. 197° (s) (hidroxidroserona).

3.- La oxidación crómica a baja temperatura de una mezcla de 1,2,4-triacetoxi-6-metilnaftaleno y 1,3,4-triacetoxi-6-metilnaftaleno, obtenida a partir de la 6-metil-1,4-naftoquinona por reacción de Thiele, da lugar a una mezcla de los triacetatos de 2-hidroxi-6-metilnaftazarina y 3-hidroxi-6-metilnaftazarina. La cromatografía demuestra la presencia de ambos isómeros, pero no permite su separación.

La hidrólisis alcalina de la mezcla de triacetatos conduce a una mezcla de las dos naftazarinas libres.

4.- La oxidación crómica a baja temperatura del 1,2,4-triacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno, obtenido a partir de la 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona por reacción de Thiele, conduce fundamentalmente al triacetato de 6-hidroxi-2,3-dimetilnaftazarina, p.f. 176-177°C.

La hidrólisis alcalina del triacetato anterior da lugar a la naftazarina libre, p.f. 218-220°C, que existe predominantemente en su forma tautómera de 2-hidroxi-6,7-dimetilnaftazarina.

5.- La oxidación crómica a baja temperatura del 1,3,4-triacetoxi-2,6,7-trimetilnaftaleno, obtenido por reacción de Thiele a partir de la 2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona, conduce al aislamiento de dos productos fundamentales:

a) la 3-acetoxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona, de p.f. 151-152° y

b) el triacetato de 7-hidroxi-2,3,6-trimetilnaftazarina, de p.f. 171-172°C.

La hidrólisis alcalina de los acetatos anteriores conduce respectivamente a la 3-hidroxi-2,6,7-trimetil-1,4-naftoquinona, de p.f. 186,5°C y a la 3-hidroxi-2,6,7-trimetilnaftazarina de p.f. 222-224°C (s), que es el tautómero predominante en este caso.

6.- Se ha logrado la obtención de naftazarinas hidroxiladas a partir de una reacción Diels-Alder mediante un esquema modificado de reacciones, de acuerdo con las fases siguientes:

a) reacción Diels-Alder entre el butadieno y la p-benzoquinona o una quinona sustituida.

- b) isomerización del aducto anterior a su correspondiente forma difenólica por tratamiento con ácido bromhídrico en solución acética.
- c) oxidación suave a la respectiva 5,8-dihidro-1,4-naftoquinona
- d) reacción de Thiele con anhídrido acético, en presencia de trifluoruro de boro, con formación del correspondiente 1,2,4-triacetoxi-5,8-dihidronaftaleno
- e) oxidación crómica, a baja temperatura, al correspondiente triacetato de hidroxinaftazarina.
- f) hidrólisis alcalina suave con formación de la naftazarina libre.

7.- Mediante la aplicación del esquema de reacciones anterior se han obtenido los siguientes compuestos:

- a) triacetato de 2-hidroxinaftazarina
- b) 2-hidroxinaftazarina

c) triacetato de 3-hidroxi-2-metilnaftazarina

d) 3-hidroxi-2-metilnaftazarina

8.- A partir de la 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona, facilmente asequible por aromatización del aducto Diels-Alder de dimetilbutadieno y p-benzoquinona, se han conseguido las siguientes transformaciones:

a) epoxidación con peróxido de hidrógeno alcalino dando la 2,3-epoxi-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1,4-naftoquinona, p.f. 131-132°C.

b) reacción con anhídrido acético, con catálisis ácida, formando la 2,3-diacetoxi-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1,4-naftoquinona, de p.f. 208-209°C.

c) tratamiento con hidróxido sódico diluido, que provoca la eliminación e hidrólisis con formación de la 2-hidroxi-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona, de p.f. 181-182°C.

La serie de reacciones indicada puede facilitar un nuevo método general de síntesis de naftazarinas hidroxila-

das, por reducción acetilante de las hidroxinaftoquinonas obtenidas, oxidación crómica e hidrólisis posterior.

- 9.- Se ha comprobado la posible actuación del 2,3-diclorobutadieno-1,3 en la síntesis diénica, ya que la calefacción prolongada con p-benzoquinona da lugar, con buen rendimiento, al correspondiente aducto, la 6,7-dicloro-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona, de p.f. 159-161°C.

Ello demuestra que, aunque el dieno se encuentra preferentemente en la conformación s-trans, puede adoptar la conformación s-cis necesaria para la reacción.

- 10.- A partir del aducto anterior se pueden preparar con facilidad los siguientes compuestos:

- a) 6,7-dicloro-1,4-naftoquinona, de p.f. 186-187°, por oxidación del aducto con dicromato ácido, y
- b) el 1,2,4-triacetoxi-6,7-dicloronaftaleno, p.f. 179-180°, por reacción de Thiele, con anhídrido acético y ácido perclórico, sobre la naftoquinona anterior.

11.- La oxidación crómica, a baja temperatura, del 1,2,4-triacetoxi-6,7-dicloronaftaleno da lugar a la formación de los siguientes compuestos:

- a) la 2-acetoxi-6,7-dicloro-1,4-naftoquinona, de p.f. 171-173°, que es el producto principal de la reacción,
- b) el ácido 4,5-dicloroftálico, originado probablemente en la oxidación de la naftoquinona anterior, y
- c) un producto obtenido en escasa cantidad y no caracterizado, que presenta reacciones de derivado de naftazarina probablemente el diacetato de 2-acetoxi-6,7-dicloronaftazarina.

12.- Se ha comprobado que la reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con butadieno conduce a una mezcla de dos aductos, de la que puede aislarse fácilmente por recristalización el producto principal de p.f. 86-87°, que corresponde a la 4a-acetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona, con el sustituyente acetilo en posición angular.

- 13.- La acetilación total del producto bruto de la reacción anterior, con anhídrido acético en presencia de acetato sódico, conduce a un producto de p.f. 131-133°, que se ha caracterizado inequívocamente como el diacetato de 2-acetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona.
- 14.- La acetilación parcial del producto bruto de la reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con butadieno conduce a un producto de p.f. 141-142°, al que se ha asignado la estructura de 1-hidroxi-2-acetil-4-acetoxi-5,8-dihidro-naftaleno, basándose en los datos siguientes:
- a) sus espectros IR y RMN están de acuerdo con la presencia de un OH con fuerte asociación intramolecular, un grupo acetilo asociado y un solo grupo acetoxilo.
 - b) por acetilación prolongada, en diferentes condiciones, se origina el diacetato de 2-acetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona, de p.f. 131-133°, anteriormente caracterizado.

15.- La oxidación crómica a baja temperatura del diacetato de 2-acetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona conduce solamente a su aromatización, formando el diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona, de p.f. 103-104°, cuya estructura se confirmó basándose en los datos siguientes:

- a) a partir de su espectro de RMN que es característico de un naftaleno 1,4-disustituido y
- b) por comparación (p.f. mixto y espectro IR) con una muestra de dicho producto obtenido por una síntesis diferente.

Este resultado indica que el método general de síntesis de naftazarinas sustituidas no puede aplicarse a la obtención de la acetilnaftazarina, ya que, por otra parte, el ensayo directo de oxidación crómica del diacetato de 2-acetil-1,4-naftohidroquinona, operando en diferentes condiciones, conduce solamente a la recuperación del producto de partida inalterado.

16.- La ozonólisis del diacetato de 2-metil-3-cloronaftazarina conduce como único producto al ácido 3,6-dihidroxi-2-

piruvoilbenzoico, de p.f. 80°. Este resultado va en apoyo de la estructura propuesta, en la que los sustituyentes metilo y cloro se hallan unidos al núcleo quinónico del diacetato de naftazarina.

- 17.- La resonancia magnética nuclear puede utilizarse como método general para decidir sobre la estructura de un diacetato de naftazarina mono-, di- o trisustituido, basándose en el número de protones y en las posiciones de las señales de los protones nucleares, que permiten diferenciar los protones aromáticos de los quinónicos.

En determinados casos puede utilizarse también la RMN en diacetatos de naftazarinas tetrasustituidas con uno o varios grupos alquilo, basándose en los desplazamientos químicos de los protones del grupo alquilo, que aparecen a campos diferentes según se encuentren unidos al núcleo quinónico o al núcleo aromático.

- 18.- La asignación de estructura en los diacetatos de naftazarinas monosustituidas puede llevarse a cabo a partir del número de protones quinónicos y aromáticos presentes.

Así, la presencia de un solo protón quinónico alrededor de 3,3 τ , para sustituyentes de tipo alquilo, y de dos protones aromáticos hacia 2,6 τ indica que el sustituyente se encuentra sobre el núcleo quinónico.

En diacetatos de naftazarinas sustituidas en el núcleo quinónico, el protón quinónico puede desplazarse dependiendo de la naturaleza del sustituyente y la posición aproximada de la señal puede deducirse a partir de los valores de los incrementos que producen dichos sustituyentes sobre el H en cis en un compuesto etilénico.

19.- La asignación de estructura en diacetatos de naftazarinas disustituidas a partir de los espectros de RMN puede basarse en los siguientes hechos:

- a) si los dos sustituyentes se encuentran en el mismo núcleo, aparecerá un solo tipo de protones, pudiendo decidirse fácilmente sobre su naturaleza quinónica o aromática y, por lo tanto, sobre la posición de los sustituyentes.

b) si se trata de dos sustituyentes distintos, unidos a núcleos diferentes, la asignación es más difícil, pero puede basarse

i) en la posición del protón quinónico, si ambos sustituyentes producen desplazamientos suficientemente diferentes del protón quinónico contiguo

ii) en la presencia o ausencia de acoplamiento alílico con el protón quinónico si al menos uno de los sustituyentes es un grupo alquilo.

20.- La asignación de estructura en diacetatos de naftazarinas trisustituidas se puede realizar a partir de la posición de la señal del único protón nuclear, que permitirá decidir si se trata de un protón quinónico o aromático y fijar, por tanto, la posición de los sustituyentes.

21.- La asignación de estructura en diacetatos de naftazarinas tetrasustituidas, que al menos tengan un grupo metilo, puede llevarse a cabo a partir de las posiciones de los

protones del $-CH_3$, que aparecerán a campo más alto ($\approx 7,9$ τ) si están unidos a un núcleo quinónico y a campo más bajo ($\approx 7,7$ τ) si se encuentran sobre un núcleo aromático.

22.- Los espectros de RMN pueden utilizarse asimismo para establecer cual es el tautómero predominante en naftazarinas libres, basándose en principios totalmente semejantes a los empleados en los diacetatos de naftazarina.

23.- El efecto de los diferentes tipos de sustituyentes sobre los derivados de naftazarina, tanto libre como en forma de diacetato pueden generalizarse del siguiente modo:

a) La presencia de un solo sustituyente que ceda electrones por un efecto inductivo o conjugativo (Me, Et, OAc, OMe) estabiliza aquella forma que tiene el sustituyente unido al núcleo quinónico. El sustituyente Cl se incluye también en este grupo.

b) La presencia de dos sustituyentes que puedan ceder electrones (Me, Et, OAc, OMe, Cl) en el mis

mo núcleo estabiliza asimismo aquella forma en la que ambos se hallan unidos al núcleo quinónico.

- c) En el caso de existir un sustituyente en cada uno de los núcleos quinónico y aromático, la forma más estable será aquella que tiene unido al núcleo quinónico el sustituyente que tiene un efecto más pronunciado de cesión de electrones.
- d) En el caso de existir tres o cuatro sustituyentes puede llegarse a conclusiones semejantes suponiendo que los efectos son aproximadamente aditivos, si bien el efecto de un sustituyente que ceda electrones fuertemente puede predominar sobre el de dos sustituyentes con un débil efecto de cesión electrónica.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- O. Hoffmann-Osthenhof; Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, 6, 154 (1950)
- 2.- R. H. Thomson; Naturally Occurring Quinones. 2^a Ed. Academic Press, London, 1971
- 3.- R. H. Thomson; en "Comparative Biochemistry" vol. 3, págs. 631-725. Academic Press, New York, 1965
- 4.- R. H. Thomson; "Chemistry and Biochemistry of plant pigments" T. W. Goodwin Ed., págs. 309-332. Academic Press, New York, 1965
- 5.- R. A. Morton Ed.; Biochemistry of Quinones. Academic Press, New York, (1965)
- 6.- H. Brockmann y H. Pini; Naturwissenschaften, 34, 190, (1947); H. Brockmann, H. Pini y O. V. Plotho; Chem. Ber. 83, 161 (1950)

- 7.- F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suarez; Anales Real Soc. Españ. Fís. y Quím. Madrid. Ser. B. 59, 167 (1963)
- 8.- V. Gimeno; Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Madrid, 1968
- 9.- N. N. Gerber y B. Wieclawe; J. Org. Chem., 31, 1496 (1966)
- 10.- S. Weiss y F. F. Nord; Arch. Biochem., 22, 288 (1948)
- 11.- H. R. V. Arnstein, A. H. Cook y M. S. Lacey; Nature, 157, 334 (1946)
- 12.- G. P. Arsenault; Tetrahedron, 24, 4745 (1968)
- 13.- H. W. Ruelius y A. Gauhe; Liebigs Ann. Chem. 569, 38 (1950)
- 14.- E. Hardegger, K. Steiner, E. Widmer, H. Corrodi, Th. Schmidt, H. P. Knoepfel, W. Rieder, H. S. Meyer, F. Kugler y H. Gempeler; Helv. Chim. Acta, 47, 1996 (1964)
- 15.- W. S. Chilton; J. Org. Chem., 33, 4299 (1968)

- 16.- W. Lindenbein; Arch. Mikrobiol., 17, 361 (1952)
- 17.- H. Brockmann y K. H. Renneberg; Naturwissenschaften, 40,
59 (1953)
- 18.- H. Brockmann y K. H. Renneberg; Naturwissenschaften, 40,
166 (1953)
- 19.- H. Brockmann, W. Lenk, C. Schwantje y A. Zeeck; Tetrahe-
dron Letters, 3525 (1966); Chem. Ber., 102,
126 (1969)
- 20.- H. Brockmann y A. Zeeck; Chem. Ber., 103, 1709 (1970)
- 21.- H. Brockmann, A. Zeeck, K. Merwe y W. Müller; Liebigs
Ann. Chem., 698, 209 (1966)
- 22.- C. A. Mac-Munn; Quart. J. Micr. Sci., 25, 482 (1885); 30,
70 (1889)
- 23.- R. Kuhn y K. Wallenfels; Chem. Ber., 72, 1407 (1939)
- 24.- C. W. J. Chang, R. E. Moore y P. J. Scheuer; J. Am. Chem.
Soc., 86, 2959 (1964)

- 25.- C. W. J. Chang, R. E. Moore y P. J. Scheuer; Tetrahedron Letters, 3557 (1964)
- 26.- R. E. Moore y P. J. Scheuer; J. Org. Chem., 31, 3272 (1966)
- 27.- D. Becher, C. Djerassi, R. E. Moore, H. Sing y P. J. Scheuer; J. Org. Chem., 31, 3650 (1966)
- 28.- I. Singh, R. E. Moore, C. W. J. Chang y P. J. Scheuer; J. Am. Chem. Soc., 87, 4023 (1965)
- 29.- K. Wallenfels y A. Gauhe; Ber., 76, 325 (1943)
- 30.- H. A. Anderson, J. Smith y R. H. Thomson; J. Chem. Soc., 2141 (1965)
- 31.- J. Smith y R. H. Thomson; Tetrahedron Letters, 1, 10 (1960)
- 32.- J. Gough y M. D. Sutherland; Tetrahedron Letters, 269 (1964)
- 33.- J. Smith y R. H. Thomson; J. Chem. Soc., 1008 (1961)

- 34.- H. A. Anderson, J. Smith y R. H. Thomson; J. Chem. Soc.,
2141 (1965)
- 35.- H. A. Anderson y R. H. Thomson; J. Chem. Soc., 426 (1966)
- 36.- I. Sing, R. E. Moore, C. W. J. Chang, R. T. Ogata y P. J.
Scheuer; Tetrahedron, 24, 2969 (1968)
- 37.- R. E. Moore, I. Sing y P. J. Scheuer; J. Org. Chem., 31,
3645 (1966)
- 38.- M. Yamaguchi, T. Mukai y T. Tsumaki; Mem. Fac. Sci.
Kyushu Univ. Ser. C 4, 193 (1961)
- 39.- R. Kuhn y K. Wallenfels; Ber. 75, 407 (1942)
- 40.- F. R. Lillie; J. exp. zool. 14, 515 (1913); 15, 523 (1914);
H. Hartman, R. Kuhn, O. Scharfean y K. Wallen-
fels; Naturwissenschaften, 27, 433 (1947)
- 41.- Z. Roussin; Compt. Rend. 52, 1033 (1861)
- 42.- C. Kuroda y M. Wada; Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res.
(Tokyo), 34, 1740 (1938)
- 43.- D. B. Bruce y R. H. Thomson; J. Chem. Soc., 1089 (1955)

- 44.- H. E. Fierz-David y W. Stockar; *Helv. Chim. Acta*, 26, 92
(1943); Patentes alemanas n° 76.406 y 76.922
- 45.- K. Zahn y P. Ochwat; *Liebigs Ann. Chem.* 462, 72 (1928)
- 46.- H. Brockmann y K. Mueller; *Liebigs Ann. Chem.* 540, 51
(1939)
- 47.- C. Kuroda; *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*; 15, 226 (1939)
- 48.- C. Kuroda; *J. Sci. Res. Inst. (Tokyo)*; 45, 166 (1951)
- 49.- R. H. Thomson; *J. Org. Chem.*, 13, 377, 870 (1948)
- 50.- R. H. Thomson; *J. Org. Chem.*, 16, 1082 (1951)
- 51.- O. Dimroth y H. Ross; *Liebigs Ann. Chem.* 456, 191 (1927)
- 52.- C. Marschalk; *Bull. Soc. Chim. France*, 41, 752, 943 (1927)
- 53.- J. N. Lyons y R. H. Thomson; *J. Chem. Soc.*, 2910 (1953)
- 54.- L. F. Fieser y J. T. Dunn; *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 1016
(1937)
- 55.- O. Brunner y E. Singule; *Monatsh.*, 79, 81 (1941)

- 56.- P. C. Arora y P. Brassard; Can. J. Chem., 45, 67 (1967)
- 57.- L. A. Cort y P. A. B. Rodríguez; J. Chem. Soc., (C), 949
(1967)
- 58.- F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suarez; Tetrahedron
Letters, 19, 9 (1959)
- 59.- A. K. Macbeth y F. L. Winzor; J. Chem. Soc., 334 (1935)
- 60.- L. F. Fieser; J. Am. Chem. Soc., 70, 3165 (1948)
- 61.- D. D. Coffman y W. H. Carothers; J. Am. Chem. Soc., 55,
2043 (1933)
- 62.- A. S. Onishchenko; Diene Synthesis. Israel Program for
Scientific Tranlations. Jerusalem. (a) pág.
13, (b) pág. 119 (1964)
- 63.- F. Fariña y L. G. Vicaria; Resultados no publicados
- 64.- M. C. Kloetzel, R. P. Dayton y B. Y. Abadir; J. Org. Chem.
20, 38 (1955)
- 65.- M. F. Ansell, B. W. Nash y D. A. Wilson; J. Chem. Soc.,
3012, 3020 (1963)

- 66.- C. J. P. Spruit; Rec. Trav. Chim. Pays-Bas., 66, 667
(1947)
- 67.- J. Palacios y R. Salvia; Anales Real Soc. Españ. Fís. y
Quím., 32-B, 49 (1934)
- 68.- W. Shand; Structure Reports, 1947; H. T. Rogers; J. Am.
Chem. Soc., 69, 1506 (1947)
- 69.- O. Borgen; Acta Chem. Scand., 10, 867 (1956)
- 70.- G. A. Gol'der y G. S. Zhdanov; Doklady Akad. Nauk. SSSR,
118, 1131 (1958); C.A. 52, 10684 (1958)
- 71.- M. L. Josien, N. Fuson, J. M. Lebas y T. M. Gregory; J.
Chem. Phys., 21, 331, (1953)
- 72.- D. Hadzi y N. Sheppard; Trans. Faraday Soc., 50, 911
(1954)
- 73.- Cl. Pascard-Billy; Bull. Soc. Chim. France, 2282, 2293,
2299 (1962)
- 74.- A. Fehlmann y A. Niggli; Helv. Chim. Acta. 48, 305 (1965)
- 75.- H. Brockmann y A. Zeeck; Chem. Ber., 101, 4221 (1968)

- 76.- W. Lütke y G. Schrupf, resultados no publicados
- 77.- L. F. Fieser; J. Am. Chem. Soc., 50, 439 (1928)
- 78.- L. F. Fieser y M. Fieser; J. Am. Chem. Soc., 56, 1565
(1934); 57, 493 (1935)
- 79.- F. Fariña y J. Valderrama. Resultados no publicados
- 80.- F. Fariña y J. L. Martín. Resultados no publicados
- 81.- S. Alvarado, F. Fariña y J. L. Martín; Tetrahedron
Letters, 1970, 3377
- 82.- H. Raudnitz y F. Behrens; Ber. 68, 1485 (1935)
- 83.- V. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon
y S. Sternhell; Tetrahedron, 25, 691 (1969)
- 84.- N. S. Nicolaev; J. Gen. Chem. (USSR), 15, 645 (1945);
C.A. 1946, 5719⁴
- 85.- H. Burton y P. F. G. Prail; J. Chem. Soc., 755 (1952)
- 86.- Patente francesa n° 677.296.

- 87.- A. N. Grinev, V. N. Ermakova y A. P. Terent'ev (State Univ. Moscow). Zhur. Obshcheĭ Khim., 29, 86 (1959); C.A. 1959, 21.837 e
- 88.- M. Lora-Tamayo y J. J. León; J. Chem. Soc., 1500 (1948)
- 89.- L. F. Fieser, D. M. Bowen, W. P. Campbell, E. M. Fry y M. D. Gates. Jr.; J. Am. Chem. Soc., 61, 1926 (1939)
- 90.- E. Bergmann y F. Bergmann; J. Org. Chem., 3, 125 (1938)
- 91.- R. Trave, L. Garanti y M. Pavan; Chim. e Ind. (Milan); 41, 19 (1959)
- 92.- K. Alder y G. Stein; Ber., 62, 2345 (1929)
- 93.- C. K. Chuang y C. T. Han; Ber., 68, 876 (1935)
- 94.- Beilstein, Handbuch der Organischen Chemie, 9, 818, I 366, II 604
- 95.- Org. Syntheses, 28, 68 (1948)
- 96.- Org. Syntheses, 28, 42 (1948)

97.- Org. Syntheses, 33, 50 (1953)

98.- Practical Org. Chem. 3^a Edición. Vogel. pág. 476

I N D I C E

	<u>pág.</u>
<u>INTRODUCCION</u>	
I. OBTENCION DE NAFTAZARINAS SUSTITUIDAS	22
A. <u>Naftazarinas hidroxiladas</u>	24
1. Aplicación de la reacción de Thiele en naftoquinonas	26
a) 3-Hidroxi-2-metilnaftazarina	28
b) 2-Hidroxi-6 (y 7-)metilnaftazarina ...	31
c) 2-Hidroxi-6,7-dimetilnaftazarina	34
d) 3-Hidroxi-2,6,7-trimetilnaftazarina ..	36
2. Aplicación de la reacción de Thiele en 5,8-dihidro-1,4-naftoquinona	39
a) 2-Hidroxi-naftazarina	41
b) 3-Hidroxi-2-metilnaftazarina	42
3. Otros ensayos de hidroxilación	43

	<u>pág.</u>
B. <u>Naftazarinas cloradas</u>	46
1. Cloración de naftazarinas	46
2. A partir de una síntesis diénica con <u>di</u> clorobutadieno	47
C. <u>Ensayos de síntesis de acetilnaftazarina</u> ...	52
1. Reacción Diels-Alder con butadieno y <u>ace</u> til-p-benzoquinona	53
2. Síntesis de 1,4-diacetoxi-2-acetilnafta- leno y ensayo de oxidación crómica	59

II. TAUTOMERIA EN NAFTAZARINAS SUSTITUIDAS

1. Estructura de las naftazarinas	62
2. Estructura de los diacetatos de naftazari <u>i</u> na. Transacilación	72
3. Estudios por ozonólisis	75
4. Estudios por RMN	80
Diacetatos de naftazarinas	81
Naftazarinas libres	92

B. NAFTAZARINAS CLORADAS

1. Cloración de naftazarina	
2-Metil-3-cloronaftazarina	139
2. A partir de una síntesis diénica con di- clorobutadieno	
Ensayo de síntesis del triacetato de di- clorohidroxi-naftazarina	142

C. ENSAYOS DE SINTESIS DE ACETILNAFTAZARINA

1. Reacción Diels-Alder con butadieno y ace- til-p-benzoquinona	149
2. Síntesis de 2-acetil-1,4-diacetoxinafta- leno y ensayo de oxidación crómica	161

<u>CONCLUSIONES</u>	168
---------------------------	-----

<u>BIBLIOGRAFIA</u>	183
---------------------------	-----