



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

“LABORATORIO DE BIOELECTROQUÍMICA”

“LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA AVANZADA”

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN FÍSICA,
ELECTROQUÍMICA Y REACTIVIDAD DE NUEVAS
CROMENOPIRIDINAS**

DIRECTORES DE TESIS:

PATRICIO NAVARRETE ENCINA

ARTURO SQUELLA SERRANO

PROFESOR PATROCINANTE:

LUIS NUÑEZ VERGARA

Memoria para optar al título de Químico

CHRISTIAN VEGA RETTER

Santiago, Chile

2007

Agradecimientos

De alguna manera, no me pregunten como, lo que tienen en sus manos representa la cima de una montaña de objetivos personales, el culmine de una etapa que muchos de nosotros nos hemos propuesto y que hoy 09/07/2007, puedo decir con orgullo, he alcanzado.

Agradezco a todo el cuerpo docente que ha ayudado en el desarrollo de esta Memoria. A los Profesores Patricio Navarrete, Arturo Squella y Luís Nuñez por su infinita paciencia, su calidad humana y excepcional capacidad orientadora.

A mis compañeros de laboratorio, en especial Ricardo Salazar y Paola Jara, por su infinita paciencia, comprensión, generosidad y amistad brindada.

El desarrollo de esta Memoria fue difícil, me encontraba estudiando compuestos de los cuales no existían, a esa fecha, estudios electroquímicos. Innumerables semanas de no avanzar nada y solo dar vueltas y vueltas a problemas específicos son testigos de eso. También lo son el Profesor Juan Carlos Sturm y las Profesoras Claudia Yañez y Soledad Bollo, que en más de una instancia me extendieron su mano para orientarme y aconsejarme en los pasos a seguir. A ellos y todos aquellos que pudieron ayudarme en circunstancias difíciles con sus buenos consejos les agradezco infinitamente.

A todos aquellos que colaboraron de alguna u otra manera al desarrollo de esta tesis y que no han sido mencionados, en especial mis padres por su apoyo incondicional para sacar adelante esta carrera.

Muchas Gracias

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MATERIALES Y MÉTODOS	11
2.1 Reactivos de partida	12
2.2 Síntesis de Cromenopiridinas	12
2.2.1 Compuestos	12
2.2.2 Procedimiento	12
2.2.3 Determinación Estructural	13
2.3 Síntesis de Intermediario	15
2.3.1 Reactivos de partida	15
2.4 Análisis Electroquímicos	16
2.4.1 Oxidación electroquímica de Cromenopiridinas	16
2.4.1.1 Compuestos	16
2.4.1.2 Medio Electrolítico	16
2.4.1.3 Análisis Voltamperométrico	16
2.4.1.4 Sistema Implementado	16
2.4.1.5 Reactividad con OHTBA	17
2.4.2 Reducción electroquímica de Cromenopiridinas	18
2.4.2.1 Compuestos	18
2.4.2.2 Medio Electrolítico	18
2.4.2.3 Análisis Voltamperométrico	18
2.4.2.4 Reactividad con OHTBA	18
2.4.2.5 Análisis Polarográficos	18
2.5 Espectrofotometría UV	19
2.5.1 Reactividad con OHTBA	19
2.5.1.1 Compuestos	19

2.5.1.2 Medio	19
2.5.1.3 Análisis UV	19
2.5.1.4 Reactividad con OHTBA	19
2.5.2 Reactividad con radicales alquilo y alquilperoxilo	19
2.5.2.1 Compuestos	19
2.5.2.2 Medio	20
2.5.2.3 Análisis	20
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN _____	21
3.1. Síntesis de Cromenopiridinas _____	22
3.2. Oxidación electroquímica de Cromenopiridinas en medio no acuoso _____	25
3.2.1 Voltamperometría de Pulso Diferencial (VPD)	25
3.2.2 Voltamperometría Cíclica (VC)	26
3.2.3 Reactividad con OHTBA	28
3.2.4 El mecanismo de oxidación propuesto es el siguiente	29
3.3. Reducción electroquímica de Cromenopiridinas en medio no acuoso _____	34
3.3.1 Voltamperometría de Pulso Diferencial (VPD)	34
3.3.2 Voltamperometría Cíclica (VC)	36
3.3.3 Reactividad con OHTBA	40
3.3.4 Polarografía Tast (PT)	44
3.4 Espectrofotometría UV _____	48
CONCLUSIONES _____	52
BIBLIOGRAFIA _____	54
ANEXOS _____	57

ILUSTRACIONES Y CUADROS

Figura 1.1. Estructura química del 1H-cromeno.	6
Figura 2.1. Estructura química de los compuestos sintetizados.	11
Figura 2.2. Estructura química y descomposición térmica del ABAP.	19
Figura 3.1. Síntesis en un paso de las Cromenopiridinas	21
Figura 3.2. Esquema de la ruta sintética de las cromenopiridinas.	22
Figura 3.3. Estructura química del intermediario (3-(1-imino-etil)-cromeno-2-ona)	23
Figura 3.4. Voltamperograma de pulso diferencial (Oxidación)	25
Figura 3.5. Voltamperometría Cíclica (Oxidación)	26
Figura 3.6. Voltamperometría de pulso diferencial con concentraciones variables de OHTBA (Oxidación)	28
Figura 3.7. Adaptación del mecanismo de oxidación descrito para fenoles.	28
Figura 3.8. Esquemas de reacción propuestos para los procesos de oxidación de la 7 y 9-OH-Crompi	29
Figura 3.9. Esquema de reacción propuesto para el proceso de oxidación de la 8-OH-Crompi.	29
Figura 3.10. Voltamperometría de pulso diferencial del compuesto crompi (I) en DMF+0.1 M HFFTBA a una concentración de 2.5 mM y concentraciones variables de OHTBA.	30
Figura 3.11. Esquema en que se postulan los mecanismos de oxidación posibles para la crompi (I) atacada por el OHTBA.	31
Figura 3.12. Alternativa de proceso a la reacción II de la figura 3.10	31
Figura 3.13. Voltamperometría de pulso diferencial (Reducción)	33
Figura 3.14. Voltamperogramas Cíclicos (Reducción)	35
Figura 3.15. Voltamperogramas Cíclicos (Reducción)	36
Figura 3.16. Variación del ΔE_p cuasi-reversible con la velocidad de barrido para la Crompi (Reducción)	37

Figura 3.17. Voltamperometría de pulso diferencial con concentraciones variables de OHTBA (Reducción)	39
Figura 3.18. Voltamperogramas Cíclicos en que se observa la influencia equimolar del OHTBA sobre la cupla cuasi-reversible	40
Figura 3.19. Mecanismos de reducción posibles para los compuestos Crompi, 7, 8, y 9-OH-Crompi	41
Figura 3.20. Dependencia de I_{pa}/I_{pc} con el logaritmo de la velocidad de barrido de la Crompi. (Reducción)	42
Figura 3.21. Mecanismos de reacción propuestos para la reacción química del proceso EC.	42
Figura 3.22. Polarogramas Tast	43
Figura 3.23. Olefina activada por los dos grupos ésteres.	45
Figura 3.24. Alquenos activados por grupos electroattractores.	45
Figura 3.25. Especies radicalarias resultantes del proceso de reducción propuesto	46
Figura 3.26. Espectros UV- Vis.	47
Figura 3.27. Curva de calibración	47
Figura 3.28. Espectros UV-Visible con concentraciones crecientes de OHTBA.	49
Figura 3.29. Espectros UV-Vis. que muestran la reactividad de los compuestos con radicales alquilperoxilo (en presencia de oxígeno)	50
Figura 3.30. Espectros UV-Vis. que muestran la reactividad de los compuestos con radicales alquilperoxilo (en ausencia de oxígeno)	50

INDICE DE TABLAS

Tabla 3.2. Potenciales y corrientes de pico de los compuestos Crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9 –OH-Crompi	25
Tabla 3.3. Potenciales y corrientes de pico de los compuestos Crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9 –OH-Crompi	33
Tabla 3.4. Determinación de la constante de transferencia electrónica (k°) de la crompi a partir de sus voltamperogramas cíclicos de reducción realizados en DMF + 0,1M PTBA	37

RESUMEN

En la presente Memoria se describe la síntesis de cuatro nuevas cromeno[3,4-c]piridinas 7,8,9-hidroxi-substituidas y su caracterización electroquímica en medio no acuoso. Las cromeno-piridinas sintetizadas fueron: 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina, 1-etoxicarbonil-7-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina, 1-etoxicarbonil-8-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina, 1-etoxicarbonil-9-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina.

La síntesis de las cromeno[3,4-c]piridinas fue realizada a través de un nuevo procedimiento en una sola etapa (“one-pot synthesis”). La síntesis contempla la reacción entre 3-etil aminocrotonato y el respectivo salicilaldehído en ácido acético glacial. El rendimiento promedio de los compuestos fue de un 39%, lo cual es mejor que los rendimientos totales de síntesis de compuestos semejantes descritos hasta este momento en la literatura para este tipo de compuestos.

La caracterización electroquímica se realizó en medio no acuoso (DMF + 0.1 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio) y como electrodo de trabajo se utilizó un electrodo de carbón vítreo. Al estudiar los compuestos en la rama anódica se encontró una sola señal irreversible para tres de los compuestos en estudio, la que correspondió a la oxidación del grupo hidroxilo de las posiciones 7-, 8- y 9- del anillo cromeno. Esto fue confirmado por la electro-inactividad del compuesto que carece del grupo hidroxilo en su estructura. A partir de los gráficos de $\log ip$ versus $\log v$, se concluye que el proceso de oxidación es controlado por difusión.

A partir de los estudios sobre el efecto de la adición de una base sobre la señal electroquímica (hidróxido de tetrabutilamonio) se concluye que es posible separar las señales tanto ionizadas como no-ionizadas del grupo hidroxilo de las cromeno-piridinas.

Finalmente, también se estudió la reducción de estos compuestos sobre carbón vítreo. En términos generales, los compuestos exhibieron cuatro señales de reducción bien definidas entre -1.590 mV y -2.760 mV. Sin embargo, el compuesto 8-hidroxi-cromeno-piridina exhibió sólo tres señales. Los estudios por voltametría cíclica mostraron que la señal menos catódica es de tipo reversible, mientras las restantes fueron de carácter irreversible.

ABSTRACT

Synthesis, Physical and electrochemical characterization of new Chromeno[3,4-c]pyridines. Reactivity with free radicals.

The present thesis deals with the synthesis of four new 7,-8- and 9-OH-substituted chromeno[3,4-c]pyridines and its electrochemical characterization in aprotic medium. The synthesized chromeno-pyridines were: 1-ethoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridine, 1-ethoxycarbonyl-7-hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridine, 1-ethoxycarbonyl-8-hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridine, 1-ethoxycarbonyl-9-hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridine.

The synthesis of these compounds was carried out by a new one-pot synthesis procedure which involves the reaction between 3-ethyl-aminocrotonate with hydroxy-substituted salicylaldehydes in glacial acetic acid. An average yield of 39% was obtained, which is better than any previously described total yield for this kind of compounds.

The electrochemical characterization was performed in aprotic medium (DMF in 0.1 M tetrabutylammonium hexafluorophosphate) using glassy carbon as working electrode. Chromeno-pyridines exhibited only one signal in the anodic trace. This signal corresponded to the oxidation of the hydroxyl group of the chromene moiety, which is supported by the electro-inactivity of chromeno-pyridine derivative lacking of an hydroxyl group in its structure. From $\log i_p$ versus $\log \nu$ plots it can be concluded that the oxidation process is diffusion-controlled.

From the studies on the effect of a base (tetrabutylammonium hydroxide) on the electrochemical oxidation of chromeno-pyridines, the isolation of signals corresponding to the unionized and ionized hydroxyl group was possible.

Finally, the electrochemical reduction on a glassy carbon electrode was also studied. In general terms, chromeno-pyridines exhibited four well-defined reduction signals between -1.590 mV and -2-760 mV. However, the 8-hydroxy-chromeno-pyridine derivative exhibited three reduction signals. Studies by cyclic voltammetry indicated the signal less anodic was of reversible character, while the resting signal appeared as of irreversible character.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes e Investigación propuesta

Los cromenos aparecen como un importante componente estructural en compuestos biológicamente activos y naturales, tales como alcaloides, flavonoides, tocoferoles y antocianinas. Por otra parte, los cromenos sustituidos con grupos funcionales han desempeñado un creciente rol en el acercamiento sintético a compuestos prometedores en el campo de la química biomédica.¹⁻⁶

Muchas flavononas, avanonas, cromenonas sustituidas y *cromenos* (ver figura 1.1.) demuestran una variedad de actividades biológicas tales como antineoplásicos¹, protectores gástricos², vasodilatadores coronarios³, diuréticos⁴, antituberculosos⁵, antichagásicos⁶, espasmolíticos y/o antitusivos, entre otros. En vista del potencial biológico demostrado por estos heterociclos, resulta interesante seguir avanzando en la síntesis de ellos. Por otra parte se espera que el conocimiento de las propiedades de oxidorreducción (redox) sea de utilidad para aclarar sus potenciales propiedades farmacológicas.

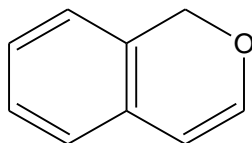


Figura 1.1. Estructura química del 1H-cromeno.

Algunos acercamientos sintéticos para la obtención de los derivados de 4-il 4H-cromenos emplean la reacción de salicilaldehídos con alquilcianoacetatos catalizada por diversos reactivos, incluyendo el acetato del amonio, el óxido de aluminio y potasio con fosfato de circonio en condiciones libres de solvente.^{7, 8, 9 y 10}

Recientemente se ha podido sintetizar mediante la electrólisis de salicilaldehídos y alquilcianoacetatos, en presencia de una solución bromuro de sodio en etanol con un rendimiento cercano al 90%, los alquil 2-amino-4-(1-ciano-2-alcoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato sustituidos¹¹.

Por medio de reacciones de ciclación del tipo 4+2 (tipo Diels-Alder) del tieno[2,3-e][1,2,4]triazina con alquenos o alquinos terminales¹², se han sintetizado nuevos sistemas

de anillos tienopiridínicos condensados, incluyendo furo[2,3-b]tieno[3,2-e]piridina, bistieno[2,3-b:30,20-e] piridina, 5H-cromeno[2,3-b]tieno[3,2-e]piridina y 5H-Benzo(f)cromeno[2,3-b]tieno[3,2-e]piridina.

Recientemente fueron sintetizados 3-dietilamino-7-fenil-7H-benzo-[4,5]-imidazo-[1,2-c]-cromeno-[3,2-e]-pirimidina a partir de la condensación de 7-dietilamino-3-(2-benzoimidazolil)-iminocromeno con variados aldehídos aromáticos.^{10, 11}

La reacción de aldehídos aromáticos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados con etil-3-aminocrotonato da generalmente dihidropiridinas y piridinas.^{13, 14, 15} La condensación de los derivados del salicilaldehído con compuestos con metileno activado, en presencia de acetato de amonio, piridina, o piperidina produce generalmente cumarinas^{16a-f}, o iminocumarinas, que se pueden hidrolizar a cumarinas.^{16c}

Las síntesis de cromenopiridinas actualmente descritas son complejas e implican una gran cantidad de pasos, por lo cual el rendimiento total con respecto a los productos de partida es bajo. Durante el desarrollo de esta Memoria se planteó y desarrolló la síntesis en un solo paso de los siguientes compuestos: 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina; 1-etoxicarbonil-7-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina; 1-etoxicarbonil-8-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina y 1-etoxicarbonil-9-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina a partir de hidroxibenzaldehídos. La reacción es aplicable a cualquier benzaldehído que tenga un grupo hidroxilo en posición 2 y los rendimientos de la reacción son relativamente bajos, pero comparables con el rendimiento total de otras síntesis de cromenopiridinas descritas anteriormente. Este hecho es una consecuencia directa de los numerosos pasos implicados en las síntesis de este tipo de compuestos a partir de aldehídos, usando otras estrategias sintéticas.¹⁷

Además, la presente Memoria se plantea la caracterización electroquímica en medio no acuoso; ya que es este el medio que mas estabilidad proporciona a las especies radicalarias que participan en el mecanismo de oxidación metabólica del grupo hidroxilo, presente en la molécula, así como también es el que mejor se asemeja a lo que sucede a nivel de la membrana celular.

Finalmente, se propone el estudio de la reactividad de radicales alquilo y alquilperoxilo, con las cuatro moléculas sintetizadas. ~~anión superóxido~~ Estos ~~un radical derivado~~ radicales derivados del oxígeno son de gran importancia en los procesos fisiopatológicos. ~~Sin embargo, en un reciente trabajo hemos encontrado en nuestro laboratorio que nisoldipino interactúa con anión superóxido, $O_2^{\cdot-}$. El mecanismo propuesto para esa interacción, involucra la abstracción del protón del N de la posición 1 del anillo dihidropiridínico de la molécula del nisoldipino como el primer paso en el mecanismo.~~

La electroquímica de las cromenopiridinas mencionadas es inexistente, sin embargo se tienen reportes en la literatura sobre las reducciones y oxidaciones de los grupos funcionales que forman parte de estas moléculas. Se ha encontrado que los ésteres alifáticos se reducen en un único paso a dos electrones, al anión carboxilato y el hidrocarburo correspondiente¹⁸, mientras que los ésteres aromáticos se reducen por medio de dos reacciones continuas de reducción a un solo electrón, donde la primera forma un anión radical estable (cupla reversible), el cual es reducido en un segundo paso a un potencial de reducción mayor^{19, 20}. La reducción de piridinas²¹ y alquenos²² activados por grupos atractores está ampliamente descrita. Esta última genera un anión radical, que en un medio no acuoso deriva muchas veces en una polimerización. La oxidación de fenoles es ampliamente conocida en el campo de la electroquímica^{23, 24} y es sabido que forman la especie radicalaria correspondiente.

1.2 OBJETIVOS GENERALES

- Sintetizar y caracterizar una nueva serie de cuatro derivados de cromenopiridinas.
- Caracterizar el comportamiento electroquímico de oxidación y reducción, en medio no acuoso, de los cuatro compuestos anteriormente mencionados.

1.3 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Sintetizar los compuestos 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (Crompi); 1-etoxicarbonil-7-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (7-OH-Crompi); 1-etoxicarbonil-8-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (8-OH-Crompi) y 1-etoxicarbonil-9-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (9-OH-Crompi) señalados en la **figura 2.1**.
- Caracterizar el comportamiento anódico y catódico de las cromenopiridinas en medio no acuoso utilizando electrodo de carbón vítreo como electrodo de trabajo (determinar el comportamiento difusivo o adsorptivo de las especies en el seno de la solución).
- Postular los posibles mecanismos de oxidación y reducción para la serie propuesta.
- Implementar una metodología cuantitativa para evaluar los cambios de concentración de las cromenopiridinas, a fin de estudiar su interacción con [los radicales derivados de oxígeno](#) ~~ión superóxido~~ en medio no acuoso.

- Caracterizar las velocidades de reacción de las cromenopiridinas con [los radicales propuestos](#) ~~anión superóxido~~ en medio no acuoso ~~aprótico~~.
- Establecer en lo posible relaciones estructura-actividad en función de la interacción con radicales libres.

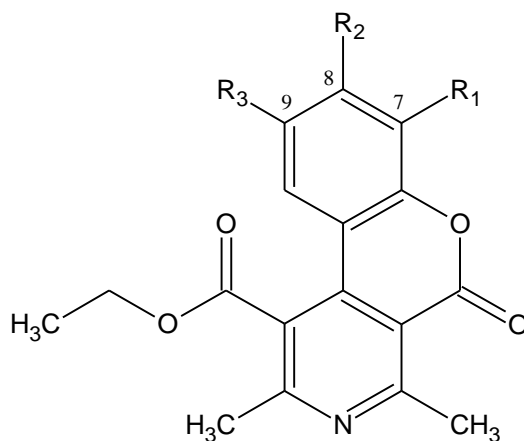
2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Reactivos de partida:

Los compuestos utilizados en la síntesis y análisis electroquímico de esta familia de compuestos fueron: 3-aminocrotonato de etilo (Aldrich 99%), 2,3-dihidroxibenzaldehído, 2,4-dihidroxibenzaldehído, 2,5-dihidroxibenzaldehído, ácido acético glacial (Merck 100%), etanol absoluto p.a. (Merck), N,N-dimetilformamida, hexafluorofosfato de tetrabutil amonio (HFFTBA), perclorato de tetrabutil amonio (PTBA), 2,2'- azobis(2-amidino propano) (ABAP).

2.2 Síntesis de Cromenopiridinas

2.2.1 Compuestos: En la **figura 2.1** se observa las estructuras de las cuatro moléculas sintetizadas.



	Compuestos	R1	R2	R3
Crompi	1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina	H	H	H
7-OH-Crompi	1-etoxicarbonil-7-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina	OH	H	H
8-OH-Crompi	1-etoxicarbonil-8-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina	H	OH	H
9-OH-Crompi	1-etoxicarbonil-9-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina	H	H	OH

Figura 2.1. Estructuras químicas de los compuestos sintetizados.

2.2.2 Procedimiento: La síntesis de estos compuestos fue realizada por el siguiente procedimiento general: Se adiciona gota a gota una solución del aldehído correspondiente sobre una mezcla previamente preparada de etil-3-aminocrotonato con ácido acético glacial, donde la relación molar es de 1 mol de aldehído por cada 2 moles de etil-3-aminocrotonato. La mezcla es calentada no excediendo los 60°C durante cinco horas de constante agitación; tiempo durante el cual se observa la formación de precipitado. Se deja enfriar y el precipitado obtenido es filtrado al vacío, lavado con abundante EtOH/Agua 1/1 (frío) y secado en estufa a 50° C. En caso de ser necesario los compuestos fueron recristalizados para su purificación en etanol. La técnica usada para determinar la pureza, en una primera instancia, fue la cromatografía en placa fina, en donde la fase móvil usada fue acetato de etilo: CH₂Cl₂, 9:1.

2.2.3 Determinación Estructural: La caracterización estructural de los compuestos fue realizada por espectroscopía ¹H RMN, ¹³C RMN, FT-IR, análisis elemental y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Los espectros de resonancia nuclear magnética se realizaron en un espectrómetro Bruker WM-300, utilizando como disolventes dimetilsulfóxido-d₆ (DMSO-d₆) y acetona-d₆. Los espectros infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro FT-IR Paragon Spectrometer 100PC en pastillas de bromuro de potasio. El análisis elemental de C, N, H se realizó en un microanalizador elemental Perkin Elmer 240 B. La espectrometría de masas fue realizada en un GC-MS Agilent/HP 6890-5973, que consiste en un cromatógrafo de gases, 6890, acoplado a un detector cuadrupolo de masa, 5973.

1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (Anexo I)

Preparado a partir de 2 gramos (14.5 milimoles) de salicilaldehído disueltos en 5 mL de ácido acético glacial y una solución de 3.74 gramos (29 milimoles) de etil-3-aminocrotonato con 2 mL de ácido acético glacial.

Caracterización Física: p.f.:114-117 °C. **Rend.:** 54%. **IR** (KBr): ν_{\max} 3444.2, 3030, 1731.7, 1448.3, 762.90 **¹H NMR** (300 MHz, Acetona-d₆): 1.3 (t, 3H, -CH₃, J= 7.24); 2.5 (s, 3H, -CH₃); 2.6 (s, 3H, -CH₃); 4.37 (c, 2H, -CH₂, J= 7.24); 7.81 (m, 4H, Ar-H). **¹³C RMN**

(75 MHz, Acetona- d_6): 13.80; 18.83; 23.23; 62.08; 114.35; 116.69; 119.25; 124.72; 125.52; 132.79; 149.65; 152.26; 153.04; 159.56; 160.33; 167.70. **Anal. Elem. Cuant. Calculado** para $C_{17}H_{15}NO_4$: Calc. C: 68.68 %; H: 5.09 %; N: 4.71 %. **Encontrado:** C: 67.28 %; H: 4.98 %; N: 4.87 %.

1-etoxicarbonil-7-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (Anexo II)

Preparado a partir de 2 gramos (14.5 milimoles) de 7,2-dihidroxibenzaldehído disueltos en 8 mL de ácido acético glacial y una solución de 3.74 gramos (29 milimoles) de etil-3-aminocrotonato con 4 mL de ácido acético glacial.

Caracterización Física: p.f.: 205-207 °C. **Rend.:** 30%. **IR** (KBr): ν_{max} 3253.32, 3068.19, 2980.48, 2934.45, 1725.02, 1698.02, 1620.88, 1563.99, 1551.45, 1428.03, 1366.32, 1294.97, 1228.44, 1187.94, 1042.34, 789.71. **1H NMR** (300 MHz, DMSO- d_6): 1.4 (t, 3H, -CH₃, J= 7.29); 2.6 (s, 3H, -CH₃); 2.7 (s, 3H, -CH₃); 4.44 (c, 2H, -CH₂, J= 7.29); 7.5 (m, 3H, aromático); 10.2 (s, 1H, -OH). **^{13}C RMN** (75 MHz, DMSO- d_6): 14.34; 19.48; 23.83; 62.40; 114.19; 115.10; 119.00; 119.96; 124.76; 131.45; 141.56; 145.29; 149.29; 152.37; 159.50; 159.9; 167.76. **Anal. Elem. Cuant. Calculado** para $C_{17}H_{15}NO_5$: C: 65.16 %; H: 4.83 %; N: 4.47 %. **Encontrado:** C: 64.67 %; H: 4.92 %; N: 4.71 %.

1-etoxicarbonil-8-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (Anexo III)

Preparado a partir de 2 gramos (14.5 milimoles) de 8,2-dihidroxibenzaldehído disueltos en 8 mL de ácido acético glacial y una solución de 3.74 gramos (29 milimoles) de etil-3-aminocrotonato con 4 mL de ácido acético glacial.

Caracterización Física: p.f.: 195 °C. **Rend.:** 40%. **IR** (KBr): ν_{max} 3330.46, 2998.76, 2984.30, 2936.09, 2917.77, 1724.05, 1698.98, 1629.56, 1565.92, 1441.53, 1241.93. **1H NMR** (300 MHz, DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H, -CH₃, J= 7.29); 2.5 (s, 3H, -CH₃); 2.6 (s, 3H, -CH₃); 4.4 (c, 2H, -CH₂, J= 7.29); 7.5 (m, 3H, aromático); 10.54 (s, 1H, -OH). **^{13}C RMN** (75 MHz, DMSO- d_6): 12.88; 17.87; 22.40; 60.8; 100.1; 109.3; 110.8; 112.3; 125.4; 128.8; 147.88; 150.98; 152.74; 158.59; 160.7; 166.38; 166.9. **Anal. Elem. Cuant. Calculado** para $C_{17}H_{15}NO_5$: C: 65.16 %; H: 4.83 %; N: 4.47 %. **Encontrado:** C: 64.67 %; H: 4.96 %; N: 4.84 %.

1-etoxicarbonil-9-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (Anexo IV)

Preparado a partir de 2 gramos (14.5 milimoles) de 9,2-dihidroxibenzaldehído disueltos en 8 mL de ácido acético glacial y una solución de 3.74 gramos (29 milimoles) de etil-3-aminocrotonato con 4 mL de ácido acético glacial.

Caracterización Física: p.f.: 247-249 °C. **Rend.:** 35%. **IR** (KBr): ν_{\max} 3253.32; 3073.01; 2984.3; 2936.09; 1725.98; 1686.45; 1612.2; 1554.35; 1463.71; 1400.07; 1364.39; 1344.14; 1231.33; 1187.94; 1102.12; 1027.88; 819.6; 619.04. **¹HNMR** (300 MHz, DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H, -CH₃, J= 7.29); 2.55 (s, 3H, -CH₃); 2.62 (s, 3H, -CH₃); 4.43 (c, 2H, -CH₂, J= 7.29); 7.4 (m, 3H, aromático); 9.7 (s, 1H, -OH). **¹³CRMN** (75 MHz, DMSO-d₆): 14.34; 19.36; 23.77; 62.34; 109.488; 114.06; 117.8; 119.38; 121.0; 131.45; 145.84; 149.34; 151.88; 154.48; 159.82; 167.7; 168.46. **Anal. Elem. Cuant. Calculado** para C₁₇H₁₅NO₅: C: 65.16 %; H: 4.83 %; N: 4.47 %. **Encontrado:** C: 63.86 %; H: 4.89 %; N: 4.56 %.

2.3. Síntesis de Intermediario

Con el fin de esclarecer el mecanismo de estas reacciones se sintetizó el intermediario, 3-(1-imino-etil)-cromeno-2-ona **figura 3.3.**, de la reacción de síntesis de la **crompi**; cuyo procedimiento de síntesis y espectros serán detallados a continuación y discutidos más adelante (resultados y discusión).

2.3.1 Reactivos de partida: Los reactivos de partida son básicamente los mismos que los descritos en el punto 2.1.

2.3.2 Procedimiento: 1.2 mL (9.38 mmoles (d = 1.022 g/mL)) de etil-3-aminocrotonato se disolvieron en 15 mL de ácido acético glacial. Dicha solución se adicionó gota a gota (una gota por minuto (aprox. 24 hr.)) sobre 1 mL (9.38 mmoles (d = 1.146 g/mL)) de salicilaldehído que se encuentra a no más de 60°C. Después de terminada la adición se neutralizó con una solución sobresaturada de bicarbonato de sodio. El líquido viscoso obtenido fue filtrado y diluido en acetato de etilo, para luego separar la fase acuosa de la orgánica por medio de un embudo de decantación y evaporar esta última en rotavapor. El precipitado obtenido se disolvió en tetracloruro de

carbono y se filtró en caliente (ebullición). El precipitado resultante es lavado con abundante tetracloruro de carbono y secado al vacío a no más de 50° C.

3-(1-aminovinil)-2H-cromeno-2-ona (R₁=R₂=R₃= H)

Caracterización Física: p.f.: 108-110 °C. **Rend.:** 80%. IR (KBr): ν_{\max} 3245.6; 3066.2; 2980.7; 2930.6; 2853.4; 1711.8; 1661.7; 1607.7; 1559.4; 1486.2; 1457.9; 1236.1; 1135.2; 1109.5; 1037.5; 965.5; 755.3. **¹HNMR** (300 MHz, DMSO-d₆): 2.48 (s, 3H, -CH₃); 7.1 (m, 4H, Ar-H); 7.91(s, 1H, =CH-) **¹³CRMN** (75 MHz, DMSO-d₆): 23.13; 119.19 ;119.57; 121.50; 122.10; 129.75 ; 130.00 ; 131.50; 132.20 ; 134.25 ; 159.08 **Anal. Elem. Cuant. Calculado** para C₁₁H₉NO₂: C: 70.58; H: 4.85; N: 7.48. **Encontrado:** C: 72.69; H: 4.76; N: 7.41.

2.4. Análisis Electroquímicos

2.4.1 Oxidación electroquímica de Cromenopiridinas

2.4.1.1 Compuestos: Se estudió la electro-oxidación de los 4 compuestos presentados en la **figura 2.1**.

2.4.1.2 Medio Electrolítico: se utilizó N,N-dimetilformamida como solvente y 0.1 M de hexafluorofosfato de tetrabutil amonio (HFFTBA) como electrolito soporte.

2.4.1.3 Análisis Voltamperométrico: Las técnicas voltamperométricas usadas para el estudio de los cuatro compuestos fueron voltamperometría de pulso diferencial (VPD) y voltamperometría cíclica (VC). El sistema utilizado consistió en un electrodo de trabajo de carbón vítreo, un electrodo de referencia de Ag / AgCl y un alambre de platino como contraelectrodo. Estos últimos, referencia y contraelectrodo, estaban inmersos en el medio electrolítico y separados con camisas de la solución que contiene la especie electroactiva.

2.4.1.4 Sistema Implementado: Como ya se mencionó, la caracterización electroquímica de estos compuestos fue realizada en celdas voltamperométricas comunes, sin embargo el electrodo de referencia (Ag / AgCl) y el contraelectrodo

(Pt) han tenido que ser inmersos en camisas especialmente adaptadas para este sistema. Dichas camisas permitieron sortear las siguientes dificultades:

- a. Contaminación del medio no acuoso por difusión de iones Ag del electrodo de referencia hacia la solución. Dicha contaminación resultaba en una señal creciente en 1100 mV aproximadamente.
- b. Durante la oxidación de los compuestos, sin camisas, se observó que la solución cercana al electrodo de platino, donde ocurre la reducción, se teñía de color amarillo verdoso, suceso que como veremos detalladamente más adelante estaría indicando un cambio en la conformación estructural de la molécula.

Debido a las dos camisas utilizadas en el sistema, la resistencia de éste se volvió muy alta y no fue posible usar otro equipo que no fuese el BASS100B, ya que este era el único capaz de compensar la resistencia. Por razones instrumentales las mediciones debieron ser realizadas con un potencial inicial de 0 mV (o al menos muy cercano), ya que de otra forma el potencial entregado por el equipo no correspondía al indicado en el voltamperograma (todo esto confirmado con voltímetro (de alta impedancia) conectado en paralelo).

2.4.1.5 Reactividad con OHTBA: Se estudió el equilibrio ácido base de los compuestos en presencia de hidróxido de tetrabutil amonio (OHTBA) y se realizó un seguimiento a dicha reacción mediante VPD.

2.4.2 Reducción electroquímica de Cromenopiridinas

2.4.2.1 Compuestos: Se estudió la electro-reducción de los 4 compuestos presentados en la **figura 2.1**.

2.4.2.2 Medio Electrolítico: A diferencia de la oxidación, en este caso el medio acuoso utilizado consiste en una solución de N,N-dimetilformamida (DMF) con perclorato de tetrabutil amonio (PTBA) 0.1 M como electrolito soporte.

2.4.2.3 Análisis Voltamperométrico: Voltamperometría de pulso diferencial (VPD), voltamperometría cíclica (VC) y voltamperometría de barrido lineal con disco rotatorio (LSV) fueron realizadas en un BAS100B. Como electrodo de trabajo se usó un electrodo de carbón vítreo. Como contraelectrodo fue usado un alambre de platino inmerso en una camisa, en cuyo interior se encontraba la solución de DMF / PTBA (0.1 M). Todos los potenciales fueron medidos con referencia al electrodo de Ag / AgCl, que también se encontraba inmerso en una camisa que contenía la solución anteriormente mencionada.

2.4.2.4 Reactividad con OHTBA: Se estudió el equilibrio ácido base de los compuestos en presencia de hidróxido de tetrabutil amonio (OHTBA) y se realizó un seguimiento a dicha reacción mediante VPD, VC y LSV.

2.4.2.5 Análisis Polarográficos: Para el experimento de polarografía tast (PT) se usó un electrodo goteante de mercurio como electrodo de trabajo. Como contraelectrodo y electrodo de referencia fueron usados los mismos sistemas anteriormente descritos en el análisis voltamperométricos.

2.5 Espectrofotometría UV

2.5.1 Reactividad con OHTBA:

2.5.1.1 Compuestos: Se estudió la respuesta espectrofotométrica de los 4 compuestos presentados en la **figura 2.1** en presencia y ausencia de hidróxido de tetrabutilamonio.

2.5.1.2 Medio: El solvente utilizado fue N,N-dimetilformamida.

2.5.1.3 Análisis UV: Los análisis espectrofotométricos fueron realizados en un espectrofotómetro UV-Visible con detector de arreglo de diodos.

2.5.1.4 Reactividad con OHTBA: Se adicionó alícuotas aditorias de OHTBA (10 μM por vez) a la celda que contiene 40 μM de cada compuesto. La solución se agitó durante toda la medición.

2.5.2 Reactividad con [radicales alquilo y alquilperoxilo](#):

2.5.2.1 Compuestos: En esta oportunidad sólo fue estudiado uno de los compuestos, el 8-OH-Crompi (**figura 2.1**), ya que como veremos más adelante no presentó respuesta alguna; por lo que los resultados para el resto de los compuestos no eran muy alentadores. Sin embargo no se descarta que la reactividad de estos compuestos con radicales libres pueda llevarse a cabo en otras condiciones y que en esta oportunidad no haya resultado por circunstancias puntuales como el solvente, el generador de radicales libres u otros.

Como generador de los radicales libres fue empleado el ya conocido azocompuesto, ABAP²⁵.

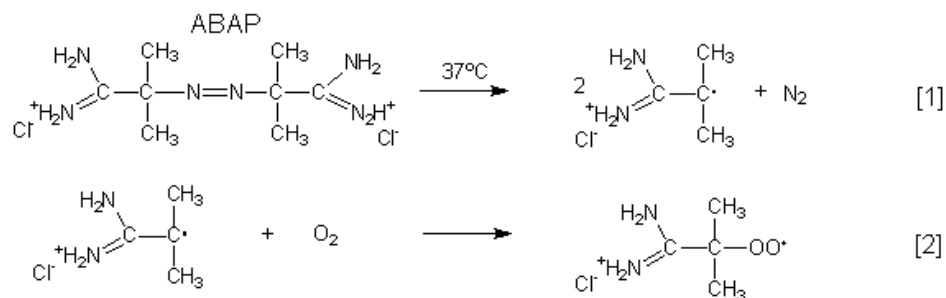


Figura 2.2. Estructura química y descomposición térmica del ABAP. [1] Descomposición de ABAP en ausencia de oxígeno (N₂). [2] Descomposición de ABAP en presencia de oxígeno (O₂).

2.5.2.2 Medio: Esta experiencia se llevó a cabo en un medio mixto de disolventes constituidos por DMF / Britton-Robinson (0.04 M) en una relación 30/70. Como electrolito soporte fue empleado KCl 0.1 M.

2.5.2.3 Análisis: El análisis consistió básicamente en dos experiencias distintas. La primera fue llevada a cabo en ausencia de oxígeno por lo que la solución de DMF / Britton Robinson con KCl y ABAP fue burbujeada con N₂ durante 10 minutos (en frío). La segunda se efectuó en presencia de oxígeno por lo que se burbujeó con éste durante 10 minutos (en frío) para favorecer la formación del radical [2] de la **figura 2.2**. Al cabo de los 10 minutos se adicionó 8-OH-Crompi y se procedió a efectuar un seguimiento a la reacción mediante un espectrofotómetro Agilent UV-Visible con arreglo de diodos, el cual mediante un adecuado baño maría a 37°C y constante agitación facilitó la descomposición del ABAP en sus respectivos radicales.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Síntesis de Cromenopiridinas:

Es sabido y reconocido que la síntesis de cromenopiridinas es muy compleja y comprende un sin fin de pasos, que acaban por reducir el rendimiento final de la reacción con respecto a los reactantes a órdenes que bordean el 15%. En el “Laboratorio de Síntesis Orgánica Avanzada” de la “Universidad de Chile” hemos propuesto un método de síntesis de un paso basado en una reacción de ciclación intramolecular y aromatización posterior. El rendimiento de éste es superior al logrado por los complejos métodos anteriormente mencionados, y además permite la síntesis de una familia muy amplia de compuestos, basado siempre en el mismo principio y la simplicidad del mismo.

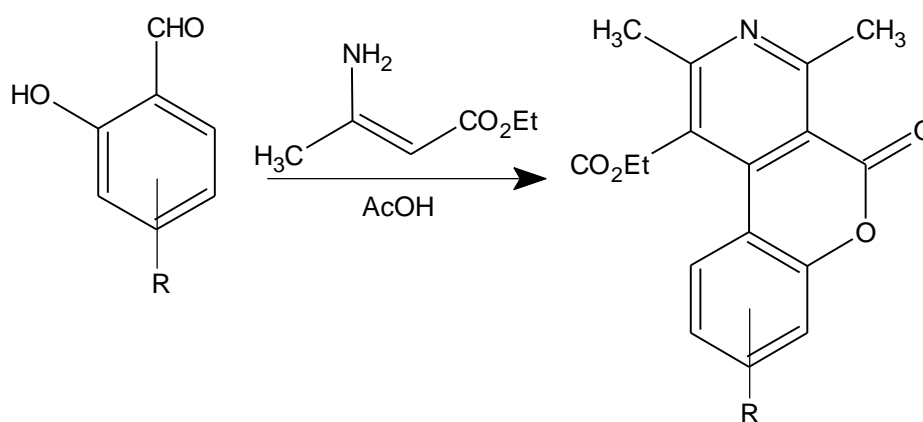
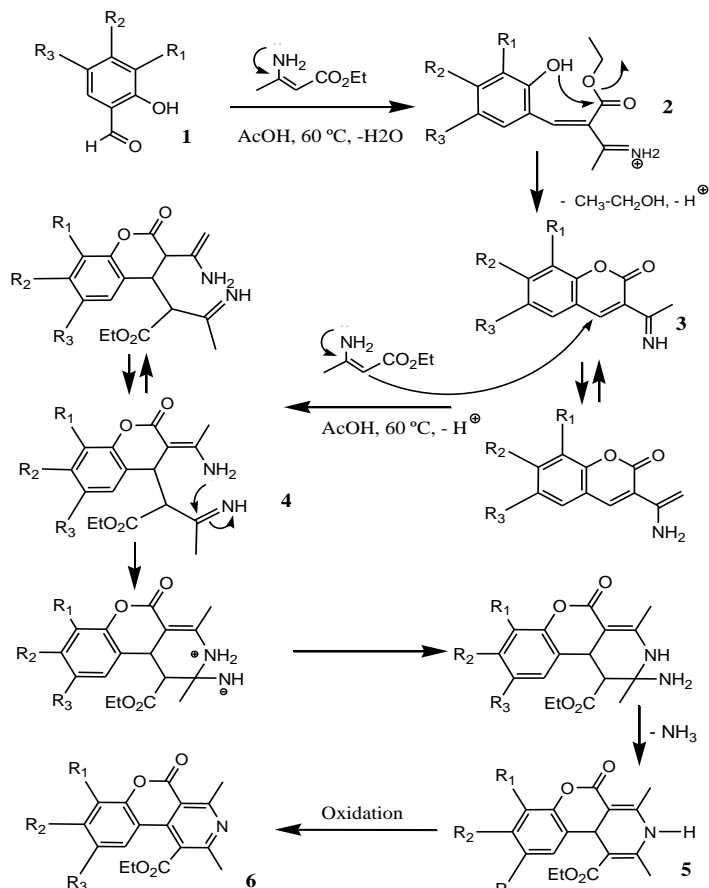


Figura 3.1. Síntesis de un paso del 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina sustituido en el anillo bencénico (R) a partir de hidroxibenzaldehído y aminocrotonato. La reacción es aplicable a todo benzaldehído hidroxilado en la posición 2.

El mecanismo propuesto para esta reacción se encuentra descrito en la **figura 3.2**. Se postula que el aldehído **1** experimenta una condensación de tipo Knoevenagel para dar lugar al intermediario **2**. Una ciclación espontánea bajo las condiciones experimentales de la reacción establece el equilibrio amino-imino cromeno **3**, que es formado por un ataque del grupo hidroxilo de la posición orto del anillo aromático al grupo etoxicarbonil del etil-3-aminocrotonato, como paso anterior a la formación del anillo piridínico (esta presunción se basa en la síntesis del intermediario 3-(1-imino-etil)-cromeno-2-ona (**figura 3.3**), que fue aislado y caracterizado). Por otra parte, no fue posible aislar el producto **2** postulado. La formación del anillo piridínico surge a partir de la reacción de **3** con otra molécula de etil-3-aminocrotonato que da los intermediarios no aislados **4**. Por último la pérdida de

amoníaco (NH_3) y oxidación del anillo formado derivan en la formación del compuesto final **6** cromenopiridina (**figura 2.1**). La clave para la síntesis de estas cromenopiridinas está en la disponibilidad de un grupo hidroxilo en posición orto con respecto al aldehído, en el anillo aromático.

Figura 3.2. Esquema de la ruta sintética de las cromenopiridinas.



Como ya se dijo anteriormente, con el fin de verificar la ruta sintética propuesta se aisló y purificó el intermediario de la reacción. Para dicho efecto se disminuyó la relación etil-3-aminocrotonato y hidroxibenzaldehído 2:1, señalada en el procedimiento de síntesis de las cromenopiridinas (2.2.3), a 1:1.

Mediante el análisis de los espectros obtenidos se determinó que la estructura del intermediario es la que se observa en la **figura 3.3**.

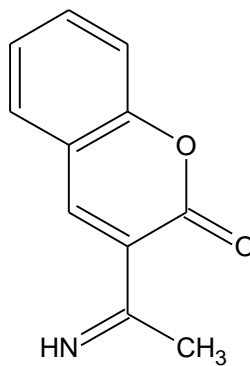


Figura 3.3. Estructura química del intermediario (3-(1-imino-etil)-cromeno-2-ona)

Con un 80% de rendimiento, el intermediario de la **figura 3.3.** confirmó el intermediario **3** propuesto en el esquema sintético (**figura 3.2**).

3.2. Oxidación electroquímica de Cromenopiridinas en medio no acuoso

En la estructura molecular de los compuestos **7**, **8** y **9-OH-Crompi** (figura 2.1.) se puede observar un centro oxidable común, el hidroxilo fenólico. La oxidación de los fenoles está ampliamente descrita y es extrapolable al mecanismo de esta familia de compuestos. La **crompi** no posee centro de oxidación y por lo mismo no se esperaba que presentase respuesta electroquímica alguna a potenciales de oxidación.

Los experimentos de oxidación de toda la familia de compuestos estudiados en esta Memoria fueron llevados a cabo mediante voltamperometría de pulso diferencial y cíclica en medio no acuoso. A continuación se exponen detalladamente los resultados obtenidos.

3.2.1 Voltamperometría de Pulso Diferencial (VPD)

Los resultados experimentales observados en la figura 3.4. nos señalaron dos cosas. Lo primero es que de acuerdo con lo esperado la cromenopiridina (crompi) no dio señal de oxidación, lo que confirmó, de alguna manera, que la única señal de oxidación observada en los voltamperogramas de los compuestos hidroxilados **7**, **8** y **9-OH-Crompi** pertenece a la oxidación del fenol. Lo segundo, es que según lo observado en la **tabla 3.2.** las posiciones de sustitución orto y para (7 y 9-OH-Crompi respectivamente) en el anillo bencénico ven facilitada su oxidación con respecto a la sustitución en meta (8-OH-Crompi). Esto último es justificable por las características +M y -I del éster (-CO-O-R). Dado que el efecto +M es mayor que el -I, el efecto total es disminuir la densidad electrónica sobre la posición 8; esto implica que el potencial requerido para producir la oxidación ha de ser mayor que el que se necesita para oxidar los hidroxilos 7 y 9 (orto y para).

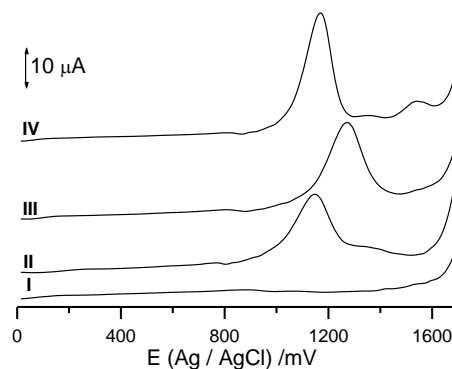


Figura 3.4. Voltamperometría de pulso diferencial de la crompi (I), 7-OH-Crompi (II), 8-OH-Crompi (III) y 9-OH-Crompi (IV) en DMF + 0.1 M HFFTBA a una concentración de 2.5 mM.

Tabla 3.2. Potenciales y corrientes de pico para los voltamperogramas de los compuestos crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9-OH-Crompi observados en la figura 3.4.

Compuesto	E_p (mV)	I_p (μA)
Crompi	-----	-----
7-OH-Crompi	1143	17
8-OH-Crompi	1260	20
9-OH-Crompi	1169	28

3.2.2 Voltamperometría Cíclica (VC)

Aunque las curvas de VC de los compuestos **7** y **9-OH-Crompi** de la **figura 3.5**. no son muy claras, debido a la existencia de señales distintas a la principal, (dichas señales se observaban con mayor claridad en VPD, figura 3.4.) se hace evidente la característica irreversible de la principal señal observada (compuestos 7, 8 y 9-OH-Crompi) en todo el rango de velocidades estudiado (0.05 – 10 V/seg.). Las pendientes que se pudieron determinar a partir de los gráficos de $\log I_p$ vs. $\log v$ exhibieron valores cercanos a 0.5 (0.44 para los compuestos 8 y 9-OH-Crompi (el compuesto 7-OH-Crompi no pudo ser determinado)), lo cual indica que sus procesos electroquímicos están controlados por difusión. Igualmente, se puede observar en **I** y **III** de la **figura 3.5**. que los potenciales de pico son dependientes de la velocidad de barrido, confirmando la característica irreversible del proceso electroquímico.

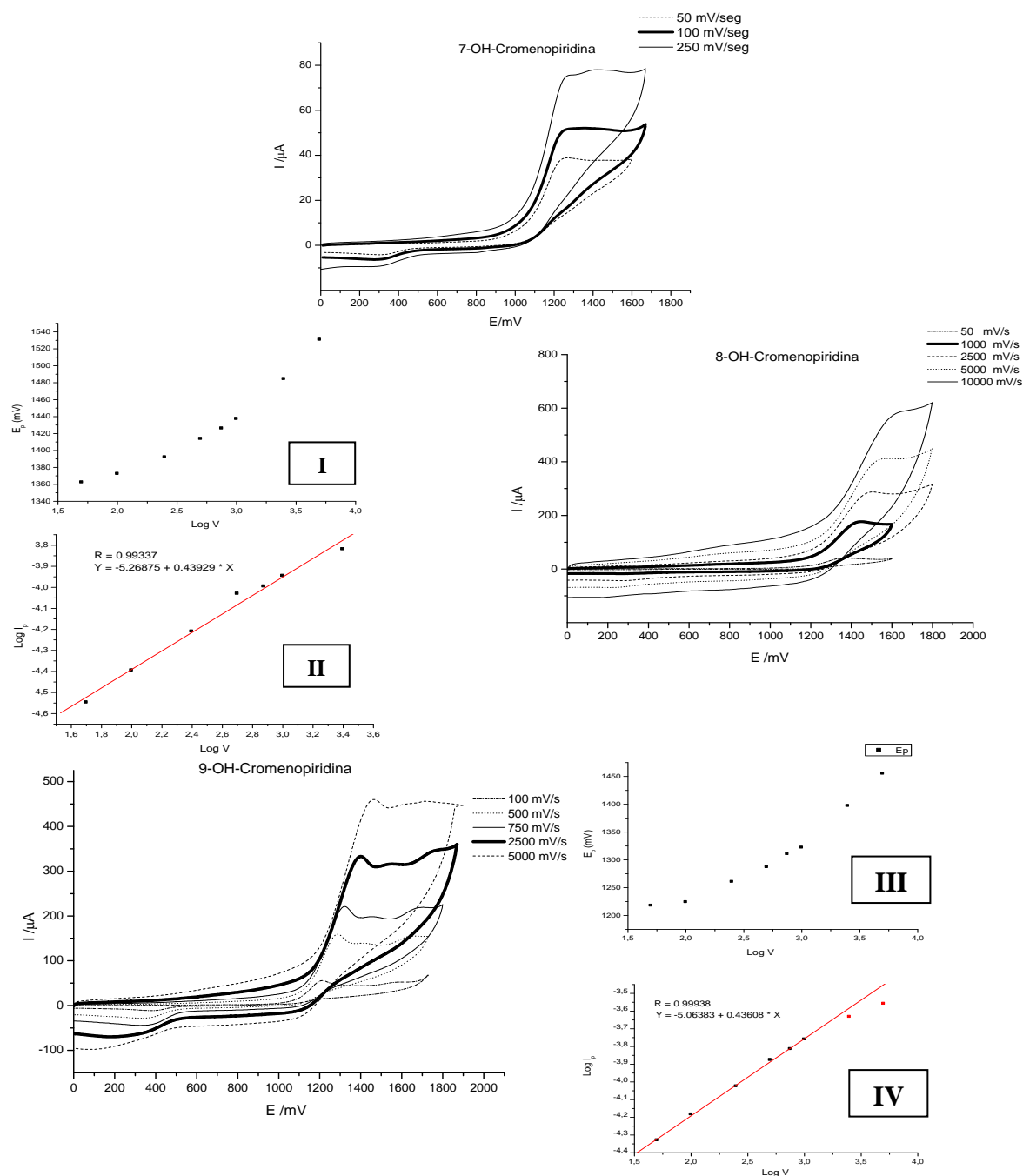


Figura 3.5. Voltamperometría Cíclica de los compuestos **7**, **8** y **9-OH-Crompi** en DMF + 0.1 M HFFTBA a una concentración de 2.5 mM. **I** y **III** Evolución del potencial de pico, de los compuestos **8** y **9-OH-Crompi** respectivamente, con el logaritmo de la velocidad. **II** y **IV** Gráfico de $\log I_p$ vs. $\log V$ de los compuestos **8** y **9-OH-Crompi** respectivamente.

3.2.3 Reactividad con OHTBA

Tal como se aprecia en los gráficos **II**, **III** y **IV** de la **figura 3.6.**, a medida que aumenta la concentración de OHTBA se observa la formación de una señal cercana a los 300 mV, al mismo tiempo que la señal de oxidación característica del compuesto disminuye su intensidad de corriente. La nueva señal que aparece a potenciales menos positivos que la correspondiente a la oxidación fenólica es atribuible al fenolato formado por el equilibrio ácido base entre el protón ácido del fenol y la base fuerte agregada (OHTBA). La diferencia entre los potenciales de oxidación de las especies aniónicas y neutras es un importante factor que permitirá en estudios posteriores de estos compuestos, estimar la energía necesaria para la disociación heterolítica del enlace O-H. Tal como se aprecia en dichos gráficos, la oxidación del fenolato resulta ser mucho más fácil que la del fenol, esto se debe a que la densidad electrónica sobre el oxígeno del fenolato es mucho mayor que la existente sobre el fenol y a que el mecanismo de oxidación pasa de ser un mecanismo CE^* (fenol) a uno netamente E^{**} (fenolato). Esto último queda más claro al observar la **figura 3.7**, donde la etapa química, denotada por **I**, precede a la electroquímica denotada por **II**. La adición de OHTBA desplaza el equilibrio hacia la especie fenolato, precursor de la reacción **II**, por lo que la energía necesaria para que la reacción química **I** ocurra no es necesaria.

* CE = etapa química C seguida de una etapa electroquímica E.

** C = Etapa química C.

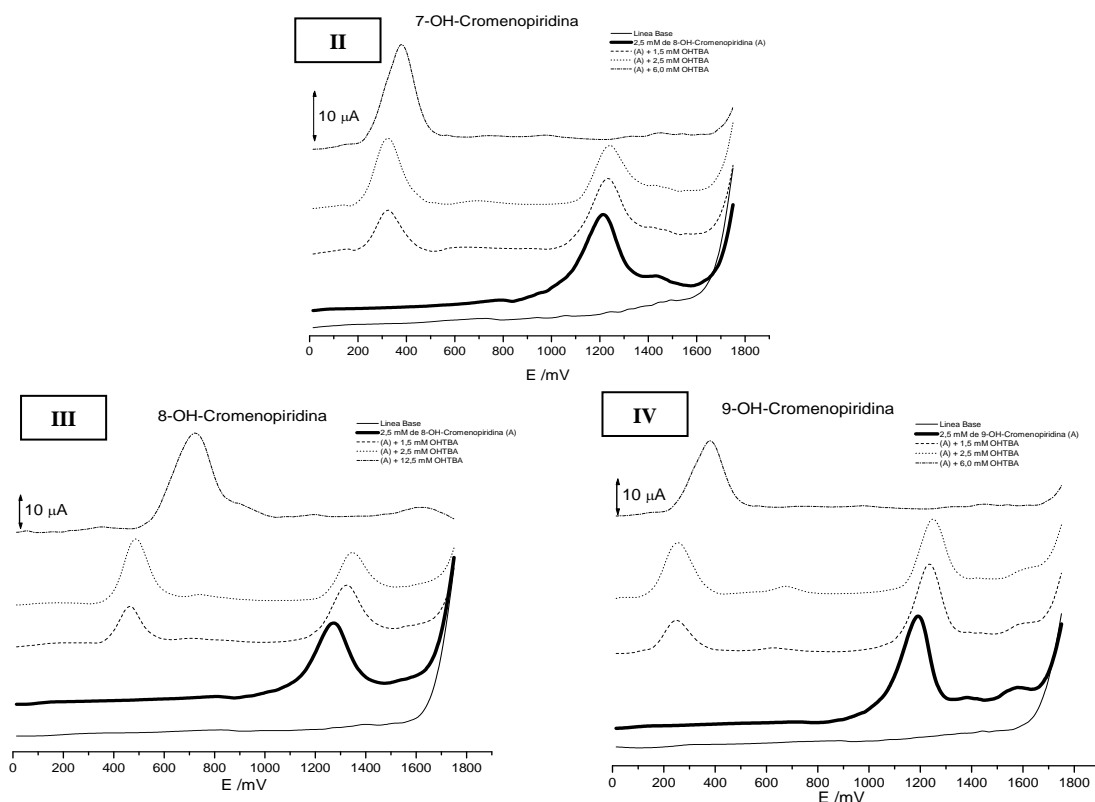


Figura 3.6. Voltamperometría de pulso diferencial de los compuestos crompi (I), 7-OH-Crompi (II), 8-OH-Crompi (III) y 9-OH-Crompi (IV) en DMF + 0.1 M HFFTBA a una concentración de 2.5 mM y concentraciones variables de OHTBA

Formas resonantes del radical fenóxido

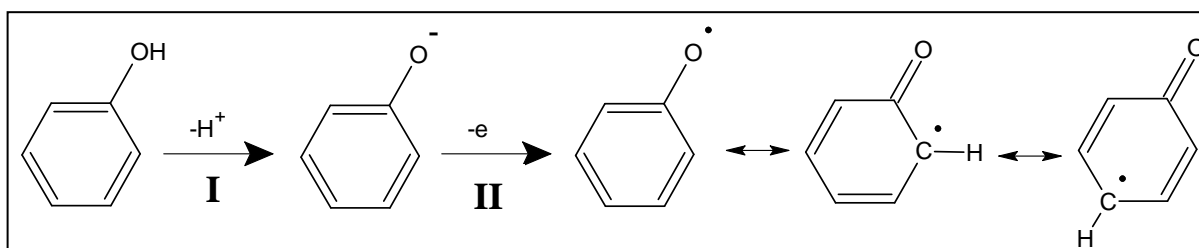


Figura 3.7. Adaptación del mecanismo de oxidación descrito para fenoles.

3.2.4 Mecanismo de oxidación propuesto:

Numerosos antecedentes bibliográficos estipulan mecanismos semejantes al observado en la **figura 3.7.**, para la oxidación de fenoles. Sin embargo, todos los procesos de oxidación consultados se encontraban en presencia de agua por lo que forman quinonas²³,²⁴. Dada la ausencia de H₂O en nuestro medio y basado en los mecanismos de oxidación

descritos en las bibliografías anteriormente mencionadas, se proponen los procesos de oxidación descritos en las figuras 3.8. y 3.9. para las cromenopiridinas hidroxiladas:

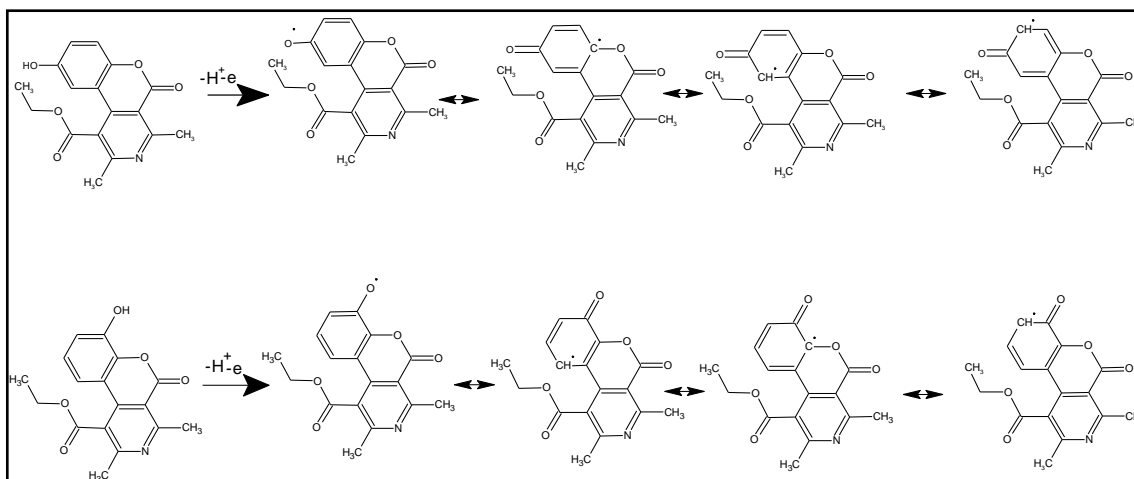


Figura 3.8. Procesos de oxidación propuestos para las cromenopiridinas 7 y 9 hidroxiladas.

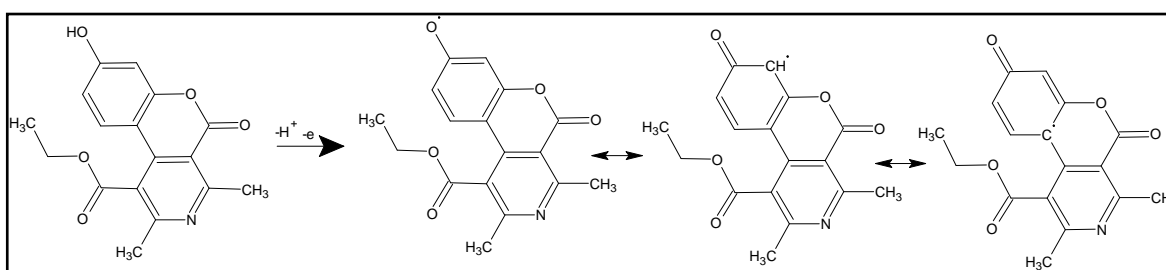


Figura 3.9. Proceso de oxidación propuesto para la 8-OH-Crompi.

Los radicales formados pueden presentar reacciones de dimerización de muchas formas distintas para formar una gran variedad de productos, que no son el objeto de esta Memoria.

La única señal de oxidación observada en las cromenopiridinas hidroxiladas (figura 3.4. II, III y IV) es perfectamente explicable, como ya se vio, por la oxidación del fenol. El efecto del OHTBA sobre estas (figura 3.6. II, III y IV) es una reacción ácido base, donde el protón ácido del fenol es extraído para formar el fenolato correspondiente. Sin embargo, la ausencia de protones ácidos en la cromenopiridina no hidroxilada (crompi) modifica por completo la forma de ataque del OHTBA sobre ésta.

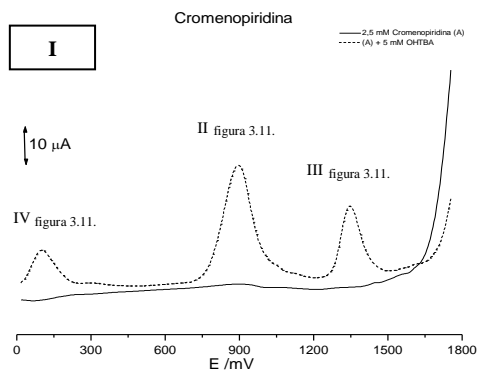


Figura 3.10. Voltamperometría de pulso diferencial del compuesto crompi (I) en DMF + 0.1 M HFFTBA a una concentración de 2.5 mM y concentraciones variables de OHTBA.

Las tres señales de oxidación formadas (figura 3.10.), posterior al ataque del OHTBA, son indicativas de esto. Un análisis de los resultados evidenció un ataque nucleofílico de la base, al éster cíclico de la cromenopiridina y su consecuente ruptura heterolítica y/o homolítica. Dicho ataque deriva en la formación de un fenol y un carboxilato, los cuales se encuentran en equilibrio con el fenolato y ácido respectivos (ver Figura 3.11.) y serían los responsables directos de los tres picos de oxidación observados en la **figura 3.10. I** a 150, 900 y 1350 mV aproximadamente. La señal de oxidación observada a 150 mV fue atribuída al proceso de oxidación del fenolato (proceso IV de la figura 3.10), ya que asemeja al comportamiento observado en los procesos de oxidación para los fenolatos formados en las cromenopiridinas hidroxiladas, donde el potencial de pico registrado fue muy similar (figura 3.6 II, III y IV). Los picos observados a 900 y 1350 mV son atribuibles a los procesos de oxidación II^{26,27} y III de la **figura 3.11.**

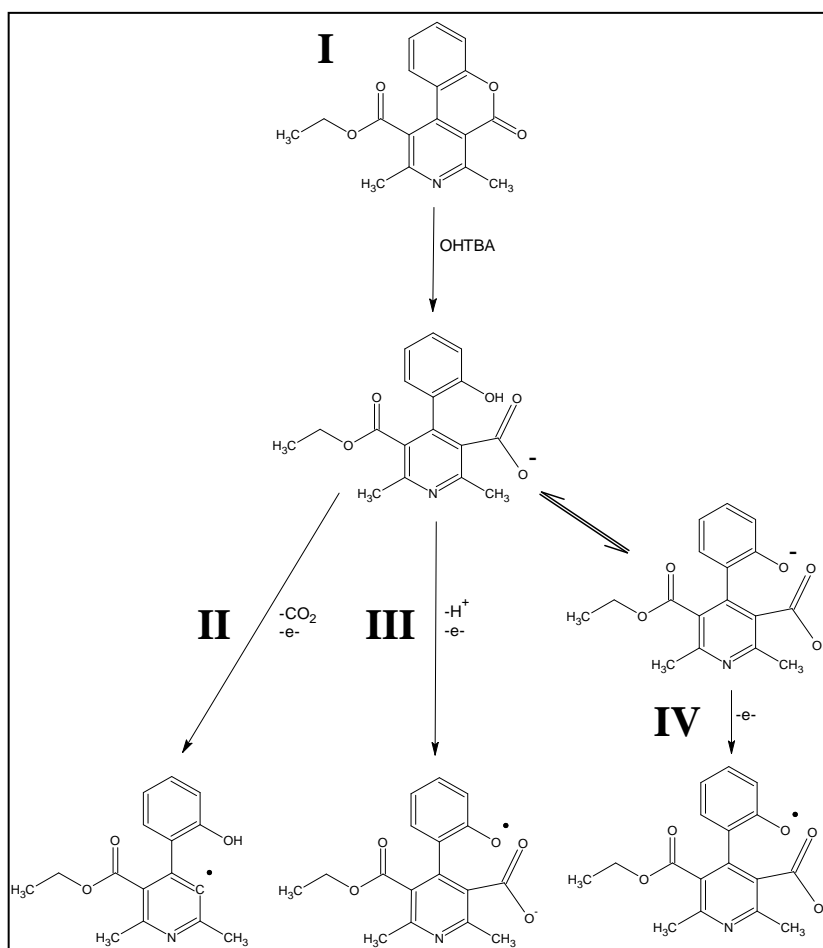


Figura 3.11. Esquema en que se postulan los mecanismos de oxidación posibles para la crompi (I) en presencia de OHTBA. II, III y IV representan cada una uno de los tres picos de oxidación observados en la **figura 3.10. I**.

También se han encontrado evidencias bibliográficas de que el proceso de descarboxilación II, podría ser a dos electrones (figura 3.11.)²⁸. Dicha oxidación a dos electrones generaría en lugar de la especie radicalaria postulada en la figura 3.11. un catión (ver figura 3.11)

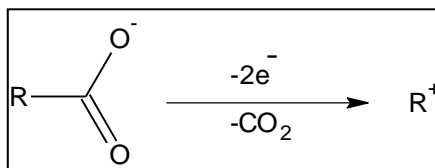


Figura 3.12. Alternativa de proceso a la Reacción II de la **figura 3.11**.

La diferencia del comportamiento entre ambos grupos de cromenopiridinas, hidroxiladas y no hidroxilada, es que las primeras forman con gran facilidad el fenolato, lo que impide, por razones termodinámicas, la formación de otro anión mediante la ruptura del éster cíclico. En cambio, la cromenopiridina no hidroxilada no tiene como establecer una reacción del tipo ácido base con el OHTBA ya que no posee protones ácidos, por lo que el ataque más factible es de tipo S_N2 por parte del nucleófilo hacia el éster más reactivo, la lactona. La formación del anión resultante, carboxilato en equilibrio con el fenolato (figura 3.11.), requiere de mucho menos energía que su homólogo de las cromenopiridinas hidroxiladas, que debido a la formación previa del fenolato centrado en el fenol, necesitan de una energía mucho mayor.

3.3. Reducción electroquímica de Cromenopiridinas en medio no acuoso.

3.2.1 Voltamperometría de Pulso Diferencial (VPD)

Comparando las señales de reducción de las cromenopiridinas hidroxiladas con la cromenopiridina no hidroxilada (crompi, figura 3.13.), podemos notar que la presencia del grupo hidroxilo produce un desplazamiento de las señales de reducción clasificadas como idénticas, es decir, que corresponden a la reducción del mismo grupo funcional, hacia potenciales de reducción considerablemente mayores. En la **8-OH-Crompi** sólo se observan tres de las cuatro señales, pero se presume que la cuarta señal no se logra diferenciar por la descarga de solvente. Las razones para identificar dichas señales como idénticas se exponen básicamente en el punto 3.3.2. y el origen de la señal I^- al igual que la razón del desplazamiento anteriormente mencionado (tabla 3.3.), se explicarán más adelante, en la sección 3.3.3.

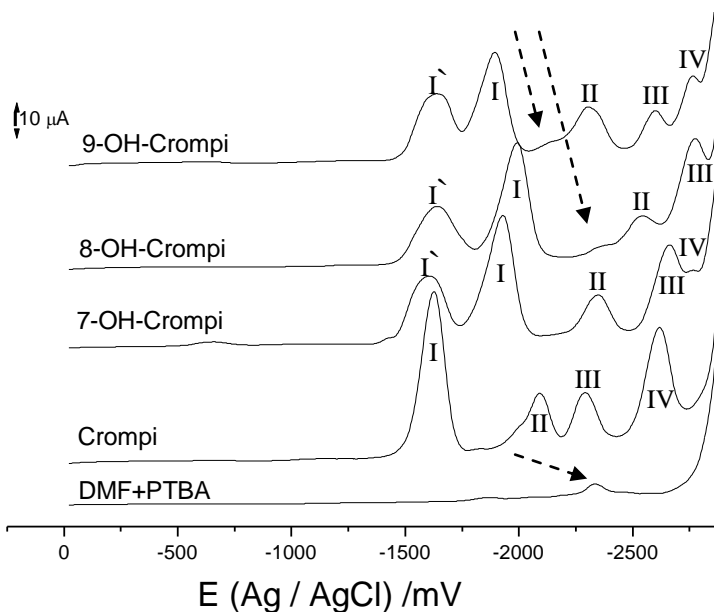


Figura 3.13. Voltamperometría de pulso diferencial de la crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9-OH-Crompi en DMF + 0.1 M PTBA a una concentración de 2.5 mM. La curva DMF+PTBA representa el voltamograma del blanco (solvente con electrolito soporte).

Los picos señalados con flechas punteadas en la **figura 3.13**. son debido a trazas de impurezas en el solvente (N,N-dimetilformamida).

Tabla 3.3. Potenciales y corrientes de pico de los compuestos crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9-OH-Crompi observados en la figura 3.13.

Compuesto	Ep(m V)					Ip (° A)				
	I'	I	II	III	IV	I'	I	II	III	IV
<i>Crompi</i>	no tiene	-1619	-2085	-2283	-2611	no tiene	45,2	13,2	12,8	25,7
<i>7-OH-Crompi</i>	-1590	-1922	-2340	-2644	-2760	15,8	32,7	10,5	12,6	0,5
<i>8-OH-Crompi</i>	-1626	-1985	-2521	-2750	no se observa	13,7	31,2	4,4	11,5	no se observa
<i>9-OH-Crompi</i>	-1614	-1884	-2300	-2576	-2742	13,8	25,8	10,5	6,9	4,9

3.3.2 Voltamperometría Cíclica (VC)

Los picos observados mediante VC fueron coincidentes con los de VPD a excepción de la señal IV de la 7-OH-Crompi que, por la menor sensibilidad de la técnica de VC, no se pudo observar. Los experimentos de voltamperometría cíclica fueron llevados a cabo con el fin de obtener mayor información del proceso electroquímico. Un barrido con una ventana de potencial entre -20 y -3000 mV (figura 3.14.) reveló la presencia de un par redox reversible en cada uno de los compuestos estudiados. Dichos pares redox fueron aislados y estudiados en profundidad en la **figura 3.15**.

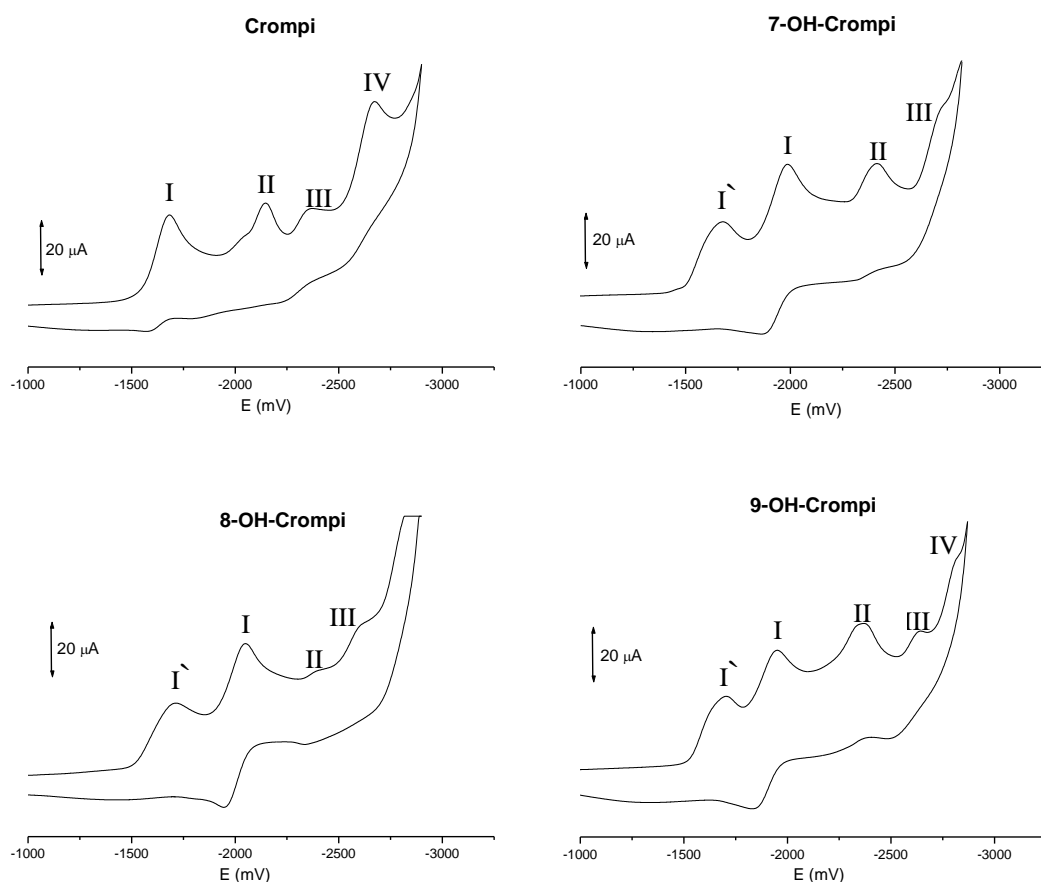


Figura 3.14. Voltamperogramas Cíclicos a 100 mV/seg de los compuestos crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9-OH-Crompi en DMF + 0.1 M PTBA, a una concentración de 2.5 mM.

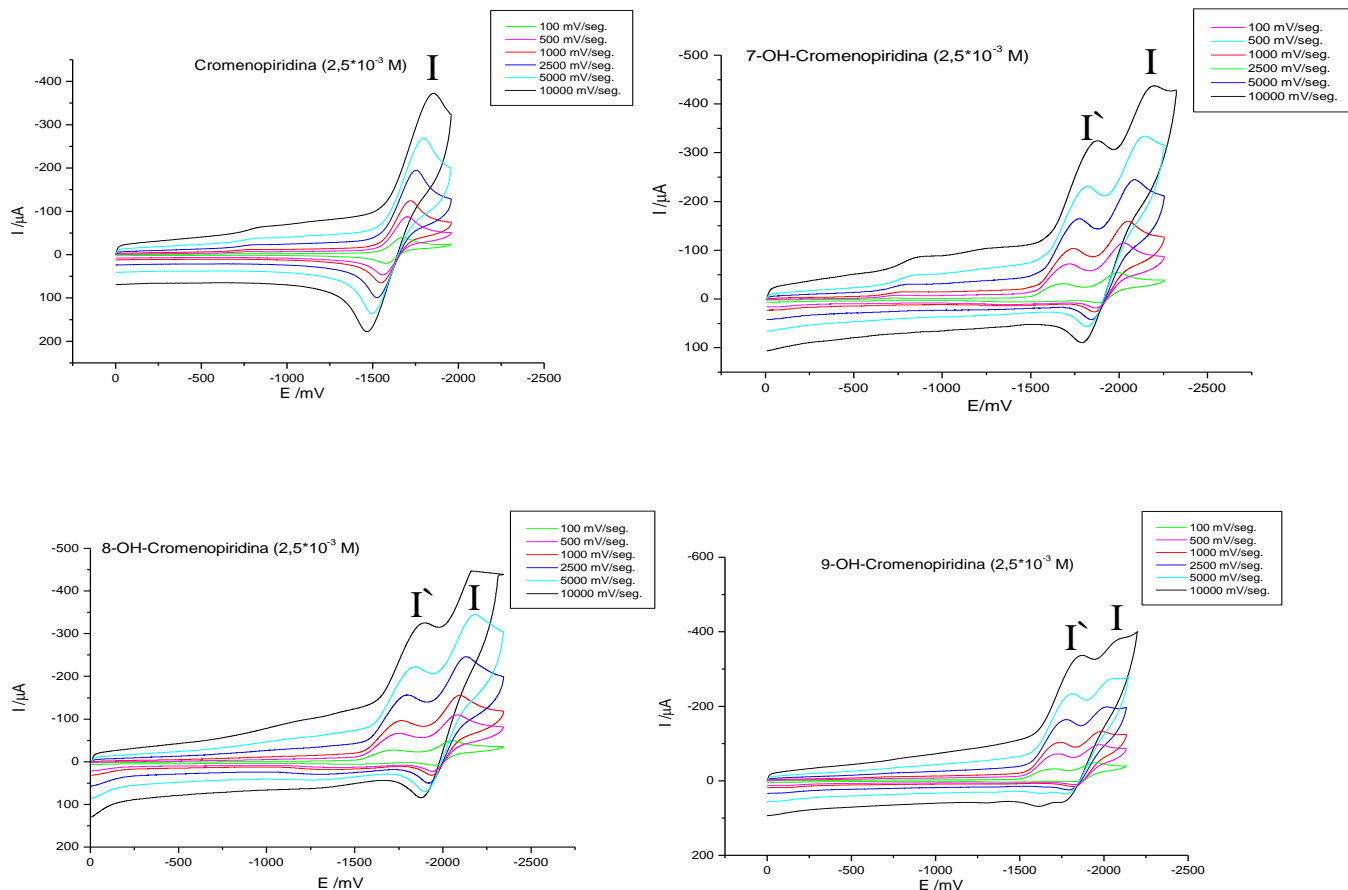


Figura 3.15. Voltamperogramas Cíclicos entre 0.1 V/seg. y 1 V/seg. de las cuplas reversibles de los compuestos crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9-OH-Crompi.

Se observó que la sustitución alcohólica de las cromenopiridinas es la responsable directa de un proceso de reducción (pico \hat{I} de los compuestos hidroxilados de la figura 3.15.) que precede la cupla cuasi-reversible (pico **I** del compuesto crompi de la figura 3.15.) característica de la cromenopiridina no sustituida. Dicha cupla también se observó en los compuestos hidroxilados, pero no pudo ser estudiada ya que no fue posible, acotando los potenciales, independizarla del pico \hat{I} .

Con el fin de estudiar con mayor detalle la cinética de la reducción, es que se determinó la constante de velocidad de transferencia del electrón, a partir del parámetro cinético (ψ) obtenido al introducir el ΔE_p de la cupla cuasi-reversible en la curva descrita

por Nicholson²⁹. Una vez obtenido el parámetro de transferencia se determinó el valor de la constante de velocidad de transferencia electrónica con la ecuación 1³⁰.

$$\varphi = \frac{\left(\frac{D_0}{D_R} \right)^{(\alpha/2)} * k^0}{\left(\frac{D_0 \pi \nu n F}{RT} \right)^{1/2}} \quad (1)$$

Donde D_0 y D_R son las constantes de difusión de la especie oxidada y reducida respectivamente (2)



k^0 la constante de transferencia electrónica, α el coeficiente de transferencia, Ψ el parámetro de transferencia, n el numero de electrones involucrados en el proceso de reducción, F la constante de Faraday, ν la velocidad de barrido, R la constante universal de los gases y T la temperatura.

La relación linear del ΔE_p con la raíz cuadrada de la velocidad de barrido confirma la calidad de cuasi-reversible del proceso electrodoico.

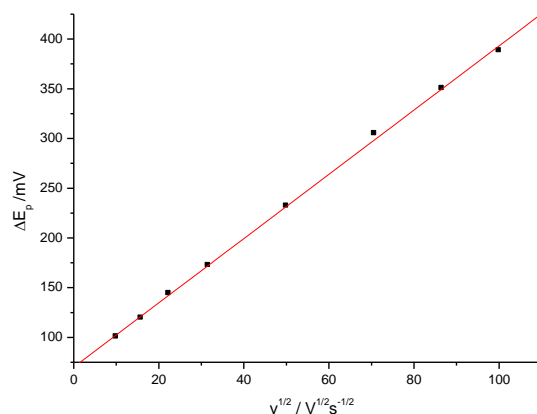


Figura 3.16. Variación del ΔE_p cuasi-reversible con la velocidad de barrido para la crompi (2.5 mM) en DMF con 0.1 M de PTBA.

El valor del coeficiente de transferencia α , determinado por VC, fue de 0.44 y el coeficiente de difusión utilizado ($0.7 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$)³⁶ fue el de moléculas similares en el

mismo medio que el utilizado en las experiencias de VC, dicho dato está sujeto a confirmación y consecuente corrección. Los valores de las constantes de transferencia electrónica determinados son los expuestos en la **tabla 3.4**.

Tabla 3.4. Determinación de la constante de transferencia electrónica (k^0) de la crompi a partir de sus voltamperogramas cíclicos de reducción realizados en DMF + 0.1 M PTBA

Velocidad de Barrido /V s ⁻¹	ΔE_p /m V	ψ	k / c m s ⁻¹
0,1	100,45	0,567	$5,274 \times 10^{-3}$
0,25	119,45	0,366	$5,382 \times 10^{-3}$
0,5	144,15	0,241	$5,012 \times 10^{-3}$
1	172,25	0,184	$5,411 \times 10^{-3}$

Se obtuvo una media para esta constante de transferencia electrónica de $5.27 \times 10^{-3} \pm 0.18 \times 10^{-3}$ cm s⁻¹.

3.3.3 Reactividad con OHTBA

Las reducciones en presencia de la base (OHTBA) fueron llevadas a cabo para los cuatro compuestos. En conjunto con los resultados obtenidos en la oxidación de estos compuestos, se pudo llegar a importantes conjeturas que ayudaron a comprender el complicado proceso de reducción de esta familia de compuestos.

La reacción de la base con las cromenopiridinas hidroxiladas y la no hidroxilada ha quedado bastante clara mediante el análisis efectuado en oxidación electroquímica. En el primer caso la base extraería el protón ácido del fenol y en el segundo rompería la lactona (éster cíclico). Es por esto que debemos hacer una clara diferencia entre los voltamperogramas de reducción de la cromenopiridina no hidroxilada (crompi) y las que si lo son (7, 8 y 9-OH-Crompi).

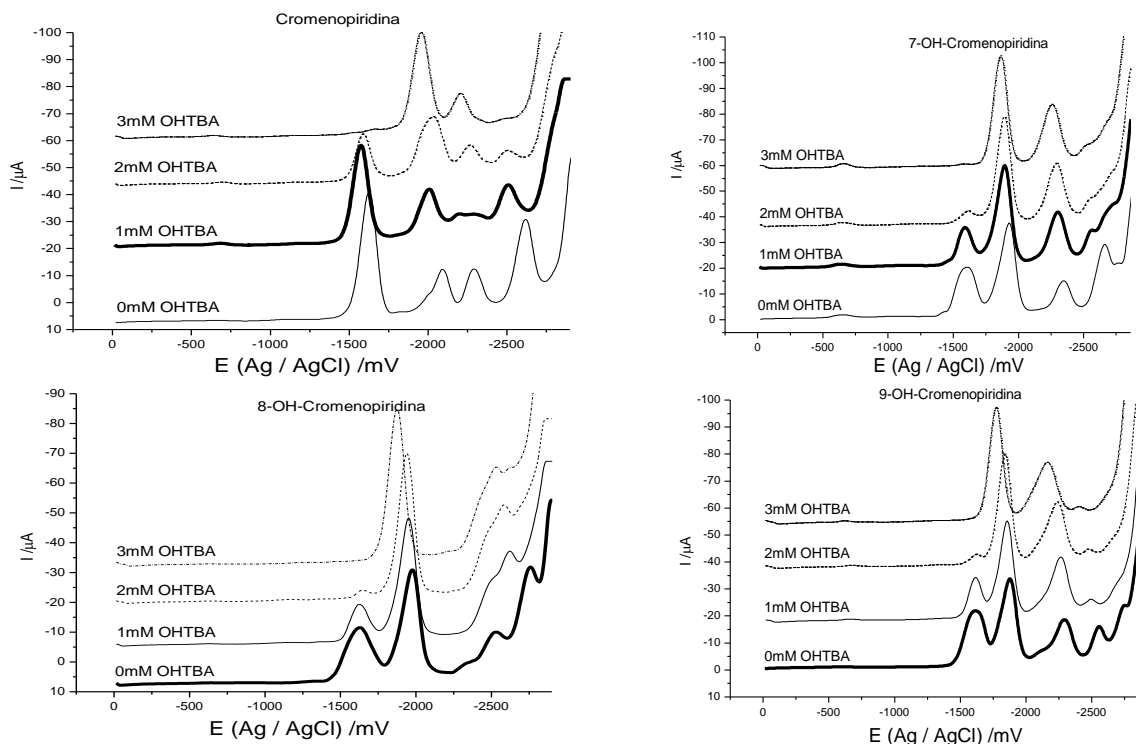


Figura 3.17. Voltamperogramas de pulso diferencial de los compuestos crompi, 7-OH-Crompi, 8-OH-Crompi y 9-OH-Crompi en presencia de OHTBA en DMF + 0.1 M PTBA a una concentración de 2.5 mM.

A pesar de la semejanza de las curvas resultantes (3mM OHTBA) en los cuatro casos expuestos en la **figura 3.17**, se confirmó mediante adiciones equimolares de OHTBA a la crompi y la 8-OH-Crompi (figura 3.18.) que la primera tiene un comportamiento radicalmente distinto ante la base.

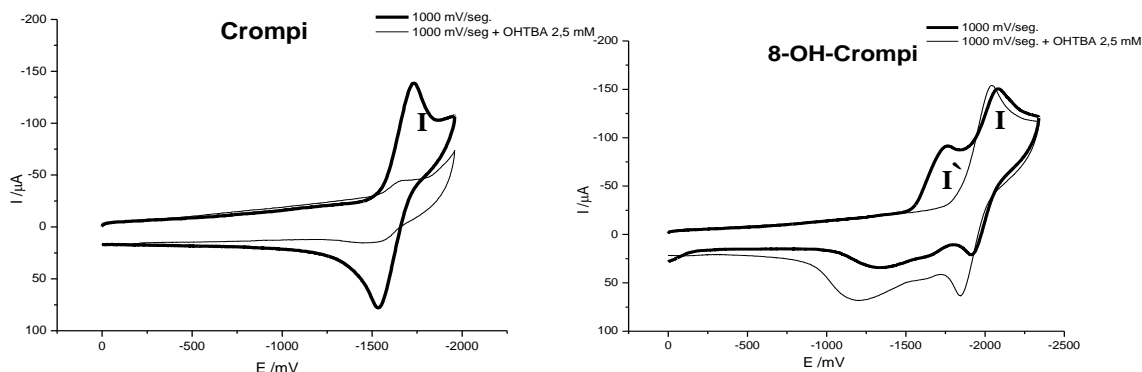


Figura 3.18. Voltamperogramas Cíclicos de los compuestos crompi y 8-OH-Crompi (2.5 mM) a una velocidad de barrido de 1000 mV/seg en que se observa la influencia equimolar del OHTBA en las cuplas cuasi-reversibles de cada uno de ellos.

Tal como se observó en la **figura 3.15.**, la reversibilidad es contemplada en los cuatro compuestos estudiados. Sin embargo, existe una diferencia notable en el comportamiento de dicha reversibilidad al interactuar con el OHTBA. Dicha diferencia esta directamente ligada con el comportamiento del éster cíclico (lactona) frente a la base. Se pudo observar, **figura 3.18.**, que la crompi disminuye ambos picos I_{pa}/I_{pc} , pertenecientes a la cupla cuasi-reversible, casi en su totalidad al agregar cantidades equimolares de OHTBA, mientras que la cupla cuasi-reversible de las cromenopiridinas hidroxiladas no se vio afectada. La adición de OHTBA en estas últimas solamente afectó a la señal Γ , observada en los distintos voltamperogramas de reducción anteriormente señalados (figura 3.13.).

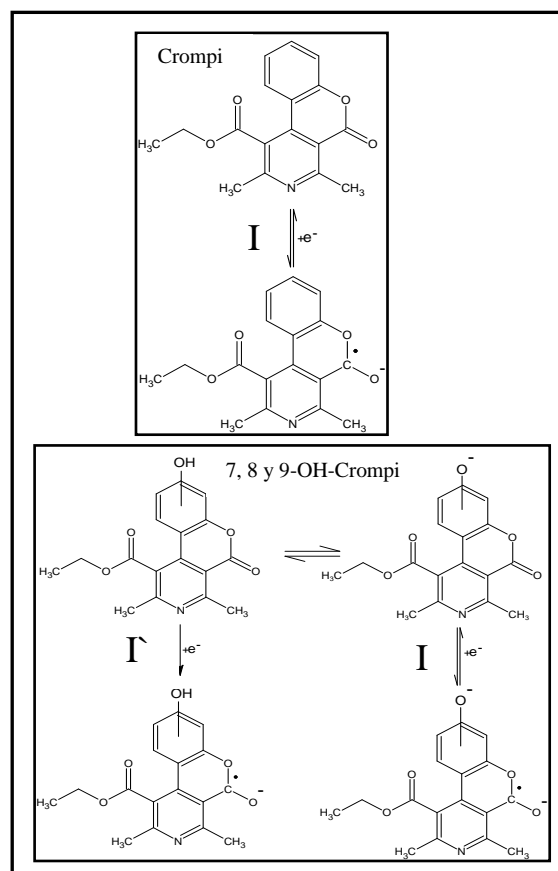


Figura 3.19. Mecanismos de reducción posibles para los compuestos **Crompi**, **7, 8, y 9-OH-Crompi**

Con lo anteriormente expuesto se concluyó que la señal de reducción cuasi-reversible (señal **I**) es atribuible a la reducción del éster cíclico (lactona) y que la señal $\dot{\mathbf{I}}$ es debido a un equilibrio de dos especies, hidroxilada y fenolato (figura 3.19. 7, 8 y 9-OH-Crompi), que debido a la presencia de la base desplazan su equilibrio hacia el fenolato y por ende desaparece el pico $\dot{\mathbf{I}}$ atribuido a la especie fenólica. El proceso de reducción para la **crompi** no tiene la posibilidad de formar el fenolato, por lo que en presencia de la base solamente se observa la ruptura del éster cíclico (ver figura 3.11) responsable del proceso de reducción reversible. La reducción del éster cíclico da lugar a la formación de la especie anión-radical señalada en la **figura 3.19. crompi**. Esta especie concordaría con el comportamiento regularmente estable de las especies anión-radical generadas en la reducción de ésteres aromáticos³¹. Es sabido que es termodinámicamente más fácil reducir una especie neutra que una aniónica, es por esto que el potencial de reducción de la **crompi** es 300 mV inferior para el caso de los compuestos **7** y **9-OH-Crompi** y 350 mV para el compuesto **8-OH-Crompi** (figura 3.13.), que el correspondiente al mismo pico **I** de las cromenopiridinas hidroxiladas (ver Tabla 3.3.). La razón por la que esta última es la más difícil de reducir de las tres cromenopiridinas hidroxiladas, es porque las características +M del OH aumentan, a diferencia de sus pares, la densidad de carga sobre el carbonilo de la lactona.

Dado que se ha podido atribuir el pico **I** a la reducción del éster cíclico de las cromenopiridinas hidroxiladas y no hidroxilada, es que estamos en condiciones de plantear una hipótesis acerca de la reacción química acoplada a dicho proceso de reducción. La presencia de dicha reacción química se evidencia al observar el comportamiento de la razón de corriente I_{pa}/I_{pc} con la variación de la velocidad de barrido, la presencia de una reacción química acoplada a la transferencia electrónica (ver figura 3.20.) está indicada por el cambio del comportamiento de la relación I_{pa}/I_{pc} a un valor de $\text{Log}(v)$ igual a 3.0; por lo que el proceso puede ser catalogado como un proceso E_qC ³² (E_q = Proceso electroquímico cuasi reversible). Dicha reacción daría cuenta del decaimiento o descomposición del radical.

Los valores de I_{pa}/I_{pc} cercanos a uno, a velocidades tan bajas como 100mV/seg, nos indican que la especie formada después de la transferencia electrónica es extremadamente estable.

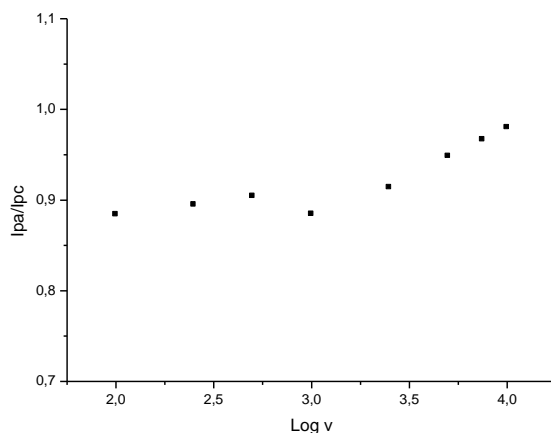


Figura 3.20. Dependencia de I_{pa}/I_{pc} con el logaritmo de la velocidad de barrido de la crompi.

Dada la gran variedad de reacciones de dimerización posibles para el radical formado, es que se planteó 2 reacciones como las más probables. La primera involucra una ruptura del enlace comprendido entre el carbono aromático y el oxígeno de la lactona³¹ (figura 3.21 B), mientras que la segunda lo hace entre el carbono del carbonilo y el oxígeno anteriormente mencionado²⁰ (figura 3.21 A). Sin embargo, dicho proceso no es de gran importancia para los procesos de reducción **II**, **III** y **IV** de las cromenopiridinas, ya que como vimos anteriormente el anión-radical formado es bastante estable.

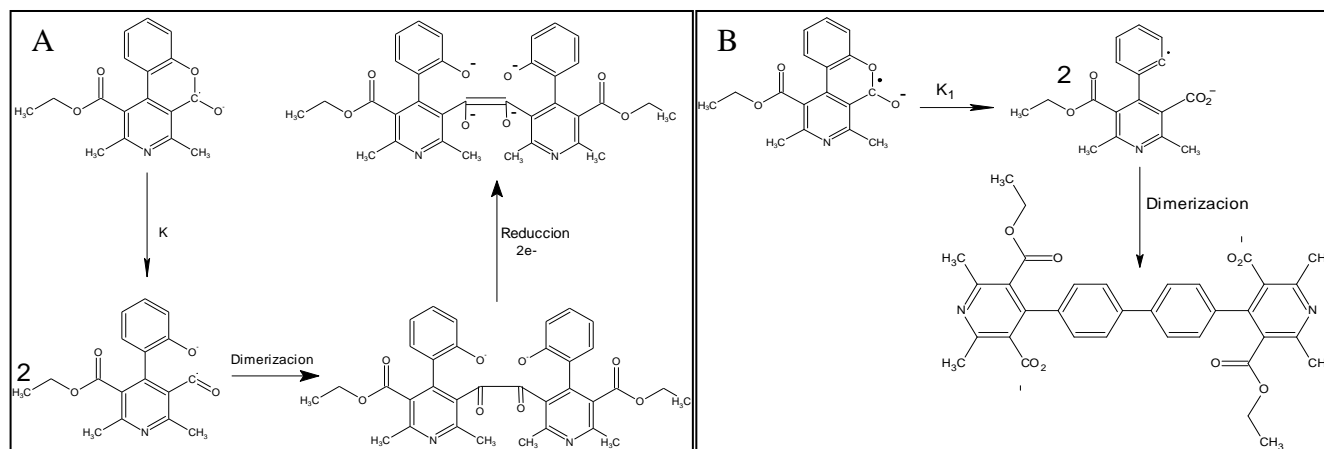


Figura 3.21. Mecanismos de reacción propuestos para la reacción química del proceso EC.

Los radicales formados sufrirían una dimerización y los aniones de la molécula resultante serían neutralizados con trazas de agua del DMF.

3.3.4 Polarografía Tast (PT):

Dada la gran cantidad de picos existentes en la reducción de esta molécula (figura 3.13.), se realizó un estudio de polarografía tast (ver figura 3.22.), con el cual se verificó que ninguno de los picos presentes en VPD tuviera un carácter distinto al faradaico. Como se puede observar en la figura 3.22., los picos observados en VPD a potenciales mayores a 2200 mV no son claramente distinguibles en PT, dada la menor sensibilidad de la técnica y principalmente porque a dicho potencial comienza la descarga de solvente.

La utilidad de los experimentos de PT para determinar el número de electrones transferidos en cada proceso electrodrómico no lo es tal en este caso; debido a la poca investigación electroquímica existente para los compuestos tratados en este trabajo u otros estructuralmente semejantes. El número de electrones transferido en cada proceso de reducción observado no puede ser determinado en este caso ya que para dicho efecto es necesario realizar una comparación de las corrientes límites determinadas por PT para nuestro compuesto y otro estructuralmente semejante, cuyo número de electrones transferidos es conocido. No obstante, un análisis de las corrientes límites de la crompi nos permitió determinar que los procesos de reducción I y II

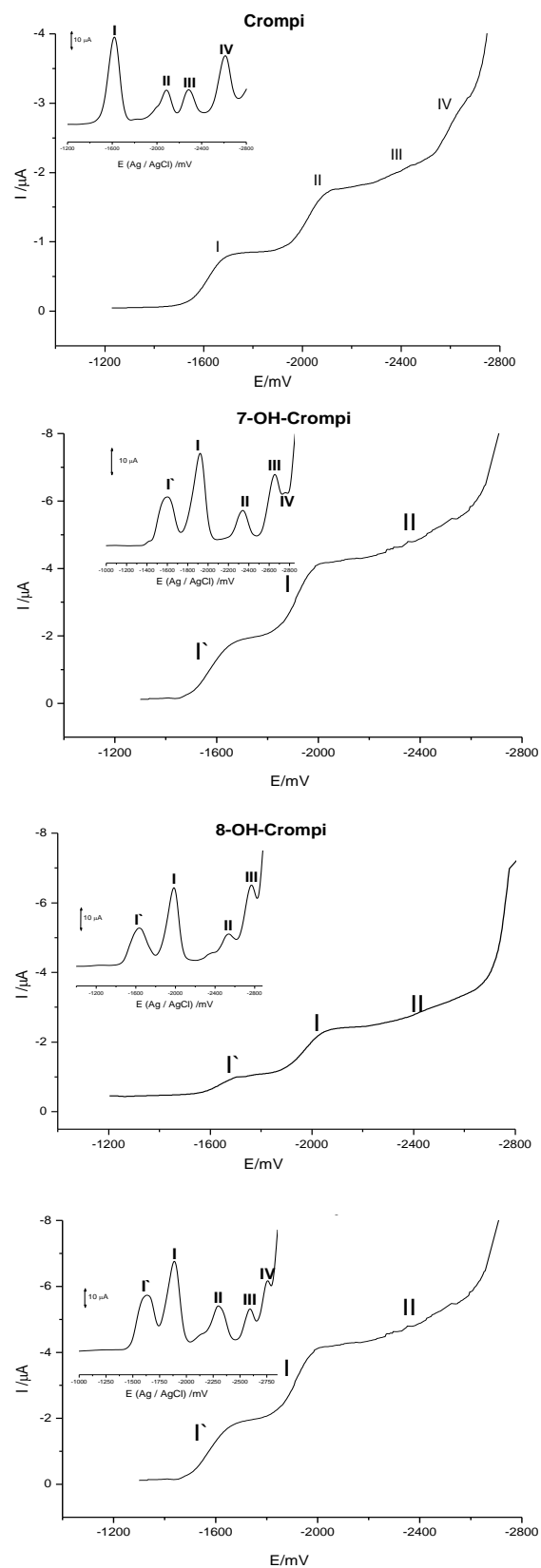


Figura 3.22. Polarogramas Tast para la Crompi, 7, 8 y 9-OH-Crompi a una concentración de 2.5 mM

involucran el mismo número de electrones cada uno. Los valores de $I_L = +1.1 \mu\text{A}$ y $I_L = +1.2 \mu\text{A}$ para los picos I y II respectivamente, no nos permiten predecir el número de electrones involucrados en cada paso, pero si nos dicen que el número de electrones involucrados en el proceso de reducción I es el mismo que los involucrados en el proceso II. El mismo análisis no fue realizado para los compuestos hidroxilados porque como ya dijimos anteriormente, los picos Γ y I son un equilibrio de especies y como tal no se pueden sacar conclusiones similares a partir de sus corrientes límites.

Dado que hasta el momento han sido asignadas la señal de oxidación y los picos **I'** y **I** de reducción, queda por determinar los picos **II**, **III** y **IV**. Dichos picos no han podido ser asignados con certeza, pero dado el análisis de PT anteriormente hecho, somos capaces de decir que el pico **II** comprende un único electrón en su proceso de reducción.

Las señales restantes no han podido ser atribuidas a ningún proceso de reducción en particular, para dicho efecto es necesario llevar a cabo más análisis químicos, fisicoquímicos, electroquímicos, entre otros. Sin embargo, se postula que dichas señales son atribuibles a:

- Reducción del doble enlace **A** señalado en la **figura 3.23**. dados los antecedentes bibliográficos de reducción de insaturaciones comprendidas entre los carbonos alfa y beta de un éster **figura 3.24**^{33, 34}. Dichas reducciones se presentan únicamente cuando existe un grupo atractor de electrones. Dado que las cromenopiridinas tratadas en esta Memoria poseen dos de estos grupos actuando directamente sobre el carbono señalado con una flecha en la **figura 3.23.**, la probabilidad de reducción de este grupo (olefina) es muy alta.

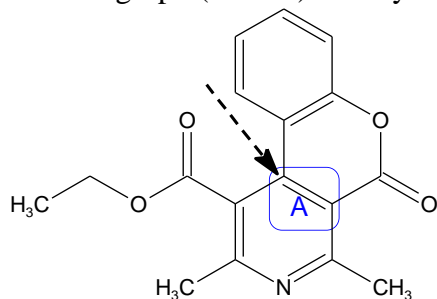


Figura 3.23. A: olefina activada por los dos grupos ésteres.

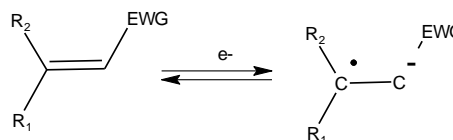


Figura 3.24. Alquenos activados por grupos electroattractores.

Por lo que la reducción resultaría en el siguiente radical:

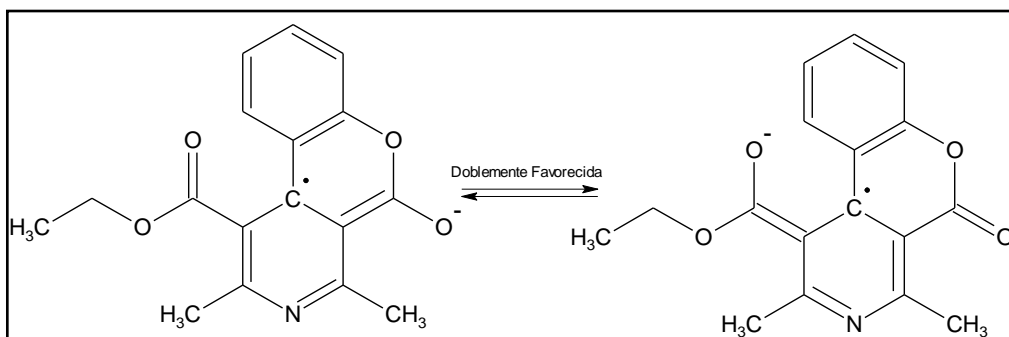


Figura 3.25. Especies radicalarias resultantes del proceso de reducción propuesto.

- Reducción de la piridina a dihidropiridina o al menos una especie radicalaria que haría perder la aromaticidad del anillo piridínico ³⁵. La reducción de la piridina se vería activada por los dos grupos atractores de electrones, éster alifático y éster cíclico.
- Y por último la reducción del éster no cíclico.

3.4 Espectrofotometría UV

Se llevaron a cabo una serie de análisis espectrofotométricos, a fin de confirmar la interacción del OHTBA con las cuatro cromenopiridinas estudiadas y probar su reactividad ante radicales libres.

Con el objeto de determinar la concentración óptima de trabajo ($Abs \approx 0.75$) es que se efectuó una única curva de calibración (figura 3.26.) para toda la familia de compuestos (ya que son similares). Se determinó que dicha concentración era $40 \mu M$.

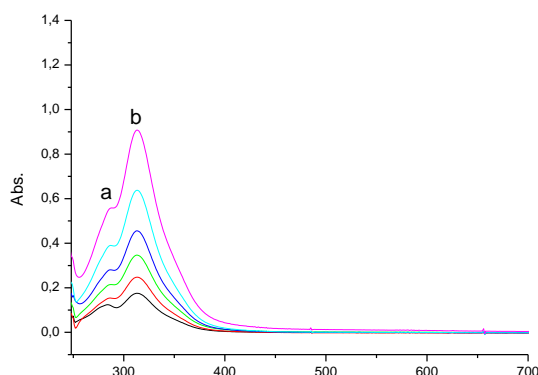


Figura 3.26. Espectro UV- Vis. que muestra la variación de la absorbancia en función de la concentración de 8-OH-Crompi en DMF. El rango de concentración estudiado fue desde $10 \mu M$ hasta $50 \mu M$.

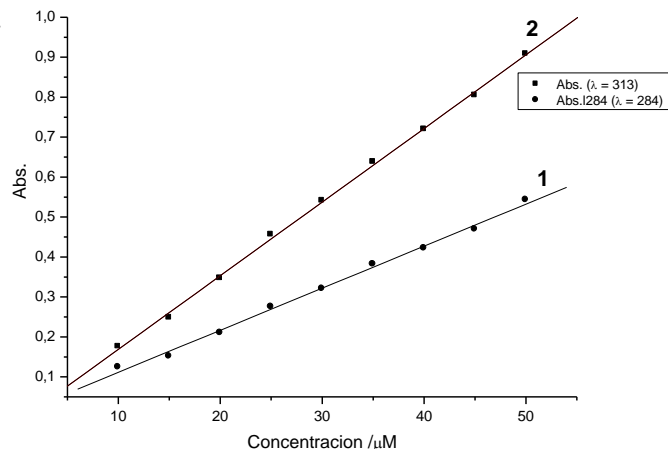


Figura 3.27. Curva de calibración de la 8-OH-Crompi en DMF. La curva N° 1 corresponde al máximo de absorbancia del pico “a” ($\lambda = 284nm$) observado en la figura 3.26. mientras que la curva N° 2 corresponde al pico “b” ($\lambda = 313nm$).

Ambas curvas, 1 y 2, responden respectivamente a las siguientes regresiones:

$$1) \quad A = 0.00619 + 0.01052 \times [\text{Conc.}] \quad R = 0.99793$$

$$2) \quad A = -0.01541 + 0.01842 \times [\text{Conc.}] \quad R = 0.99946$$

Se determinó mediante la ecuación 2 que la concentración necesaria para una absorbancia óptima de 0.75 es de 40 μM .

Los estudios de reactividad de las cromenopiridinas con el OHTBA se llevaron a cabo a dicha concentración. La reacción de la base con las cromenopiridinas hidroxiladas es evidente en los gráficos **7, 8 y 9-OH-Crompi** de la **figura 3.28**. Como se puede observar, la característica de estos compuestos es la formación de una señal cercana a los 450 nm (Visible); esta señal se encuentra en estrecha relación con el ión fenolato formado, ya que el anión formado se encuentra conjugado con el sistema de nubes π del anillo aromático y por lo tanto da la coloración verdosa característica (450 – 500 nm). Sin embargo, el gráfico de la **crompi** en la **figura 3.28**. deja en evidencia que la reacción que ocurre durante la adición del OHTBA a esta es radicalmente distinta, ya que no forma la señal característica anteriormente mencionada. Sin embargo también deja en evidencia de que existe algún tipo de reacción, dado el cambio en la absorbancia de este compuesto.

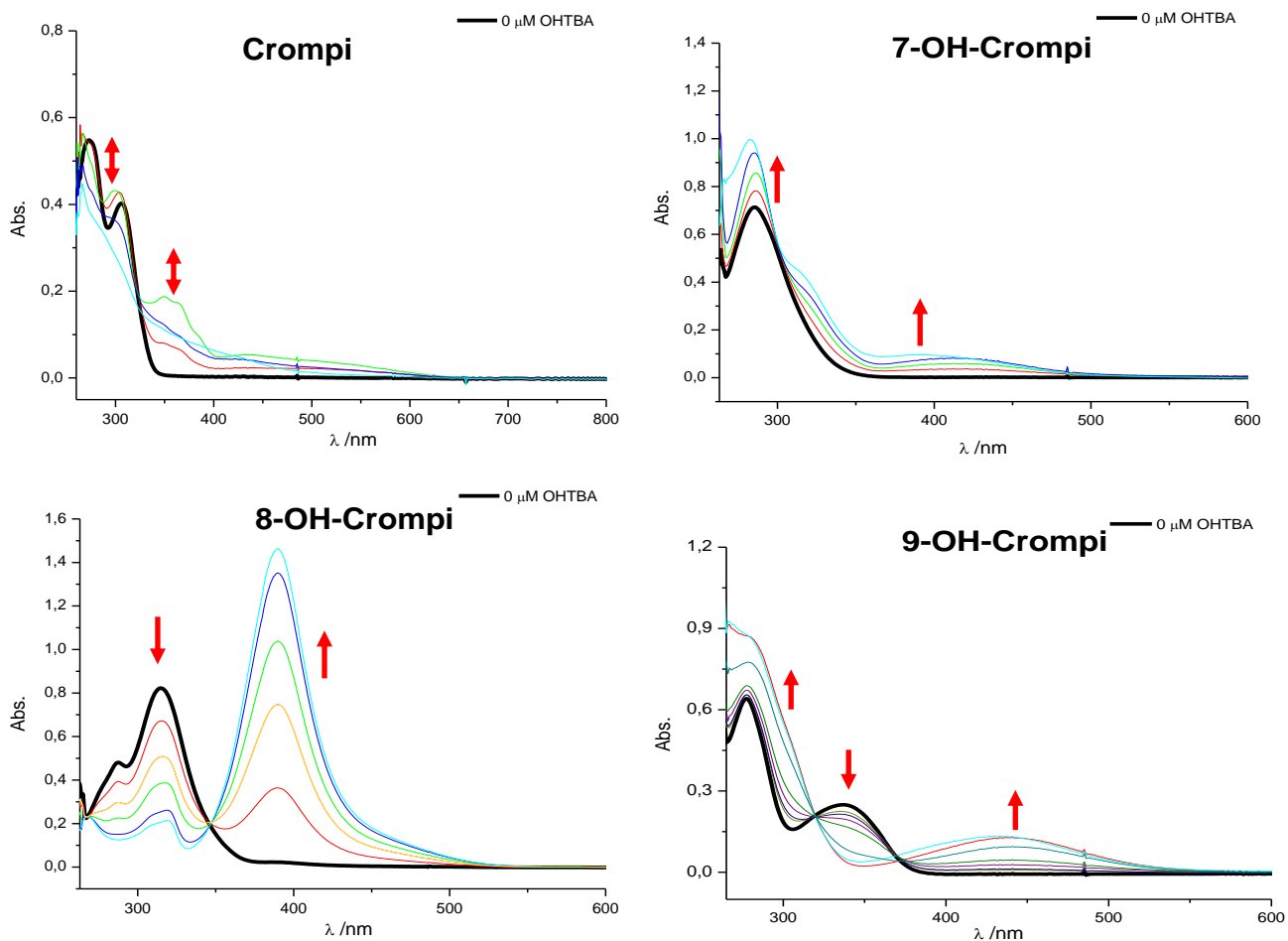


Figura 3.28. Espectros UV-Visible que muestran la reactividad de los compuestos **crompi**, **7, 8, y 9-OH-Crompi** con concentraciones crecientes de OHTBA.

Reactividad con ABAP

Como se puede observar en las **Figura 3.29. y 3.30.** la reactividad de la 8-OH-Crompi con radicales alquilperoxilo es nula en presencia y ausencia de oxígeno respectivamente.

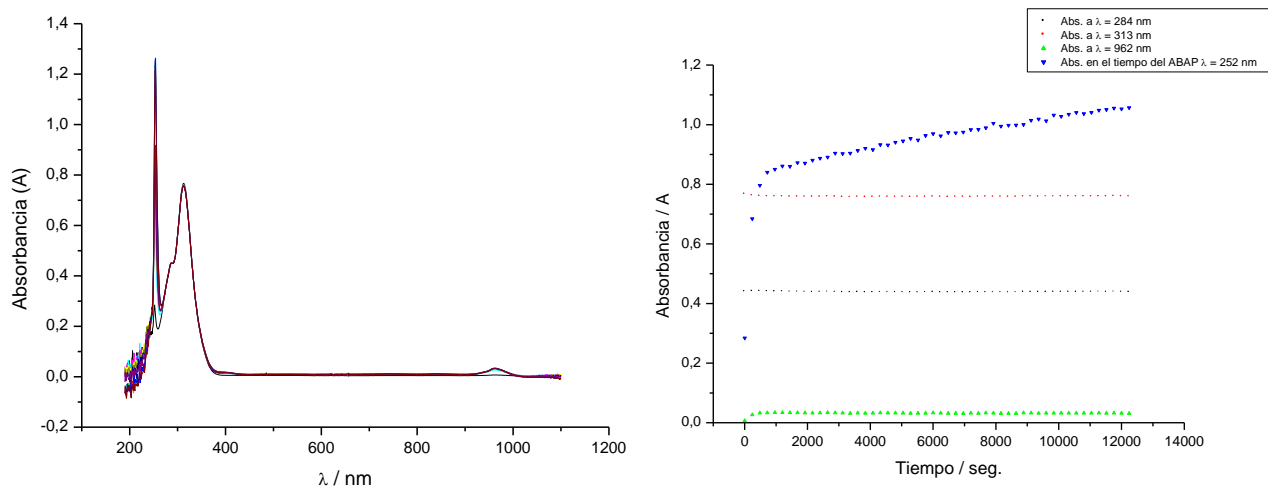


Figura 3.29. Espectros UV-Vis. que muestran la reactividad del 8-OH-Crompi con radicales alquilperoxilo (en presencia de oxígeno) en DMF/Britton (30/70)

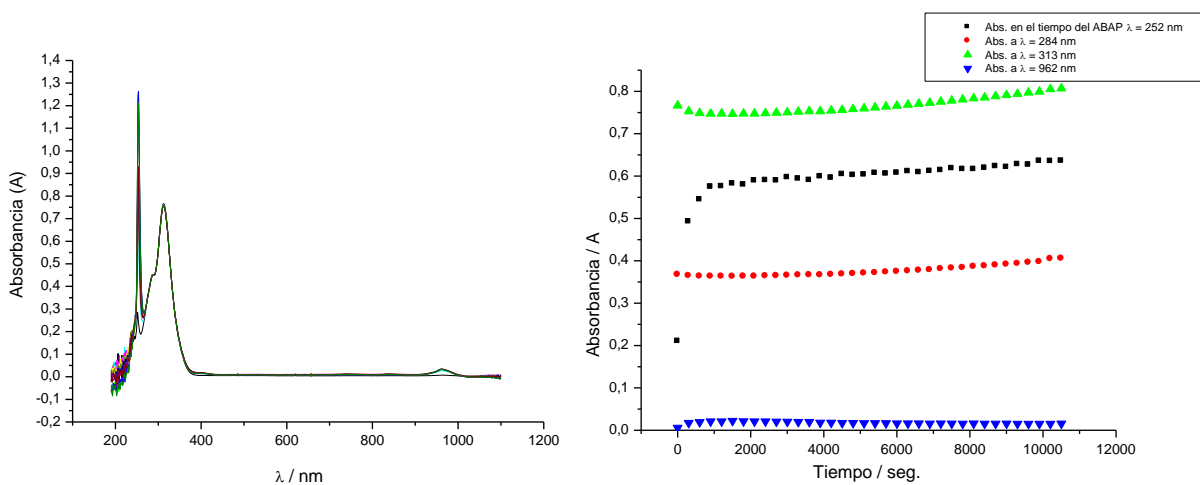


Figura 3.30. Espectros UV-Vis. que muestran la reactividad del 8-OH-Crompi con radicales alquilperoxilo (en ausencia de oxígeno) en DMF/Britton (30/70).

CONCLUSIONES

Sintéticamente se postuló y confirmó la importancia del grupo hidroxilo en posición orto, con respecto al aldehído del hidroxibenzaldehído, en el desarrollo normal de la síntesis de Hantch.

En los distintos experimentos realizados durante el desarrollo de esta Memoria, se ha puesto de manifiesto que los sustituyentes hidroxilados de las cromenopiridinas modifican radicalmente el comportamiento de éstas. Desplazan sus potenciales de pico hacia potenciales de reducción mayores, que los correspondientes a la cromenopiridina no hidroxilada y cambian por completo la forma de actuar de la base OHTBA sobre las cromenopiridinas.

Si bien el medio no acuoso usado ofrece estabilidad a los radicales formados, no permite diferenciar transiciones piridina-dihidropiridina, ni tampoco nos permite diferenciar entre la reducción del éster no cíclico y la piridina. Es por lo tanto, importantísimo realizar un estudio de pH en medio acuoso que permita diferenciar entre los picos de reducción de ambos grupos funcionales.

La única señal de oxidación observada en las cromenopiridinas hidroxiladas es debido a la oxidación electroquímica y posterior dimerización del fenol.

La reducción de estos compuestos es compleja, su gran cantidad de picos de reducción se deberían a sus grupos funcionales éster, éster cíclico, piridina y olefina.

Por último, si bien las pruebas de reactividad con radicales libres no dieron resultados positivos, investigaciones bibliográficas recientes permiten suponer que dicha reactividad si sería posible en un medio menos polar, como por ejemplo tolueno seco en vez de DMF.

BIBLIOGRAFÍA

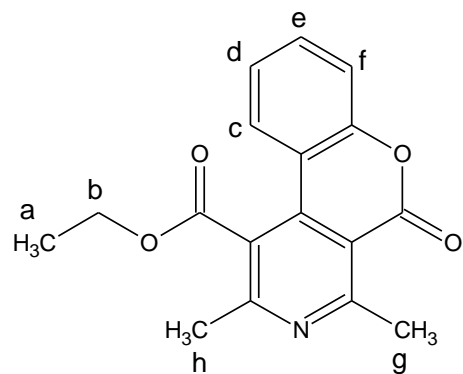
- . Sun, W.; Cama, L. J.; Birzin, E. T.; Warriar, S.; Locco, L.; Mosley, R.; Hammond, M. L.; Rohrer, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 1468–1472.
2. Stachulski, A. V.; Berry, N. G.; Low, A. C. L.; Moores, S. L.; Row, E.; Warhurst, D. C.; Adagu, I. S.; Rossignol, J.-F. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1450–1454.
3. Garino C., Bihel F., Pietrancosta N., Laras Y., Quelever G., Woo I., Klein P., Bain J., Boucherd J. and Kraus J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 135–138.
4. Narender T., Shweta and Suman Guptab. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 3913–3916.
5. This compound (ethyl-9-hidroxi-2-methyl-5H-chromeno[3,4-c]pyridine-1-carboxylate) (2) was screened at TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and coordinating facility), Alabama U.S.A., At a MIC of 6.25 mg/ml, it exhibited 96% Inhibition in the Assay Bactec.
6. Batista J. Junior y Aparecida Lopes A. “Potencial anti-chagásico de cromenos naturais e análogos semisintéticos de *Piper aduncum* e *P. gaudichaudianum* (Piperaceae)”;
Sociedade Brasileira de Química (SBQ)
7. Fujimoto, A.; Sakurai, A. *Synthesis* 1977, 871–872.
8. Roudier, J. F.; Foucaud, A. *Synthesis* 1984, 159–160.
9. Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6993–6996
10. Syzova Z. A.; Doroshenko A. O. ; Lukatskaya L. L. ; Rubtsov M. I. ; Karasyov A. A.. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 165 (2004) 59–68.
11. Tian Hai-Bin, Yin Duan-Zhi, Zhang Lana, Wang Li-Hua, Zhang Chun-Fu, Wang Ming-Wei, Wu Chun-Ying, Li Gu-Cai, Wang Yong-Xian. *Applied Radiation and Isotopes* 63 (2005) 333–342.
12. Yehia A. ; Ibrahim, Balkis Al-Saleh and Atta Allah A. Mahmoud. *Tetrahedron* 59 (2003) 8489–8498.
13. Fujimoto A.; Sakurai A. *Synthesis*, 1977, 871-872.
14. Roudier J. F.; Foucaud A. *Synthesis* 1984, 159-160.
15. Curini M, Epifano F, Chimichi S, Montanari F, Nocchetti M, Rosati O. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 3497-3499.
16. (a) Horning, E. C.; Horning, M. G. ; *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 968–969; (b) Baker, W.; Howes, C. S. *J. Chem. Soc.* 1953, 119–124; (c) Schiemenz, G. P. *Chem. Ber.* 1962, 95, 483–486; (d) Matsumura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1962, 35, 672–676; (e) Yasuda, H.; Midorikava, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1966, 39, 1754–1759; (f) Sakurai, A.; Midorikava, H. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3612–3615.
17. M. Venkati and G. L. David Krupadanam *Synthetic Commun.*, 31(17), 2589–2598 (2001).
18. V.G. Malranovskii, N F. Loginova and S.Ya. Mel'nik, *Elektrokhimiya*, 9 (1973) 1174.
19. F. Magno and G. Bontempelli, *J. Electroanal. Chem.*, 68 (1976) 337.

20. R. Seeber, F. Magno and G. Bontempelli, *J. Electroanal. Chem.*, 72 (1976) 219-228
21. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 689
22. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 795
23. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 591
24. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 893.
25. Lopez C.; Navarrete P.; Camargo C.; Squella J. and Nuñez V. *Chem. Res. Toxicol.* 16, 208-215 (2003)
26. Lund H.; Hammerich O. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 457 - 458.
27. Sánchez S.; Alicante M. C.; *Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes*, 2005, *Distintos usos del dióxido de carbono en síntesis electroquímica* Cap. V
28. Lund H.; Hammerich O. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 500.
29. NICHOLSON R. S; *Anal. Chem.* 37 (1965) 1351
30. Ortiz M. E.; Nuñez L. J.; Squella J. A.; *J. Electroanal. Chem.* 549 (2003) 157-160
31. Wagenknecht J. H.; Goodin R. D.; Kinlen P. J. and Woodard F. E. *J. Electrochem. Soc.* Vol. 131, No. 7
32. Heinze J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 831-847
33. Lund H.; Hammerich O. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 797, 798, 809 - 815
34. Nielsen M. F.; Schifer H. J. et al. *Chem. Eur. J.* 1997, 3, No 12.
35. Kita Y.; Maekawa H.; Yamasaki Y.; Nishiguchi I. *Tetrahedron Lett* 40:8587, 1999.
36. Fotouhi L.; Farzinnegad N.; Heravi M. M. and Khaleghi. Sh.; *Bull Korean Chem. Soc.* 2003, Vol. 24, No.12.

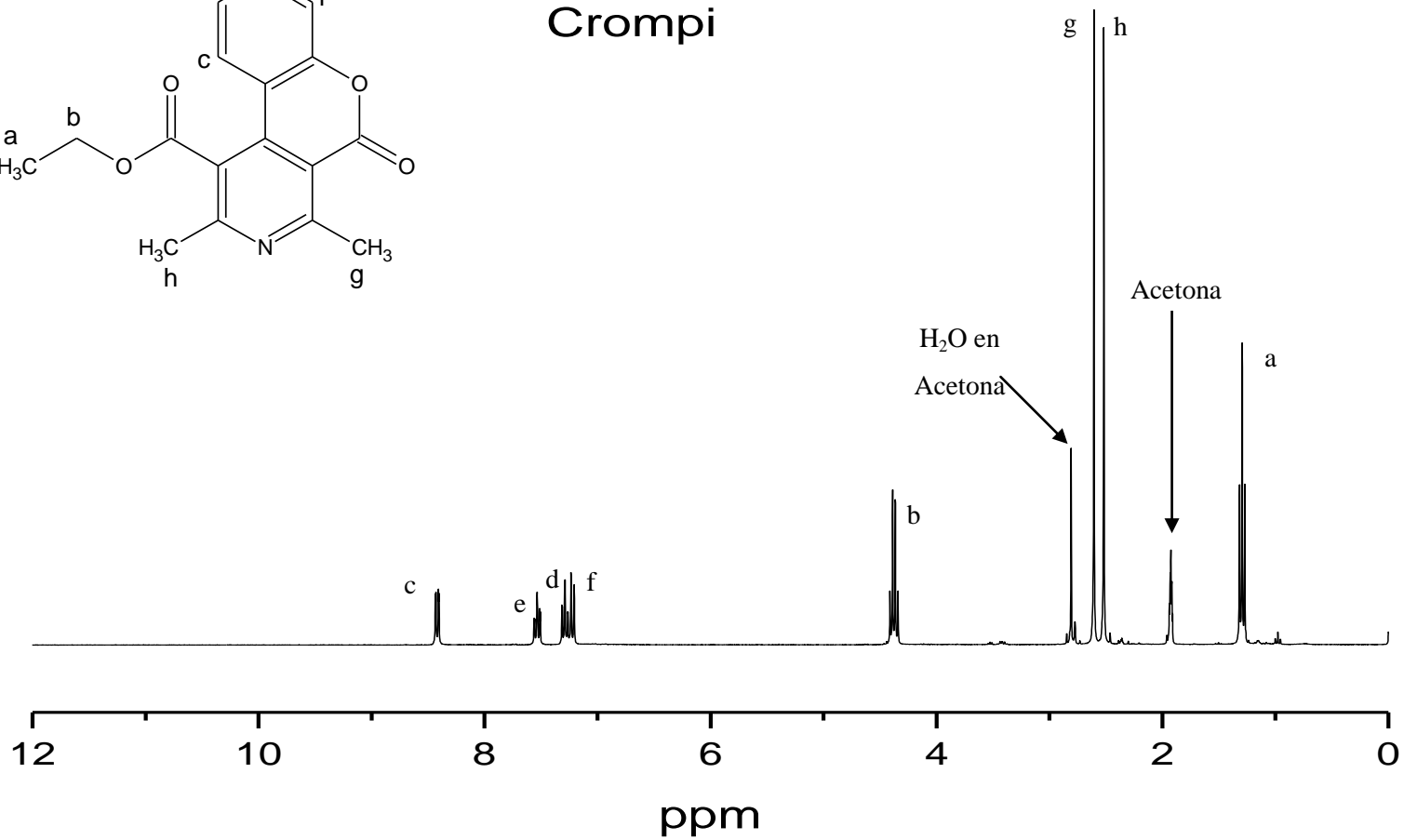
ANEXOS

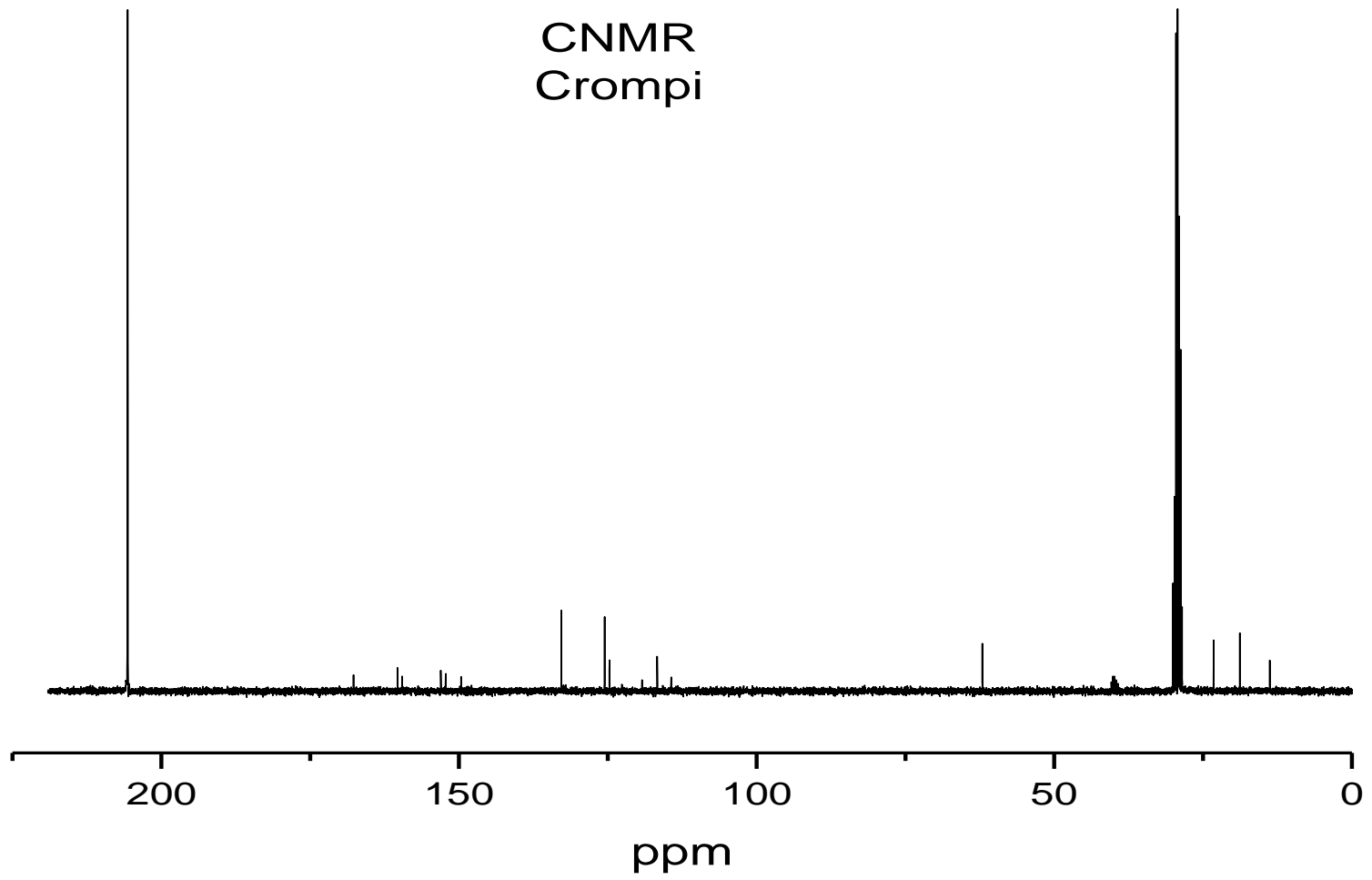
Espectros de resonancia magnética nuclear

ANEXO I

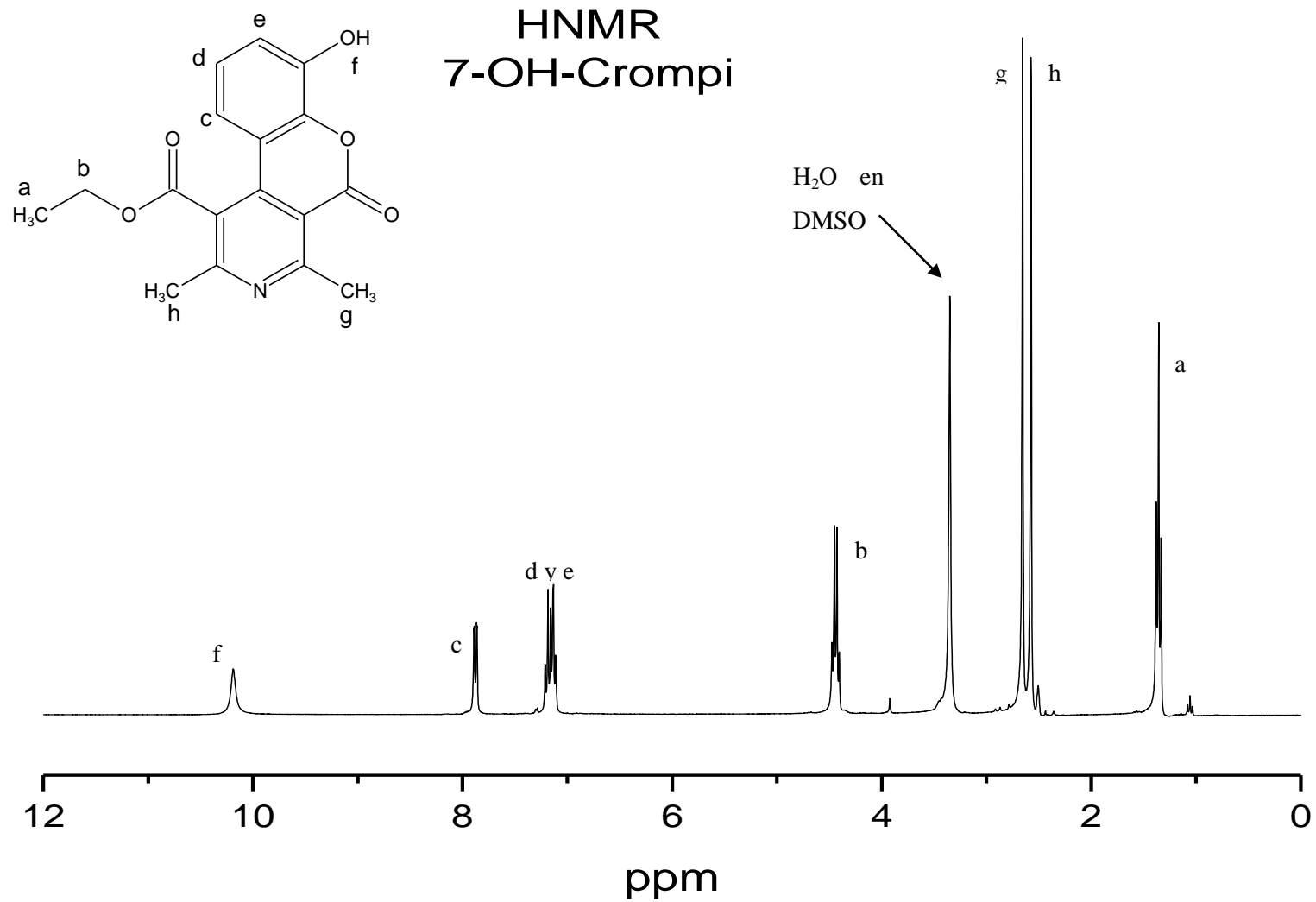


HNMR Crompi

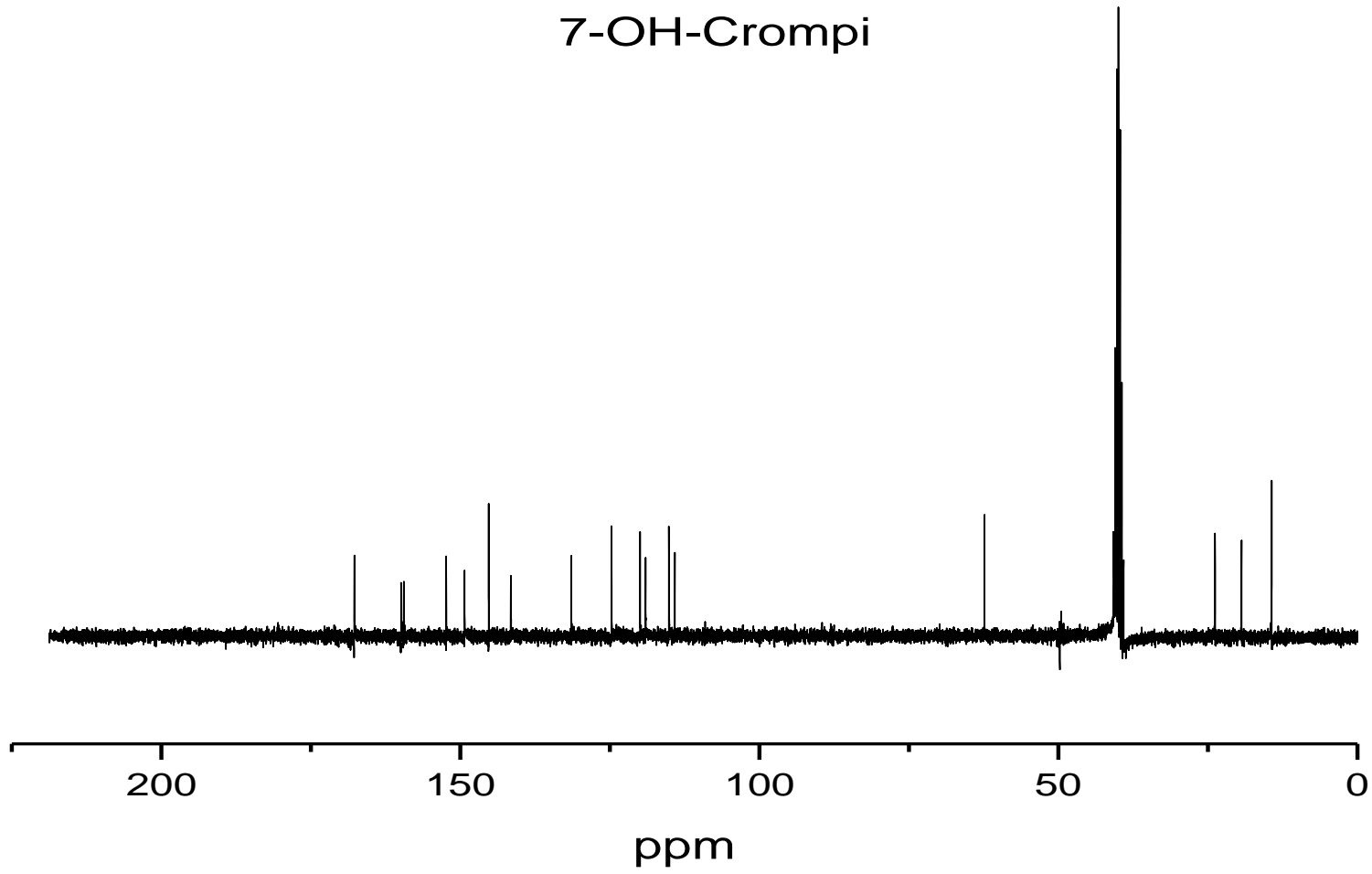




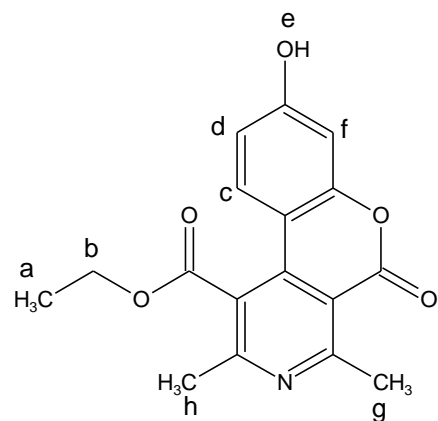
ANEXO II



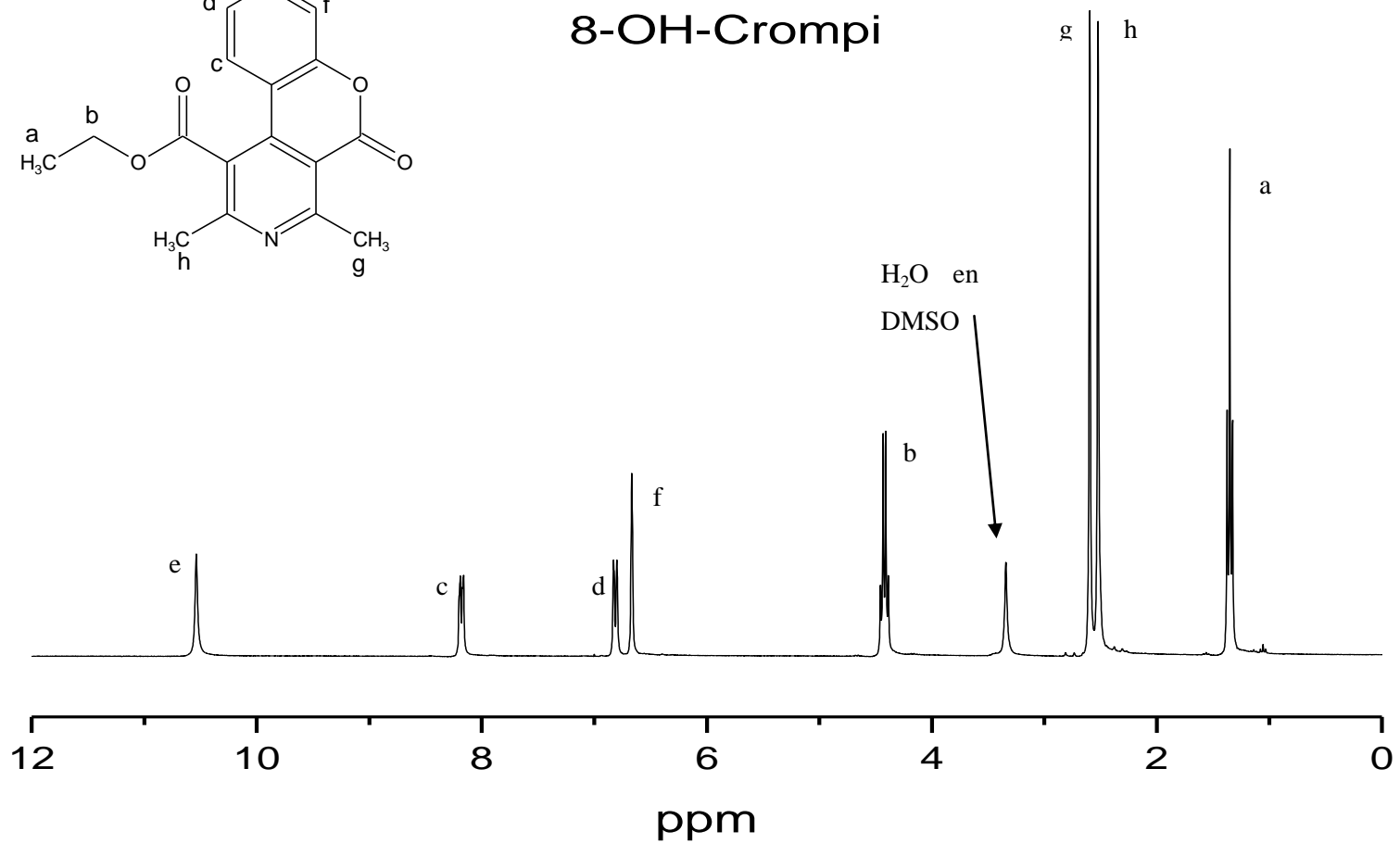
CNMR
7-OH-Crompi



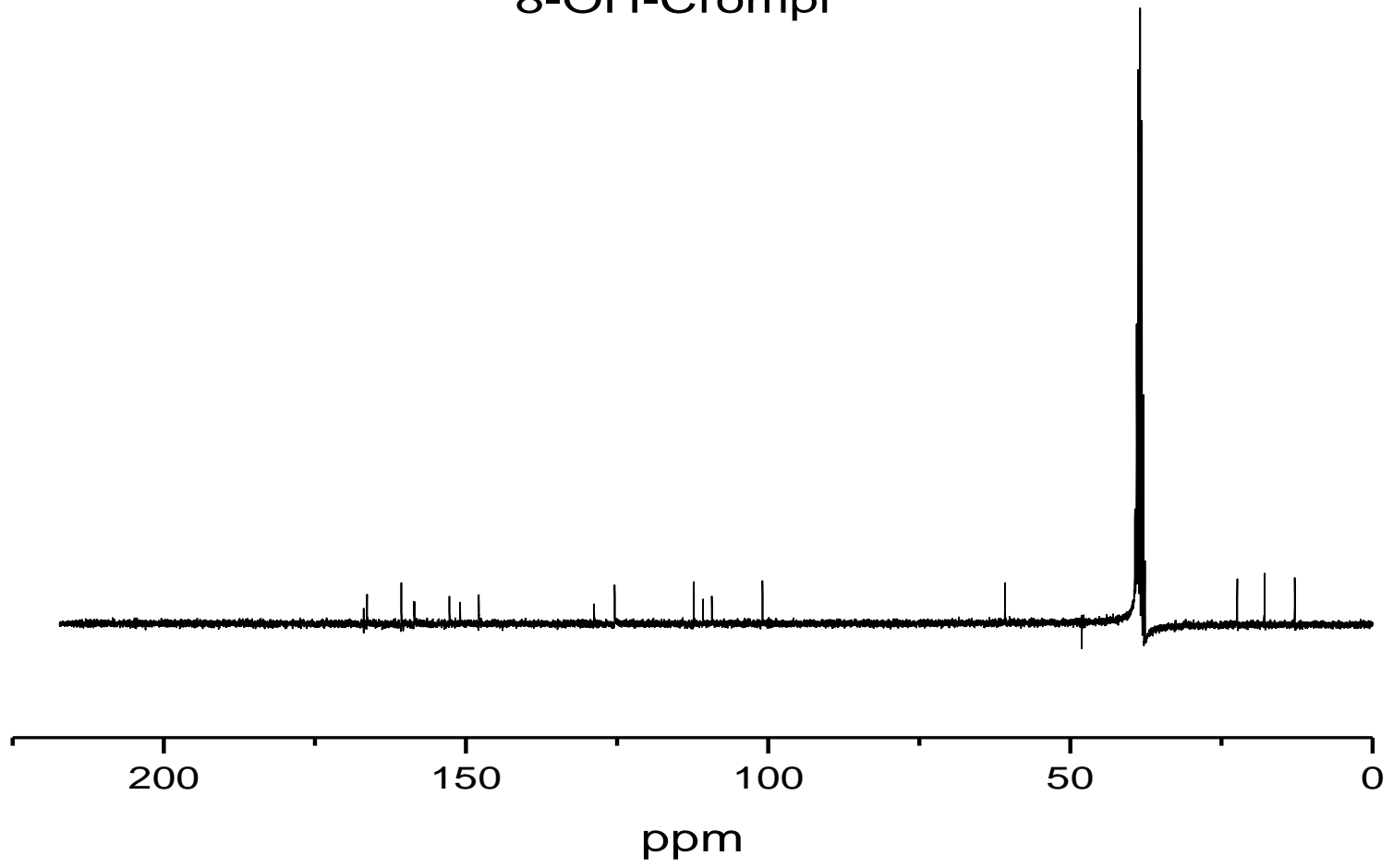
ANEXO III



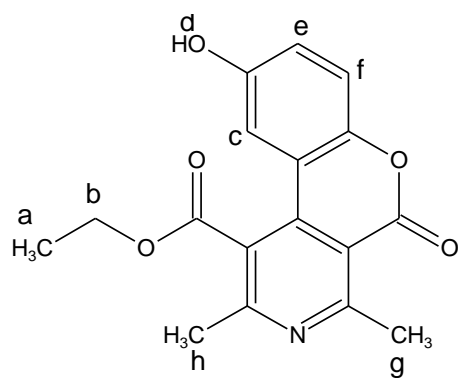
HNMR 8-OH-Crompi



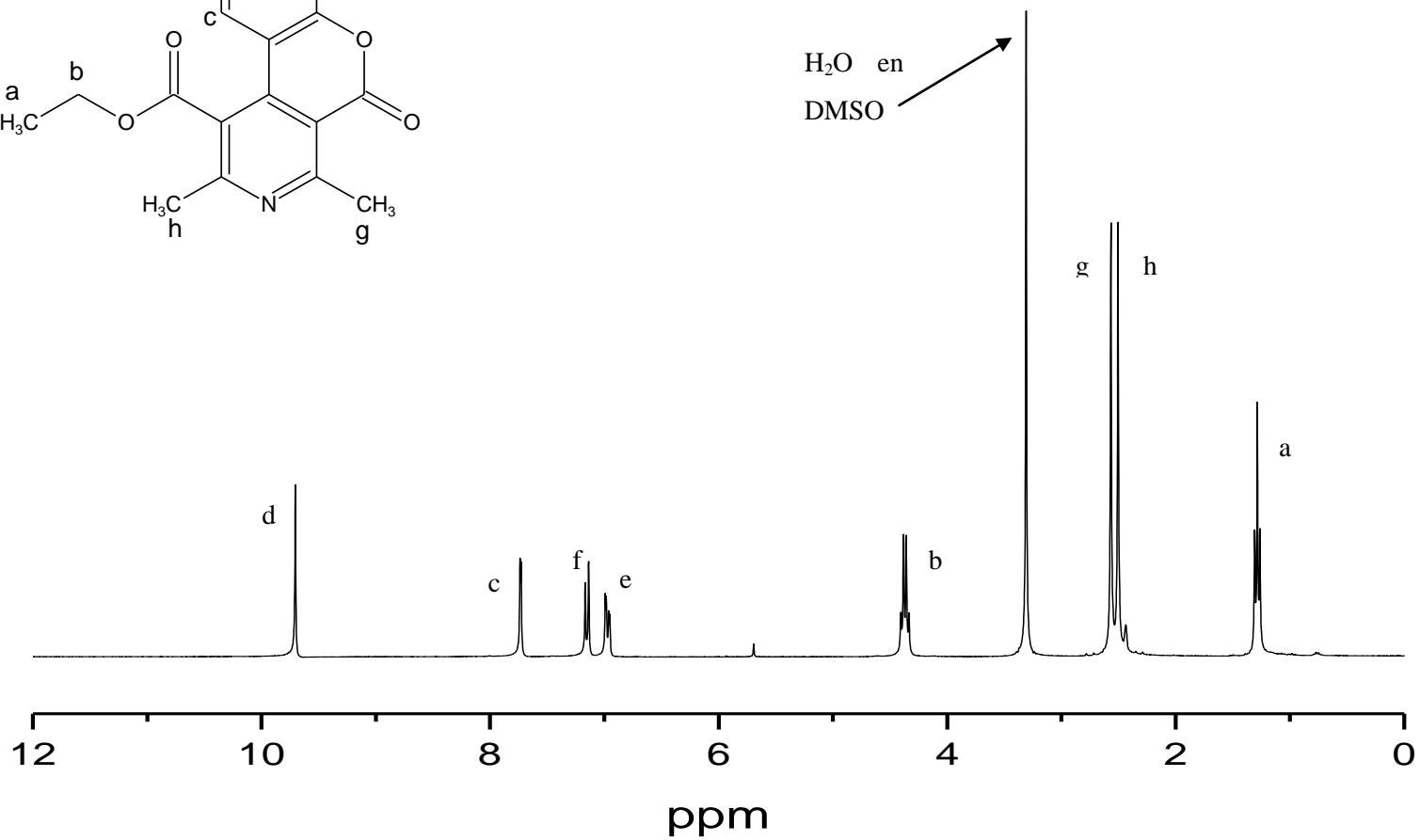
CNMR
8-OH-Crompi

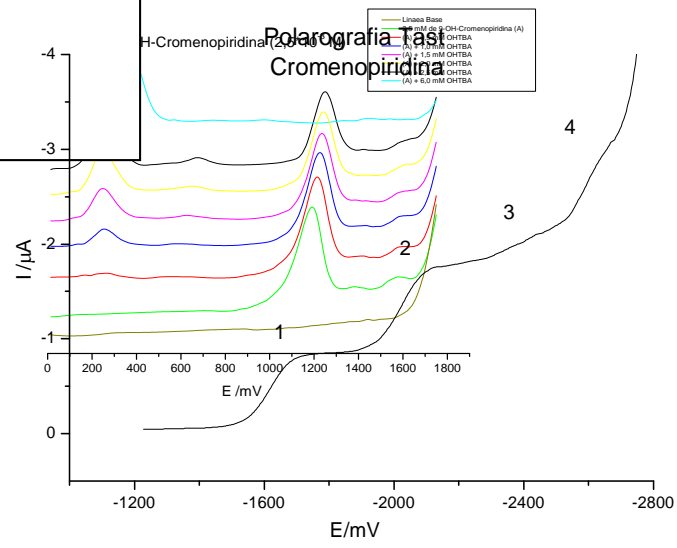


ANEXO VI

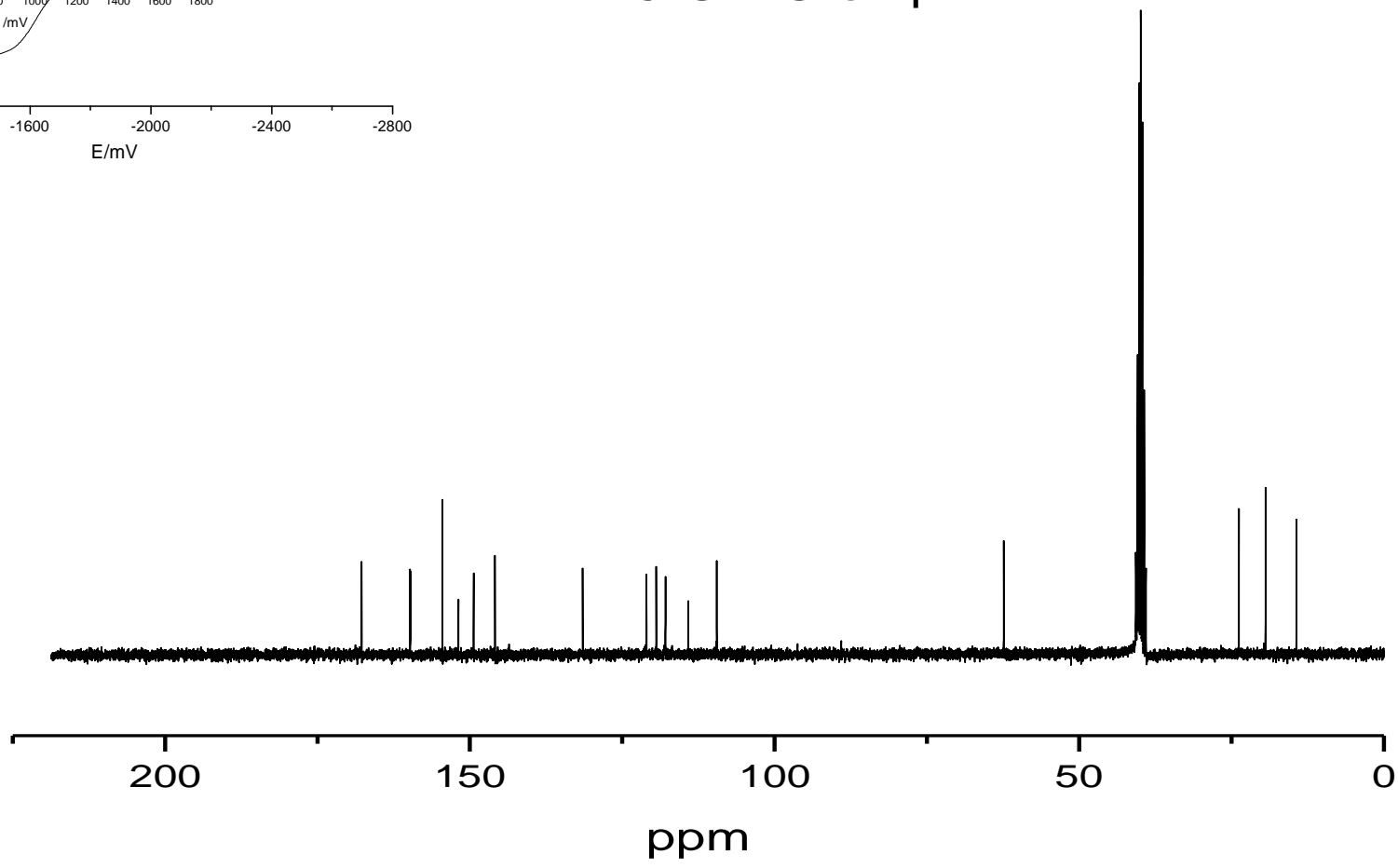


HNMR 9-OH-Crompi





CNMR 9-OH-Crompi



-
1. Sun, W.; Cama, L. J.; Birzin, E. T.; Warriar, S.; Locco, L.; Mosley, R.; Hammond, M. L.; Rohrer, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 1468–1472.
 2. Stachulski, A. V.; Berry, N. G.; Low, A. C. L.; Moores, S. L.; Row, E.; Warhurst, D. C.; Adagu, I. S.; Rossignol, J.-F. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1450–1454.
 3. Garino C., Bihel F., Pietrancosta N., Laras Y., Quelever G., Woo I., Klein P., Bain J., Boucherd J. and Kraus J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 135–138.
 4. Narender T., Shwetaa and Suman Guptab. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 3913–3916.
 5. This compound (ethyl-9-hidroxi-2-methyl-5H-chromeno[3,4-c]pyridine-1-carboxylate) (2) was screened at TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and coordinating facility), Alabama U.S.A., At a MIC of 6.25 mg/ml, it exhibited 96% Inhibition in the Assay Bactec.
 6. Batista J. Junior y Aparecida Lopes A. “Potencial anti-chagásico de cromenos naturais e análogos semisintéticos de Piper aduncum e *P. gaudichaudianum* (Piperaceae)”;*Sociedade Brasileira de Química (SBQ)*
 7. Fujimoto, A.; Sakurai, A. *Synthesis* 1977, 871–872.
 8. Roudier, J. F.; Foucaud, A. *Synthesis* 1984, 159–160.
 9. Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6993–6996
 10. Syzova Z. A.; Doroshenko A. O. ; Lukatskaya L. L. ; Rubtsov M. I. ; Karasyov A. A.. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 165 (2004) 59–68.
 11. Tian Hai-Bin, Yin Duan-Zhi, Zhang Lana, Wang Li-Hua, Zhang Chun-Fu, Wang Ming-Wei, Wu Chun-Ying, Li Gu-Cai, Wang Yong-Xian. *Applied Radiation and Isotopes* 63 (2005) 333–342.
 12. Yehia A. ; Ibrahim, Balkis Al-Saleh and Atta Allah A. Mahmoud. *Tetrahedron* 59 (2003) 8489–8498.
 13. Fujimoto A.; Sakurai A. *Synthesis*, 1977, 871-872.
 14. Roudier J. F.; Foucaud A. *Synthesis* 1984, 159-160.
 15. Curini M, Epifano F, Chimichi S, Montanari F, Nocchetti M, Rosati O. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 3497-3499.

-
16. (a) Horning, E. C.; Horning, M. G. ; *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 968–969; (b) Baker, W.; Howes, C. S. *J. Chem. Soc.* 1953, 119–124; (c) Schiemenz, G. P. *Chem. Ber.* 1962, 95, 483–486; (d) Matsumura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1962, 35, 672–676; (e) Yasuda, H.; Midorikava, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1966, 39, 1754–1759; (f) Sakurai, A.; Midorikava, H. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3612–3615.
 17. M. Venkati and G. L. David *Krupadanam Synthetic Commun.*, 31(17), 2589–2598 (2001).
 18. V.G. Malranovskii, N F. Loginova and S.Ya. Mel'nik, *Elektrokhimiya*, 9 (1973) 1174.
 19. F. Magno and G. Bontempelli, *J. Electroanal. Chem.*, 68 (1976) 337.
 20. R. Seeber, F. Magno and G. Bontempelli, *J. Electroanal. Chem.*, 72 (1976) 219-228
 21. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 689
 22. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 795
 23. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 591
 24. Henning Lund, Ole Hammerich. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 893.
 - 25 Lopez C.; Navarrete P.; Camargo C.; Squella J. and Nuñez V. *Chem. Res. Toxicol.* 16, 208-215 (2003)
 26. Lund H.; Hammerich O. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 457 - 458.
 27. Sánchez S.; Alicante M. C.; *Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes*, 2005, *Distintos usos del dióxido de carbono en síntesis electroquímica* Cap. V
 28. Lund H.; Hammerich O. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 500.
 - 29.. NICHOLSON R. S; *Anal. Chem.* 37 (1965) 1351
 30. Ortiz M. E.; Nuñez L. J.; Squella J. A.; *J. Electroanal. Chem.* 549 (2003) 157-160
 31. Wagenknecht J. H.; Goodin R. D.; Kinlen P. J. and Woodard F. E. *J. Electrochem. Soc.* Vol. 131, No. 7
 32. Heinze J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 831-847
 33. Lund H.; Hammerich O. *Organic Electrochemistry*, Fourth Edition, 797, 798, 809 - 815
 34. Nielsen M. F.; Schifer H. J. et al. *Chem. Eur. J.* 1997, 3, No 12.

35. Kita Y.; Maekawa H.; Yamasaki Y.; Nishiguchi I. *Tetrahedron Lett* 40:8587, 1999.