



5-Deazaflavins: Chemical Synthesis

Jorge Trilleras
Universidad del Atlántico

Omar S. Rodríguez
Universidad del Atlántico

Edwin Javier González López
Universidad del Atlántico

Received: March 16, 2017

Accepted: April 5, 2017

Pag. 133-157

Abstract

5-Deazaflavinas are involved in enzymatic redox reactions from a variety of biological systems and have structural similarity with riboflavin. Electrochemical and photochemical properties are the result of the substitution of N-5 of the isoalloxazine ring for a carbon. Herein, we described the progress in obtaining 5-deazaflavins analogues starting from barbituric acid, uracil analogues, three amino-threechloropyrimidines and quinolincarbonitriles. Molecular diversity was obtained using both appropriately substituted aldehydes and amines, via conventional, simple and convergent reactions. When comparing the different synthetic reported strategies for the construction of the 5-desflavines and analogues, these are classified into two general strategies: i) construction of the quinoline ring over pyrimidine moiety or ii) construction of the pyrimidine ring over quinoline moiety.

Keywords: 5-Deazaalloxazines, 5-Deazaflavins, Flavin analogues, Heterocyclic synthesis

Doi: <http://dx.doi.org/10.25100/rc.v21i1.6346>

5-Deazaflavinas: síntesis química

Resumen

Las 5-Deazaflavinas, están involucradas en reacciones enzimáticas redox de una variedad de sistemas biológicos y guardan similitud estructural con la riboflavina. Las propiedades electroquímicas y fotoquímicas son resultado de la sustitución del N-5 del anillo de la isoaloxazina por un átomo de carbono. En esta revisión, se describen los avances en la obtención de 5-deazaflavinas y análogos a partir de ácido barbitúrico, análogos de uracilo, triamino-tricloropirimidinas y quinolincarbonitrilos. El grado y tipo de sustitución de las 5-deazaflavinas, se obtiene a través de los aldehídos y aminas utilizadas, vía reacciones clásicas, simples y convergentes. Comparando las diferentes estrategias sintéticas reportadas, para la construcción de 5-deazaflavinas y análogos, estas se clasifican en dos estrategias generales: i) la construcción del anillo de quinolina sobre el anillo pirimidínico o ii) la construcción del anillo pirimidínico sobre el anillo quinolínico.

Palabras clave: 5-Deazaaloxazinas, 5-Deazaflavinas, Flavin análogos, Síntesis Heterocíclica.

1 Introducción

Las deazaflavinas y análogos han sido estudiadas desde el punto de vista químico, biológico y farmacéutico ⁽¹⁻⁵⁾. Las 5-deazaflavinas (Figura 1) no son más que estructuras análogas a las flavinas cuya diferencia radica en el reemplazo del nitrógeno en la posición 5 por un átomo de carbono.



Figura 1. Estructura general de la Flavina, la 5-Deazaflavina y del Núcleo quinolinico.

Las investigaciones y reportes, en síntesis, funcionalidad y propiedades biológicas de las deazaflavinas, han aumentado, no solo para estudios de mecanismo enzimático en flavoproteínas, sino también, en reacciones catalizadas por flavinas y potencial bioreductor en sistemas biológicos. Además, de numerosos reportes de las propiedades biológicas que han presentado ⁽¹⁻¹³⁾. A pesar de la similitud estructural con la riboflavina, las 5-deazaflavinas, tienen propiedades electroquímicas y fotoquímica distintivas y de utilidad biológica, como resultado del grado y naturaleza de los sustituyentes ⁽¹⁴⁾.

Los derivados de las 5-deazaflavinas se han preparado y evaluado como potenciales antagonistas de las riboflavinas y se ha descubierto su multifuncionalidad y reactividad como cofactor de varias flavinas que se hallan en la naturaleza, como el cofactor F_{420} involucrado en reacciones redox, químicamente exigentes a nivel biológico (Figura 2) ⁽¹⁵⁾.

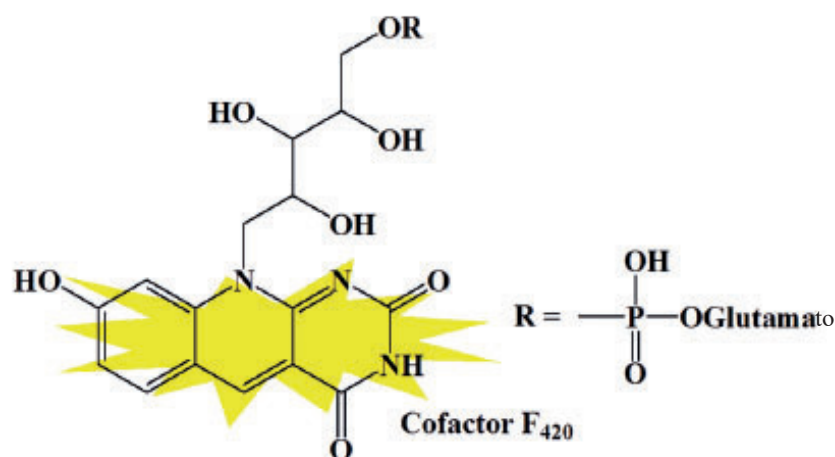
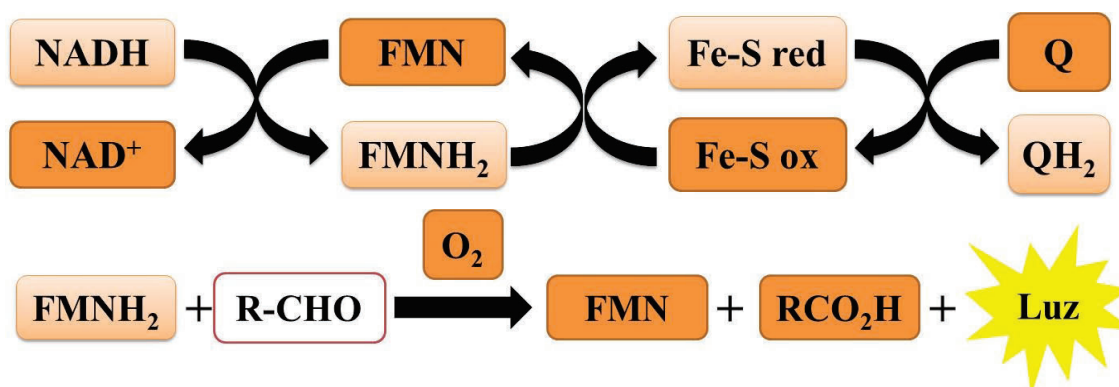
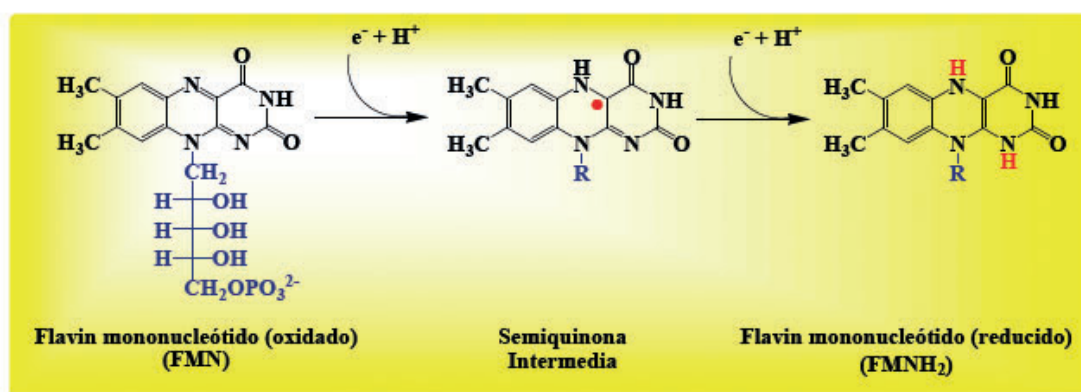


Figura 2. Cofactor F_{420} .

También han sido atractivos para aplicaciones fotofísicas ya que presentan alta fluorescencia en solución y en estado sólido, cuando son expuestos a luz blanca, propiedades que hacen a estos sistemas, apropiados para el diseño de materiales electroluminiscentes, tales como los diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs) ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

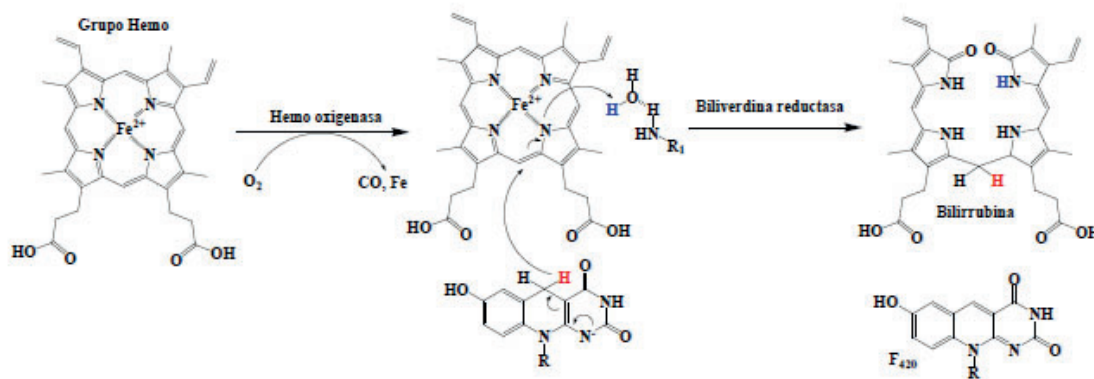
2 Flavinas y deazaflavinas: potencial redox

Las flavinas (del latín flavus, “amarillo”) son un grupo de compuestos orgánicos basados en pteridinas, formados por un sistema tricíclico heteronuclear, la fuente bioquímica es la vitamina riboflavina. La unidad estructural de las flavinas está frecuentemente unida a una adenoisina difosfato para formar flavin adenina dinucleótido (FAD) y, de otras circunstancias, se encuentra como flavin mononucleótido (o FMN), una forma fosforilada de la riboflavina. En una u otra forma, se encuentra presente la unidad estructural de la flavina como grupo prostético en flavoproteínas, como una coenzima y cataliza las reacciones de óxido – reducción en sistemas biológicos, en donde el grupo flavina es el agen oxidante o reductor (Esquema 1) ⁽²⁰⁻²⁶⁾.



Esquema 1. Producción de luz mediante la oxidación catalítica en presencia de FMN-reductasa, dodecilaldehído y oxígeno.

Además, la oxidación catalítica del NADH en presencia de la flavin mononucleotido (FMN) reductasas produce luz. Es así, como la bioluminiscencia de organismos como la *luciferase bacterial* puede ser adecuada para determinar el conteo bacteriano tomando el NADPH como base para la detección ⁽²⁷⁾ (Esquema 1) o como marcadores para estudios de interacción DNA-Proteína ⁽²⁸⁻²⁹⁾. En actinobacterias aeróbicas, el factor F_{420} se sintetiza a partir de riboflavina ⁽²⁴⁾ que, posteriormente, es reducida por la enzima F_{420} -dependiente glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Fgd). F_{420} -dependiente reductasa, acopla la re-oxidación de $F_{420}H_2$ para la reducción de un rango de compuestos orgánicos insaturados. Es así como el cofactor F_{420} está asociado en la persistencia micobacterial donde es requerido para reaccionar con sustancias oxigenadas y nitrogenadas (Esquema 2) ⁽³⁰⁻³⁹⁾.



Esquema 2. Biodegradación del grupo hemo a biliverdina y bilirrubina por acción del cofactor $F_{420}H_2$.

2.1 Modelo de interacción de flavinas con proteínas

La selección por la cual esta variedad de funciones es llevada a cabo por enzimas particulares, está claramente dada por las interacciones de los núcleos de las isoaloxacinas de las flavinas con las proteínas. El núcleo de la isoaloxacina es la parte de la molécula que está involucrada en la catálisis. Ésta ofrece posibilidades de interacción con proteínas debido a su carácter anfipático; por ejemplo, el xileno es hidrofóbico y propenso a interactuar con áreas hidrofóbicas de las proteínas, mientras que el anillo pirimidínico es relativamente electrón-deficiente e hidrofílico y es comparable con las bases pirimidínicas en su capacidad para formar puentes de hidrógeno (Figura 3).

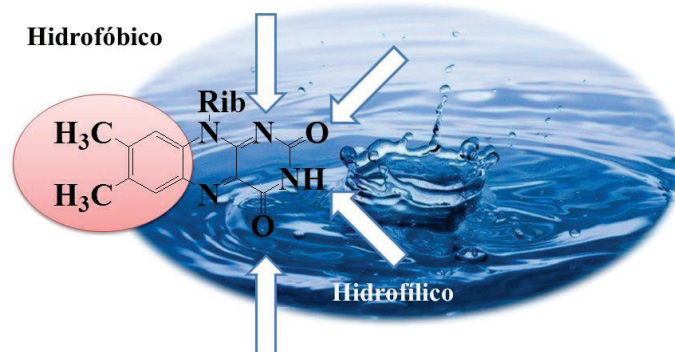
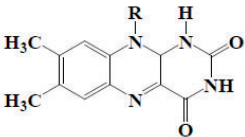
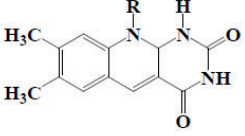
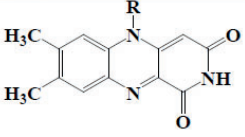
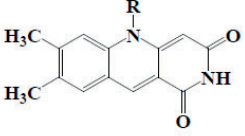


Figura 3. Interacciones de los núcleos que conforman las flavinas.

La riboflavina (vitamina B₂) isoaloxacina tricíclica es quizás el agente biológico más versátil. En sus formas coenzimática 5'-fosfato (FMN) y 5'-ADP (FAD), participa en muchas reacciones redox como un intercambiador redox 1e-/2e-. La habilidad de la riboflavina para actuar en la interfase entre agentes de transferencia de 2 electrones (NADH) y agentes de transferencia de un electrón (ejemplo: hierro u oxígeno molecular) es el resultado de la accesibilidad cinética y termodinámica bajo condiciones biológicas. El análisis de competencia redox entre los análogos de riboflavinas sintéticas tales como 5-carba-5-deazariboflavina, 1-carba-1-deazaflavinas (incompetente en procesos redox) se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis redox deazaflavinas-flavinas

Estructura	Especie	E° (mV)	Competencia coenzimática
	riboflavina	-210	1e- y 2e-
	5- deazariboflavina	-310	2e-Únicamente
	1-deazariboflavina	-280	1 e- y 2 e-
	1,5-deazariboflavina	-370	Incompetente

La sustitución en la posición 5, del sistema heterocíclico, es determinante para el proceso redox, dado que la sustitución de carbono por nitrógeno restringe al sistema 5-deaza en lo que respecta a la transferencia electrónica. Por contraste, el 1-carba análogo convierte al anillo uracilo a dezaauracilo y hace que el heterociclo sea más difícil de reducir, pero le confiere la habilidad de llevar a cabo reacciones redox tanto de dos como de un electrón^(14,15).

3 Rutas sintéticas para la obtención de derivados de 5-deazaflavinas

3.1 Deazaflavinas sintetizadas a partir de ácido barbitúrico y derivados

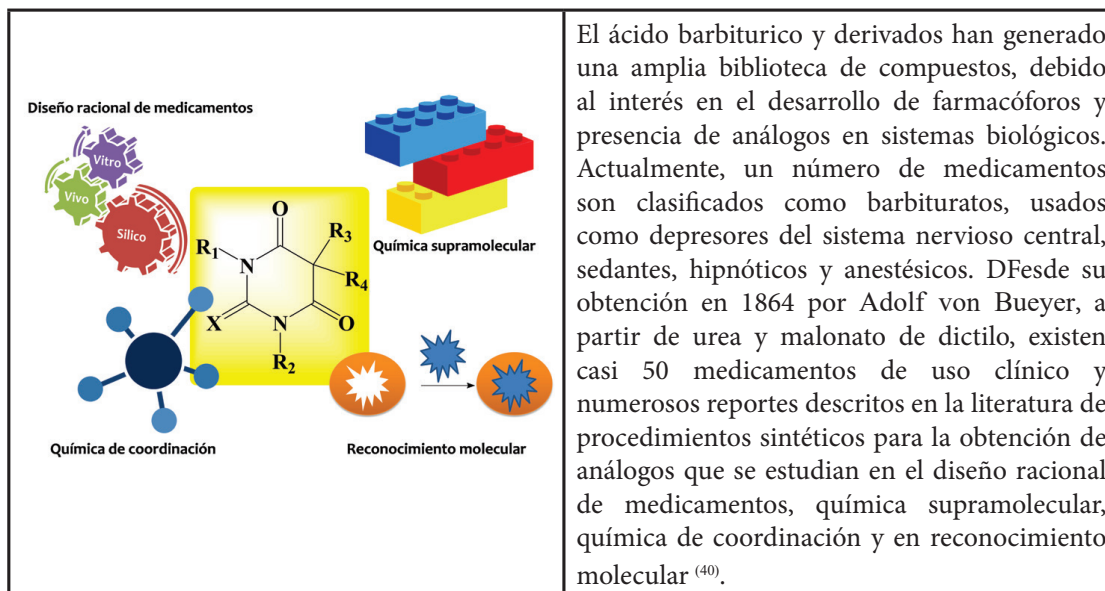
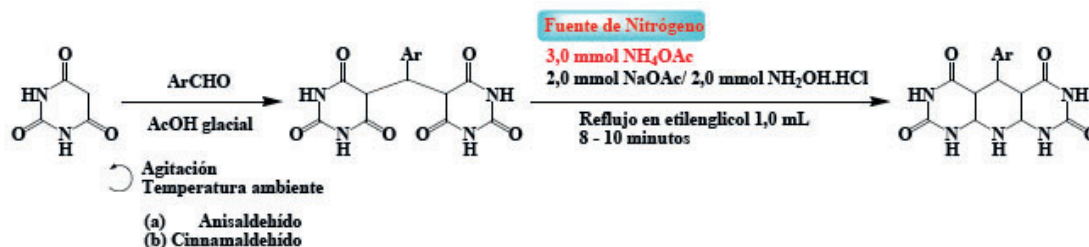


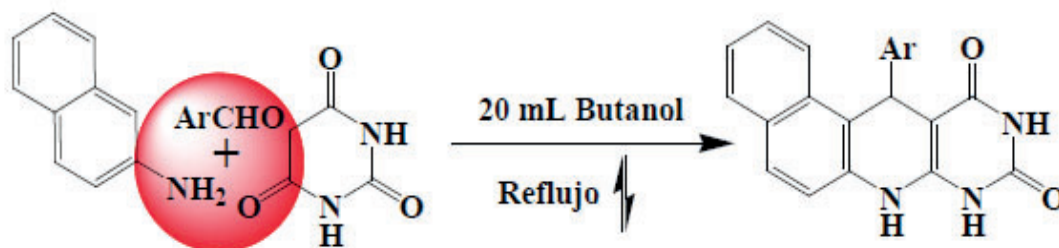
Figura 4. Estructura del ácido barbitúrico.

Los ácidos barbitúricos y sus análogos (Figura 4) son sustratos esenciales para la formación de deazaflavinas. Los reportes de reacciones que conducen a la obtención de las deazaflavinas a partir del ácido barbitúrico y sus análogos para la construcción del anillo quinolínico, van desde estrategias simples a protocolos complejos. Una de las reacciones sencillas la obtención de las deazaflavinas a partir de ácido barbitúrico, es una secuencia de la condensación tipo Knoevenagel, la adición de Michael y ciclodeshidratación con aldehído aromáticos ⁽⁴¹⁾ (Esquema 3).



Esquema 3. Esquema de reacción de 1,3 ciclohexadionas con aldehídos aromáticos.

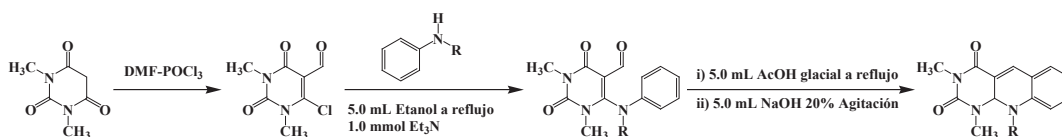
La reacción procede cuando una parte de las moléculas se adiciona al aldehído aromático vía reacción de condensación de *Knoevenagel*, seguido de la adición de *Michael* de la segunda molécula de ácido barbitúrico. La etapa final es un proceso de heterociclación, bajo una fuente de nitrógeno. Las variaciones a esta metodología permiten explorar condiciones y reactantes. Por ejemplo, el uso de anilinas, incluyendo naftilaminas, como fuente de nitrógeno, generan estructuras con variedad de sustituyentes (Esquema 4) ⁽⁴²⁾. Estos derivados se pueden obtener mediante la reacción tri-componente entre ácido barbitúrico, naftilamina y heteroaldehídos sustituidos con grupos electrodonantes.



Esquema 4. Síntesis de pirimidoquinolinodionas.

La secuencia de reacción es vía formación del aducto de *Knoevenagel*, una arilidenpirimiditrióna, que reacciona con la amina. La 2-naftilamina, tiene alta densidad de carga sobre el átomo C α adyacente al grupo amino, facilitando la reacción de adición al doble enlace del aducto formado.

Explorando el alcance de la reacción, la diversidad en la sustitución de los derivados de deazaflavinas puede lograrse a través de derivados del ácido barbitúrico. La formulación del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico o análogos pirimidínicos, con el reactivo de *Vilsmeier-Haack*, incorpora la funcionalidad halovinil-aldehído, que experimenta reacciones de sustitución nucleofílica con anilinas *N*-sustituidas⁽⁴³⁾, además de las reacciones clásicas para el grupo funcional carbaldehído. Este procedimiento permite obtener derivados con complejidad estructural, a través de la reacción de cicloadición de Bradsher (Esquema 5), también conocida como reacción de ciclación de *Bradsher*⁽⁴⁴⁾.



Esquema 5. Obtención de 5-deazaflavinas a partir del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico vía reacción de ciclación intramolecular.

3.2 Síntesis de deazaflavinas a partir de uracilo y derivados

La explotación sintética del carbono nucleofílico de los uracilos se ha convertido en un campo importante debido a la variedad de potenciales productos y aplicaciones,⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾. La química de los derivados del uracilo, estudios y procedimientos sintéticos, se incrementó desde la década de 1980, debido al amplio rango de actividades y propiedades farmacológicas. Comparados con otros núcleos, el uracilo y sus derivados, están entre los mejores candidatos para el diseño de materiales con potenciales aplicaciones⁽⁴⁶⁾.

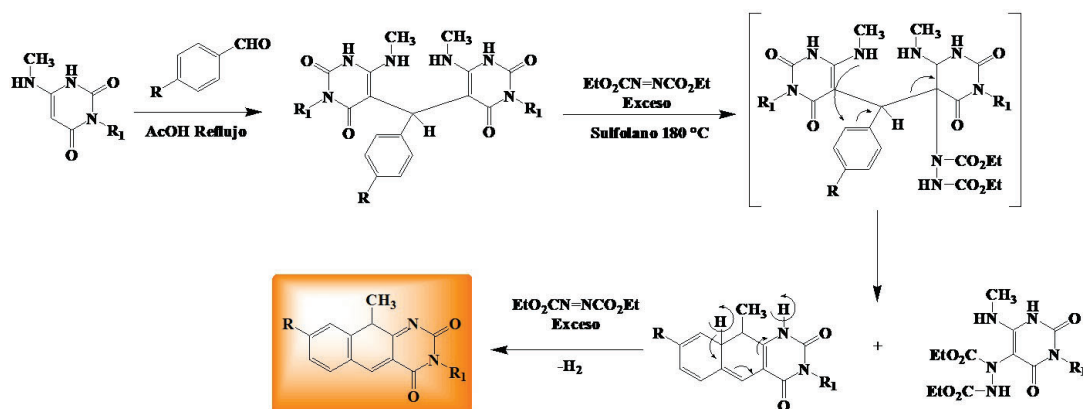
A partir de derivados sustituidos de uracilos, la obtención de deazaflavinas se basa en el principio director de la síntesis de *Hantzsch*. Compuestos 1,3-dicarbonílicos, como el uracilo y derivados, en reacción con aldehídos y anilinas, generan sistemas tricíclicos con características estructurales en el producto final. La síntesis de piridinas de *Hantzsch*, descrita en 1881 por *Arthur Rudolph Hantzsch*, incluyendo sus variaciones, es uno de los métodos más comunes para la síntesis de piridinas sustituidas. En este proceso se combinan dos equivalentes de un compuesto 1,3-dicarbonílico, un aldehído y una fuente de nitrógeno, como amoníaco o acetato de amonio, para dar una 1,4-dihidropiridina (DHP's). Este precursor, conocido como intermediario o éster de *Hantzsch*, se transforma en el producto aromático en una posterior etapa de oxidación, en un proceso que implica reactivos para transferencia de hidruro o hidrógeno. Estas reacciones incluyen varias versiones de síntesis asimétrica del proceso de transferencia de H con altos niveles de enantioselectividad. Así, la química de DHPs ha llamado el interés sobre estos derivados y, en consecuencia, se han reportado y descrito metodologías y condiciones para la síntesis de estos importantes compuestos. A pesar del gran número de metodologías disponibles para la síntesis de DHPs, el mecanismo de *Hantzsch* sigue siendo objeto de debates científicos ⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

En lo que respecta a la obtención de las deazaflavinas, partiendo del principio director de la síntesis de *Hantzsch*, las metodologías se centran en la construcción del anillo piridínico sobre el uracilo o derivado. La variación estructural, el grado y tipo de sustitución, dependerán del uracilo derivado y la anilina.

3.3 Como referencia en la síntesis de 5-deazaflavinas se tienen:

1. Obtención de 5-deazaflavinas con sustitución en el C8.

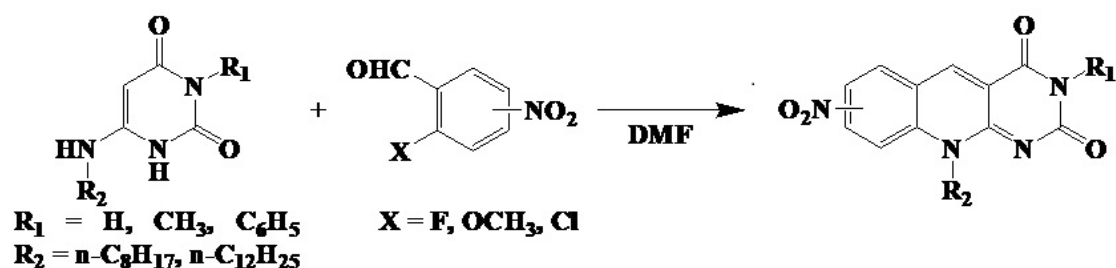
La síntesis de 5-deazaflavinas, con sustitución en la posición 8, inicia con la reacción entre un derivado uracilo, benzaldehído y dietilazodicarboxilato (DAD) como grupo nitrogenado (Esquema 6) ⁽⁵⁴⁾.



Esquema 6. Obtención de 5-deazaflavinas sustituidas en posición C-8 utilizando DAD.

2. Obtención de deazaflavinas nitro sustituidas.

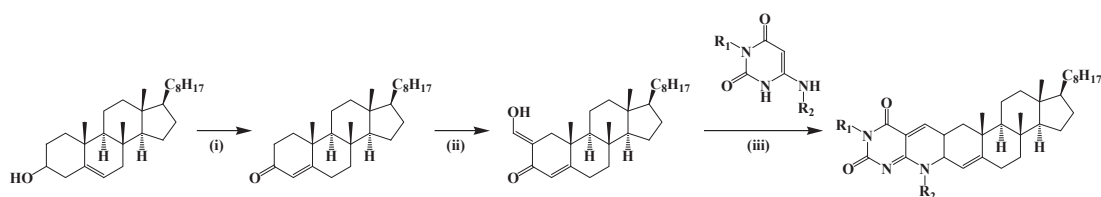
También, se ha reportado la síntesis de una serie de 5-deazaflavinas nitro-sustituidas en posición C-6 y C-9. La secuencia de reacción es simple e inicia con la condensación del 6-dodecilaminouracilo con un nitro aldehídos (2-fluoro-6-nitrobenzaldehido, 2-metoxi-5-nitrobenzaldehido, 3-cloro-4-nitrobenzaldehido y 2-metoxi-3-nitrobenzaldehido), para producir 6-nitro-y 9-nitro-5-deazaflavina respectivamente, con un rendimiento entre 70-85 %⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ (Esquema 7). Los aldehídos aromáticos contienen átomos o grupos convenientemente ubicados y susceptibles a reacción de sustitución aromática.



Esquema 7. Síntesis de 5-deazaflavinas nitro-sustituidas a partir de 6-aminouracilos en reacción con nitro-benzaldehídos.

3. Síntesis de híbridos esteroidales de deazaflavinas.

La síntesis de las deazaflavin-colestano-(3',8'-disustituido-5'-deazacolesto-2,4-dieno[2,3-g]pteridino-2',4'(3'H,8'H)-dionas, un híbrido esteroidal, se lleva a cabo a partir de la reacción de condensación entre 6-aminopirimidin-2,4(1H,3H)-dionas y 2-hidroxi-metileno-coleste-4-eno-3-ona, en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (Esquema 8)⁽⁵⁸⁾.

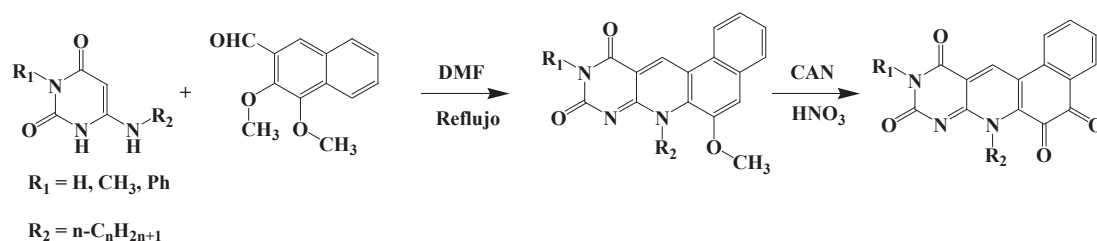


Esquema 8. Procedimiento para la preparación de deazaflavin-colestano (3',8'-disustituido-5'-deazacolesto-2,4-dieno[2,3-g]pteridino-2',4'(3'H,8'H)-dionas. Reactivos y condiciones de reacción: i) Al(*i*-PrO)₃, acetona, tolueno, 85° C, 8 h, 79 %; (ii) HCOOEt, NaH, tolueno, 3 días, rt, 92 %; (iii) 0,01 equiv *p*-TsOH, Ph₂O, 180° C, 45 min.

Este trabajo refleja el interés de este tipo de fragmento unido a sistemas macrocíclicos complejos, tipo esteroides, con potencial aplicación farmacológica con menos citotoxicidad⁽⁵⁹⁾.

4. Síntesis de 5-Deazaflavinas que contienen fragmentos quinonas.

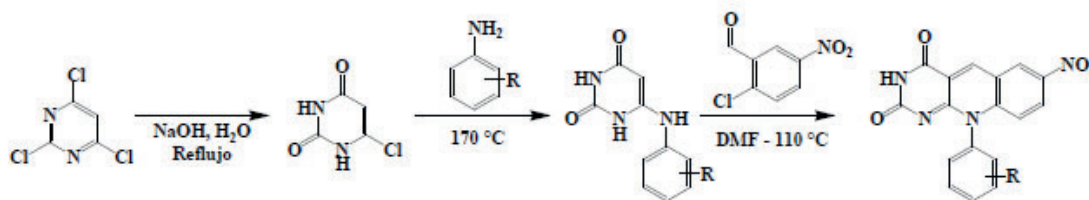
La reacción de condensación entre 6-alkilamino-uracilo, sustituido en posición 3 y 2,3-dimetoxinaftaldehído (Esquema 9) en DMF a reflujo, produce un derivado angular. El aldehído fue preparado de 2,3-dihidroxinaftaleno por formilación con el reactivo de Vilsmeier- Haack (POCl_3 , DMF, 90°C por 8 horas) con subsecuente metilación con yoduro de metilo y carbonato de potasio. Las 11-metoxi-5-deazaflavinas, bajo condiciones de oxidación, usando CAN en presencia de ácido nítrico, generan las respectivas *o*-quinonas ⁽⁶⁰⁾. El interés en este tipo de derivados radica en la incorporación del fragmento quinona con potencial actividad biológica, efecto de los sustituyentes alquílicos y actividad redox.



Esquema 9. Síntesis de 5-deazaflavo-10,11-quinonas a partir de 6-alkil-aminouracilo.

5. Síntesis de derivados de 5-deazaflavina a partir de 2,4,6-tricloropirimidina.

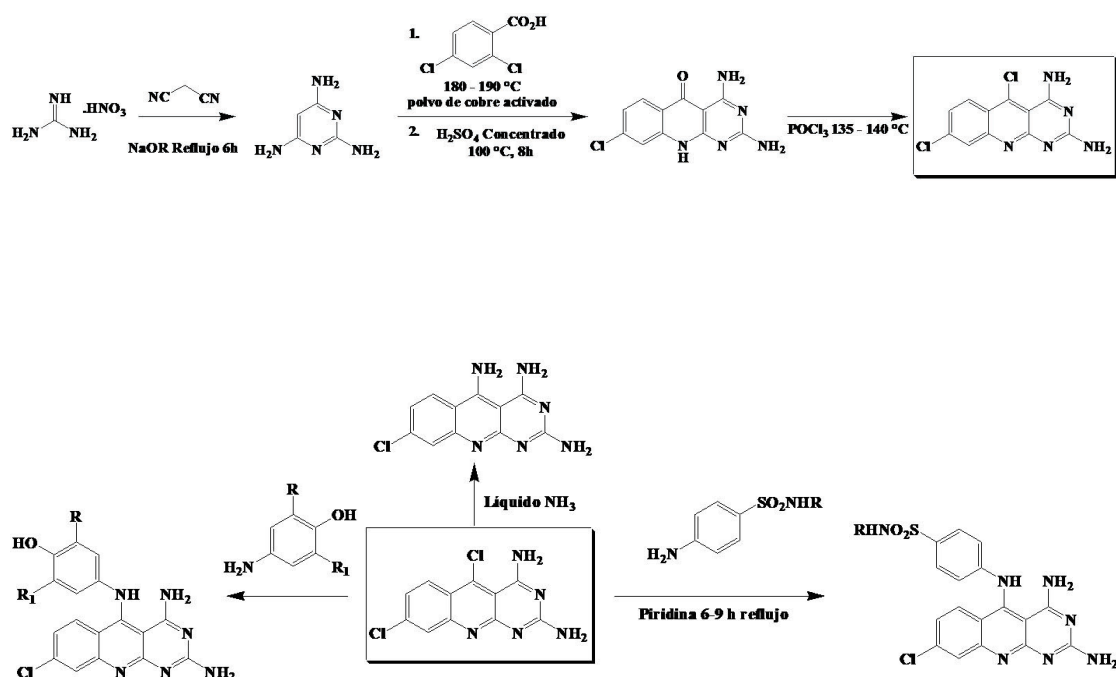
La reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con hidróxido de sodio, genera 6-clorouracilo, compuesto clave como elemento 1,3-dicarbonílico, que reacciona con anilinas disustituidas formándose una enamina, que posteriormente reacciona con un aldehído nitro sustituido (Esquema 10) ⁽⁶¹⁾.



Esquema 10. Síntesis de derivados 5-deazaflavinas a partir de 6-cloro-uracilo en reacción con halo-aldehídos sustituidos.

6. Síntesis de deazaflavinas a partir de triaminopirimidina.

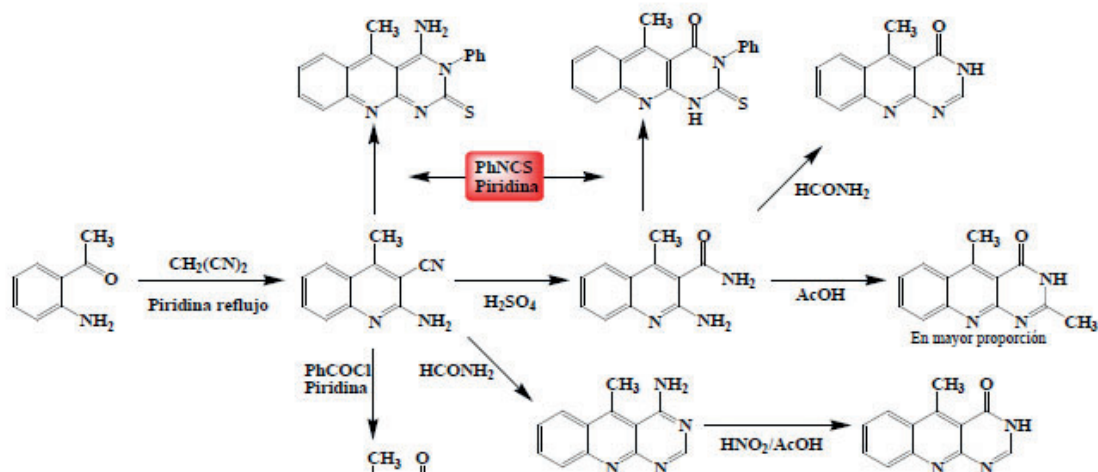
Otra variación sintética, usando un precursor similar al tricloropirimidínico, es a partir de la triaminopirimidina. La triaminopirimidina reacción con los *o*-halocarboxílbencenos vía reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ⁽⁶²⁾. El átomo de cloro es una potencial opción de diversificación molecular, al incorporar sustituyentes estructuralmente complejos. Por ejemplo, el derivado 5-Clorodeazaflavina, presenta versatilidad sintética para incluir aminas de diferente naturaleza (Esquema 11) ⁽⁶³⁾.



Esquema 11. Síntesis de derivados 5-deazaflavinas a partir de triaminopirimidina.

7. Síntesis de 5-deazaflavinas a partir de anillos quinolínicos.

Esta alternativa es a las antes descritas. En esta estrategia, la síntesis de deazaflavinas se basa en la construcción del anillo quinolínico sobre el pirimidínico. La obtención del anillo quinolínico como material de partida y con la apropiada sustitución, permite acceder a 2-amino-4-metilquinolin-3-carbonitrilos. Convenientemente se dispone de dos grupos $-NH_2$ y $-CN$ que experimentan subsecuentes reacciones de reducción y sustitución (Esquema 12) ⁽⁶⁴⁾.



Esquema 12. Síntesis de 5-deazaflavinas a partir de 2-amino-4-metilquinolin-3-carbonitrilos.

8. Reportes de formación de azometinos a partir de uracilos 6-amino o 6-alkil(o aril)aminosustituídos

Los reportes de procedimientos sintéticos de 5-deazaflavinas, vía intermediarios azometinos, son escasos. Generalmente, estos intermediarios son obtenidos a partir de un proceso tricomponente entre 6-aminouracilos, aldehídos alifáticos o aromáticos (incluyendo formaldehído y benzaldehído) ⁽⁶⁵⁾. En secuencia de trabajos reportados, se describe la obtención de intermediarios azometino, con diferentes fuentes de metino (DAD = Dietilazodicarboxilado ⁽⁵⁴⁾, etil-(hidroxi)-etoxiacetato o *D*-arabinosa ⁽⁶⁵⁻⁷⁴⁾, entre otros, que generan los respectivos 5,5'-metino-bis-(6-aminouracilos) (Figura 5A). Partiendo de 2,6-diaminopirimidin-4(3*H*)-onas, aldehídos aromáticos y heteroaromáticos o sus respectivos acetales y *D*-arabinosa, en agua, generan los correspondientes 5,5'-metinobispirimidinas (Figura 5B).

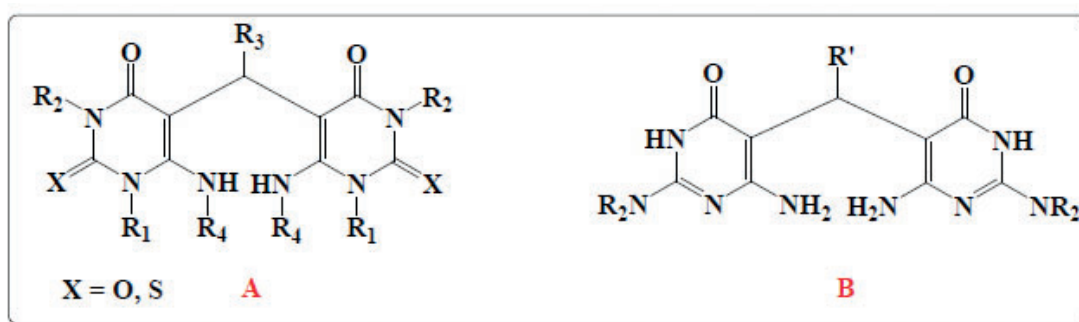


Figura 5. Azometinos pirimidínicos.

Los azometinos tipo A, sustituidos con grupos amino primarios y *N*-alquilados sobre el anillo pirimidínico, en ausencia de un agente oxidante y calentamiento, experimentan ciclación a bispirimidinas (Figura 6A) ⁽⁶⁸⁾. Al contrario, bajo condiciones oxidantes, se observa la eliminación de uno de los anillos pirimidínicos, con formación del anillo piridínico, facilitado por el carbono en posición *orto* (*Co*) del anillo del benceno (cuando $R_4 = H$, $R_3 = \text{Arilo}$) (Figura 6B) ⁽⁵⁴⁾. Cuando se tienen uracilos 6-alkil(o aril)aminosustituído $R_4 \neq H$ el producto es una 10- R_4 -5-deazaflavina (Figura 6C) ^(69,70,73,74).

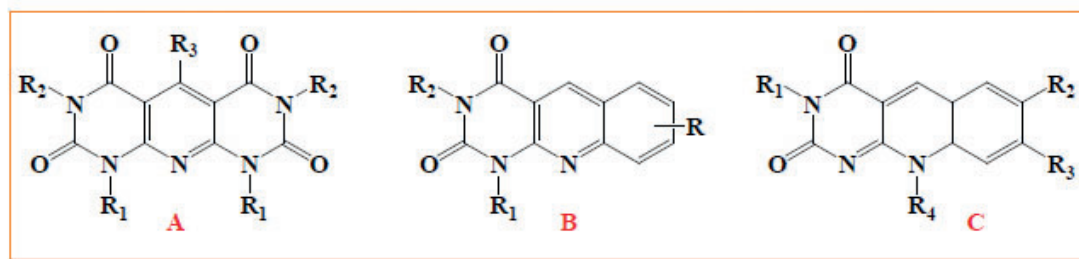


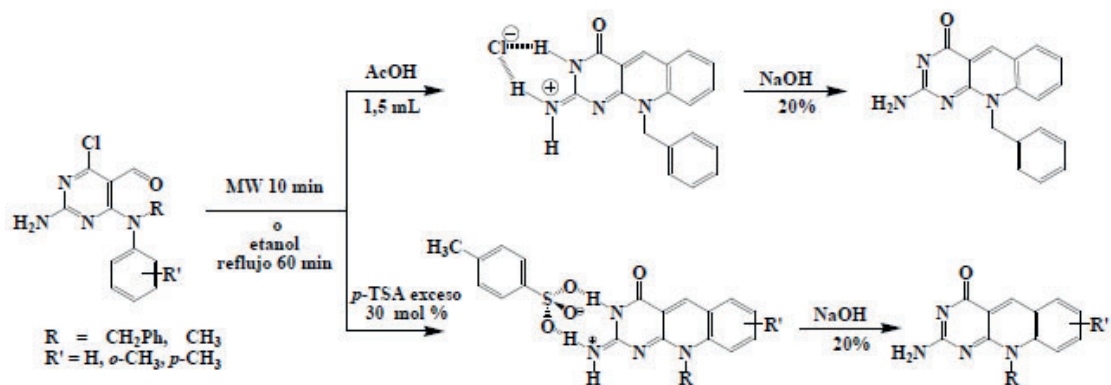
Figura 6. Bispirimidinas y deazaflavinas obtenidas a partir de azometinos pirimidínicos.

En general, derivados 6-(aril, alquil, aril-alkil)-aminouracilos en reacción con aldehídos o-halogenados u o-alcóxilados, son procesos apropiados para la construcción de deazaflavinas por procedimientos sintéticos simples de S_NAr y ciclocondensación, que es la secuencia común reportada en la literatura ^(56,57,62).

3.4 Síntesis de 5-deazaflavinas a partir de formilpirimidinas

El reactivo de Vilsmeier–Haack es eficiente, económico y reacciona bajo condiciones moderadas. Este reactivo es usado como poderosa herramienta sintética para la construcción de diversos compuestos heterocíclicos funcionalizados ^(75, 77). Por otro lado, la construcción de compuestos heterocíclicos que contengan la funcionalidad aldehído o cetona en una posición adecuada, permite acceder a sistemas fusionados, por tratamiento con ácidos vía ciclodeshidratación, dando como resultado la formación de un doble enlace conjugado con el anillo heteroaromático de partida ^(43,44,61,78,79).

Procedente con la reacción de Vilsmeier- Haack, los derivados del uracilo y aminopirimidínicos reaccionan con DMF-POCl₃ para obtener un derivado del uracilo con un sistema cloro vinil aldehído. Este derivado reacciona con anilinas *N*-sustituidas, vía reacción de S_NAr, para generar los respectivos amino derivados. Bajo condiciones ácidas e induciendo la reacción por calentamiento convencional o no convencional, experimenta una reacción de ciclación intramolecular, produciendo las respectivas 5-deazaflavinas. La reacción de Vilsmeier–Haack involucra: sustitución nucleofílica de un anillo heteroaromático activado para producir la correspondiente especie iminio, la cual facilita el ataque nucleofílico a grupos carbonílicos (Esquema 13) ^(44,69-72).



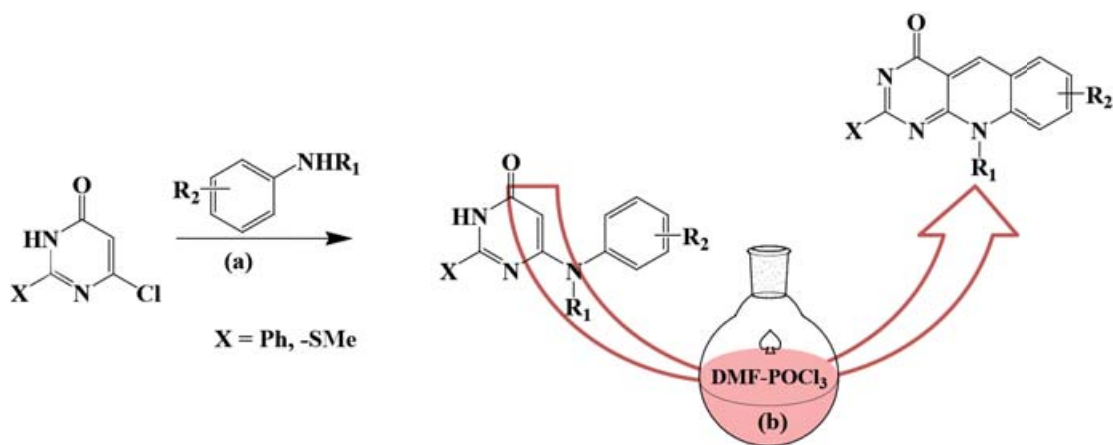
Esquema 13. 5-Deazaflavinas preparadas vía reacción de ciclación intramolecular de *N*⁴-*R*-2,4-diamino-6-cloropirimidin-5-carbaldehído.

En este trabajo la síntesis es inducida por calentamiento no convencional, involucrando radiación de MW, con los beneficios de la simplicidad en operación, tiempos de reacción cortos y buenos rendimientos en los productos. Bajo condiciones ácidas, este tipo de reacciones experimenta la sustitución del átomo de cloro por un grupo OH, probablemente a la generación de agua ^(44,79-82).

Se reportó la síntesis secuencial de 5-deazaflavinas, a partir de aminopirimidinas sustituidas e incluyendo procesos de formilación. Comercialmente, se dispone de una serie de aminopirimidinas sustituidas en posición 2, bajo condiciones de sustitución nucleofílica aromática. Pueden variarse los sustituyentes en esta posición, lo que permite ampliar la biblioteca de materiales de partida. Otra opción para incluir sustituyentes en los derivados 5-deazaflavinas, es mediante la modificación de anilinas comercialmente

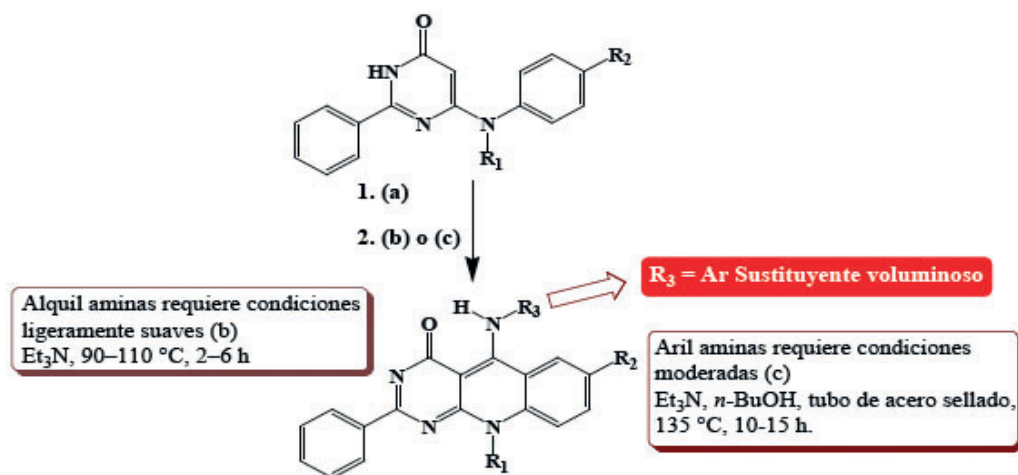
disponibles. El procedimiento general se realiza en dos pasos: (1) reacción de la anilina con formiato de etilo, en calentamiento a reflujo, para generar *N*-arilformamidas; (2) seguido por la reducción usando LiAlH_4 en THF, que conlleva a la correspondiente anilina *N*-monometilada ⁽⁸³⁾.

Considerando estos protocolos de derivación de precursores, junto a las secuencias de reacción simple, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ y ciclocondensación, la biblioteca de derivados 5-deazaflavinas es amplia y el trabajo es complementado con análisis biológicos, específicamente ensayos “*in vitro*” en evaluaciones como agentes antitumorales. De esta manera, se reportan estudios que incluyen diseño, síntesis, evaluación de la actividad antitumoral y AutoDock de 5-deazaflavinas con potenciales aplicaciones como agentes antitumorales (Esquema 14) ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.



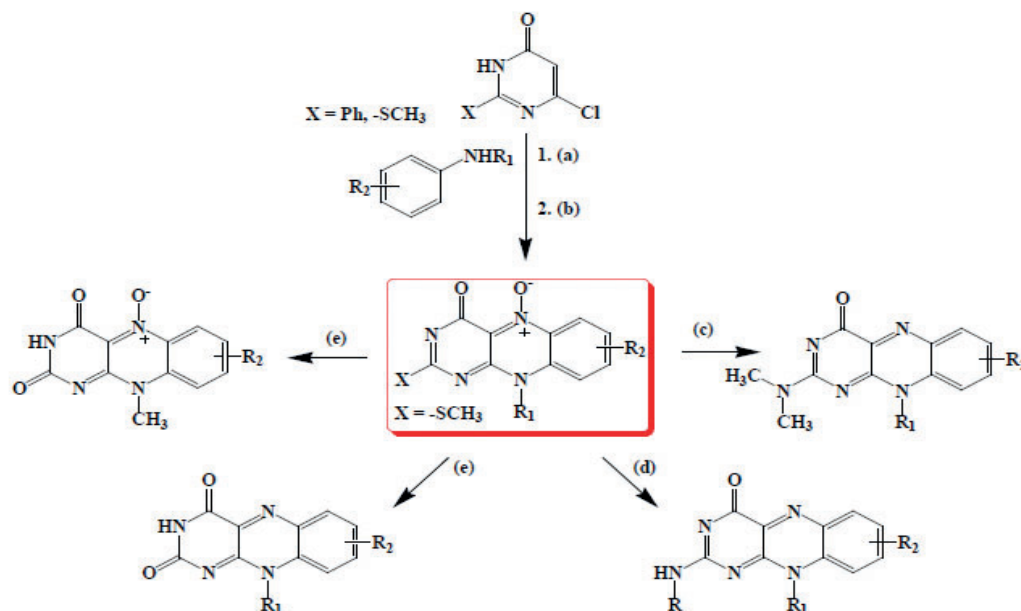
Esquema 14. Obtención de 5-deazaflavinas a través de una ciclocondensación intramolecular, previa funcionalización con el reactivo de Vilsmeier-Haack. Reactivos y condiciones: (a) en fusión con la apropiada amina a temperaturas entre 180–200° C por 0,5–5 h y bajo atmósfera de nitrógeno N_2 ; (b) reactivo de Vilsmeier-Haack (DMF-POCl_3) a 90° C por 1–4 h.

Los derivados tipo 10-alkuil-2-deoxo-2-fenil-5-deazaflavinas, preparados de acuerdo al esquema 15 (Usando anilinas *p*-sustituidas), experimentan reacción de sustitución en la posición C5 con tratamiento de la respectiva amina, en presencia de Et_3N y calentamiento ⁽⁸⁶⁾. Generalmente, las reacciones de sustitución se llevan a cabo por fusión directa, pero en el caso de los derivados tipo 10-alkuil-2-deoxo-2-fenil-5-deazaflavinas, reaccionando con arilaminas, se requiere de condiciones un poco más fuertes, usando butanol como medio de la reacción a 135° C y Et_3N como catalizador, probablemente debido a factores estéricos (Esquema 15).



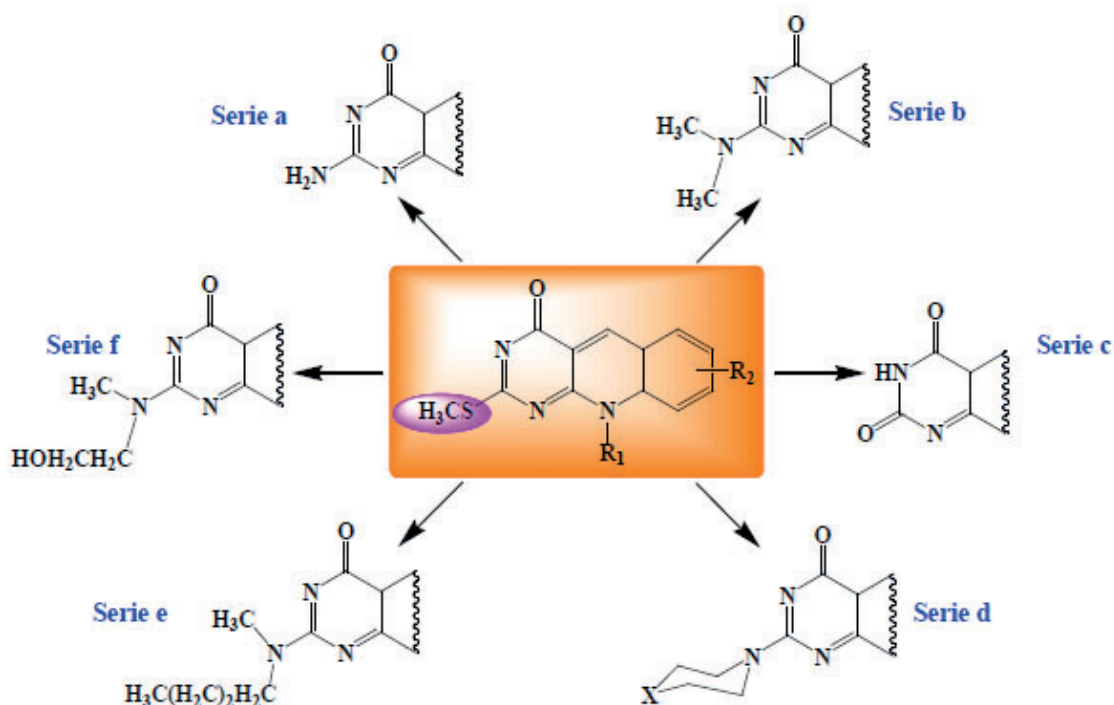
Esquema 15. Obtención de derivados tipo 10-alkil-2-deoxo-2-fenil-5-deazaflavinas con sustitución en el C5. Reactivos y condiciones: (a) funcionalización con el reactivo de Vilsmeier–Haack (DMF-POCl₃), a una temperatura de 90 °C, durante 2–4 h; (b) Reacción de sustitución con alquil aminas, en presencia de Et₃N, a temperaturas entre 90–110 °C, durante 2–6 h; (c) para sustitución con aril aminas, en presencia de Et₃N y *n*-BuOH, en un tubo de acero sellado, a una temperatura de 135 °C, durante 10–15 h.

Explorando el alcance de las reacciones y de los derivados 5-deazaflavinas, convenientemente sustituidos, se obtienen una serie de derivados tipo 2-deoxo-2-fenilflavin-5-oxidos, vía reacción de nitrosación-ciclación, usando un exceso de NaNO₂ en ácido acético (Esquema 16) ⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾.



Esquema 16. Obtención de derivados tipo 2-deoxo-2-fenilflavin-5-oxidos. Reactivos y condiciones (a) En reacción de fusión con la apropiada amina, a temperatura entre 180–200 °C, durante 0.5–5 h, en atmósfera de N₂; (b) reacción de nitrosación-ciclación con un exceso de NaNO₂, AcOH, controlando la temperatura entre 10–15 °C, durante 2–5 h; (c) Desoxigenación con 50 % acuoso NH(Me)₂, en tubo sellado de acero, a temperaturas entre 160–165 °C, durante 4 h; (d) sustitución con la apropiada amina, en *n*-BuOH a reflujo durante 15 min; (e) sustitución en presencia de HCl 5N, calentamiento a reflujo, durante 7–12 h.

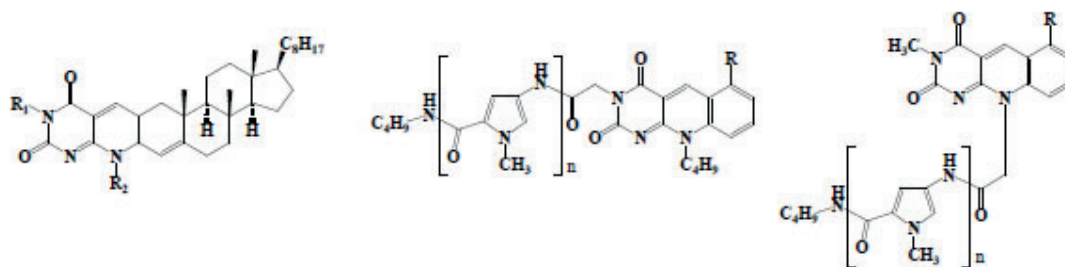
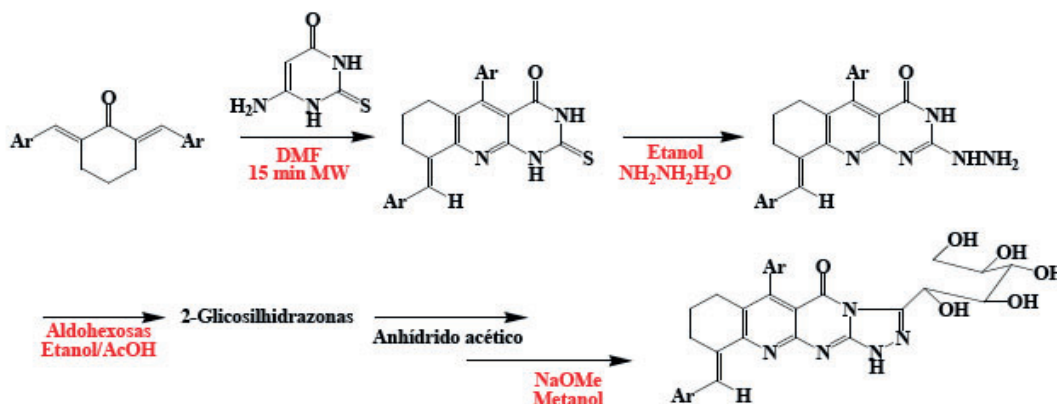
A la vez, los anillos 2-metitiopirimidínicos son ampliamente usados en química heterocíclica a fin de incorporar aminas primarias y secundarias en esta posición. La naturaleza electro-deficiente del C2, en el anillo pirimidínico, permite llevar a cabo reacciones de sustitución, para remplazar el grupo tiometilo ($-\text{SCH}_3$) por aminas apropiadas, generando derivados tipo 2-amino- y 2-alkil(o aril)amino (Esquema 17)⁽⁸⁵⁾.



Esquema 17. Descripción general para la preparación de 10-alkil-2-amino-2-deoxo-5-deazaflavinas. Reactivos y condiciones: Serie a: reacción de aminación usando $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_2$ como fuente de N, a temperaturas entre $160\text{--}165^\circ\text{C}$, durante $0.5\text{--}3\text{ h}$; Serie b: reacción de sustitución, usando NHMe_2 50 % acuoso, en tubo sellado, a una temperatura de 135°C , durante 4 h ; Serie c: Reacción de hidroxilación con HCl 5 N, en calentamiento a reflujo, durante $3\text{--}5\text{ h}$; Serie d-e: reacción de sustitución con la apropiada amina en *n*-butanol, calentamiento a reflujo, durante $2\text{--}5\text{ h}$; Serie f: Reacción con acetato de *n*-Butilamónio, en fusión directa, a temperaturas entre $150\text{--}165^\circ\text{C}$, durante $1\text{--}3\text{ h}$.

3.5 Derivatización de deazaflavinas

A fin de potenciar las propiedades biológicas que han presentado las deazaflavinas sintetizadas y la exploración de nuevos efectos específicos en fenotipos biológicos, se han reportado trabajos introduciendo sustituyentes complejos (a diferencia de los átomos y grupos en las diferentes posiciones, descritas en las sesiones anteriores). Algunos de estos análogos han sido diseñados a nivel computacional^(58,84-87) y para los protocolos sintéticos, la combinación con técnicas MCRs inducidas por fuentes de energía no convencionales permiten el acceso rápido y simple a bibliotecas moleculares de sistemas heterocíclicos policondensados (Esquema 18)^(58,88,90).

Referencia ⁽⁵⁸⁾Referencia ⁽⁸⁸⁾Referencia ⁽⁹⁰⁾

Esquema 18. Síntesis de análogos deazaflavinas policondensados.

4 Conclusiones

El interés en la preparación y evaluación de la actividad biológica de los análogos de las 5-deazaflavina, viene de su similitud estructural con las flavinas, y de las propiedades electroquímicas y fotoquímicas relacionadas con la naturaleza y grado de sustitución. Es así, como estos compuestos están involucrados en procesos bioluminiscentes, de transferencia de energía y catalizan o participan en reacciones de transferencia de hidruros a nivel enzimático, en una gran variedad de microorganismos. La química sobre la preparación y transformación de las 5-deazaflavinas se basa en protocolos generales y simples. La disponibilidad comercial de los principales precursores (aldehídos, aminas, pirimidinas, etc.), así como, las metodologías para sintetizar los que no son comerciales permiten ampliar la biblioteca molecular de los análogos de deazaflavinas. Las reacciones asistidas por microondas, usando o no, catalizadores y los protocolos de bajo impacto ambiental, también se han involucrado en estos procedimientos. Los diferentes procedimientos sintéticos reportados para la obtención de 5-deazaflavinas no implican innovación sintética, son una combinación de variaciones a las reacciones previamente reportadas. Las modificaciones a las condiciones, en pasos claves de la reacción van desde análisis de la influencia del solvente y alternativas de precursores nucleofílicos con ERG o EWG para ajustar las propiedades electroquímicas de la 5-deazaflavina análoga. Los retos están en la incorporación de sustituyentes apropiados, capaces de inducir un efecto específico en fenotipos biológicos.

El objetivo de esta revisión es cubrir la parte sintética, sin embargo, falta avanzar en las aplicaciones sintéticas en combinación con la química computacional, para el diseño de síntesis racional, análisis *in silico* y biológico de 5-deazaflavinas. De estas observaciones, se destaca la importancia del núcleo 5-deazaflavina, continuar explorando su versatilidad y posibles aplicaciones, en busca de resolver problemas de salud, dado el incremento de reportes de este tipo de heterociclo en el campo farmacéutico.

Agradecimientos. Este trabajo fue cofinanciado por la Facultad de Ciencias Básicas de la Universidad del Atlántico y recursos propios, realizado en el marco de trabajo de grado del programa de Especialización en Química Orgánica.

Referencias bibliográficas

1. Marchand C, Abdelmalak M, Kankanala J, Huang S-Y, Kiselev E, Fesen K, *et al.* Deazaflavin inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2 (TDP2) specific for the human enzyme and active against cellular TDP2. *ACS Chem Biol.* 2016; 11(17): 1925–1933.
2. Philmus B, Decamps L, Berteau O, Begley TP. Biosynthetic versatility and coordinated action of 5'-deoxyadenosyl radicals in deazaflavin biosynthesis. *J Am Chem Soc.* 2015; 137(16): 5406–5413.
3. Mohammad SH, Cuong QL, Ebenezer J, Toan QN, Kayunta J-W, Frank WF Jr. Convenient synthesis of deazaflavin cofactor FO and its activity in F₄₂₀-dependent NADP reductase. *Org Biomol Chem.* 2015; 13: 5082-5085.
4. Melik-Ohandzanyan RG, Hovsepyan TR, Israelyan SG, Tamazyan RA, Ayvazyan AG, Panosyan GA. Synthesis, molecular and crystal structure of new 9,10-substituted deazaflavins. 2014; *Russian J Organic Chemistry*, 50, (8), 1161–1163.
5. Raof A, Depledge P, Hamilton NM, Hamilton NS, Hitchin JR, Hopkins GV, *et al.* Toxoflavins and deazaflavins as the first reported selective small molecule inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase II. *J Medicinal Chemistry.* 2013; 56(16): 6352–6370.
6. Kumar H, Nguyen Q-T, Binda C, Mattevi A, Fraaije MW. Isolation and characterization of a thermostable F₄₂₀:NADPH oxidoreductase from *thermobifida fusca*. *J Biol Chem.* 2017; 292(24): 10123-10130.
7. Hafna AF. Structure, function and evolution of flavin/ deazaflavin dependent oxidoreductases (FDORs) in micobacteria. Thesis of Doctor of Philosophy. Australian National University; 2016.
8. Prukała D, Gierszewski M, Kubicki M, Pędziński P, Sikorska E, Sikorski M. Spectroscopy and photophysics of trimethyl-substituted derivatives of 5-deazaalloxazine. Experimental and theoretical approaches. *J Mol Structure.* 2015; 1079: 139–146.
9. Melik-Ohanjanyan RG, Hovsepyan TR, Israelyan SG, Karakhanyan GS, Minasyan NS. Annulation of 6-aminouracils with 2,3-dimethoxyand 2-fluorobenzaldehydes and 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde. *Russian J Org Chem.* 2015; 51(10): 1444–1448.

10. Rajawat A, Khandelwal S, Kumar M. Efficient and environmentally benign synthetic protocol for the synthesis of structurally diverse annulated pyridopyrimidines. *Green Chem Letters Rev.* 2014; 7(1): 37-45.
11. Dudkin S, Iaroshenko VO, Sosnovskikh V Y, Tolmachev AA, Villinger A, Langer P. Synthesis and reactivity of 5-polyfluoroalkyl-5-deazaalloxazines. *Organic Biomol Chem.* 2013; 11(32): 5351-5361.
12. Gräwert T, Fischer M, Bacher A. Critical review structures and reaction mechanisms of GTP cyclohydrolases. *International Union Biochem Mol Biol.* 2013; 65(4): 310–322.
13. El-Ashmawy MB, El-Sherbeny MA, El-Gohary NS. Synthesis and antitumor screening of new series of pyrimido-[4,5-*b*]quinolines and [1,2,4] triazolo[20,30:3,4] pyrimido[6,5-*b*]quinolines. *Medicinal Chem Res.* 2013; 22(6): 2724–2736.
14. Greening C, Ahmed FH, Mohamed AE, Lee BM, Pandey G, Warden AC, *et al.* Physiology, biochemistry, and applications of F_{420}^- and F_o -dependent redox reactions. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016; 80(2), 451-493.
15. Ney B, Ahmed FH, Carere CR, Biswas A, Warden AC, Morales SE, *et al.* The methanogenic redox cofactor F_{420} is widely synthesized by aerobic soil bacteria. *ISME J.* 2017; 11: 125-137.
16. Kümmel S. Chemical photocatalysis with flavins new applications and catalyst improvement. [dissertation zur erlangung des doktorgrades der naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)]: an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg; 2012.
17. Silva MR Jr, Mansurova M, Gärtner W, Thiel W. Photophysics of structurally modified flavin derivatives in the blue-light photoreceptor YtvA: A combined experimental and theoretical study. *Chem Bio Chem.* 2013; 14(13): 1648 – 1661.
18. Prukala D, Khmelinskii I, Koput J, Gierszewski M, Pezdinski T, Sikorsk M. Photophysics, excited-state double-proton transfer and hydrogen-bonding properties of 5-deazaalloxazines. *Photochem Photobiol.* 2014; 90(5): 972–988.
19. Prukała D, Gierszewski M, Pedzinski T, Sikorski M. Influence of pH on spectral and photophysical properties of 9-methyl-5-deazaalloxazine and 10-ethyl- 5-deaza-isoalloxazine. *J Photochem Photobiol A: Chemistry.* 2014; 275: 12–20.
20. Hedison TM, Leferink NGH, Hay S, Scrutton NS. Correlating calmodulin landscapes with chemical catalysis in neuronal nitric oxide synthase using time-resolved FRET and a 5 deazaflavin thermodynamic Trap. *ACS Catalysis.* 2016; 6(8): 5170–5180.
21. Mashalidis EH, Gittis AG, Tomczak A, Abell C, Barry 3rd CE, Garboczi DN. Molecular insights into the binding ofcoenzyme F420to the conserved proteinRv1155 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Protein Sci.* 2015; 24(5): 729-740.
22. Sheng L, Fein JB. Uranium reduction by shewanella oneidensis MR-1 as a function of $NaHCO_3$ concentration: surface complexation control of reduction kinetics. *Environ Sci Technol.* 2014; 48(7): 3768–3775.

23. de Gonzalo G, Fraaije MW. Recent developments in flavin-based catalysis. *Chem Cat Chem*. 2013; 5(2): 403 – 415.
24. Grochowski LL, Xu H, White RH. An iron(II) dependent formamide hydrolase catalyzes the second step in the archaeal biosynthetic pathway to riboflavin and 7,8-didemethyl-8-hydroxy-5-deazariboflavin. *Biochemistry*. 2009; 48(19): 4181–4188.
25. Penzkofer A, Bansal AK, Song S-H, Dick B. Fluorescence quenching of flavins by reductive agents. *Chemical Physics*. 2007; 336: 14-21.
26. Graham DE, Xu H, White RH. Identification of the 7,8-didemethyl-8-hydroxy-5-deazariboflavin synthase required for coenzyme F₄₂₀ biosynthesis. *Arch Microbiol*. 2003; 180(6): 455–464.
27. Huihui L, Hong L, Quanguai M, Xiaodong L, Jingxue W. Bioluminescence system assisted by NAD(P)H conversion to increase the sensitivity of quantitative bacterial cells assay. *Innovative Food Sci Emerging Technol*. 2014; 26: 375–380.
28. Köhler O, Jarikote DV, Singh I, Parmar VS, Weinhold E, Seitz O. Forced intercalation as a tool in gene diagnostics and in studying DNA–protein interactions. *Pure Appl Chemistry*. 2005; 77(1): 327–338.
29. Le CQ, Joseph E, Nguyen T, Johnson-Winters K. Optimization of expression and purification of recombinant archeoglobus fulgidus F₄₂₀ H₂:NADP⁺ oxidoreductase, an F₄₂₀ cofactor dependent enzyme. *Protein J*. 2015; 34(6): 391–397.
30. Faraji S, Groenhof G, Dreuw A. Combined QM/MM investigation on the light-driven electron induced repair of the (6–4) thymine dimer catalyzed by DNA photolyase. *J Phys Chem B*. 2013; 117(35): 10071–10079.
31. Guerra-López D, Daniels L, Rawat M. Mycobacterium smegmatis mc2 155 fbiC and MSMEG_2392 are involved in triphenylmethane dye decolorization and coenzyme F₄₂₀ biosynthesis. *Microbiol*. 2007; 153(8): 2724–2732.
32. Smith LJ, Browne S, Mulholland AJ, Mantle TJ. Computational and experimental studies on the catalytic mechanism of biliverdin-IX β reductase. *Biochem J*. 2008; 411(3): 475–484.
33. Bashiri G, Squire CJ, Moreland NJ, Baker EN. Crystal structures of F₄₂₀-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase FGD1 involved in the activation of the antituberculosis drug candidate PA-824 reveal the basis of coenzyme and substrate binding. *J Biol Chem*. 2008; 283(25): 17531–17541.
34. Purwantini E, Mukhopadhyaya B. Conversion of NO₂ to NO by reduced coenzyme F₄₂₀ protects mycobacteria from nitrosative damage. *PNAS*. 2009; 106(15): 6333–6338.
35. Taylor MC, Jackson CJ, Tattersall DB, French N, Peat TS, Newman J, *et al*. Identification and characterization of two families of F₄₂₀ H₂-dependent reductases from Mycobacteria that catalyse aflatoxin degradation. *Mol Microbiol*. 2010; 78: 561–575.

36. Selengut JD, Haft DH. Unexpected abundance of coenzyme F₄₂₀-dependent enzymes in mycobacterium tuberculosis and other actinobacteria. *J Bacteriol.* 2010; 192(21): 5788–5798.
37. Hasan MR, Rahman M, Jaques S, Purwantini E, Daniels L. Glucose 6-phosphate accumulation in mycobacteria implications for a novel F₄₂₀-dependent anti-oxidant defense system. *J Biological Chem.* 2010; 285(25): 19135–19144.
38. Lapalikar GV, Taylor MC, Warden AC, Scott C, Russel RJ, Oakeshott JG. F₄₂₀H₂-dependent degradation of aflatoxin and other furanocoumarins is widespread throughout the actinomycetales. *Plos One.* 2012; 7(2): e30114. doi: 10.1371/journal.pone.0030114.
39. Gurusurthy M, Rao M, Mukherjee T, Rao SPS, Boshoff HI, Dick T, *et al.* A novel F₄₂₀-dependent anti-oxidant mechanism protects mycobacterium tuberculosis against oxidative stress and bactericidal agents. *Mol Microbiol.* 2013; 87(4): 744–755.
40. Mahmudov KT, Kopylovich MN, Maharramov AM, Kurbanova MM, Gurbanov AV, Pombeiro AJL. Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordination and supramolecular compounds. *Coordination Chemistry Rev.* 2014; 265: 1–37.
41. Sachar A, Gupta P, Gupta S, Sharma RL. Synthesis of some novel barbituric acid and 1,3-cyclohexanedione based condensed heterocycles. *IJC-B.* 2009; 48B(8): 1187-1194.
42. Kozlov NG, Bondarev SL, Odnoburtsev BA, Basalaeva L. Synthesis of arylmethylpyrimidinetriones and pyrimidoquinolinediones with fluorescent and nonlinear-optical properties. *Russian J Appl Chemistry.* 2007; 80 (7): 1101–1104.
43. Yoneda F, Sakuma Y, Mizumoto S, Ito R. Syntheses of 5-deazaflavines. *J Chem Soc Perkin Trans 1.* 1976; 16: 1805-1808.
44. Trilleras J, López LG, Pacheco DJ, Quiroga J, Noguerras M, Torre JM, *et al.* Efficient microwave-assisted synthesis of 5-deazaflavine derivatives. *Molecules.* 2010; 15(10): 7227-7234.
45. Pałasz A, Cież D. In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: Synthesis, biological activity and applications. *European J Medicinal Chemistry.* 2015; 97: 582–611.
46. Novikov MS, Geisman AN. Methods of synthesis of 6-substituted uracil derivatives – the structural base of antiviral agents (Review). *Chem Heterocyc Compd.* 2014; 49(10): 1426-1450.
47. Semenov VE. Chemistry of pyrimidinophanes: synthesis and applications: a review from 1990 until recently. *J Inclusion Phenomena Macrocyclic Chemistry.* 2013; 77(1-4): 1-22.
48. Yi-Yun Y, Gunda IG. Dehydrogenative alkenylation of uracils via palladium-catalyzed regioselective C–H. *Chem Commun.* 2013; 49: 3694-3696.

49. Novikov MS, Valuev-Elliston VT, Babkov DA, Paramonova MP, Ivanov AV, Gavryushov SA, *et al.* N1, N3-disubstituted uracils as nonnucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2013; 21(5): 1150–1158.
50. Kowalski K, Skiba J, Oehninger L, Ott I, Solecka J, Rajnisz A, *et al.* Metallocene-modified uracils: synthesis, structure, and biological activity. *Organometallics*. 2013; 32(20): 5766–5773.
51. Haline GOA, da Silva Jr EN, D Neto BA. What do we know about multicomponent reactions? mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Advances*. 2014; 4(97): 54282-54299.
52. Domling A, Wang W, Wang K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chemical Rev*. 2012; 112(6): 3083-3135.
53. Hantzsch A. Condensationprodukte aus aldehydammoniak und ketonartigen verbindungen. *Chemische Berichte*. 1881; 14(2): 1637-1638.
54. Wilson JM, Henderson G, Black F, Sutherland A, Ludwig RL, Vousden KH, *et al.* Synthesis of 5-deazaflavin derivatives and their activation of p53 in cells. *Bioorganic Medicinal Chem*. 2007; 15(1): 77-86.
55. Ziarani GM, Aleali F, Lashgari N. Recent applications of barbituric acid in multicomponent reactions. *RSC Adv*. 2016; 6(56): 50895-50922.
56. Kawamoto T, Ikeuchi Y, Hiraki J, Eikyu Y, Shimizu K, Tomishima M, *et al.* Synthesis and evaluation of nitro 5-deazaflavins as novel bioreductive antitumor agents. *Bioorganic Medicinal Chem Lett*. 1995; 5(18): 2109-2114.
57. Ikeuchi Y, Sumiya M, Kawamoto T, Akimoto N, Mikata Y, Kishigami M, *et al.* Synthesis and antitumor activities of novel 5-deazaflavin-sialic acid conjugate molecules. *Bioorganic Medicinal Chem*. 2000; 8(8): 2027-2035.
58. Shrestha AR, Shindo T, Ashida N, Nagamatsu T. Synthesis, biological active molecular design, and molecular docking study of novel deazaflavin–cholestane hybrid compounds. *Bioorganic Medicinal Chem*. 2008; 16(18): 8685–8696.
59. Nagamatsu T, Yamada H, Shiromoto K. New synthesis and biologically active molecular design of deazapteridine-steroid hybrid compounds. *Heterocycles*. 2004; 63(1): 9-16.
60. Kimachi T, Sugita K, Tamura Y, Kagawa M, Yamasaki, K, Yoneda, F. Synthesis and cytotoxicity of 5-deazaflavins containing *o*- and *p*- quinone moieties. *Bioorganic Medicinal Chem Lett*. 1997; 7(6): 753-756.
61. Dickens MP, Roxburgh P, Hock A, Mezna M, Kellam B, Vousden KH, Fischer PM. 5-Deazaflavin derivatives as inhibitors of p53 ubiquitination by HDM2. *Bioorganic Medicinal Chem*. 2013; 21(22): 6868–6877.
62. Moskvina AV, Reznokova NR, Ivin BA. Hydroxypyrimidines condensation with carbonyl compounds: Hydroxy-, Sulfanyl-, and Aminopyrimidines. *Russian J Organic Chem*. 2004; 40(2): 143 – 161.

63. Joshi AA, Narkhede SS, Viswanathan CL. Design, synthesis and evaluation of 5-substituted amino-2,4-diamino-8-chloropyrimido-[4,5-*b*]quinolones as novel antimalarials. *Bioorganic Medicinal Chem Lett.* 2005; 15(1): 73–76.
64. Abd El-Wareth AO Sarhan, Zeinab A Hoziena, Hosney AH, El-Sherief. Synthesis, characterization and reactions of 2-deoxo-5-deazaalloxazines. *Bioorganic Medicinal Chem.* 2001; 9(11): 2993–2998.
65. Pfeleiderer W, Sagi F, Grozinger L. Untersuchungen in der pyrimidinreihe, XX. Über die umsetzungen von 4-amino-pyrimidinen mit aldehyden. *Chem Ber.* 1966; 99(11): 3530–3538.
66. Pfeleiderer W, Sagi F, Grozinger L. Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XIX. Über die umsetzung von glyoxylsäure-äthylester mit 4-amino-uracilen. *Chem Ber.* 1966; 99(11): 3524-3529.
67. Wawzonek S. Synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones. *J Org Chem.* 1976; 41(19): 3149-3151.
68. Yoneda F, Takayama F, Koshiro A. A New synthesis of pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4 (1H, 3H)diones (5-deazaalloxazines) by oxidative cyclization of aryl-bis(6-amino-1,3-dimethyluracil-5-yl)-methanes with diethyl azodicarboxylate. *Chemical Pharmaceut Bull.* 1979; 27(10): 2507-2510.
69. Yoneda F, Mori K, Matsuo S, Sakuma Y, Yamaguchi H. A novel synthesis of pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2(3H),4(10H)-diones (5-deazaflavins) and analogues by the oxidative cyclization of 5,5'-arylmethylenebis-(6-alkylamino-3-methyluracils). *J Chem Soc Perkin Trans 1.* 1980; 978-981.
70. Yoneda F, Tsukuda K, Shinozuka K, Hirayama F, Uekama K, Koshiro A. Synthesis of 10-Arylpyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(3H, 10H)diones(10-Aryl- 5-deazaflavins) and Their Use in Oxidations of Alcohols and Amines. *Chem Pharmaceut Bull.* 1980; 28(10): 3049-3056.
71. Yoneda F, Mori K, Matsuo S, Kadokawa Y, Sakuma Y. Dehydrogenation of alcohols by pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2(3H),4(10H)-diones (5-deazaflavins) as autorecycling oxidizing agents. *J Chem Soc Perkin Trans 1.* 1981; 1836-1839.
72. Jiang JB, Roberts J. The reaction of enamionones with pentafluorobenzaldehyde. A novel route to substituted quinolones. *J Heterocyclic Chem.* 1985; 22(1): 159-160.
73. Link PAJ, van der Plas HC, Muller F. Synthesis of water soluble 8-substituted 5-deazaflavins. *J Heterocyclic Chem.* 1985; 22(3): 873-878.
74. Link PAJ, van der Pias HC, Muller F. Synthesis of 8-substituted 5-deazaflavins. *J Heterocyclic Chem.* 1985; 22(3): 841-848.
75. Vilsmeier AR, Haack A. Über die einwirkung von halogenphosphor auf alkylformanilide. Eine neue methode zur darstellung sekundärer und tertiärer *p*-alkylamino-benzaldehyde. *European J Inorganic Chem.* 1927; 60(1): 119–122.

76. Kumar NR, Suresh T, Dhanabal T, Mohan PS. A novel approach to 12-chloro-3-thio-4H-quinol[3,2-*e*][1,3]diazocines via Vilsmeier Haack reaction. *Indian J Chem B*. 2007; 46B: 995-1000.
77. Noguerras MM, Quiroga J, Trilleras J, Abonía R, Insuasty B, Cobo J, *et al.* 4-Aminopyrimidine-5-carbaldehydes as intermediates in a Friedländer type synthesis of 7-arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines. *ARKIVOC*. 2009; 2009(14) 9-27.
78. Bradsher CK. Aromatic cyclodehydration. *Chem Rev*. 1946; 38(3): 447-449.
79. Trilleras J, López LG, Cobo J, Glidewell C. 10-Benzyl-4-oxo-2,3,4,10-tetrahydropyrimido[4,5-*b*]quinolin-2-iminium chloride sesquihydrate: a polarized electronic structure within a complex hydrogen-bonded sheet structure. *Acta Crystallographica C: Structural Chemistry*. 2010; C66(9): 469-472.
80. Quiroga J, Trilleras J, Insuasty B, Abonía R, Noguerras M, Marchal A, Cobo J. A straightforward synthesis of pyrimido[4,5-*b*]quinoline derivatives assisted by microwave irradiation. *Tetrahedron Lett*. 2010; 51(7): 1107-1109.
81. Yoneda F, Koga M. Synthesis of 1,3,7,9,11,12,14-heptazapentacene-2,4,8,10-(14H,3H,9H,12H)-tetraones (mixed flavins) with oxidizing ability. *J Heterocyclic Chem*. 1988; 25(2): 549-553.
82. Yoneda F, Hirayama R, Yamashita M. Synthesis of 2H-chromeno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-(3H)-diones (10-Oxa-5-deazaflavins) and their use in the oxidation of benzyl alcohol. *J Heterocyclic Chem*. 1982; 19(2): 301-304.
83. Coppola GM, Schuster HF. The chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydride) a mild process for the preparation of 10-alkyl-9-acridanones and its application to the synthesis of acridone alkaloids. *J Heterocyclic Chem*: 1989; 26(4): 957-964.
84. Ali HI, Tomita K, Akaho E, Kambara H, Miura S, Hayakawa H, *et al.* Antitumor studies. Part 1: design, synthesis, antitumor activity, and autodock study of 2-deoxy-2-phenyl-5-deazaflavins and 2-deoxy-2-phenylflavin-5-oxides as a new class of antitumor agents. *Bioor Med Chem*. 2007; 15(1): 242-256.
85. Ali HI, Ashida N, Nagamatsu T. Antitumor studies. Part 3: Design, synthesis, antitumor activity, and molecular docking study of novel 2-methylthio-, 2-amino-, and 2-(N-substituted amino)-10-alkyl-2-deoxy-5-deazaflavins. *Bioor Med Chem*. 2007; 15(19): 6336-6352.
86. Shrestha AR, Ali HI, Ashida N, Nagamatsu T. Antitumor studies. Part 5: Synthesis, antitumor activity, and molecular docking study of 5-(monosubstituted amino)-2-deoxy-2-phenyl-5-deazaflavins. *Bioor Med Chem*. 2008; 16(20): 9161-9170.
87. Ali HI, Ashida N, Nagamatsu T. Antitumor studies. Part 4: Design, synthesis, antitumor activity, and molecular docking study of novel 2-substituted 2-deoxyflavin-5-oxides, 2-deoxyalloxazine-5-oxides, and their 5-deaza analogs. *Bioor Med Chem*. 2008; 16(2): 922-940.

88. Kanaoka Y, Ikeuchi Y, Kawamoto T, Bessho K, Akimoto N, Mikata Y, *et al.* Synthesis and evaluation of nitro 5-deazaflavin-pyrrolicarboxamide(s) hybrid molecules as novel DNA targeted bioreductive antitumor agents. *Bioor Med Chem.* 1998; 6(3): 301-314.
89. Chen Y, Wu S, Tu S, Shi F, Li C. An efficient synthesis of new benzo[1',2':6,7]quinolino[2,3-*d*]-pyrimidine derivatives via three-component microwave-assisted reaction. *J Heterocyclic Chem.* 2008; 45(4): 1243-1246.
90. El-Gazzar ABA, Hafez HN, Nawwar GAM. New acyclic nucleosides analogues as potential analgesic, anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-microbial derived from pyrimido[4,5-*b*]quinolones. *European J Medicinal Chem.* 2009; 44(4): 1427–1436.

Dirección de los autores

Jorge Enrique Trilleras Vásquez

Programa de Química, Universidad del Atlántico, Puerto Colombia, Atlántico - Colombia
jorgetrilleras@mail.uniatlantico.edu.co

Omar S. Rodríguez Yañez

Programa de Especialización en Química Orgánica,
Universidad del Atlántico, Puerto Colombia, Atlántico - Colombia
omarrodriguezyanes@yahoo.es

Edwin Javier González López

Programa de Química, Universidad del Atlántico, Puerto Colombia, Atlántico - Colombia
edwinjgonzalez1022@gmail.com