



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FÍSICO-QUÍMICA**

**ESTUDIO DE LA SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN
ELECTROQUÍMICA DE 1-ETOXICARBONIL -2,4-DIMETIL-5-OXO-5H-
CROMENO[3,4-c]PIRIDINAS Y DIHIDROPIRIDINAS- 9-SUBSTITUÍDAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

VIVIANA GLADYS PARDO JIMÉNEZ

Profesor Patrocinante: Prof. Dr. Luis J. Núñez Vergara

**Directores de Memoria: Prof. Patricio A. Navarrete Encina
Prof. Dr. Luis J. Núñez Vergara**

SANTIAGO-CHILE

2011

Agradecimientos

Son muchas las personas que por su amistad y apoyo, forman parte de todo el camino recorrido, para llegar a esta instancia. A todas ellas mis más sincero agradecimiento.

A Cecilia, Jessie, Mabel y Luis, por recibirme en sus hogares en momentos tan difíciles, por su amor, comprensión y alegría, por aguantar muchas veces mi mal carácter.

Al “team tunable”: Juan, Alejandra, Elia y especialmente a Mariela por esas largas noches de estudio, pic-nics en la biblioteca de medicina, fotos prohibidas, por su gran apoyo y amistad.

A los nuevos amigos y compañeros del día a día, Claudio Z, Magdalena, Claudio B, Karina, por hacer del laboratorio un lugar de diversión y aprendizaje.

A Patricia y Ricardo, por acoger a esta oveja descarriada con tanto cariño.

Agradezco al Profesor Luis Núñez Vergara, por su voluntad, cariño, por confiar y creer en mis capacidades en todo momento. Es un orgullo para mí haber realizado esta Memoria con él.

En forma especial, agradezco al Profesor Patricio Navarrete Encina, por su constante apoyo, orientación y paciencia infinita, por alentarme a seguir adelante y lo más valioso, entregarme su sincera amistad.

*“El tiempo es el más persistente de los maestros,
pero desgraciadamente, acaba con todos sus discípulos”.*

Índice.....	3
Abstract.....	4
Summary.....	5
1. Introducción.....	6
2. Objetivos.....	10
2.1 Objetivos	
generales.....	10
2.2 Objetivos	
Específicos.....	10
3. Materiales y equipos.....	10
4. Métodos de caracterización electroquímica.....	12
5. Resultados y discusión.....	15
5.1 Síntesis de los compuestos.....	15
5.1.1 Estrategias sintéticas y resultados.....	15
5.1.2 Operaciones Reales.....	18
I. Reacciones con Salicilaldehído.....	18
II. Reacciones con cumarinas.....	19
III. Reacciones con sales de Bario.....	21
5.1.3 Caracterización espectroscópica y análisis elemental	
de los compuestos preparados en la presente Memoria.....	30
5.1.4 Discusión.....	33
5.2 Caracterización electroquímica.....	42
5.2.1 Voltamperometría Cíclica en medio aprótico.....	42
5.2.2 Voltamperometría de Pulso Diferencial en medio aprótico.....	53
5.2.3 Cronoamperometría con macroelectrodo y	
ultramicroelectrodo.....	56
5.2.4 Diferenciación de isómeros.....	61
6. Conclusiones.....	64
7. Bibliografía.....	65
Anexo 1.....	67

Resumen

En la presente Memoria se hace un estudio sistemático sobre la síntesis de 9-metoxi- y 9-nitro-cromenodihidropiridinas y cromenopiridinas sustituidas, las cuales fueron posteriormente caracterizadas física y electroquímicamente. Las estrategias de síntesis fueron divididas en dos grandes grupos: 1.- Estrategias basadas en la condensación de los aldehídos respectivos con acetoacetato de etilo o alternativamente condensaciones del aldehído con 3-aminocrotonato de etilo. 2.- Estrategias basadas en la adición de tipo Michael a 6-metoxi- y 6-nitro-cumarinas previamente sintetizadas. Las operaciones reales para cada una de las estrategias propuestas fueron realizadas y descritas completamente. Los productos obtenidos en cada etapa de reacción fueron caracterizados por su punto de fusión, espectroscopia $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y análisis elemental. En esta Memoria además se demuestra que las 3-acetilcumarinas-6-sustituidas no son intermediarios en la ciclación conducente a cromeno[3,4-c]piridinas, ya que son inertes a la adición 1,4 de acetoacetato de etilo en las condiciones de reacción empleadas. Sin embargo, podrían ser intermediarios de reacción en la obtención de cromeno[4,3-b]piridinas.

La caracterización electroquímica fue realizada en medio no acuoso (DMF/hexafluorofosfato de tetrabutilamonio, 0.1 M TBAHFP), usando como electrodo de trabajo carbón vítreo (0.5 mm), electrodo de referencia Ag/AgCl y electrodo auxiliar un alambre de platino. La asignación de los picos de reducción se basó en un estudio comparativo con modelos en los cuales se puede asignar inequívocamente las señales redox. El anillo lactónico de las cromeno[3,4-c]piridinas se reduce a potenciales menos negativos que los de las respectivas cromeno[4,3-b]piridinas, lo cual puede ser explicado en base a la mayor tensión (y reactividad) que experimenta el ciclo lactónico de las cromeno[3,4-c]piridinas. Se demuestra también en esta Memoria que la conjugación entre el ciclo lactónico y el anillo bencénico sustituido, es indispensable para la cuasi-reversibilidad de la señal de reducción del carbonilo lactónico. Una aplicación derivada de este estudio, nos permite diferenciar entre los regioisómeros [3,4-c] y [4,3-b] en forma simple, rápida y eficiente.

Abstract

Study of the Synthesis and Electrochemical Characterization of 9-substituted-1-ethoxycarbonyl-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridines and dihydropyridines.

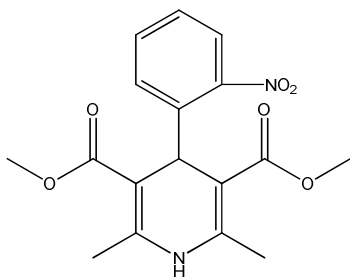
The present Thesis presents a systematic study of the synthesis of 9-methoxy- and 9-nitro substituted chromenopyridines and chromenodihydropyridines, which were subsequently physical and electrochemically characterized. The synthesis strategies were divided into two groups: 1.- Strategies based on the condensation of the respective aldehydes with acetoacetic acid ethyl ester or alternatively condensation of the aldehyde with 3-ethyl aminocrotonate. 2.- Strategies based on Michael-type addition over 9-methoxy- and 9-nitro-coumarins previously synthesized. The actual operations for each of the proposed strategies were completed and carefully described. The products obtained in each reaction step were characterized by their melting points, ¹H-RMN spectroscopy, ¹³C-RMN spectroscopy, and elemental analysis. This Thesis also shows that 3-substituted-6-acetylcumarins are not intermediates in the cyclization leading to chromene [3,4-c] pyridines as they are inert to the 1,4 addition of ethyl acetoacetate in the reaction conditions employed. However, they may be reaction intermediates in the obtaining of chromene [4,3-b] pyridines. The electrochemical characterization was carried out in non aqueous medium (DMF/tetrabutylammonium hexafluorophosphate, 0.1 M TBAHFP) using a glassy carbon electrode as working electrode, Ag / AgCl reference electrode and a platinum wire counter electrode. The assignment of reduction peaks was based on a comparative study with models in which redox signals can be assigned unambiguously. The lactone ring of the chromene [3,4-c] pyridines is reduced at less negative potentials than the respective chromene [4,3-b] pyridines. This fact can be explained based on the higher tension (and therefore higher reactivity) experienced by the chromene [3,4-c] pyridines lactone ring. It is also demonstrated in this Thesis that the conjugation between the lactone and the substituted benzene ring is essential for the quasi-reversibility of the signal reduction of the carbonylic lactone. An application resulting from this study allows us to distinguish between regioisomers [3,4-c] and [4,3-b] with a simple, fast and efficient method.

1. Introducción

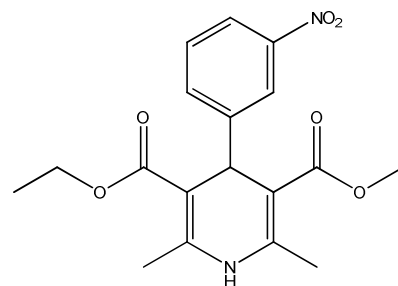
Desde el punto de vista estructural, las cromeno piridinas pueden ser consideradas como la fusión de una cumarina y de una piridina o 1,4-dihidropiridina (1,4-DHP). Ambos tipos de compuestos tienen un elevado interés debido a sus propiedades farmacológicas. Desde la descripción y síntesis por A. Hantzsch en 1881 de 1,4-dihidropiridinas y piridinas simétricas¹, innumerables trabajos han sido publicados tanto en lo relativo a métodos de síntesis como en sus aplicaciones farmacológicas.

El grupo de las 1,4-DHPs son fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, éstos actúan uniéndose a la sub-unidad alfa de los canales de calcio tipo L, dependientes de voltaje^{2,3}, regulando la entrada de calcio al citoplasma de las células musculares lisas⁴, conduciendo así a la dilatación de las arterias y la consecuente disminución de la presión arterial⁵.

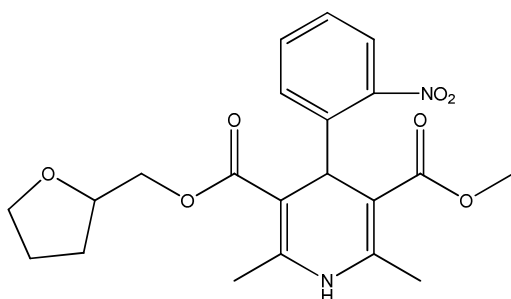
Algunos fármacos de tipo dihidropiridina son los siguientes:



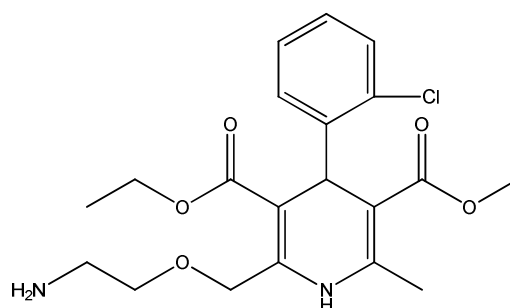
Nifedipino



Nitrendipino



Furnidipino

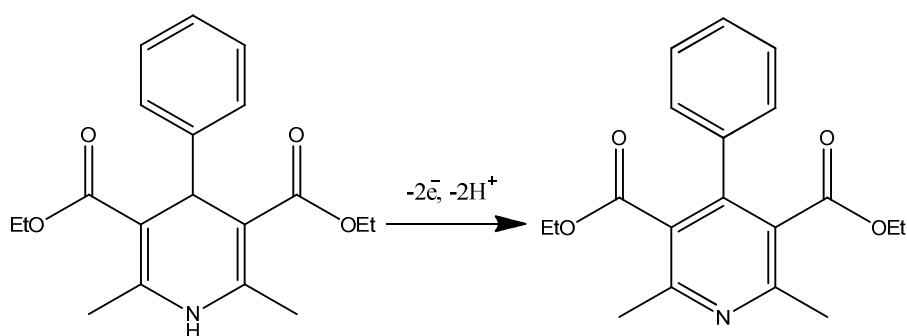


Amlodipino

Las 1,4-DHPs también presentan actividad antioxidante ^{6,7} frente a especies radicalarias como alquilperóxido ⁸ y superóxido ⁹.

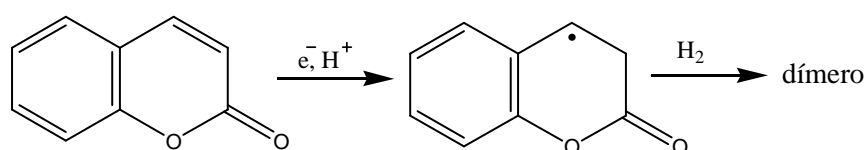
La actividad farmacológica de este tipo de compuestos es fuertemente dependiente de los sustituyentes en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo dihidropiridínico. Además de la existencia de los grupos metilo en posiciones 2 y 6. En estudios sobre 1,4-DHPs con diferentes sustituyentes en posición 1 y 4, se ha observado que los cambios en estas posiciones afectan notoriamente el efecto antagonista de canales de calcio. Así, por ejemplo, al reemplazar el protón de la posición 1 por grupos alquilo, el efecto bloqueador de canales de calcio es completamente anulado. De la misma forma, si en posición 4 se reemplaza el grupo arilo por grupos menos voluminosos como el grupo metilo, se obtienen compuestos agonistas de canales de calcio ¹⁰.

Respecto al mecanismo de oxidación electroquímica en medio aprótico correspondiente al paso de la 1,4- dihidropiridina a piridina, éste involucra un proceso a dos electrones y dos protones, como se ha descrito anteriormente en la literatura ¹¹⁻¹⁴.



Por otra parte, las cumarinas se encuentran en la naturaleza como un grupo de metabolitos secundarios presentes en plantas y presentan elevada actividad farmacológica ¹⁵⁻¹⁸. Como “scaffold” para la síntesis de compuestos con prominente actividad farmacológica, las cumarinas muestran interesantes propiedades, con actividades antibióticas, anti-VIH, antitumorales y antioxidantes, entre otras ¹⁹⁻²².

La electroquímica de las cumarinas se encuentra más bien limitada en la literatura, en los trabajos encontrados, en medio aprótico. La reducción de cumarinas involucra un proceso a un electrón y un protón, correspondiente a la reducción del doble enlace, para posteriormente formar el correspondiente dímero ^{23,24}.



Dada la importancia de la actividad farmacológica de ambas familias de compuestos (dihidropiridinas y cumarinas), en la presente Memoria se presenta un estudio sobre la síntesis de 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridinas y 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c] piridinas con sustituyentes metoxilo y nitro en posición 9 (Figura 1) y su caracterización física (P.F., Análisis Elemental, 1H -RMN y ^{13}C -RMN). En las cromeno piridinas y dihidropiridinas, se condensa en una sola molécula ambas familias de compuestos y parece por lo tanto, pertinente un estudio de la síntesis con el objeto de mejorar rendimientos y realizar síntesis más selectivas para obtener uno u otro regioisómero.

De acuerdo a lo descrito en una publicación reciente de nuestro grupo de trabajo ²⁵, la síntesis de cromenopiridinas es altamente dependiente de las condiciones de reacción, generando los regioisómeros [3,4-c], [4,3-b] o mezcla de ambos (Figura 1), dependiendo de la elección de solventes, catalizadores, temperatura y tiempo de reacción.

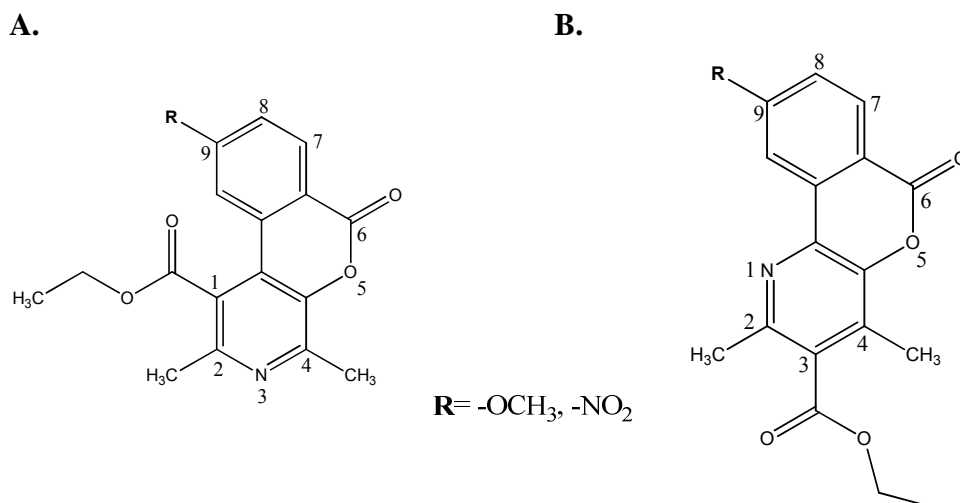


Figura 1. A. 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c] piridina.
B. 3-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[4,3-b] piridina.

Otro aspecto abordado en esta Memoria es la caracterización electroquímica, en medio aprótico, de los compuestos sintetizados, con el objeto de estudiar la influencia de los sustituyentes en posición 9 de la molécula sobre los diferentes parámetros electroquímicos, tomando como referencia el compuesto no sustituido y la asignación de las señales de oxidación y reducción de los distintos grupos electroactivos de las moléculas, en base a modelos adecuados.

Adicionalmente, se describe en esta Memoria el uso de un método electroquímico para diferenciar los regioisómeros de las cromenopiridinas.

2. Objetivos.

2.1 Objetivos generales.

- Estudiar diferentes alternativas de síntesis de cromeno[3,4-c]piridinas y cromeno[3,4-c]dihidropiridinas con sustituyentes electrón aceptor (-NO₂) y electrón dador (-OCH₃) en la posición 9 de los compuestos.
- Caracterizar electroquímicamente los compuestos sintetizados, a fin de estudiar su comportamiento electroquímico tanto en su oxidación como en reducción.

2.2 Objetivos específicos.

- Sintetizar cuatro compuestos: 9-nitro-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (NO₂-CDHP); 9-nitro-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (NO₂-CPy); 9-metoxi-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (MeO-CDHP); 9-metoxi-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (MeO-CPy).
- Caracterizar físicamente los compuestos por P.F, ¹H RMN, ¹³C RMN y Análisis Elemental.
- Caracterizar electroquímicamente en medio aprótico los compuestos obtenidos, determinar el número de electrones involucrados en los procesos redox, de los centros electro activos presentes.

3. Materiales y equipos.

3.1.1 Material de vidrio

El material de vidrio utilizado en los experimentos analíticos fue clase A.

3.1.2 Reactivos, solventes.

- Utilizados en síntesis.

- 2-hidroxibenzaldehído p.a., Merck
 - 5-metoxi-salicilaldehído p.a., Aldrich.
 - 5-nitro-salicilaldehído p.a., Aldrich.
 - Acetoacetato de etilo p.a., Merck
 - Aminocrotonato p.a, Aldrich.
 - Acetato de amonio, Merck
 - Nitrato de bario técnico.
 - Carbonato de bario técnico.
 - Cloruro de bario técnico.
 - Ácido acético glacial p.a., Merck
 - Tolueno p.a., Merck
 - Sulfato de sodio p.a., Merck
 - Agua destilada
 - Etanol p.a., Merck
 - Metanol p.a.,Merck
 - Dimetilsulfóxido-d₆, Aldrich
 - Dimetilsulfóxido p.a., Merck
 - Cloroformo p.a., Merck
 - Cloroformo-d, Aldrich.
 - Nitrógeno extra puro, AGA.
- Utilizados en la caracterización electroquímica
- N,N-dimetilformamida, p.a., Merck
 - Agua purificada (MilliQ), equipo Millipore.
 - Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio (HFFTBA), Fluka.
 - Dimetilsulfóxido p.a, Merck
 - Permanganato de potasio, Merck
 - Perclorato de tetrabutilamonio (TBAP), Fluka

3.1.3 Equipos utilizados

- Utilizados en síntesis

- Balanza analítica Precisa 125 A.
- Rotavapor Heidolph VV 2000.
- Sonicador Elme Transsonic Digital tipo T480/H-2
- Agitador magnético / placa calefactora Heidolph MR 3002
- Estufa WTB Binder.

- Utilizados en el análisis de las moléculas sintetizadas

- Espectroscopía NMR: Espectrómetro Bruker Avance DRX 300, ^1H 313 MHz; ^{13}C 75,47MHz.
- Análisis Elemental: Equipo modelo EA-1108 Fisons Instruments.

- Utilizados en la caracterización electroquímica

- Analizador voltamétrico CH Instruments CHI 760c
- Electrodo de trabajo de carbón vítreo (glassy carbon) CH Instruments
 $r = 0.5 \text{ mm}$.
- Ultramicroelectrodo de carbón.
- Electrodo auxiliar de alambre de platino.
- Electrodo de referencia Ag/AgCl.

4. Métodos de caracterización electroquímica.

- Técnicas de caracterización.

La caracterización electroquímica de los compuestos sintetizados se realizó empleando las siguientes técnicas:

- Voltamperometría Cíclica (VC)

- Voltamperometría de Pulso Diferencial (VPD)
- Cronoamperometría con macroelectrodo y ultramicroelectrodo (UME)

Voltamperometría

Para las técnicas de VC y VPD la concentración de los productos a estudiar fue 5 mM, en un volumen de total de 2 mL de N,N-dimetilformamida. El electrodo de trabajo utilizado fue carbón vítreo con un área de $0,0706 \text{ cm}^2$, el electrodo de referencia usado fue Ag/AgCl y como electrodo auxiliar se usó un alambre de platino. El electrolito soporte utilizado fue HFFTBA en concentración 0,1 M. Las soluciones se burbujearon antes de cada medición con nitrógeno puro (99,9%). El electrodo de trabajo se pulió después de cada medición con polvo de alúmina $0,3 \mu\text{m}$ y $0,05 \mu\text{m}$.

Cronoamperometría con macroelectrodo y UME

La concentración de los productos fue 3 mM y 0,1 M de HFFTBA, en un volumen total de 2 mL de N,N-dimetilformamida. El electrodo de trabajo usado es un ultramicroelectrodo de carbón vítreo (UME), un electrodo de Ag/AgCl como electrodo de referencia y un alambre de platino como electrodo auxiliar. Las soluciones se burbujearon con nitrógeno antes de cada medición, el UME se pulió después de cada medición con polvo de alúmina ($0,05 \mu\text{m}$).

Todas las mediciones se realizaron en un tiempo total de 30 segundos, a los siguientes rangos de potenciales (E_p):

E_p oxidación = (0)-(1,8) V. Para la NO_2 -CDHP y MeO-CDHP.

E_p reducción= (-0,7)-(-1,4) V y (-0,7)-(-2) V. Para la primera y segunda señal de la NO_2 -CPy.

E_p reducción= (-1,4)-(-1,8) V y (-1,9)-(-2,2) V. Para la primera y segunda señal de la MeO-CPy.

Cálculo del número de electrones (n) y coeficiente de difusión (D)

Con los datos obtenidos con el macroelectrodo graficamos la curva de corriente contra el tiempo (i vs $t^{-1/2}$), esta recta nos entrega la pendiente de Cottrell (S) y con el UME se obtiene la corriente en el estado estacionario (i_{ss}). Estos dos parámetros nos permiten calcular según el método dado por Baranski ²⁶, el número de electrones involucrados en los procesos redox y sus respectivos coeficientes de difusión (ec. 4.1 y 4.2)

$$n_x/n_c = (S^2 x_{issc} cc) / (S^2 c_{issx} cx) \quad (\text{ec. 4.1})$$

$$D_x/D_c = i_{ssx}^2 S^2 c / i_{ssc}^2 S^2 x \quad (\text{ec.4.2})$$

n: número de electrones involucrados en el proceso electroquímico.

S: pendiente de Cottrell ($\mu\text{A s}^{1/2}$).

C: concentración de la especie electroactiva ($3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$).

D: coeficiente de difusión (cm s^{-1})

En la ecuaciones 4.1 y 4.2, comparamos los parámetros (n y D) de la reacción redox desconocida (x), con la de una reacción conocida (c), la condición es que ambos parámetros sean obtenidos con el mismo electrodo. En este caso, como compuesto de parámetros conocidos se usó la 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (CDHP), cuyos datos fueron obtenidos en la realización de una Memoria anterior.²⁷

5. Resultados y discusión.

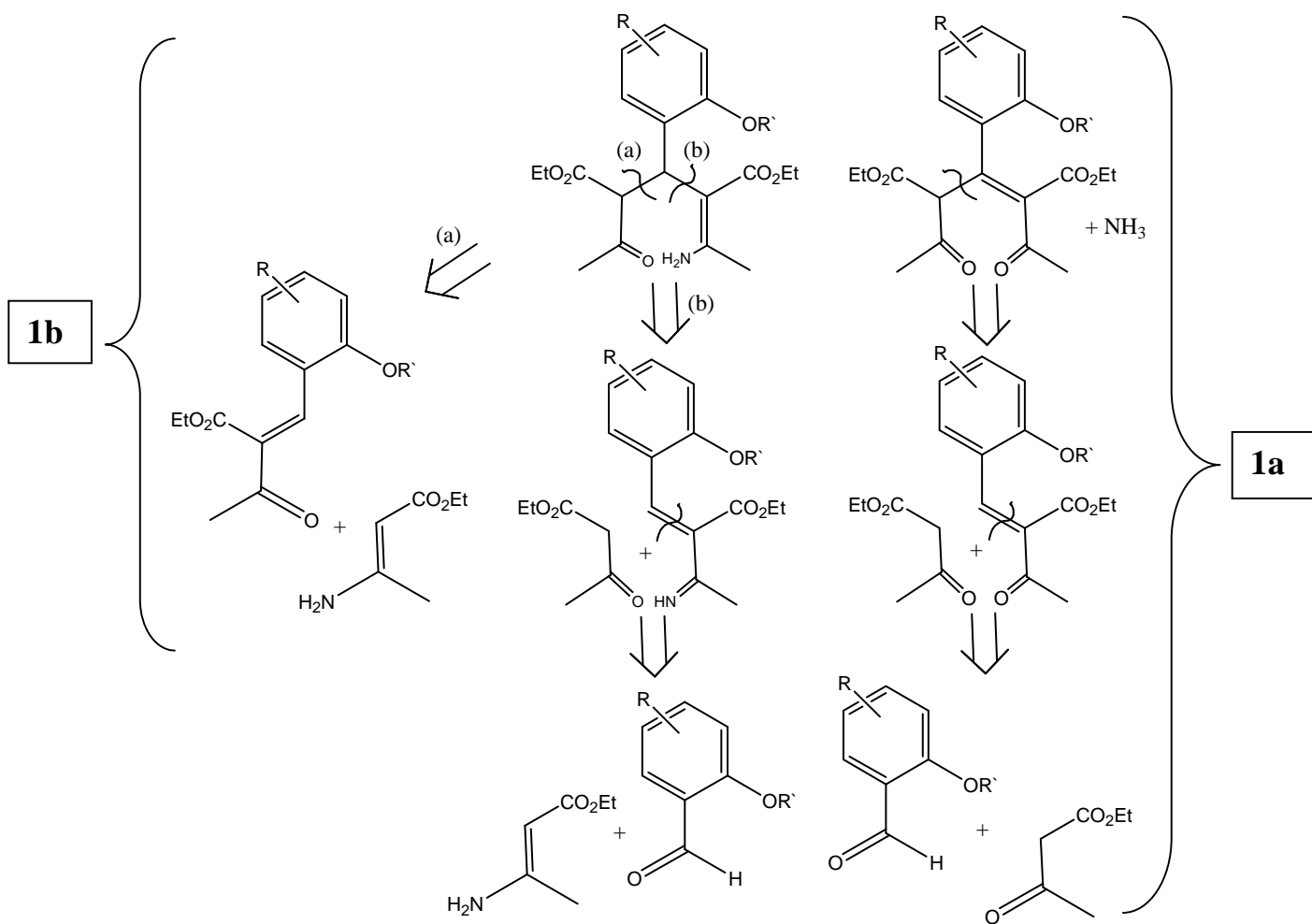
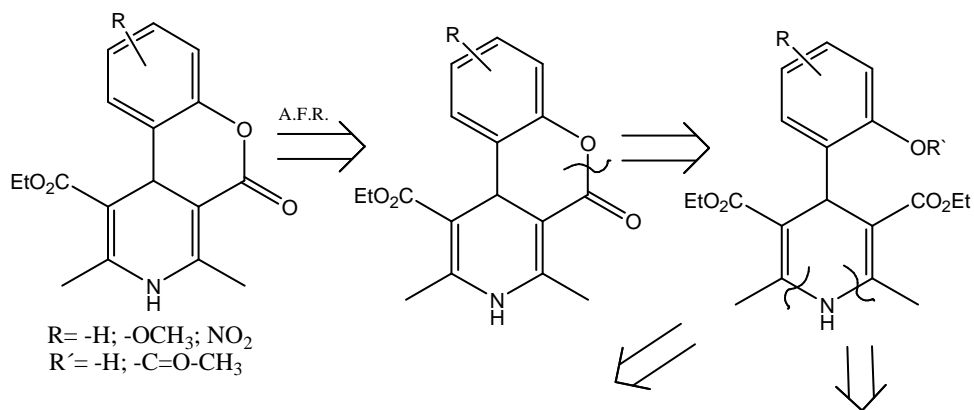
5.1 Síntesis de los compuestos.

5.1.1 Estrategias sintéticas y resultados.

Las estrategias sintéticas para la síntesis de las cromenopiridinas (CPys) y cromenodihidropiridinas (CDHPs) están descritas en la Figura 5.1. A través de estas estrategias sintéticas (análisis funcional retrospectivo (A.F.R), análisis de fragmentación y desconexiones)^{28a,b} se diseñaron tres rutas factibles para la síntesis de CDHPs y CPys:

- La Ruta 1 en la cual la CDHP es sintetizada a partir de los aldehídos respectivos 5-metoxisalicilaldehído y 5-nitrosalicilaldehído o alternativamente los aldehídos protegidos por acetilación (5-metoxiacetilsalicilaldehído y 5-nitroacetilsalicilaldehído) por modificaciones de la síntesis de Hantzsch, involucrando inicialmente una condensación de Knoevenagel de acetilacetato de etilo (Ruta 1a) o aminocrotonato de etilo (Ruta 1b) sobre los salicilaldehídos libres o protegidos.
- La Ruta 2 implica una desconexión manteniendo el anillo cumarina (C1) o metiliminocumarina (C2), los cuales a su vez son sintetizados utilizando una condensación de Knoevenagel del aldehído con acetilacetato de etilo (Ruta 2a) o aminocrotonato de etilo (Ruta 2b), respectivamente y posterior ciclación a la 3-acetilcumarina o metiliminocumarina por ataque nucleofílico interno del OH fenólico sobre el grupo éster, con pérdida de etanol.
- La Ruta 3 representa la obtención de la piridina a partir de la CDHP por un proceso oxidativo

Ruta 1.



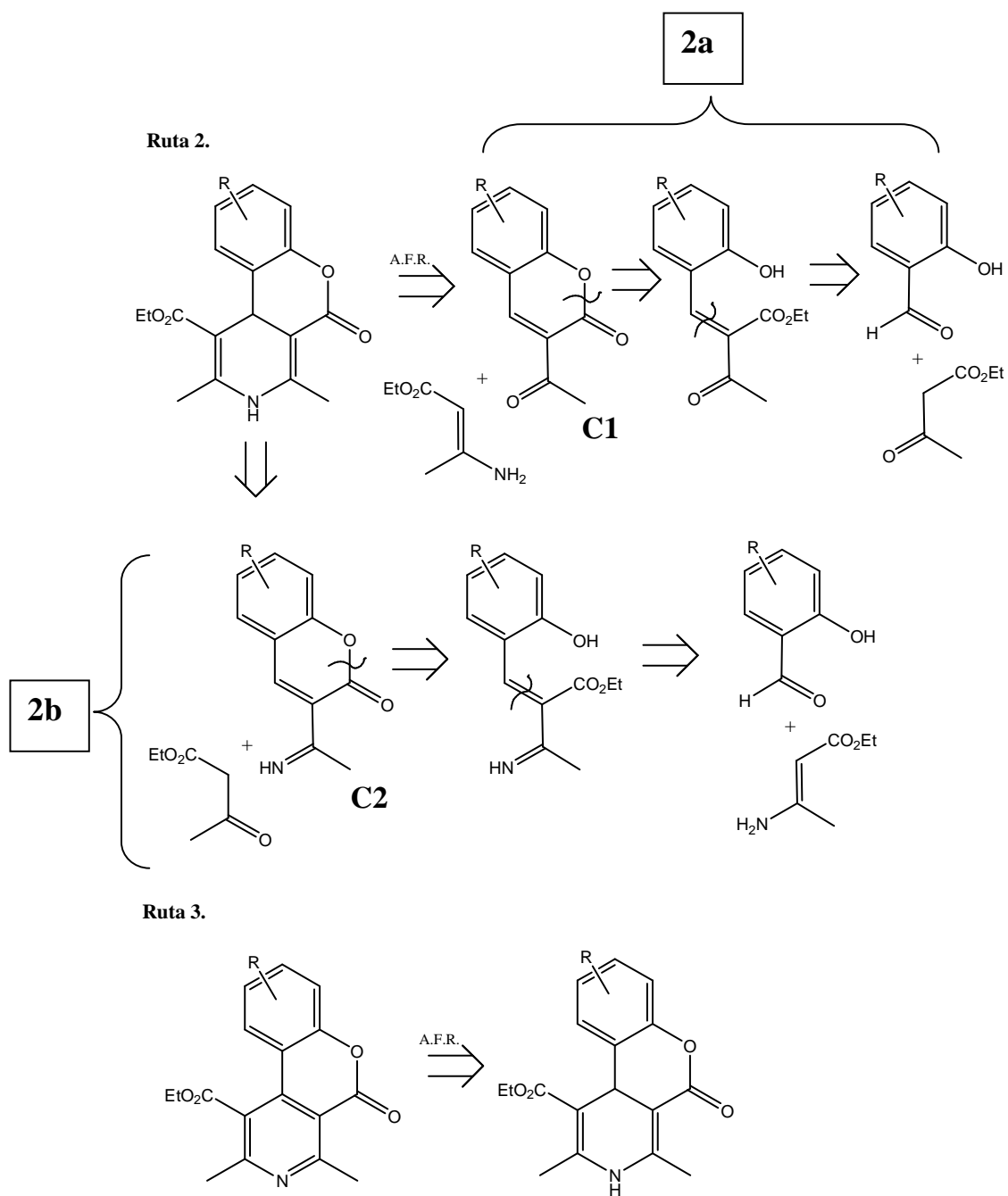


Figura 5.1. Estrategias sintéticas, Rutas 1, 2 y 3.

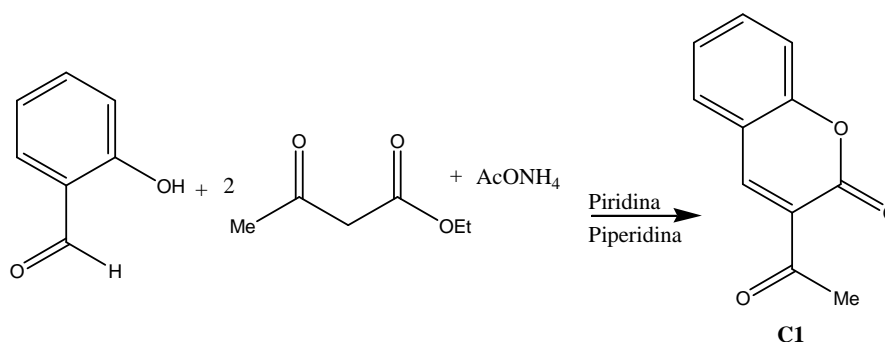
5.1.2 Operaciones reales

A continuación se describen las operaciones reales de síntesis en base a las estrategias sintéticas propuestas anteriormente, numerando cada ítem según el reactivo de partida a utilizar (R-salicilaldehído, cumarinas y catalizadores).

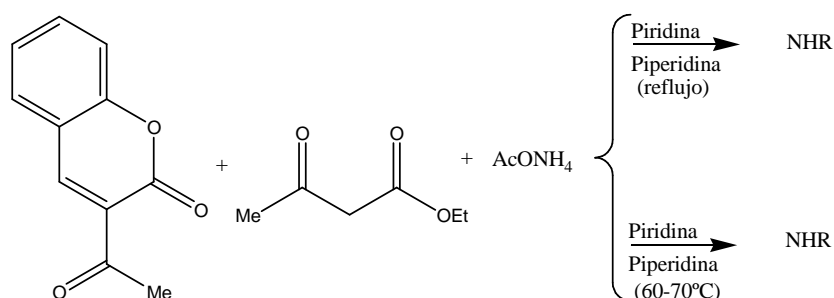
I. Reacciones con salicilaldehído.

Operación real Ruta 2a.

A 0,0082 moles de salicilaldehído se agregan 0,016 moles de acetoacetato de etilo y 0,008 moles de acetato de amonio, como solvente se utiliza 5 mL de piridina y 1 mL de piperidina como catalizador, la reacción se lleva a cabo en un baño de agua a 60 °C, por 30 min. Se observa la formación de un precipitado amarillo pálido. Éste se filtra y se recristaliza en etanol. P.F: 112-115 °C, rendimiento: 65% de 3-acetil-cumarina (C1).



En el siguiente paso, se toman 0,0053 moles de C1, se agrega 1,06 moles de acetoacetato de etilo y 0,41 moles de acetato de amonio o 0,7 moles de aminocrotonato más 1 mL de piperidina y 5 mL de piridina. La reacción se lleva a cabo a reflujo o a baño de agua entre 60-70 °C por 8 horas. No hubo reacción.

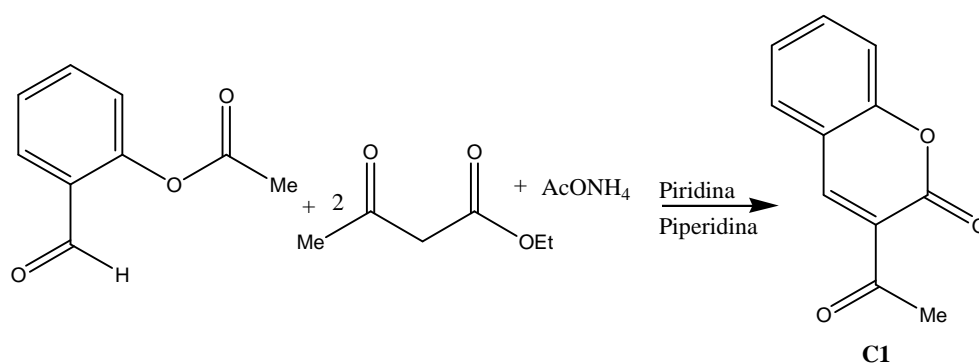


Operación real Ruta 1a.

Con acetilsalicilaldehído:

Para evitar la formación de la cumarina (C1), se procedió a proteger el aldehído a través de una acetilación (procedimiento en anexo síntesis).

0,006 moles de acetilsalicilaldehído se hacen reaccionar con 0,012 moles de acetoacetato de etilo y 0,47 moles de acetato de amonio, a esta solución se agrega 5 mL de piridina y 1 mL de piperidina, se agita a reflujo por 3 horas. Se observa la aparición de un precipitado amarillo, se filtra y recristaliza en etanol. P.F: 110-112 °C. Rendimiento: 11% de C1. No hubo formación de cromenodihidropiridina (CDHP).

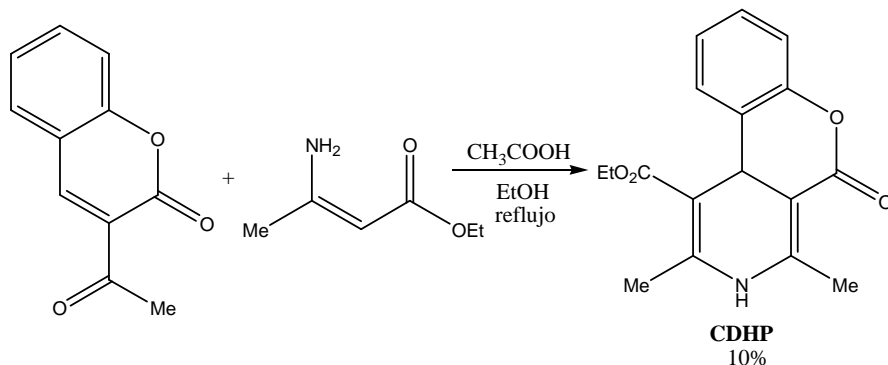


II. Reacciones con cumarinas.

Operación real Ruta 2 a.

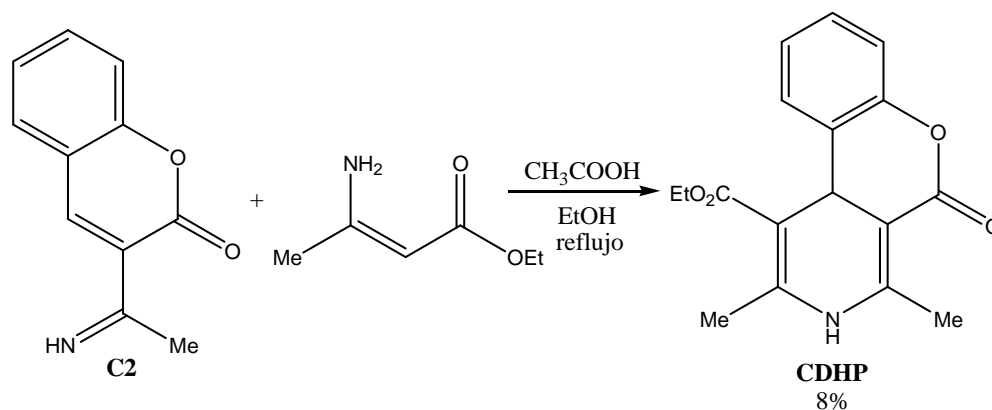
Con 3-acetil-cumarina (C1):

A 0,053 moles de C1 se agrega 0,0053 moles de aminocrotonato, 5 mL de etanol y 3 mL de ácido acético glacial, la solución se agita a reflujo por 4 horas, a este tiempo se forma un precipitado amarillo pálido. Se recristaliza en etanol, la fracción soluble tiene un P.F: 265-267 °C (rendimiento: 10%). La fracción insoluble en etanol caliente tiene un P.F mayor de 300 °C y rendimiento de 23%. Se confirma por espectro de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ que el precipitado soluble en etanol caliente corresponde al compuesto cromenodihidropiridina (CDHP).



Con 3-(1-iminoetil)-2H-cromen-2-ona (C2):

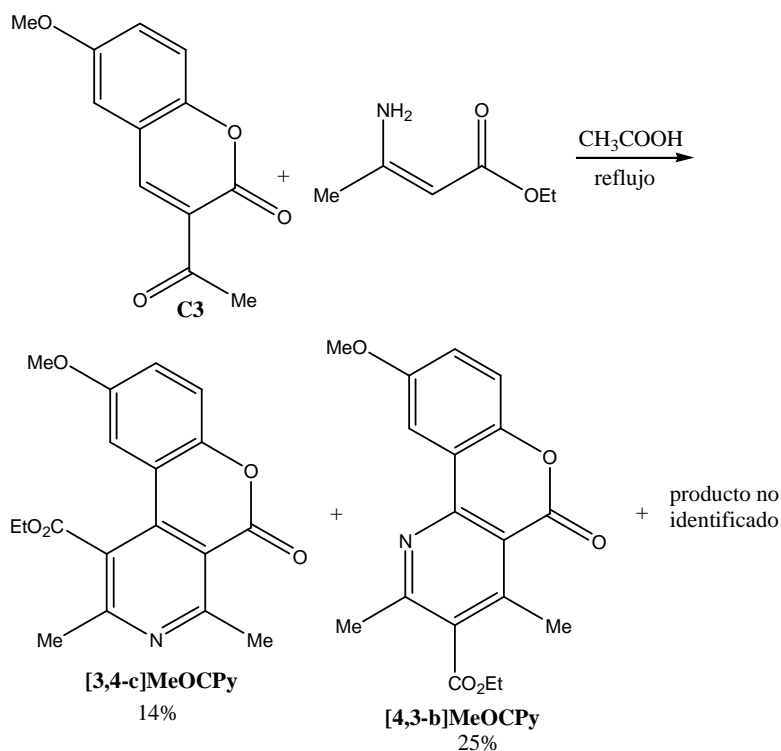
A 0,003 moles de C2 se agrega 0,003 moles de aminocrotonato, 5 mL de etanol y 3 mL de ácido acético glacial, la solución se agita a reflujo por 6 horas, a este tiempo se forma un precipitado amarillo pálido. Se recristaliza en etanol. P.F: 265-267 °C, rendimiento: 8% de CDHP.



Con 6-metoxi-3-acetilcumarina (C3):

0,0046 moles de cumarina se mezclan con 10 mL de ácido acético glacial, se calienta a reflujo, una vez disuelta la cumarina, se agregan 0,0046 moles de aminocrotonato, se calienta la mezcla a reflujo y a los 15 minutos se obtiene un precipitado de color amarillo pálido. Se filtra y recristaliza en etanol. P.F: 154-157°C. Rendimiento 39%. Por $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ vemos que se formó un 25% del isómero [4,3-b]metoxi-cromenopiridina ([4,3-b]MeOCPy) y un 14% del regioisómero [3,4-c] metoxi-cromenopiridina ([3,4-c]MeOCPy).

Estos resultados fueron confirmados por técnicas electroquímicas (voltamperometría cíclica). Además se forma un precipitado amarillo pálido, el cual funde a temperaturas mayores de 325 °C, muy poco soluble en solventes orgánicos y que no fue identificado.



III. Reacciones con sales de bario.

Se encontró en la bibliografía que el $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ puede catalizar las reacciones de síntesis de 1,4-DHPs, por lo cual se experimentó con ella en la síntesis de CDHPs ya que en mi opinión en el artículo de Sharma et al.²⁹, asignaron en forma errónea al compuesto N° 20 la estructura de una 4-(2,3-dihidroxifenil)dihidropiridina, siendo que el compuesto obtenido corresponde claramente a cromenodihidropiridina.

- Con $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$

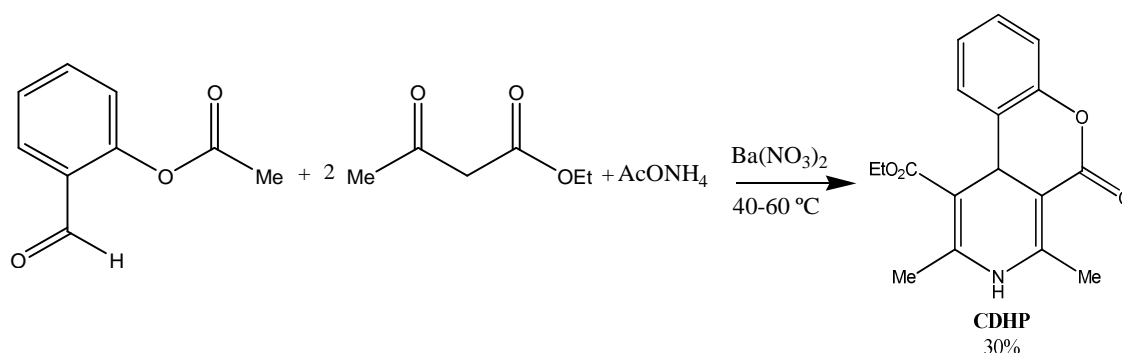
Operación real Ruta 1a, catalizada.

Salicilaldehído:

0,0082 moles de salicilaldehído se mezclan con 0,016 moles de acetoacetato de etilo y 0,0082 moles de acetato de amonio y 0,1 g de nitrato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C por 14 horas. Se extrae el producto con cloroformo, el nitrato de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío y se forma un precipitado amarillo pálido. Se recristaliza en etanol. P.F: 268-270°C, rendimiento: 11% de CDHP y rendimiento: 23% de C1, P.F: 112-114 °C.

Acetilsalicilaldehído:

0,006 moles de acetilsalicilaldehído se mezclan con 0,012 moles de acetoacetato de etilo, 0,006 moles de acetato de amonio y 0,1 g de nitrato de bario. La mezcla se agita en baño de agua en el rango de temperaturas entre 40-60 °C, por 14 horas. Se extrae el producto con cloroformo, el nitrato de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío y se forma un precipitado amarillo pálido. Se recristaliza en etanol P.F: 270-272°C. Rendimiento: 30% de CDHP.

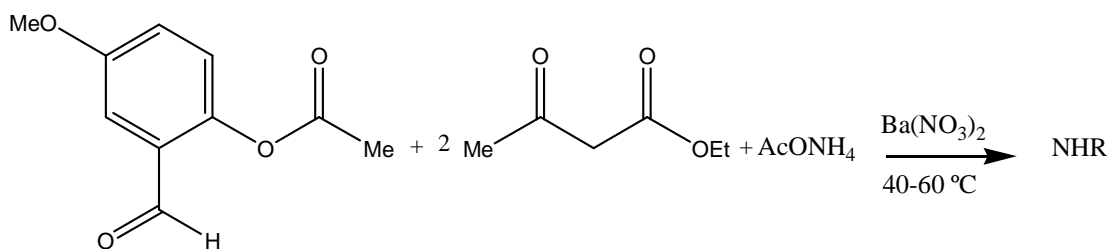


Para comprobar que el $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ es realmente un catalizador de la reacción, comparé dos reacciones con acetilsalicilaldehído con y sin $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, siguiendo las reacciones por TLC (acetato de etilo/diclorometano 1:4) cada media hora. A los 30 min se evidencian nuevas señales en TLC de la reacción con $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, la reacción sin $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ sólo se revelan los productos de partida. También comprobé que el tiempo óptimo de reacción con $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ es

de 12 horas, después de este tiempo las señales de los productos de partida permanecen, sin cambios en la TLC. El tiempo óptimo para la reacción sin nitrato de bario es 21 horas.

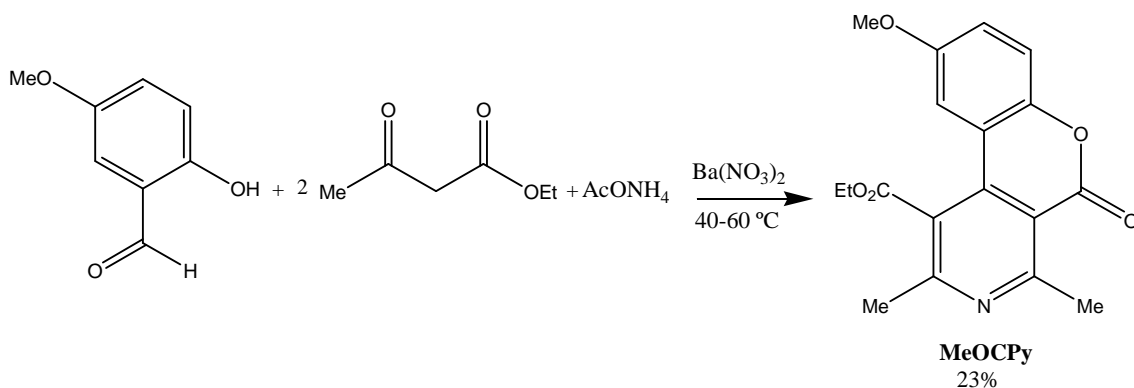
5-metoxi-acetilsalicilaldehído:

0,0052 moles de 5-metoxi-acetilsalicilaldehído se mezclan con 0,010 moles de acetoacetato de etilo, 0,0051 moles de acetato de amonio y 0,1 g de nitrato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas. Se extrae el producto con cloroformo, el nitrato de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío y se forma un precipitado blanco. Se recrystaliza en etanol P.F: 130-134°C. Rendimiento: 60% de acetilsalicilaldehído de partida. El salicilaldehído acetilado no reaccionó en estas condiciones.



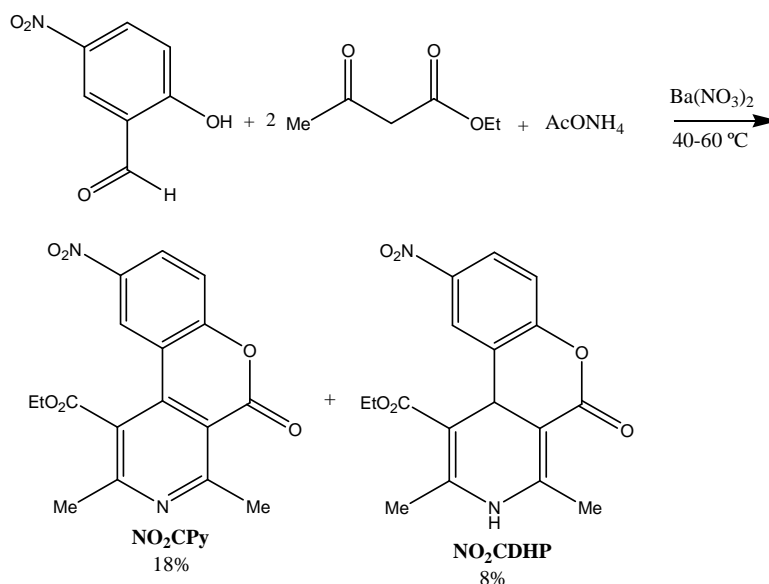
5-metoxi-salicilaldehído:

0,0066 moles de 5-metoxi-salicilaldehído se mezclan con 0,013 moles de acetoacetato de etilo y 0,0066 moles de acetato de amonio y 0,1 g de nitrato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas. Se extrae el producto con cloroformo, el nitrato de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío y se forma un precipitado amarillo. Se recrystaliza en etanol. P.F: 174-175°C. Rendimiento: 23% de [3,4-c] MeO-CPy.



5-nitro-salicilaldehído:

0,006 moles de 5-nitro-salicilaldehído se mezclan con 0,012 moles de acetoacetato de etilo y 0,006 moles de acetato de amonio y 0,1 g de nitrato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el nitrato de bario se recupera por filtración. Los productos se separaron a través de una placa preparativa, usando como fase móvil diclorometano/acetato de etilo 15:1. Los productos de reacción identificados son NO₂-CDHP P.F: 195-197 °C, rendimiento: 8% y NO₂-CPy P.F: 215-217°C, rendimiento: 18%.



• **Con BaCO₃**

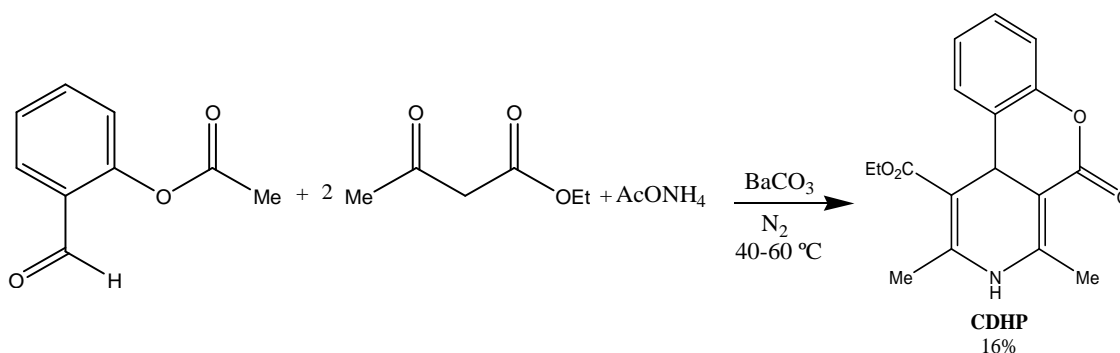
Operación real Ruta 1a, catalizada.

Salicilaldehído:

0,0082 moles de salicilaldehído se mezclan con 0,016 moles de acetoacetato de etilo y 0,0082 moles de acetato de amonio y 0,1 g de carbonato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el carbonato de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío, formándose un precipitado amarillo pálido. Se recristaliza en etanol. P.F: 268-270°C, rendimiento: 12% de CDHP y 25% de C1.

Acetilsalicilaldehído:

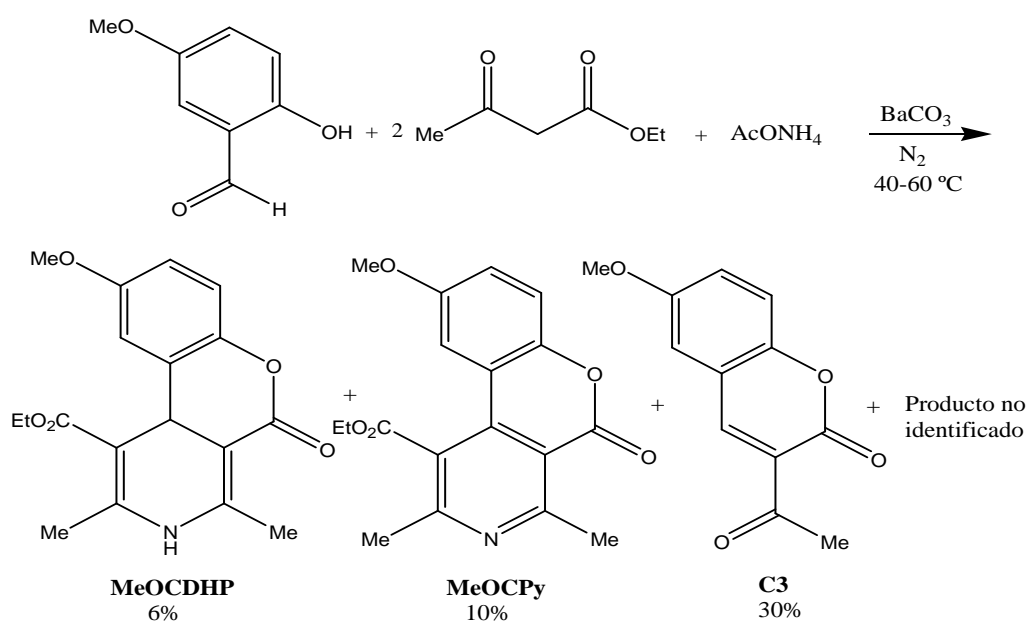
0,006 moles de acetilsalicilaldehído se mezclan con 0,012 moles de acetoacetato de etilo y 0,006 moles de acetato de amonio y 0,1 g de carbonato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 14 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el carbonato de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío, formándose un precipitado amarillo pálido. Se recristaliza en etanol. P.F: 271-272°C. Rendimiento: 16% de CDHP.



5-metoxi-salicilaldehído:

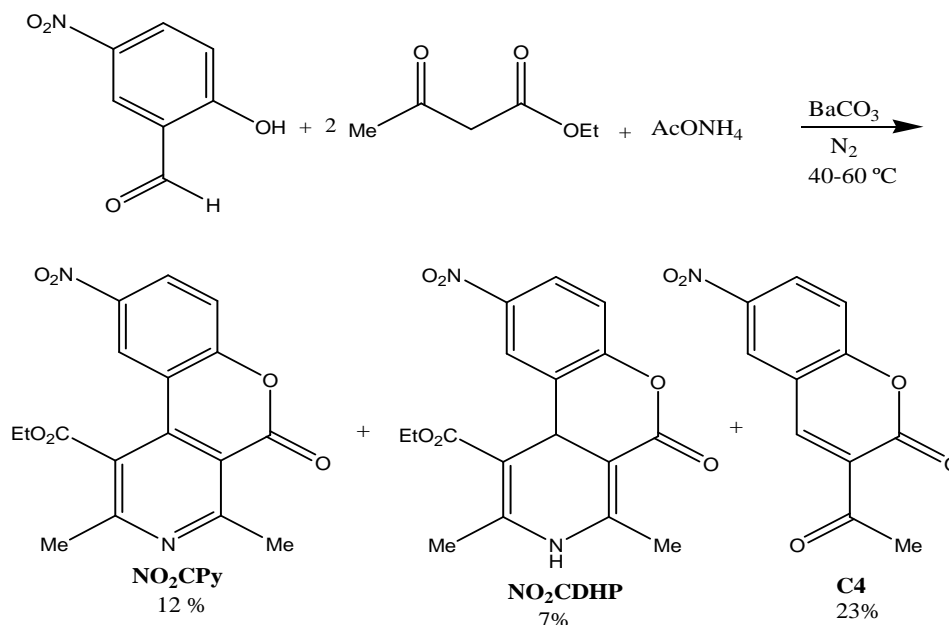
0,0066 moles de 5-metoxi-salicilaldehído se mezclan con 0,013 moles de acetoacetato de etilo y 0,0066 moles de acetato de amonio y 0,1 g de carbonato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el carbonato de bario se recupera por filtración. Los productos se separaron a través de una placa preparativa, usando como fase móvil diclorometano/ acetato

de etilo 20:1. Los productos de reacción identificados son MeO-CDHP P.F: 223-225°C, rendimiento: 6%, MeO-CPy P.F: 174-175 °C, rendimiento: 10%, 6-metoxi-3-acetilcumarina (C3) P.F: 181-183 °C, rendimiento: 30% y un precipitado color amarillo claro y P.F. mayor de 300 °C, con los análisis de los espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN no fue posible dilucidar su estructura.



5-nitro-salicilaldehído:

0,006 moles de 5-nitro-salicilaldehído se mezclan con 0,012 moles de acetoacetato de etilo y 0,006 moles de acetato de amonio y 0,1 g de carbonato de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el carbonato de bario se recupera por filtración. Los productos se separaron a través de una placa preparativa, usando como fase móvil diclorometano/acetato de etilo 15:1. Los productos de reacción identificados son NO_2 -CDHP P.F: 215-217°C, rendimiento: 7%, NO_2 -CPy P.F: 191-193 °C, rendimiento: 12% y 5-nitro-3-acetilcumarina (C4) P.F: 198-200 °C, rendimiento: 23%.



• **Con BaCl₂**

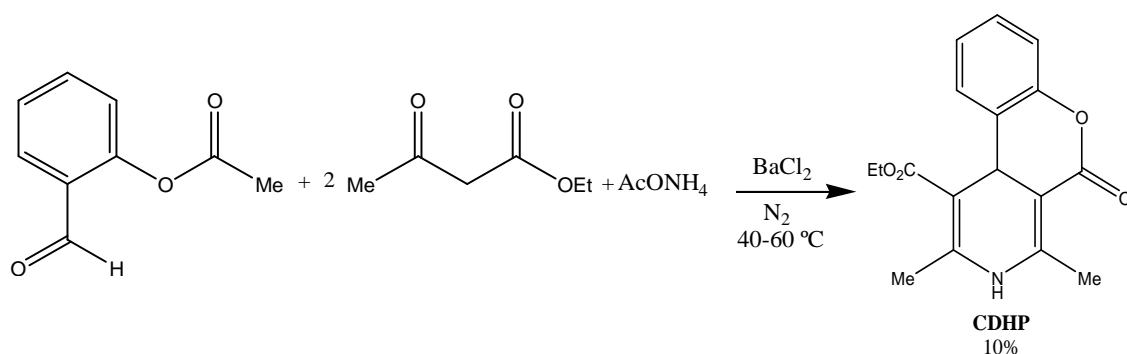
Operación real Ruta 1a, catalizada.

Salicilaldehído:

0,0082 moles de salicilaldehído se mezclan con 0,016 moles de acetoacetato de etilo y 0,0082 moles de acetato de amonio y 0,1 g de cloruro de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el cloruro de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío, formándose un precipitado amarillo pálido. Se recrystaliza en etanol. P.F: 268-270°C. Rendimiento: 8% de CDHP y 31% de C1.

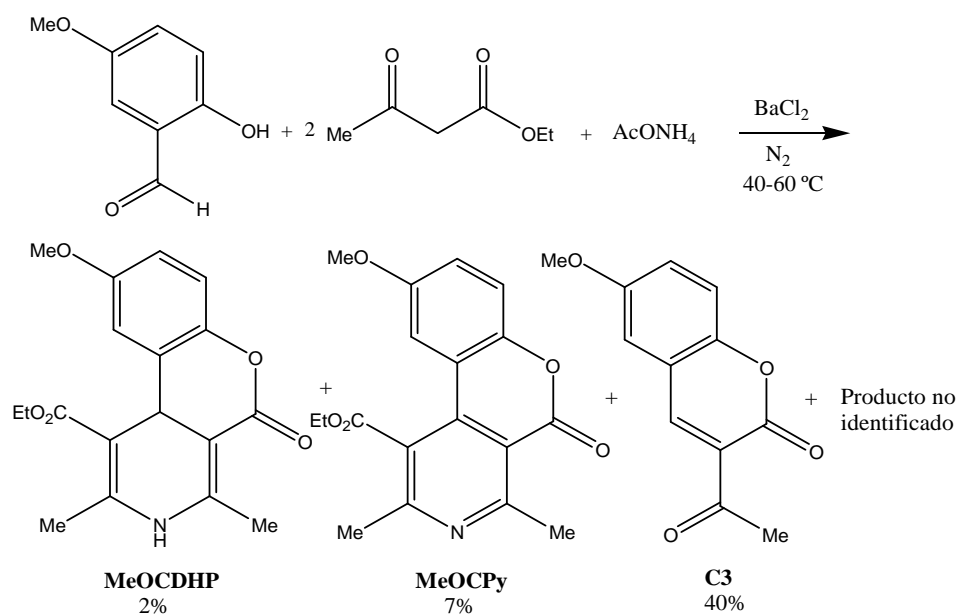
Acetilsalicilaldehído:

0,006 moles de acetilsalicilaldehído se mezclan con 0,012 moles de acetoacetato de etilo y 0,006 moles de acetato de amonio y 0,1 g de cloruro de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el cloruro de bario se recupera por filtración y se concentra la solución. Se agrega etanol frío, formándose un precipitado amarillo pálido. Se recrystaliza en etanol. P.F: 271-272°C, rendimiento: 10% de CDHP.



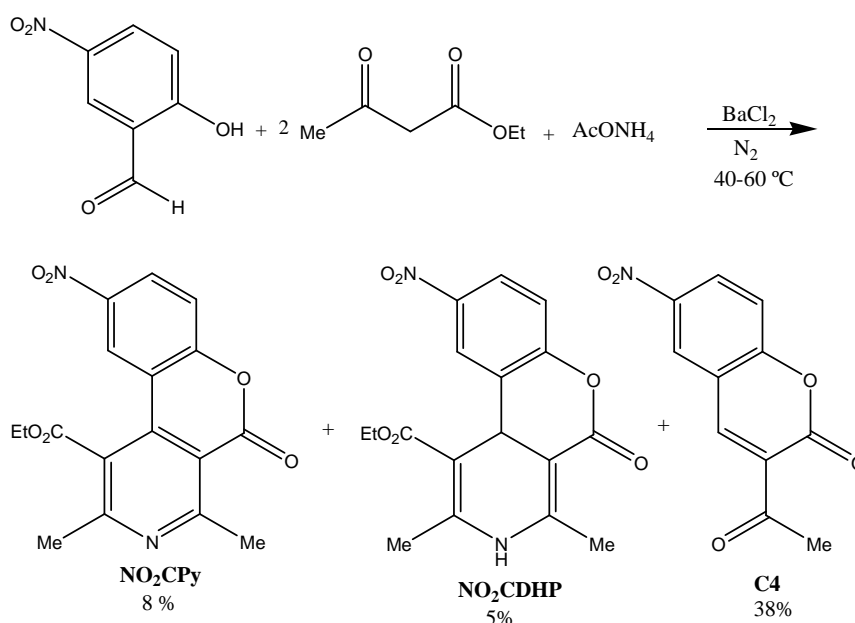
5-metoxi-salicilaldehído:

0,0066 moles de 5-metoxi-salicilaldehído se mezclan con 0,013 moles de acetoacetato de etilo y 0,0066 moles de acetato de amonio y 0,1 g de cloruro de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el cloruro de bario se recupera por filtración. Los productos se separaron a través de una placa preparativa, usando como fase móvil diclorometano/ acetato de etilo 20:1. Los productos de reacción identificados son MeO-CDHP P.F: 223-225°C, rendimiento: 2%, MeO-CPy P.F: 174-176 °C, rendimiento: 7%, C3 P.F: 181-182 °C, rendimiento: 40% y un precipitado color amarillo claro y P.F. mayor de 300 °C. Con los análisis de los espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN no fue posible dilucidar su estructura.



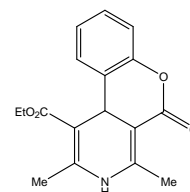
5-nitro-salicilaldehído:

0,006 moles de 5-nitro-salicilaldehído se mezclan con 0,012 moles de acetoacetato de etilo y 0,006 moles de acetato de amonio y 0,1 g de cloruro de bario. La mezcla se agita en baño de agua entre 40-60 °C, por 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se extrae el producto con cloroformo, el cloruro de bario se recupera por filtración. Los productos se separaron a través de una placa preparativa, usando como fase móvil diclorometano/acetato de etilo 15:1. Los productos de reacción identificados son NO₂-CDHP P.F: 215-216°C, rendimiento: 5%, NO₂-CPy P.F: 191-193 °C, rendimiento: 8% y 5-nitro-3-acetilcumarina (C4) P.F: 198-200 °C, rendimiento: 38%.



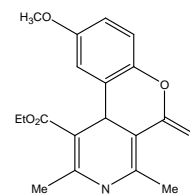
5.1.3 Caracterización espectroscópica y análisis elemental de los compuestos preparados en la presente Memoria.

1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (CDHP):



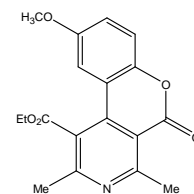
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.10 (t, 3H, -CH₃, J= 7.2); 2.00 (s, 3H, -CH₃); 2.25 (s, 3H, -CH₃); 4.09 (m, 2H, -CH₂); 4.75 (s, 1H, -CH); 6.74-7.24 (m, 4H, -ArH); 8.97 (s, 1H, -NH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): 13.4; 15.7; 17.7; 32.6; 58.6; 95.; 96.6; 115.7; 123.1; 123.4; 126.5; 131.7; 145.0; 147.1; 149.4; 163.9; 166.7. Anal. Elem. C₁₇H₁₇NO₄: Calc. C: 68.22; H: 5.73; N: 4.68. Encontrado: C: 68.49; H: 5.70; N: 4.70.

1-etoxicarbonil-9-metoxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (MeO-CDHP):



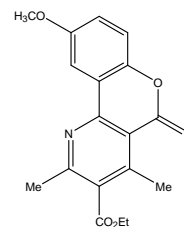
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.05 (t, 3H, -CH₃, J= 7.2); 2.62 (s, 3H, -CH₃); 2.68 (s, 3H, -CH₃); 3.76 (s, 3H, -OCH₃); 4.17 (q, 2H, -CH₂, J= 7.2); 6.89-7.36 (m, 3H, -ArH); 8.27 (s, 1H, -NH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): 14.2; 19.4; 19.5; 47.5; 55.2; 60.1; 96.2; 101.4; 110.8; 111.9; 116.2; 117.7; 145.6; 146.7; 147.5; 155.3; 157.9; 165.3. Anal. Elem. C₁₈H₁₉NO₅: Calc. C: 65.64; H: 5.82; N: 4.25. Encontrado: C: 65.90; H: 5.79; N: 4.24.

1-etoxicarbonil-9-metoxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina ([3,4-c] MeOCPy):



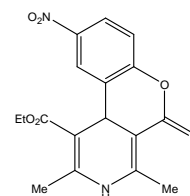
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H, -CH₃, J= 7.2); 2.63 (s, 3H, -CH₃); 2.69 (s, 3H, -CH₃); 3.88 (s, 3H, -OCH₃); 4.45 (q, 2H, -CH₂, J=7.2); 7.25-7.94 (m, 3H, -ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): 10.8; 14.3; 19.2; 23.8; 55.8; 78.7; 92.9; 95.7; 118.3; 119.5; 145.2; 147.2; 147.4; 149.5; 151.7; 156.4; 159.9; 163.1. Anal. Elem. C₁₈H₁₇NO₅: Calc. C: 66.05; H: 5.24; N: 4.28. Encontrado: C: 66.31; H: 5.21; N: 4.30.

1-etoxicarbonil-9-metoxi-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[4,3-b]piridina ([4,3-b] MeOCPy):



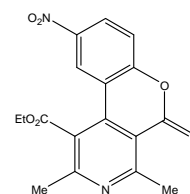
¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H, -CH₃, J= 7.2); 2.56 (s, 3H, -CH₃); 2.93 (s, 3H, -CH₃); 3.79 (s, 3H, -OCH₃); 4.53 (q, 2H, -CH₂, J= 7.2); 7.20-7.45 (m, 3H, -ArH). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆): 13.7; 18.4; 23.1; 55.3; 61.7; 109.8; 117.7; 117.6; 118.5; 119.7; 131.0; 148.6; 147.7; 153.4; 155.3; 159.9; 159.3; 167.1. Anal. Elem. C₁₈H₁₇NO₅: Calc. C: 66.05; H: 5.24; N: 4.28. Encontrado: C: 65.78; H: 5.26; N: 4.26.

1-etoxicarbonil-9-nitro-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (NO₂-CDHP):

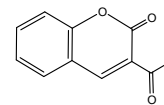


¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.10 (t, 3H, -CH₃, J= 7.2); 2.04 (s, 3H, -CH₃); 2.30 (s, 3H, -CH₃); 4.12 (m, 2H, -CH₂); 4.87 (s, 1H, -CH); 7.32-8.17 (m, 3H, -ArH); 9.14 (s, 1H, -NH). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆): 14.5; 17.0; 19.0; 33.9; 60.0; 94.0; 96.8; 118.2; 120.2; 127.9; 133.3; 143.8; 147.9; 149.1; 155.2; 163.4; 167.3. Anal. Elem. C₁₇H₁₆N₂O₆: Calc. C: 59.30; H: 4.68; N: 8.14. Encontrado: C: 59.54; H: 4.70; N: 8.10

1-etoxicarbonil-9-nitro-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (NO₂-CPy):

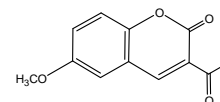


¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (t, 3H, -CH₃, J= 7.2); 2.83 (s, 3H, -CH₃); 2.96 (s, 3H, -CH₃); 4.32 (q, 2H, -CH₂, J= 7.2); 7.20-8.05 (m, 3H, -ArH). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆): 10.0; 11.3; 17.3; 22.8; 75.7; 89.8; 90.6; 114.2; 115.3; 145.2; 146.2; 147.3; 147.4; 149.6; 150.2; 155.9; 160.2. Anal. Elem. C₁₇H₁₄N₂O₆: Calc. C: 59.65; H: 4.12; N: 8.18. Encontrado: C: 59.41; H: 4.11; N: 8.22.



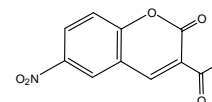
3-acetil-cumarina:

$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): 2.59 (s, 3H, -CH₃); 8.49 (s, 1H, -CH); 7.25 -7.79 (m, 4H, -ArH). $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, DMSO-d₆): 32.0; 114.2; 117.0; 123.5; 125.5; 132.0; 134.9; 143.3; 158.0; 161.0; 202.8.



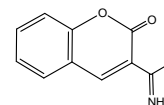
6-metoxi-3-acetil-cumarina (C3):

$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): 2.57 (s, 3H, CH₃); 3.81 (s, 3H, -OCH₃); 7.31 -7.51 (m, 3H, -ArH); 8.59 (s, 1H, C=CH). $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, DMSO-d₆): 30.2; 55.2; 111.7; 116.9; 118.2; 121.8; 124.1; 146.3; 148.3; 155.2; 156.4; 194.3. Anal. Elem. C₁₂H₁₀O₄: Calc. C: 66.05; H: 4.62. Encontrado: C: 66.32; H: 4.60.



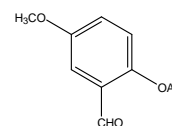
6-nitro-3-acetil-cumarina:

$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): 2.60 (s, 3H, -CH₃); 8.81 (s, 1H, -CH); 7.68 -8.51 (m, 4H, -ArH). $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, DMSO-d₆): 32.5; 112.6; 118.0; 122.5; 123.5; 130.0; 144.9; 145.6; 156.8; 159.7; 202.9.



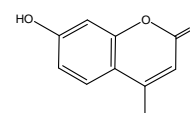
3-(1-iminoetil)-2H-cromen-2-ona (Iminocumarina (C2)):

$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): 2.26 (s, 3H, -CH₃); 7.73 (s, 1H, -CH); 7.20 -7.67 (m, 4H, -ArH). $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, DMSO-d₆): 20.0; 85.0; 85.7; 123.0; 126.0; 127.0; 130.0; 149.0; 168.0; 169.0. Anal. Elem. C₁₁H₉NO₂: Calc. C: 70.58; H: 4.85; N: 7.48. Encontrado: C: 70.86; H: 4.83; N: 7.51.



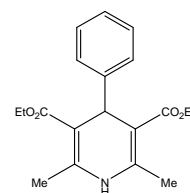
5-metoxi-acetilsalicilaldehído:

$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): 2.33 (s, 3H, -CH₃); 3.76 (s, 3H, -OCH₃); 7.0 -7.6 (m, 3H, -ArH); 10.6 (s, 1H, -CHO). $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, DMSO-d₆): 20.5; 55.6; 60.6; 106.5; 113.1; 113.5; 115.9; 140.2; 149.7; 205.7. Elem. Anal. C₁₀H₁₀O₄: Calc. C: 61.85; H: 5.19. Encontrado: C: 62.10; H: 5.17.



4-metil-umbeliferona:

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 2.35 (s, 3H, -CH₃); 6.11 (s, 1H, =CH); 6.68 -7.6 (m, 3H, -ArH); 10.55 (sw, 1H, -OH). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆): 18.5; 102.5; 110.6; 112.4; 113.2; 127.0; 153.8; 155.3; 160.8; 161.5. Elem. Anal. C₁₀H₈O₃: Calc. C: 68.18; H: 4.58. Encontrado: C: 67.90; H: 4.60.



4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina (1,4-DHP):

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.16 (t, J=7.2, 6H, -CH₃); 2.26 (s, 6H, -CH₃); 3.98 (q, J=7.2, 4H, -CH₂); 4.88 (s, 1H, -CH); 7.18-7.22 (m, 5H, -ArH); 8.8 (s, 1H, N-H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆): 13.8 (2); 17.9 (2); 29.0; 38.6; 58.9 (2); 103.3 (2); 114.4 (2); 115.0; 119.1; 130.5; 144.3; 165.3; 205.5 (2).

5.1.4 Discusión

La Tabla 5.1.4 resume los resultados de las operaciones reales realizadas, usando las diferentes rutas obtenidas del estudio de las estrategias de síntesis propuestas y realizadas en esta memoria.

NR	Ruta	Reactivos	Producto	Solvente	Rendimiento (%)	Observaciones
1	2a	Salicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio	C1	Piridina	65	Piperidina (catalizador)
2	2a	C1, acetoacetato de etilo, acetato de amonio	NHR	Piridina	NHR	Piperidina (catalizador)
3	1a	Acetilsalicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio	C1	Piridina	11	Piperidina (catalizador)
4	2b	C1, aminocrotonato	CDHP	CH ₃ COOH/EtOH	10	

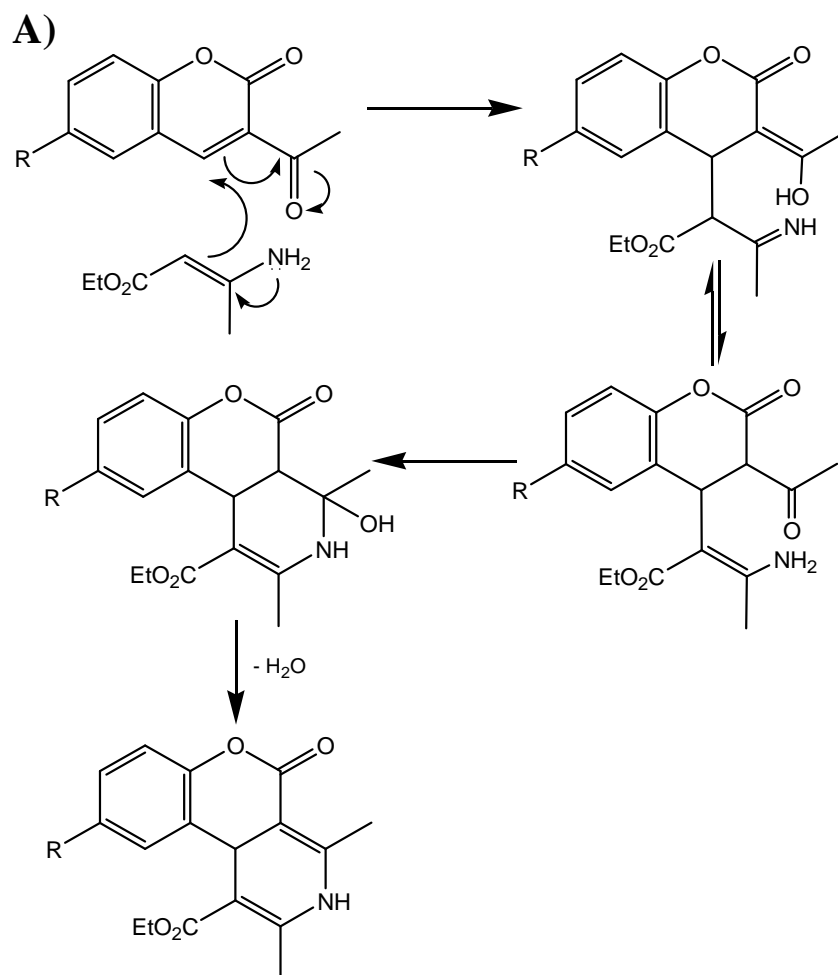
		de etilo.		(3:5)		
5	2b	C2, aminocrotonato de etilo.	CDHP	CH ₃ COOH/EtOH (3:5)	8	
6	2b	C3, aminocrotonato de etilo.	[4,3-b] MeO-CPy + [3,4-c]MeO-CPy	CH ₃ COOH	25 y 14 respectivamente	
7	1a	Salicilaldehído, acetoacetato de etilo acetato de amonio	CDHP + C1	Sin solvente	11 y 23 respectivamente	Catalizada con Ba(NO ₃) ₂
8	1a	Acetilsalicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio	CDHP	Sin solvente	30	Catalizada con Ba(NO ₃) ₂
9	1a	5-metoxi-acetilsalicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio.	NHR	Sin solvente	NHR	Catalizada con Ba(NO ₃) ₂
10	1a	5-nitro-salicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio.	NO ₂ -CDHP + NO ₂ -CPy	Sin solvente	8 y 18 respectivamente	Catalizada con Ba(NO ₃) ₂
11	1a	Salicilaldehído, acetoacetato de etilo acetato de amonio	CDHP + C1	Sin solvente	12 y 25 respectivamente	Catalizada con BaCO ₃
12	1a	Acetilsalicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio	CDHP	Sin solvente	16	Catalizada con BaCO ₃
13	1a	5-metoxi-salicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio.	MeO-CDHP + MeO-CPy + C3	Sin solvente	6, 10 y 30 respectivamente	Catalizada con BaCO ₃
14	1a	5-nitro-salicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio	NO ₂ -CDHP + NO ₂ -CPy + C4	Sin solvente	7, 12 y 23 respectivamente	Catalizada con BaCO ₃
15	1a	Salicilaldehído,	CDHP + C1	Sin solvente	8 y 31	Catalizada con

		acetoacetato de etilo acetato de amonio.			respectivamente	BaCl ₂
16	1a	Acetilsalicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio.	CDHP	Sin solvente	10	Catalizada con BaCl ₂
17	1a	5-metoxi- salicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio.	MeO-CDHP + MeO-CPy + C3	Sin solvente	2, 7 y 40 respectivamente	Catalizada con BaCl ₂
18	1a	5-nitro- salicilaldehído, acetoacetato de etilo, acetato de amonio.	NO ₂ -CDHP + NO ₂ -CPy + C4	Sin solvente	8, 5 y 38 respectivamente	Catalizada con BaCl ₂

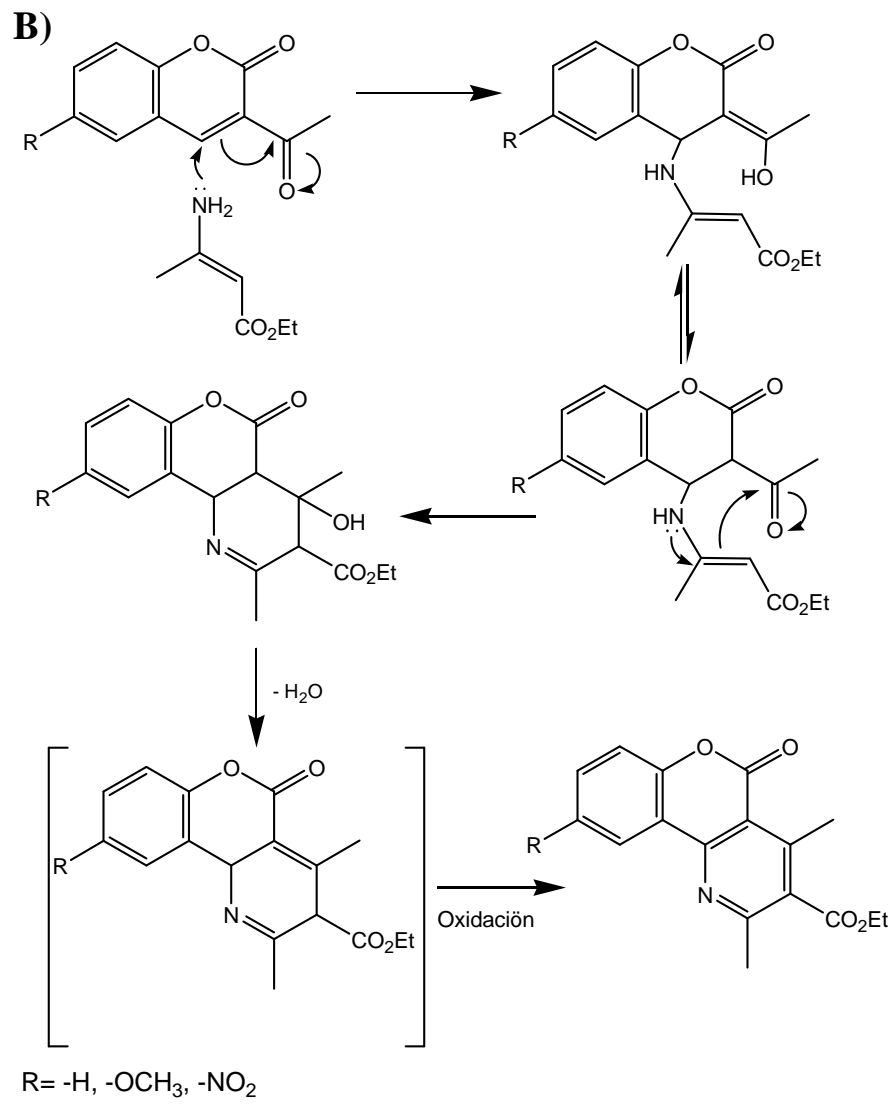
Tabla 5.1.4 Resultados operaciones reales en síntesis. **NR** = Número de la reacción.

Tal como se observa en la Tabla 5.1.4, los rendimientos de las diferentes CDHPs y CPys son bajos, esto se debe a que se forman diferentes compuestos en la misma reacción. En la mayoría de las reacciones se obtuvo un porcentaje importante de la cumarina respectiva, la cual una vez formada, no reacciona posteriormente con acetoacetato de etilo en medio básico o ácido. No obstante, las cumarinas e iminocumarinas obtenidas sí reaccionan con amino crotonato de etilo en ácido acético (NR = 4 – 6), en el caso de la cumarina no substituida en el anillo aromático el producto formado es la CDHP y en la cumarina con un grupo dador, los productos formados son CPys con mayor porcentaje de rendimiento del isómero [4,3-b].

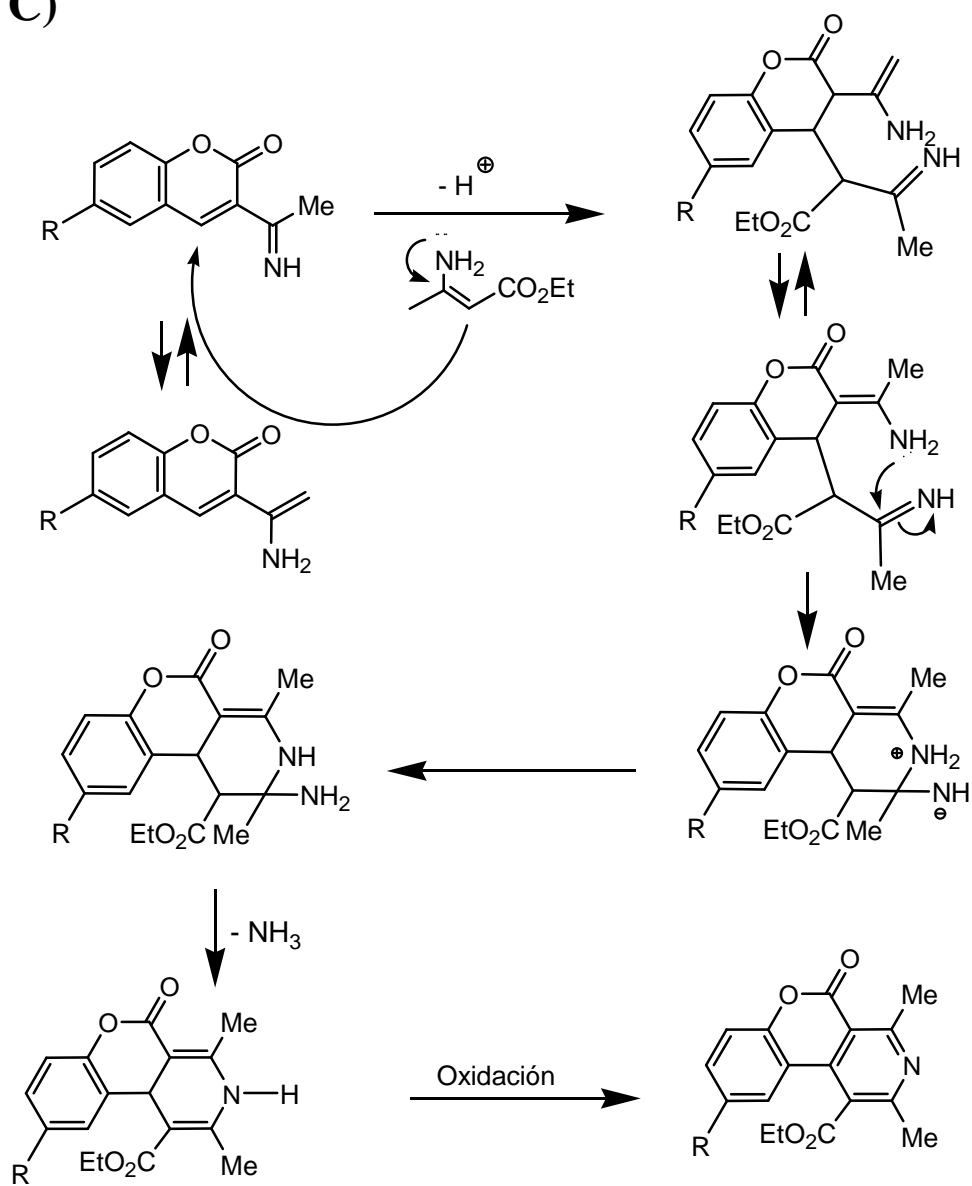
Los posibles mecanismos para la adición de aminocrotonato a cumarinas (Fig. 5.1.4 A), B)) e iminocumarinas (Fig. 5.1.4 C), D) han sido descritos²⁵. En estos mecanismos se muestra las posibles adiciones de tipo Michael (adición 1,4) al enlace α - β no saturado de la cumarina e iminocumarina. Según este mecanismo la adición de Michael del metileno activado al doble enlace conduce finalmente a la formación de una [3,4-c] cromenodihidropiridina, mientras que la adición de Michael del grupo amino al doble enlace cumarínico conduce a la formación de una [4,3-b]cromenopiridina, ya que la cromenodihidropiridina resultante es muy lábil por lo cual rápidamente se oxida a la piridina correspondiente.



R= -H, -OCH₃, -NO₂



C)



R= -H, -OCH₃, -NO₂

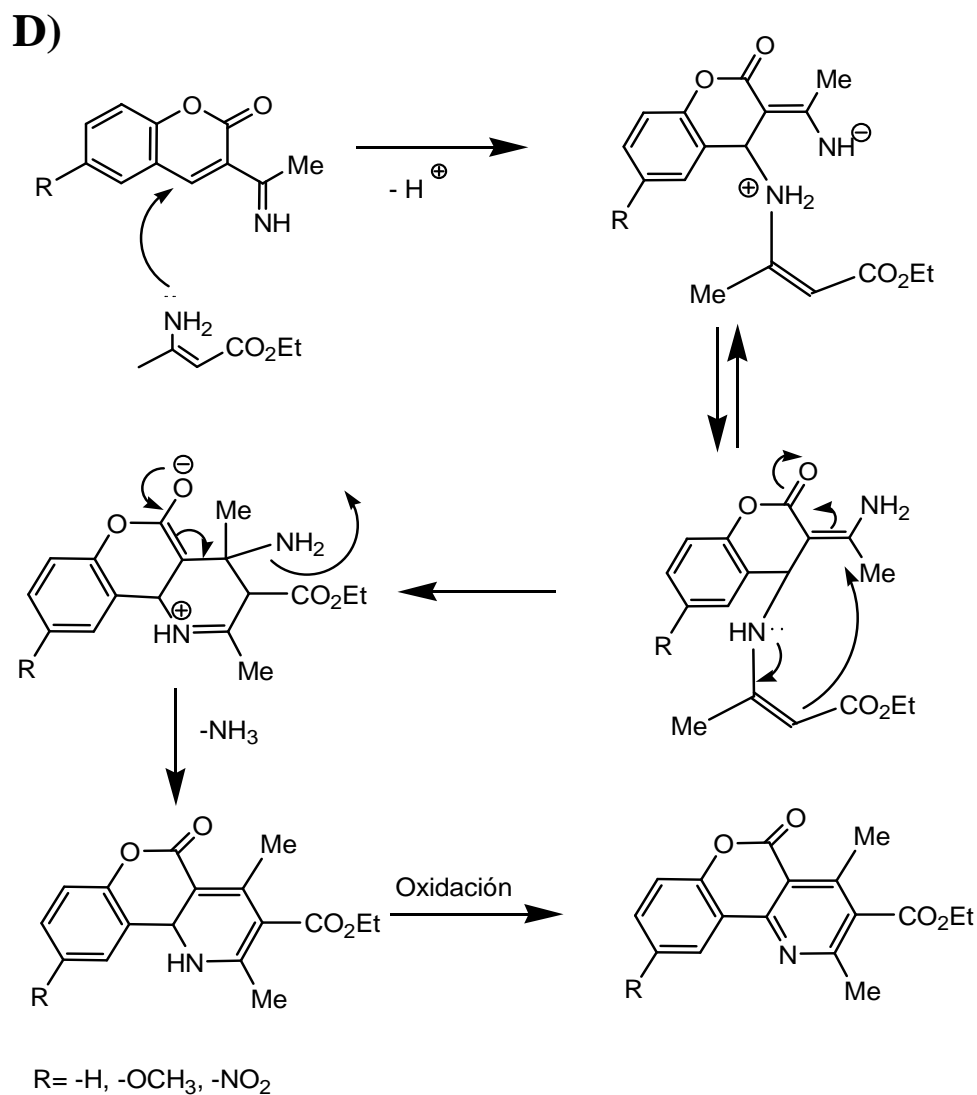


Figura 5.1.4. A), B), C) y D). Mecanismos sugeridos para las adiciones de tipo Michael, al enlace $\alpha - \beta$ no saturado de la cumarina e iminocumarina.

La catálisis con nitrato de bario mejora los rendimientos de CDHPs y CPys. Esto se aprecia notablemente en la catálisis con Ba(NO₃)₂ del acetilsalicilaldehído. La reacción del acetilsalicilaldehído, acetoacetato de etilo y acetato de amonio (NR= 3) produce la cumarina C1, mientras que la misma reacción catalizada con Ba(NO₃)₂ produce un 30% de la CDHP respectiva (NR= 8). Sin embargo, utilizando 5-metoxi-acetilsalicilaldehído y catálisis con

Ba(NO₃)₂, no hubo reacción. Una propuesta para el mecanismo de reacción de los aldehídos con aminocrotonato se describe a continuación (Fig. 5.1.4.2)

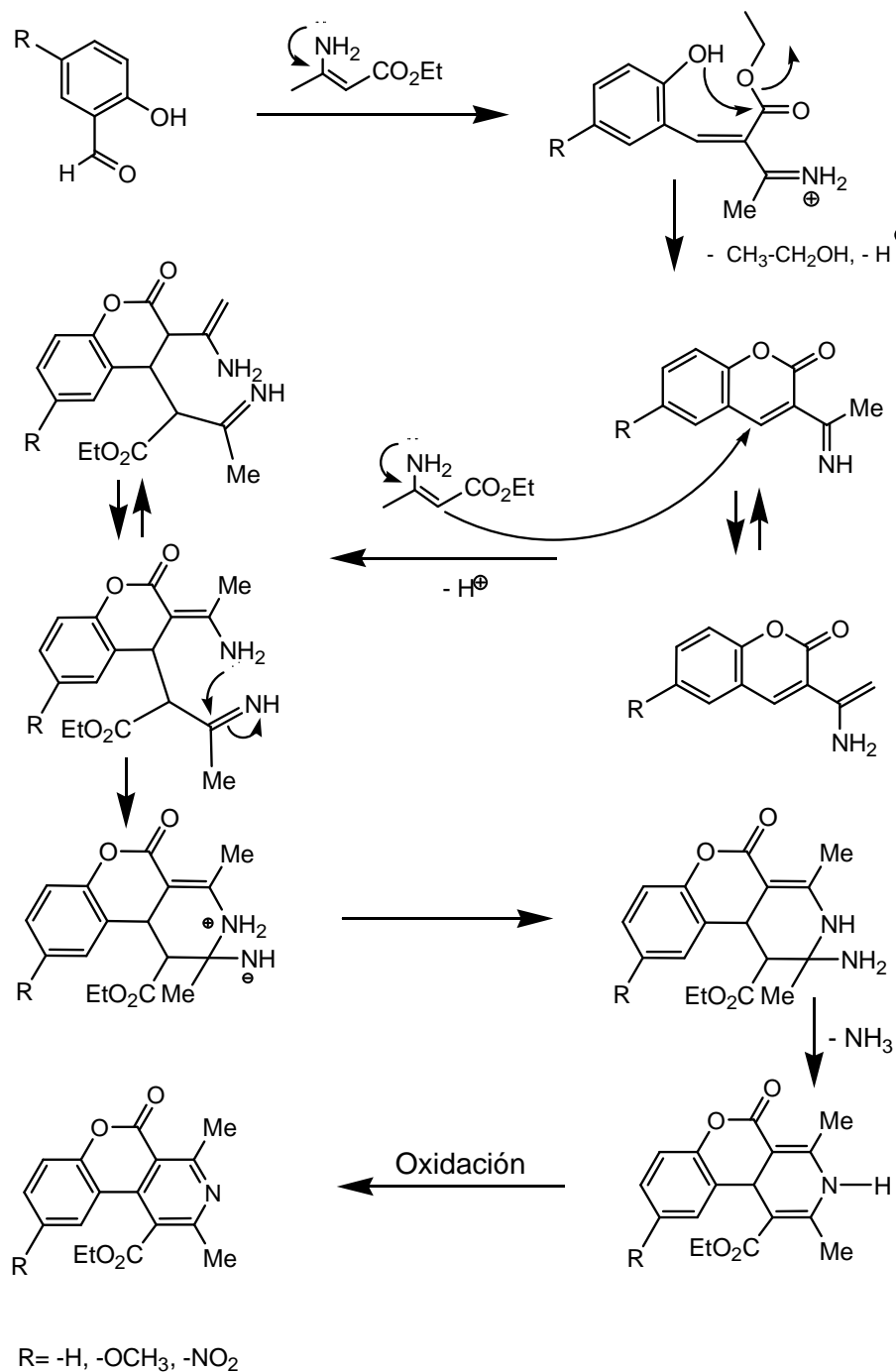


Figura 5.1.4.2. Mecanismo de reacción de salicilaldehído con aminocrotonato.

No fue posible estudiar la ruta sintética 1b, debido a que no se forma el producto de condensación de Knoevenagel entre el salicilaldehído sustituido y acetoacetato de etilo (Fig. 5.1.4.3). Esto se debe a la fuerte tendencia de la reacción para formar la respectiva cumarina, por el ataque del -OH del salicilaldehído al grupo éster del acetoacetato de etilo, para formar la acetilcumarina sustituida.

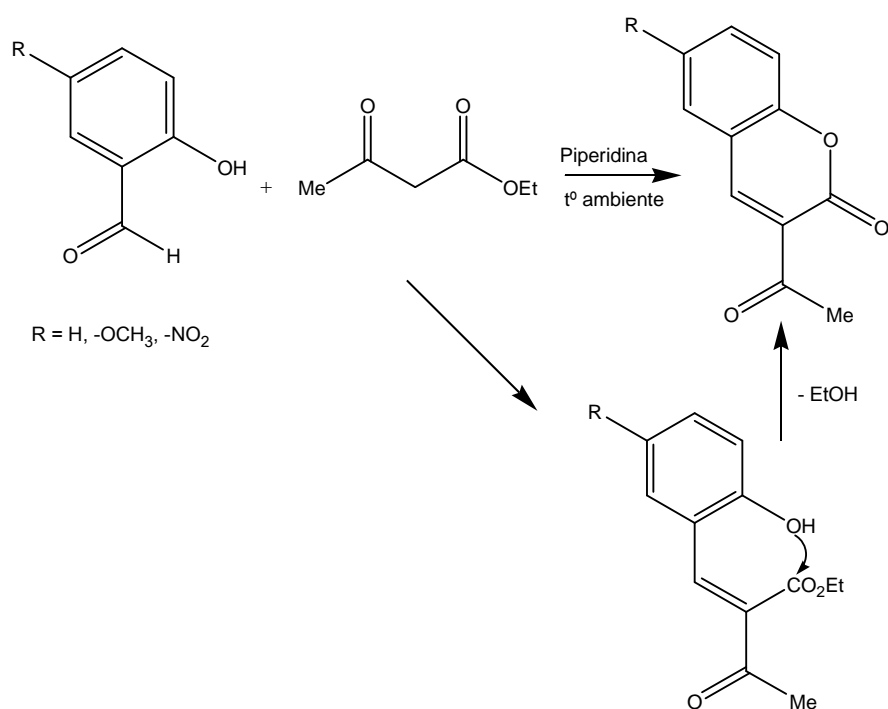


Figura 5.1.4.3. Formación de 3-acetilcumarina, en medio básico.

5.2 Caracterización electroquímica.

5.2.1 Voltamperometría cíclica (VC) en medio aprótico.

a) Oxidación de 9-MeO y 9-NO₂-Cromenodihidropiridinas.

La figura 5.2.1 muestra los voltamperogramas cíclicos correspondientes a la oxidación del MeO-CDHP y NO₂-CDHP, a diferentes velocidades de barrido (0,1-5 Vs⁻¹). Tal como se observa en la figura, la oxidación del anillo dihidropiridínico (**I**) es de carácter irreversible, sin embargo al aumentar la ventana del potencial de barrido de vuelta, aparecen dos señales catódicas (**II** y **II'**). Además, a medida que se aumenta la velocidad de barrido, dichas señales catódicas dan origen a la señal de oxidación (**IV**).

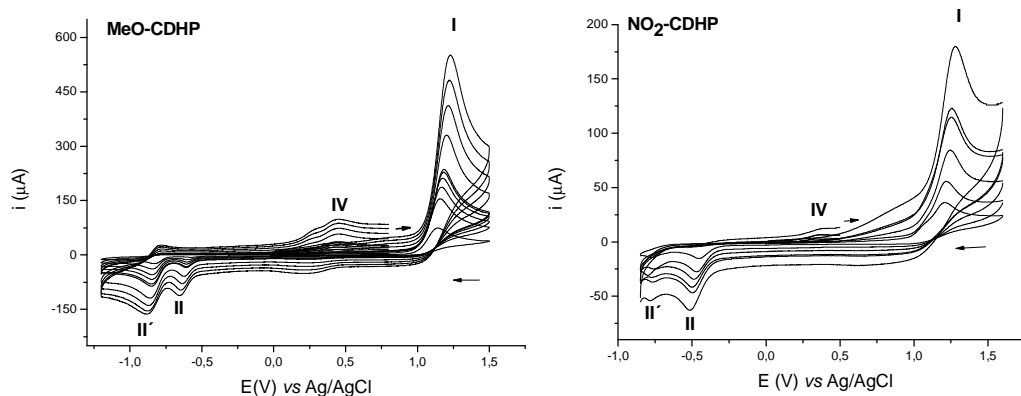


Figura 5.2.1. Voltamperogramas cíclicos de oxidación del MeO-CDHP y NO₂-CDHP a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, a diferentes velocidades de barrido (0,1-5 Vs⁻¹).

Estas señales se pueden interpretar de acuerdo al siguiente esquema (Fig. 5.2.2). Así, el primer pico de oxidación, corresponde al proceso de oxidación de cromeno-dihidropiridina (CDHP) a cromeno-piridina (CPy) (**I**), observándose en el barrido de vuelta dos señales catódicas correspondientes a 1,2-CDHP (**II**) y 1,4-CDHP (**II'**). Posteriormente, la oxidación del producto **II**, origina la señal anódica (**IV**). El proceso de reducción de la 1,2-DHP a la piridina respectiva ocurriría más fácilmente debido a que la 1,2-DHP es más lábil y reactiva que la 1,4-DHP y por ello aparece a potenciales menos positivos.

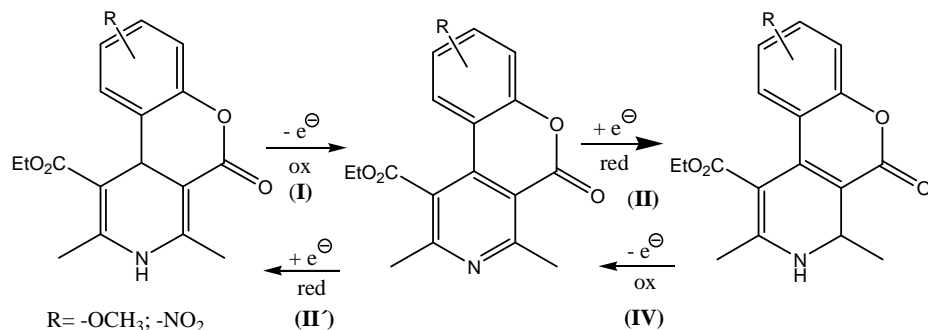


Figura 5.2.2. Mecanismo redox propuesto para la oxidación del anillo dihidropiridínico.

Al analizar los voltamperogramas cíclicos del derivado NO₂-CDHP en la Fig. 5.2.1, es menos evidente la señal II' en el barrido de vuelta, debido que a un potencial catódico mayor que -0,8 V, aparece la señal de reducción del grupo nitro, lo cual impide visualizar la señal II'.

b) Reducción de 9-MeO, 9-NO₂-cromenodihidropiridinas y piridinas.

La figura 5.2.3, muestra el voltamperograma cíclico de reducción del MeO-CPy. Se observan cuatro señales y se caracterizaron solamente la primera y segunda señal (I y II).

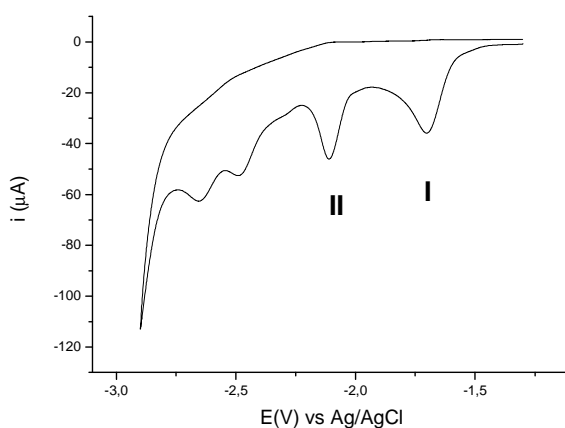


Figura 5.2.3. Voltamperograma cíclico de reducción del MeO-CPy a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidad de barrido 0,1 Vs⁻¹.

La señal **I** (fig. 5.2.3), corresponde a un par redox cuasi-reversible, el que se estudió a velocidades de barrido crecientes para determinar el tipo de fenómeno que rige esta reacción (Fig. 5.2.4).

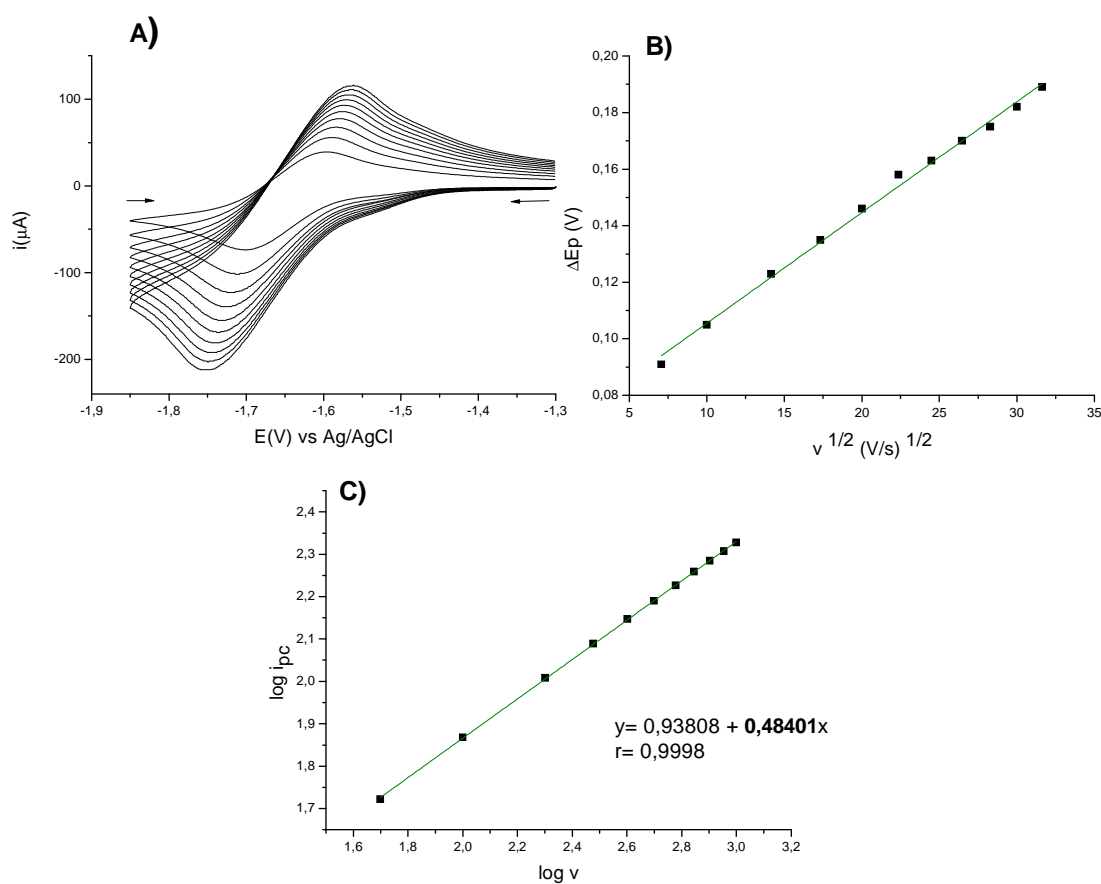


Figura 5.2.4. A) Voltamperogramas cíclicos de reducción del MeO-CPy a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidades de barrido entre 0,1-1 Vs^{-1} . B) Gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$. C) Variación del ΔE_p cuasi-reversible con la velocidad de barrido.

La relación lineal del ΔE_p con la velocidad de barrido confirma la cuasi-reversibilidad del proceso. Por otra parte, a partir de la dependencia lineal del gráfico de $\log i_c$ versus $\log v$ se calculó una pendiente próxima a 0,5 (0,48), lo que da cuenta que la corriente es controlada por un fenómeno de difusión.

La segunda señal (**II**) es de carácter irreversible (Fig. 5.2.5), esto se comprueba por la dependencia del potencial de pico catódico (E_{pc}) con la velocidad de barrido. Asimismo, a partir del gráfico de E_{pc} versus $\log v$, se aprecia que al aumentar la velocidad de barrido los potenciales de pico catódico se desplazan a valores más negativos y no existe un pico de vuelta, comportamiento típico de un proceso irreversible. Además el proceso está controlado por difusión, como lo revela la pendiente el gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$ con valor de 0,48.

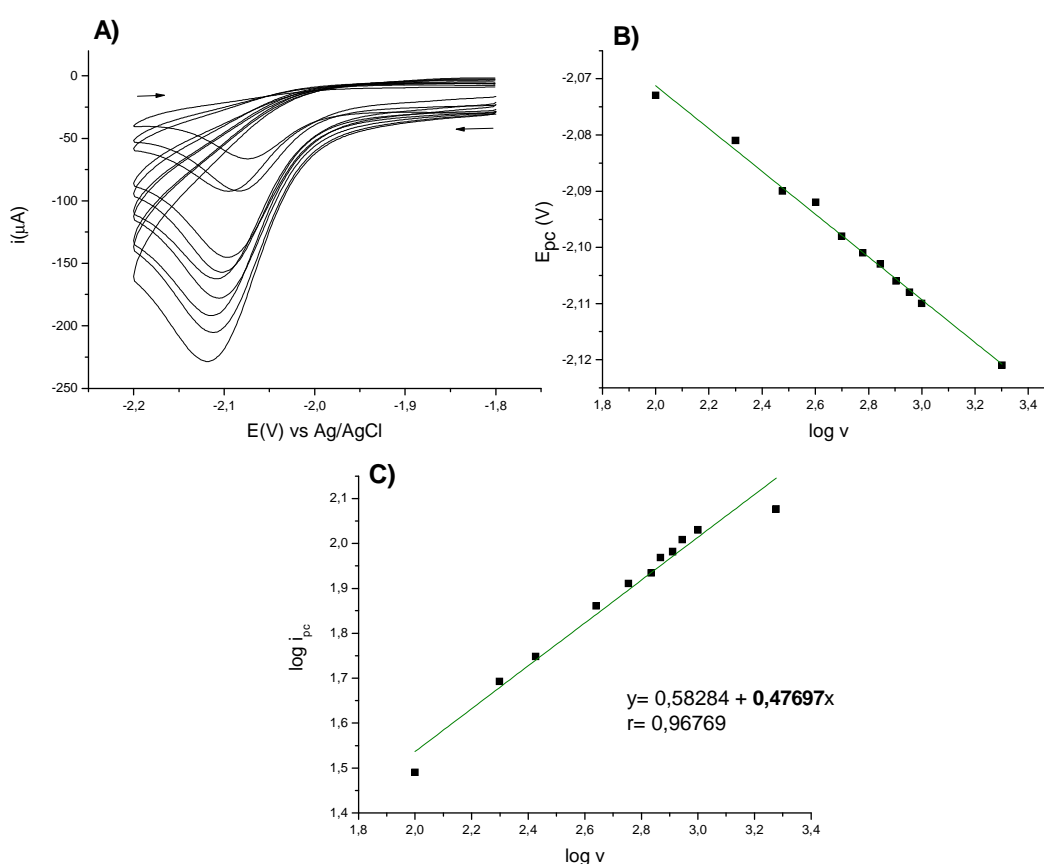


Figura 5.2.5. **A)** Voltamperogramas cíclicos de reducción del MeOCPy a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidades de barrido entre 0.1-1 Vs^{-1} . **B)** Dependencia de E_{pc} con la velocidad de barrido. **C)** Gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$.

Una vez caracterizadas las señales de reducción **I** y **II**, se procedió a determinar a cuál grupo electroactivo de la molécula pertenecen estas señales. Para ello se recurrió a modelos de referencia para la asignación de señales de reducción de grupos éster (Fig. 5.2.6).

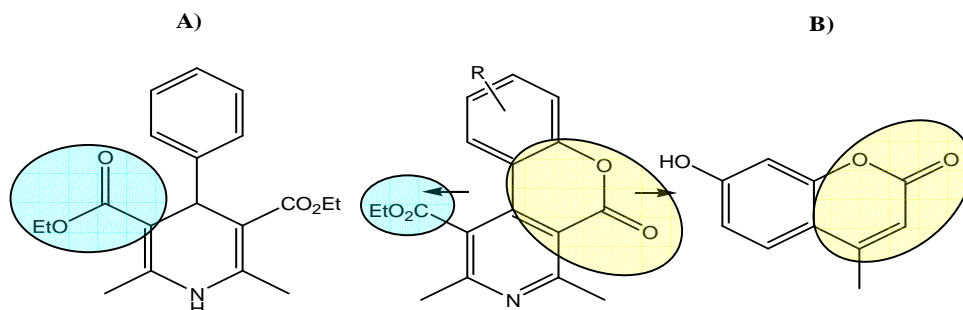


Figura 5.2.6. Modelos de referencia para asignación de reducción de grupos éster.

A) 4-fenil-1,4-dihidropiridina (DHP); **B)** 4-metil-umbeliferona (4-metil-7-hidroxi-cumarina).

La selección de estos compuestos se hizo en base a su similitud estructural con la CPy's y por la factibilidad de su síntesis en nuestro laboratorio.

- **4-metil-umbeliferona:** Esta cumarina posee una lactona (éster cíclico) conjugado con un doble enlace (Fig. 5.2.6 B). Por tanto, el voltamograma cíclico de reducción nos muestra dos señales de reducción, el correspondiente al doble enlace y la lactona (Fig. 5.2.7 A). Para identificar el pico de reducción del doble enlace, se agregó a la celda adicionalmente a la cumarina, una cantidad equivalente de permanganato de potasio. Tal como se observa en la Figura 5.2.8 B. El KMnO_4 oxida el doble enlace y anula el pico correspondiente a su reducción.

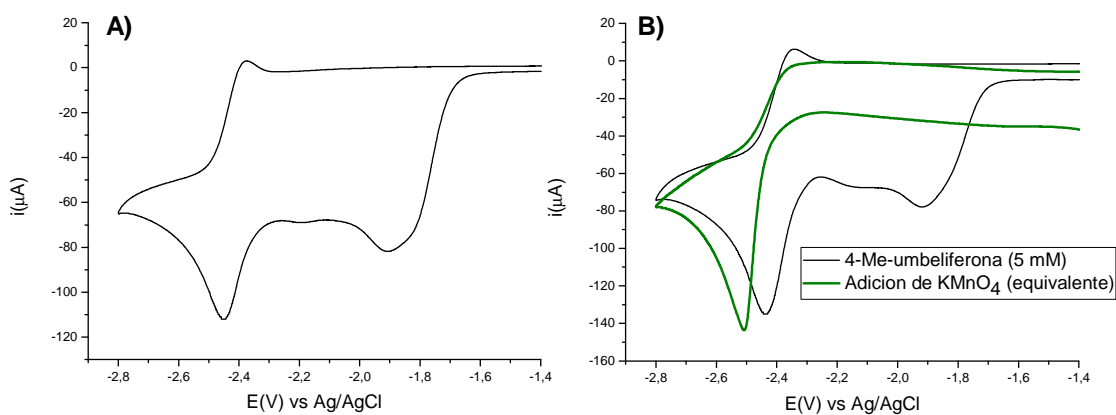


Figura 5.2.7. A) Voltamperograma cíclico de reducción de 4-metil-umbeliferona en DMF + 0,1 M de HFFTBA a concentración 5 mM, velocidad de barrido $0,1 \text{ Vs}^{-1}$. B) Adición de KMnO_4 .

A partir de este experimento se concluye lo siguiente:

La reducción del carbonilo del grupo lactónico es responsable de la señal cuasi-reversible.

La conjugación de la lactona con el doble enlace es lo que le confiere el carácter de cuasi-reversibilidad, puesto que al eliminar el doble enlace, la señal se vuelve irreversible.

- **4-fenil-1,4-dihidropiridina:** Esta 1,4-DHP posee dos grupos éster alifáticos simétricos (idénticos) en las posiciones 3 y 5 de dicho anillo (Fig. 5.2.6 A). El voltamperograma cíclico de reducción de la DHP nos muestra que dicha reducción de los ésteres alifáticos es carácter irreversible, originando una sola señal principal para los dos grupos electroactivos equivalentes (Fig. 5.2.8).

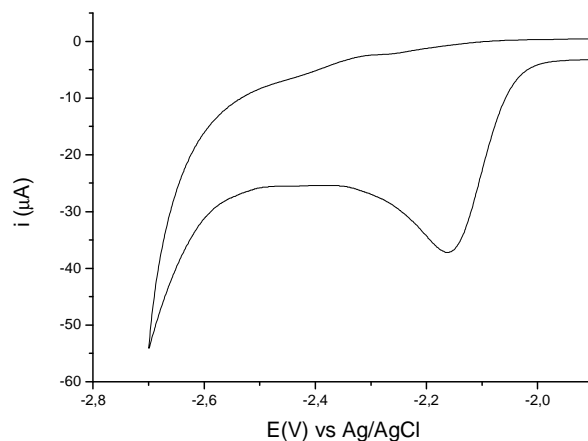


Figura 5.2.8. Voltamperograma cíclico de reducción de 4-fenil-1,4-dihidropiridina a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidad de barrido $0,1 \text{ Vs}^{-1}$.

Por lo tanto, podemos concluir que la señal **I** cuasi-reversible de reducción del MeO-CPy corresponde al éster lactónico y la señal **II** irreversible, corresponde al éster alifático.

La Figura 5.2.9 A), corresponde al voltamperograma de reducción del MeO-CDHP. Se observa una señal bien definida a -2 V y otras señales poco resueltas a potenciales mayores a -2,2 V. La señal de -2 V corresponde a un pico irreversible, lo cual concuerda con lo establecido en el experimento con la cumarina, la conjugación con el doble enlace es lo que determina que la señal del grupo carbonilo lactónico sea cuasi-reversible, la que al perder dicha conjugación se transforma en una de carácter irreversible. Asimismo, a partir del gráfico de E_{pc} versus $\log v$, se aprecia que al aumentar la velocidad de barrido, los potenciales de pico catódico se desplazan a valores más negativos y no existe un pico de vuelta, comportamiento típico de un proceso irreversible (Fig.5.2.9 C). Además el proceso está controlado por difusión, como lo revela la pendiente del gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$ con un valor de 0,46 (Fig. 5.2.9 D).

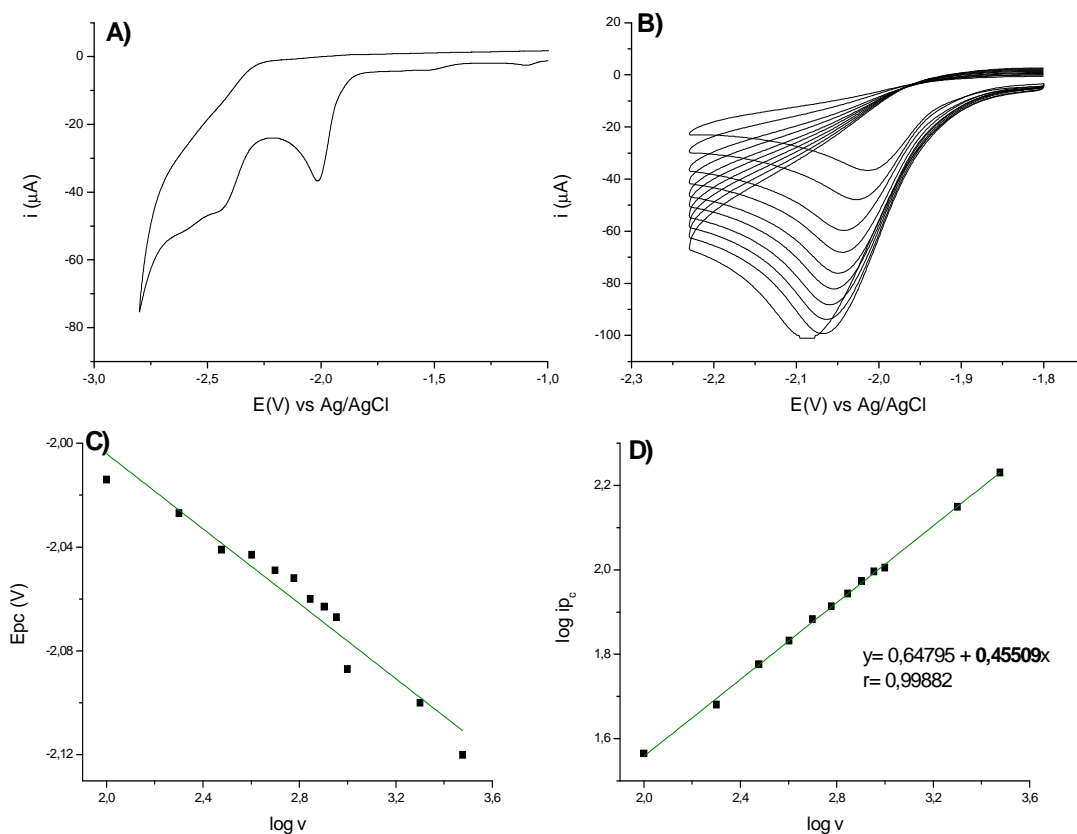


Figura 5.2.9. **A)** Voltamperograma cíclico de reducción del MeO-CDHP a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidad de barrido $0,1\text{Vs}^{-1}$. **B)** Voltamperogramas cíclicos de reducción de la primera señal aislada, velocidad de barrido entre $0,1\text{-}1\text{ Vs}^{-1}$. **C)** Dependencia de E_p con la velocidad de barrido. **D)** Gráfico $\log i_{p_c}$ v/s $\log v$.

En los compuestos $\text{NO}_2\text{-CPy}$ y $\text{NO}_2\text{-CDHP}$, junto a las señales de reducción pertenecientes a los grupos carbonilos correspondientes a los ésteres, se agrega la reducción del grupo electroactivo nitro. En el caso del $\text{NO}_2\text{-CPy}$ se aislaron las dos primeras señales de reducción, siendo éstas cuasi-reversibles. En la Figura 5.2.10 se muestra el primer pico de reducción perteneciente al grupo -NO_2 , aislado a velocidades de barrido crecientes ($0,1\text{-}1\text{ Vs}^{-1}$). La dependencia del ΔE_p con la velocidad de barrido confirma que este proceso es cuasi-reversible (Fig. 5.2.10 B).

Además el proceso está controlado por difusión, como lo revela la pendiente del gráfico $\log i_{pc} v/s \log v$, cuyo valor es 0,47 (Fig. 5.2.10 C).

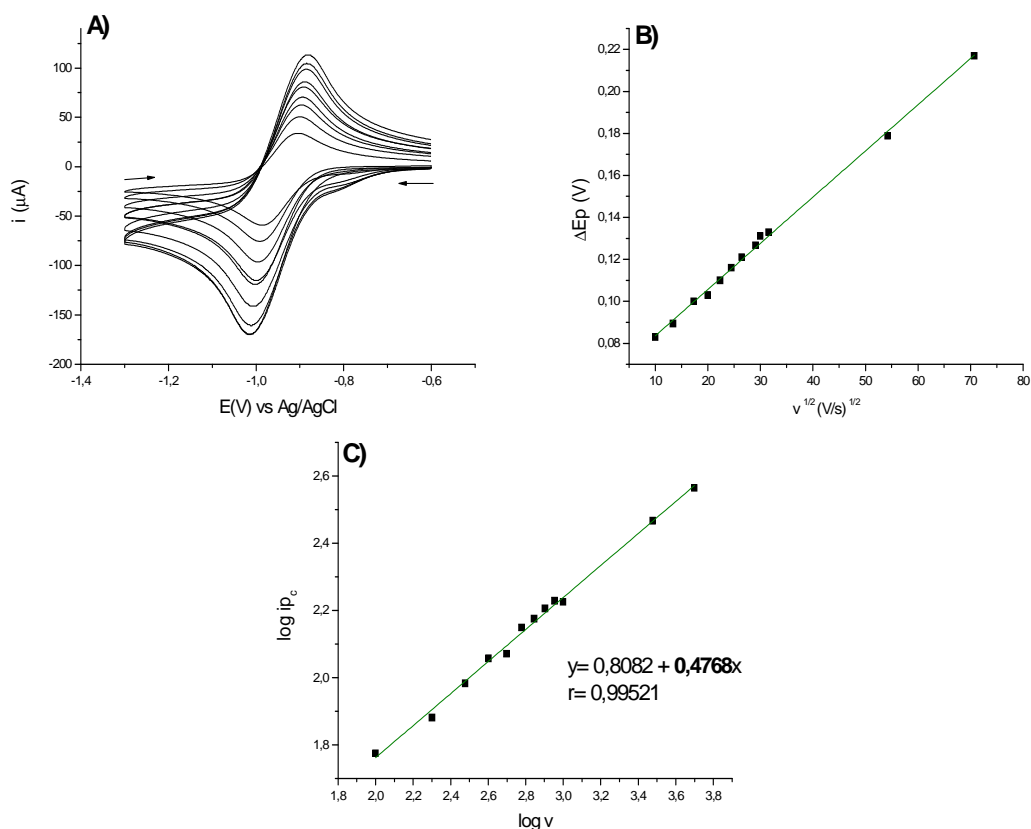


Figura 5.2.10. A) Voltamperogramas cíclicos de reducción del $\text{NO}_2\text{-CPy}$ a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidades de barrido entre 0,1-1 Vs^{-1} . B) Variación del ΔE_p cuasi-reversible con la velocidad de barrido. C) Gráfico $\log i_{pc} v/s \log v$.

La segunda señal de reducción (Fig. 5.2.11) corresponde a un par redox cuasi-reversible. Sin embargo, a diferencia de los picos generados por los carbonilos lactónicos en la MeO-CPy, la cuasi-reversibilidad es menos evidente. Además el proceso está controlado por un proceso mixto

(difusión/adsorción), como lo revela la pendiente del gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$, cuyo valor fue de 0,66 (Fig. 5.2.12 C).

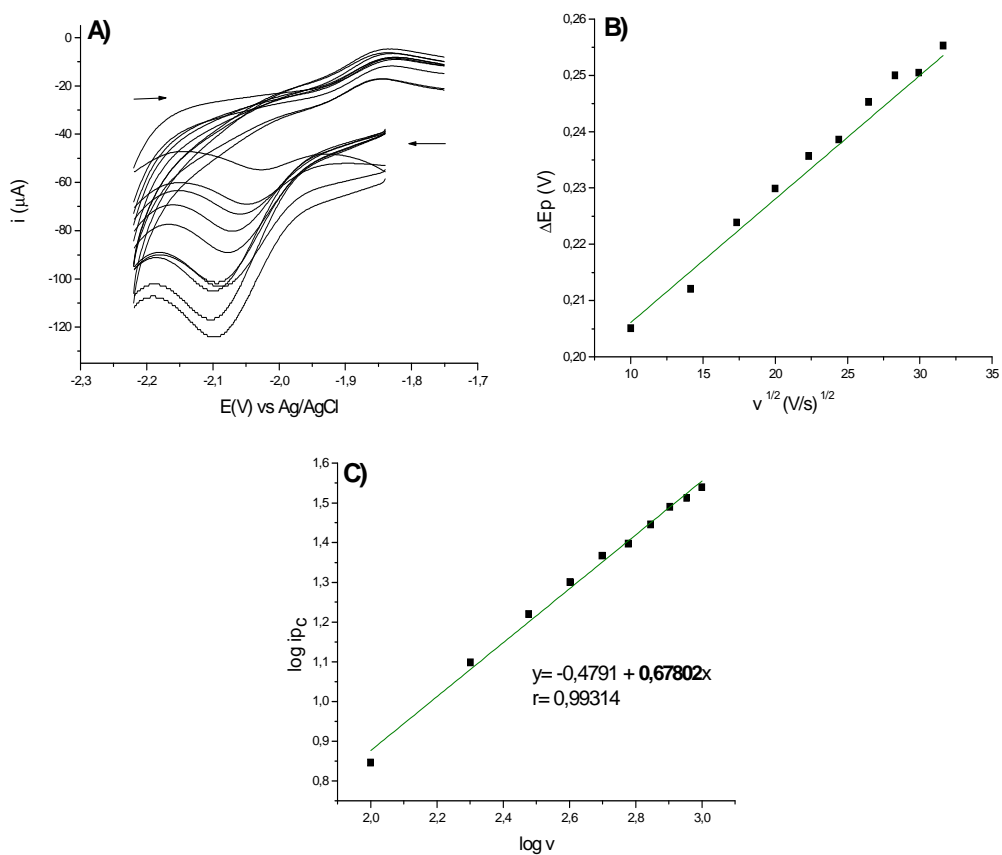


Figura 5.2.11. A) Voltamperogramas cíclicos de reducción del segundo pico aislado del $\text{NO}_2\text{-CPy}$ a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidades de barrido entre 0,1-1 Vs^{-1} . B) Variación del ΔE_p cuasi-reversible con la velocidad de barrido. C) Gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$.

En el compuesto $\text{NO}_2\text{-CDHP}$, la señal de reducción perteneciente al grupo nitro es reversible a diferencia del derivado $\text{NO}_2\text{-CPy}$. La figura 5.2.12 muestra la señal del grupo nitro aislada a

velocidades de barrido crecientes, no se observa dependencia del ΔE_p con la velocidad de barrido (5.2.13 B), confirmando que el proceso redox es reversible. La pendiente el gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$ es 0,53, revelando que el proceso está controlado por difusión.

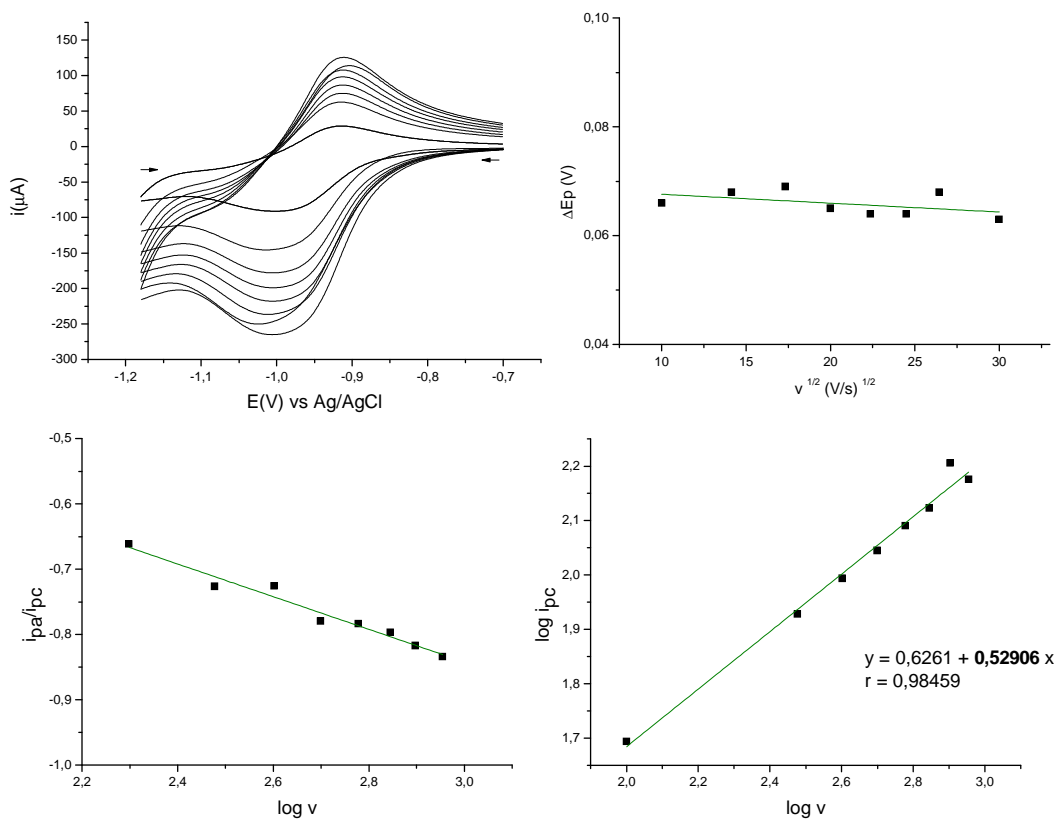


Figura 5.2.12. A) Voltamperogramas cíclicos de reducción del primer pico aislado del NO₂-CDHP a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, velocidades de barrido entre 0,1-1 Vs⁻¹. B) Variación del ΔE_p reversible con la velocidad de barrido. C) Gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$.

Tal como se espera en las CDHPs, la segunda señal perteneciente a la reducción del carbonilo lactónico es de carácter irreversible (fig.5.2.13), la pendiente del gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$ (0,55) demuestra que el proceso está controlado por difusión.

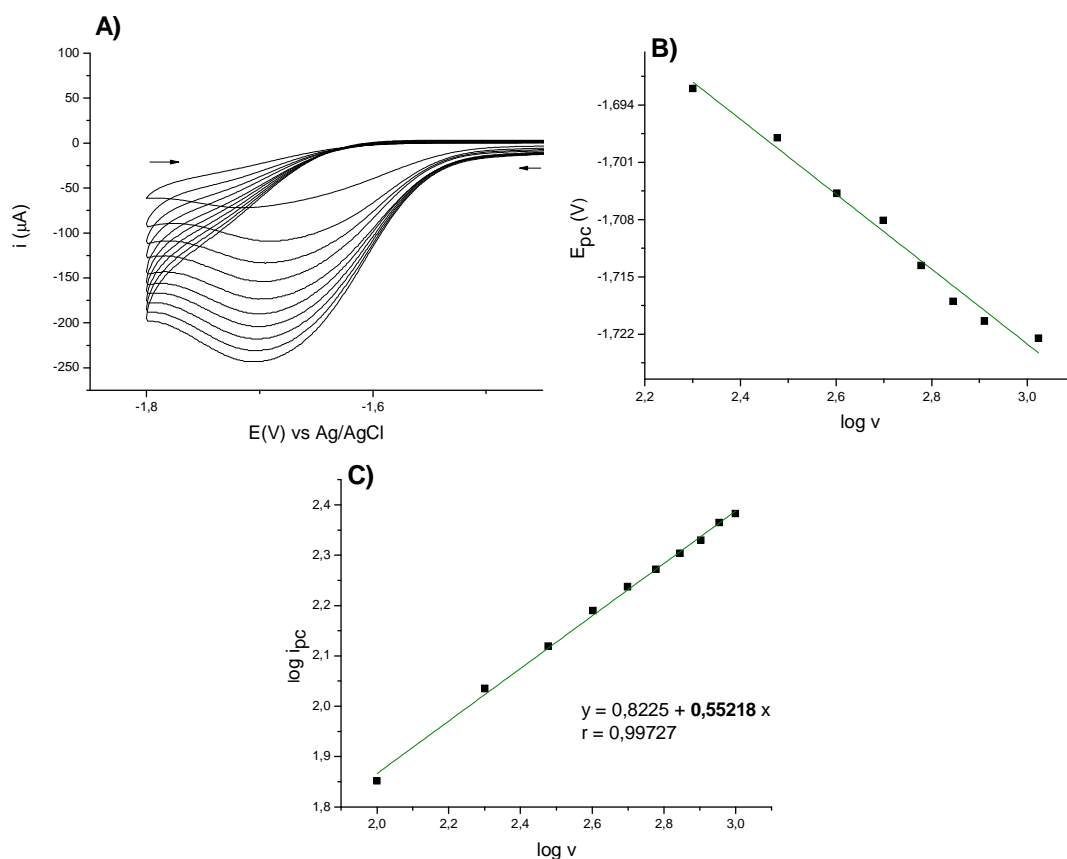


Figura 5.2.13. A) Voltamperogramas cíclicos de reducción del segundo pico aislado del NO_2 -CDHP a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA, a velocidades de barrido entre 0,1-1 Vs^{-1} . B) Dependencia de E_p con la velocidad de barrido. C) Gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$.

5.2.2 Voltamperometría de Pulso Diferencial (VPD), en medio aprótico.

a) Oxidación de 9-MeO y 9- NO_2 -cromenodihidropiridinas.

Los resultados experimentales observados en la Figura 5.2.1, nos permiten concluir lo siguiente:

- La única señal de oxidación pertenece al anillo dihidropiridínico.

- Al compararlos con el compuesto sin sustituyente (CDHP), la sustitución en la posición-9 del anillo bencénico no afecta por sí solo la facilidad de oxidación de los compuestos MeO-CDHP y NO₂-CDHP. En consecuencia, es el grupo metoxifenilo y nitrofenilo completo el que afecta los valores de los potenciales de oxidación.
- El metoxifenilo, considerado como un grupo electro-dador facilita la oxidación de la dihidropiridina, comparada con el compuesto sin sustituyentes. En contraste, el grupo nitrofenilo es electro-atractor y por lo tanto, el potencial de oxidación de la dihidropiridina se verá desplazada a potenciales más positivos.

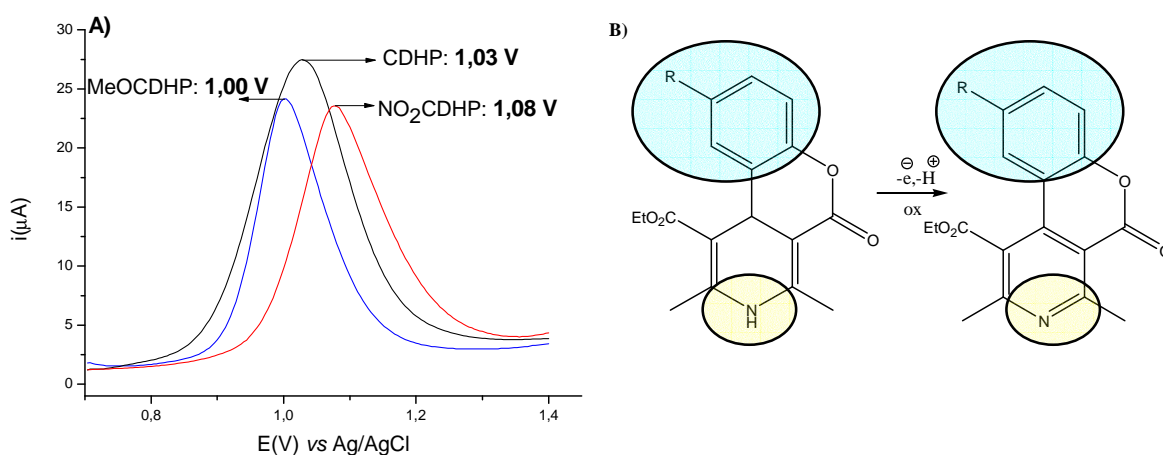


Figura 5.2.1. A) comparación de voltamperogramas de pulso diferencial de CDHP, MeO-CDHP y NO₂-CDHP a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA. B) Influencia directa del grupo fenilo sustituido en la oxidación de la R-CDHP.

b) Reducción.

b1) Cromeno-piridinas:

Considerando nuevamente al grupo metoxifenilo (dador) y al grupo nitrofenilo (aceptor) como un todo, podemos explicar la secuencia de señales obtenidas por reducción (Fig. 5.2.2).

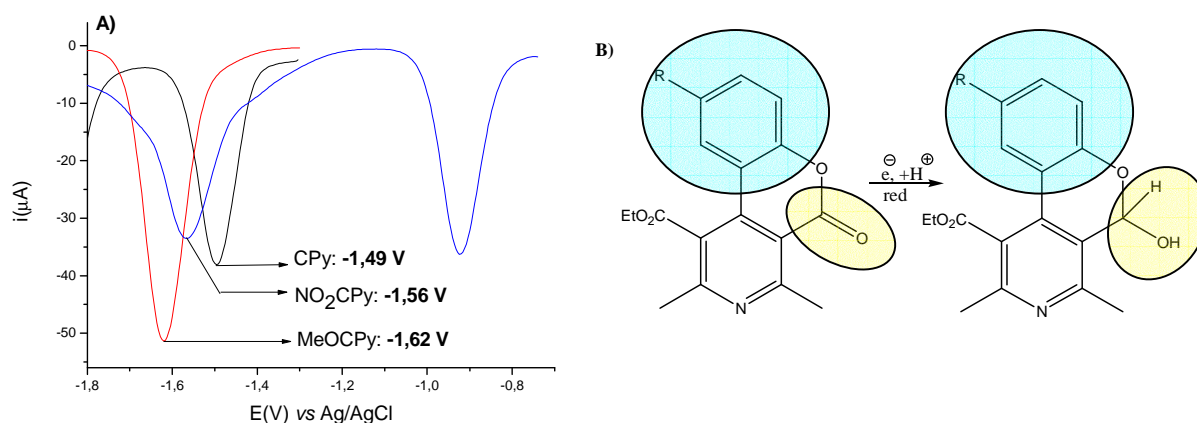


Figura 5.2.2. A) Comparación de voltamperogramas de pulso diferencial de CPy, MeO-CPy y NO₂-CPy a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA. **B)** Influencia directa del grupo fenilo sustituido en la reducción de la R-CPy.

En la Figura 5.2.2 se observa que el orden de facilidad de reducción del grupo carbonilo lactónico, de menor a mayor facilidad, corresponde a metoxifenilo > hidroxilaminofenilo > fenilo. Este orden es debido a que el grupo metoxifenilo por su carácter dador hace más difícil la reducción de éster lactónico ($E_p = -1,62$ V), el grupo nitro es previamente reducido a hidroxilamina, transformando al grupo aceptor nitro al grupo dador hidroxilamino ($E_p = -1,56$ V) y finalmente tenemos el compuesto no sustituido, el cual es más fácil de reducir con un $E_p = -1,49$ V. En la figura también se observa que el potencial de reducción del grupo nitro a hidroxilamina es de $-0,922$ V.

b2) Cromeno-dihidropiridinas:

Observando los potenciales de reducción de las CDHPs (Fig. 5.2.3), se hacen evidentes las diferencias entre los potenciales de reducción de CPYs y CDHPs, puesto que las señales de estas últimas aparecen a potenciales más negativos. Esto se podría explicar por la pérdida de la conjugación entre el anillo aromático y el carbonilo lactónico. El desplazamiento de las señales debida a los grupos nitrofenilo = $-1,73$ V, fenilo = $-1,84$ V y metoxifenilo = $-1,92$ V, se atribuye principalmente a un efecto de tipo inductivo.

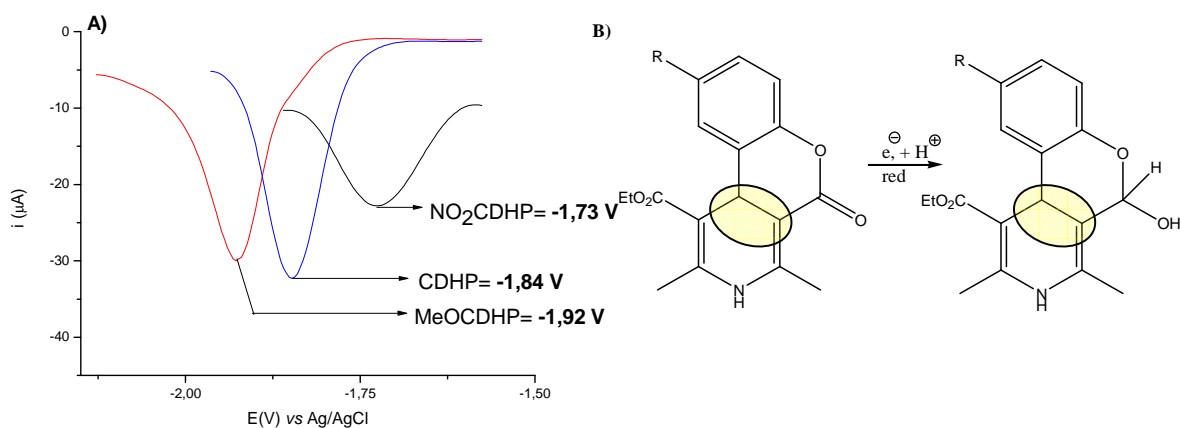


Figura 5.2.3. A) Comparación de voltamperogramas de pulso diferencial de CDHP, MeO-CDHP y NO₂-CDHP a concentración 5 mM en DMF + 0,1 M de HFFTBA. **B)** El enlace simple σ no permite la conjugación entre el anillo aromático y el carbonilo lactónico.

5.2.3 Cronoamperometría con macroelectrodo y UME.

Para determinar el número de electrones y el coeficiente de difusión de las moléculas en estudio, se realizó cronoamperometría con macroelectrodo y ultramicroelectrodo (UME) de carbón vítreo, según el método expuesto en la Sección 4.

En la siguiente tabla se presentan el coeficiente de difusión (D), la corriente en estado estacionario (i_{ss}), la pendiente de Cottrell (S) y los números de electrones transferidos (n) involucrados en los procesos de oxidación para la MeO-CDHP y NO₂-CDHP, y en los involucrados en los procesos de reducción para la MeO-CPy y NO₂-CPy, comparando estos parámetros con los compuestos sin substituyentes CDHP y CPy.

			D (cm ² s ⁻¹)	i_{ss} (μA)	Cottrell Slope (S) (μAs ^{-1/2})	n	n neto	
Oxidación	CDHP R=	-MeO	5,18 10 ⁻⁵	1,04 10 ⁻³	24,8	2,24	2	
		-NO₂	1,38 10 ⁻⁶	2,52 10 ⁻⁴	13,4	1,74	2	
		-H	5,78 10 ⁻⁶	3,36 10 ⁻⁴	27,7	--	2	
Reducción	CPy R=	-MeO	1ª señal	1,76 10 ⁻⁶	-1,80 10 ⁻³	-26,8	1,52	2
			1ª y 2ª señal	---	-7,30 10 ⁻⁵	-36,7	3,50	4
		-NO₂	1ª señal	2,21 10 ⁻⁷	-5,50 10 ⁻⁵	-23,2	1,33	1
		-H	1ª señal	9,17 10 ⁻⁶	-2,54 10 ⁻⁴	-16,4	...	2

Tabla 5.2.3 Valores de los parámetros obtenidos por cronoamperometría.

Una vez identificados los grupos electroactivos y determinado el número de electrones involucrados en los procesos de oxidación y reducción electroquímica para cada compuesto, los mecanismos redox propuestos, son los siguientes:

Oxidación:

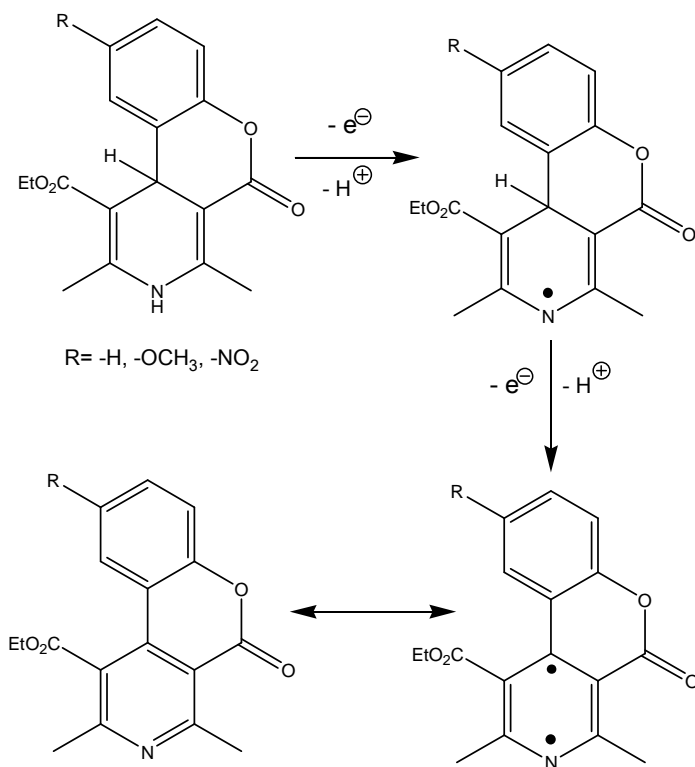


Figura 5.2.3. Mecanismo de oxidación electroquímica.

En la primera etapa la pérdida de un electrón y de un protón genera el radical ilustrado en la figura 5.2.3, sobre el nitrógeno del anillo dihidropiridínico. Algunos autores han sugerido que la pérdida del electrón y del protón podría ser en el C4 del anillo dihidropiridínico³⁰. La pérdida de un segundo electrón y protón genera el di-radical, que corresponde a una de las estructuras contribuyentes del anillo piridina.

Reducción:

- Proceso de reducción electroquímica del carbonilo lactónico:

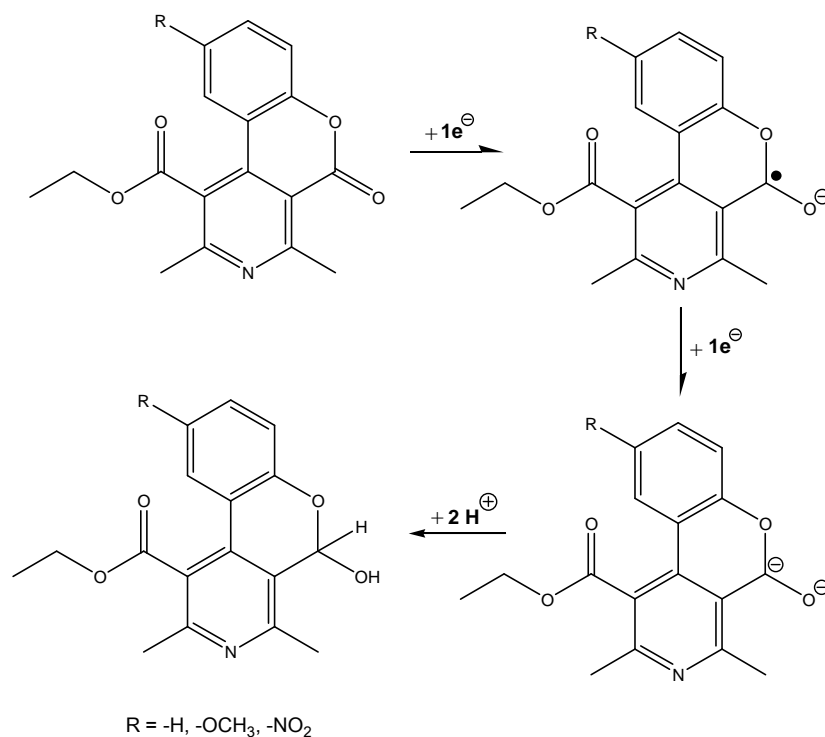
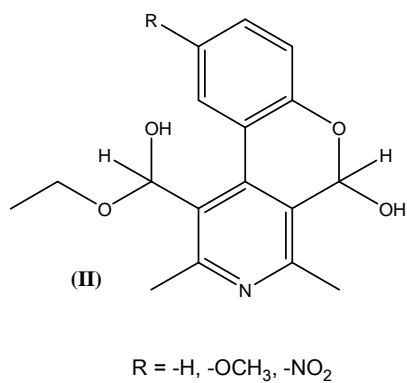


Figura 5.2.3.1. Mecanismo reducción electroquímica del carbonilo lactónico.

En esta proposición de mecanismo se observa que la adición de un electrón al carbonilo lactónico genera un anión radical, el cual al adicionar un segundo electrón da por resultado la generación de un dianión. La captura de dos protones por el dianión da como producto final el hemiacetal (Fig. 5.2.3.1). El hemiacetal puede de manera análoga adicionar dos electrones y dos protones al grupo éster exocíclico, para generar finalmente el compuesto (II).^{31,32}



- Reducción del grupo -NO₂.³³

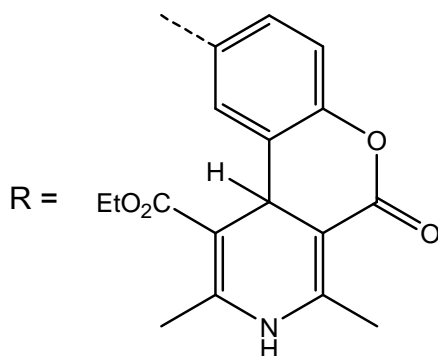
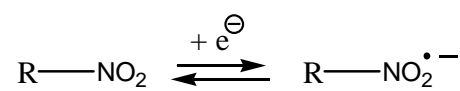


Figura 5.2.3.2 Mecanismo de reducción del grupo -NO₂.

En las condiciones de trabajo experimentales se observó solamente una señal de reducción cuasi-reversible a -0.922 V para el compuesto NO₂-CPy, la cual corresponde a la reducción del grupo -NO₂ involucrando 1 electrón (calculado por cronoamperometría, Tabla 5.2.3), para dar el anión radical nitro (fig. 5.2.3.2)^{34,35}.

5.2.5 Diferenciación de isómeros.

Un aspecto interesante que se descubrió durante el desarrollo de esta memoria se refiere a la posibilidad de diferenciar los regioisómeros [3,4-c] y [4,3-b] de las piridinas, en forma fácil y eficiente. Estos isómeros no son diferenciables por las técnicas convencionales de FTIR, ¹H RMN o ¹³C RMN. Se pueden diferenciar sólo con técnicas más avanzadas de RMN como es la aplicación de técnicas HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherente) y HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherente). Estas técnicas además de ser costosas, tienen el problema de la escasa o nula solubilidad de los substratos en los solventes usuales usados (CCl₄, acetona-d₆, DMSO-d₆, CHCl₃-d, D₂O), lo cual impide la caracterización de los compuestos. Usando voltamperometría cíclica es posible diferenciar los regioisómeros en forma fácil, de bajo costo y eficiente, ya que en los derivados [3,4-c]CPy la primera señal de reducción corresponde al carbonilo lactónico, seguida por la señal de reducción del carbonilo del éster exocíclico. Lo inverso ocurre con los regioisómeros [4,3-b]CPy (Fig. 5.2.5)

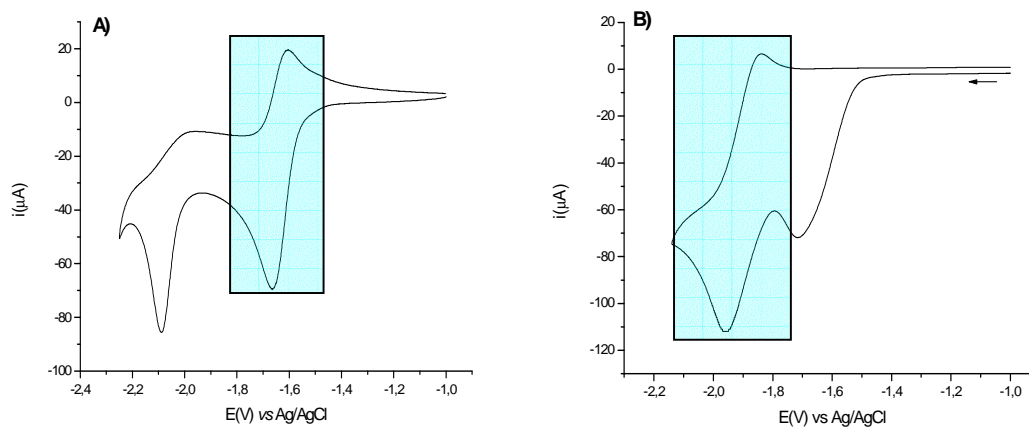


Figura 5.2.5. Voltamperogramas cíclico reducción de 9-MeO[3,4-c]CPy (**A**) y 9-MeO[4,3-b]CPy (**B**) concentración 5 mM en DMF + HFFTBA 1 M.

Este efecto puede ser debido a las diferencias en conformación de ambos regioisómeros. De este modo, la conformación más tensionada del anillo lactónico del regioisómero [3,4-c]CPy hace que su carbonilo sea más reactivo y propenso a aliviar la tensión de la hibridación sp^2 del carbonilo, a la hibridación más relajada sp^4 del hemicetal. En el caso del regioisómero [4,3-b]CPy se observa que su conformación de mínima energía es planar y por lo tanto menos propensa a reaccionar y así, evitar la pérdida de aromaticidad del sistema plano. Esto se puede observar en la simulación de ambas conformaciones de mínima energía para los isómeros en la Figura 5.2.5.1. La simulación fue hecha, utilizando el método de mecánica molecular (MM2) embebido en el software Chemoffice 2002.

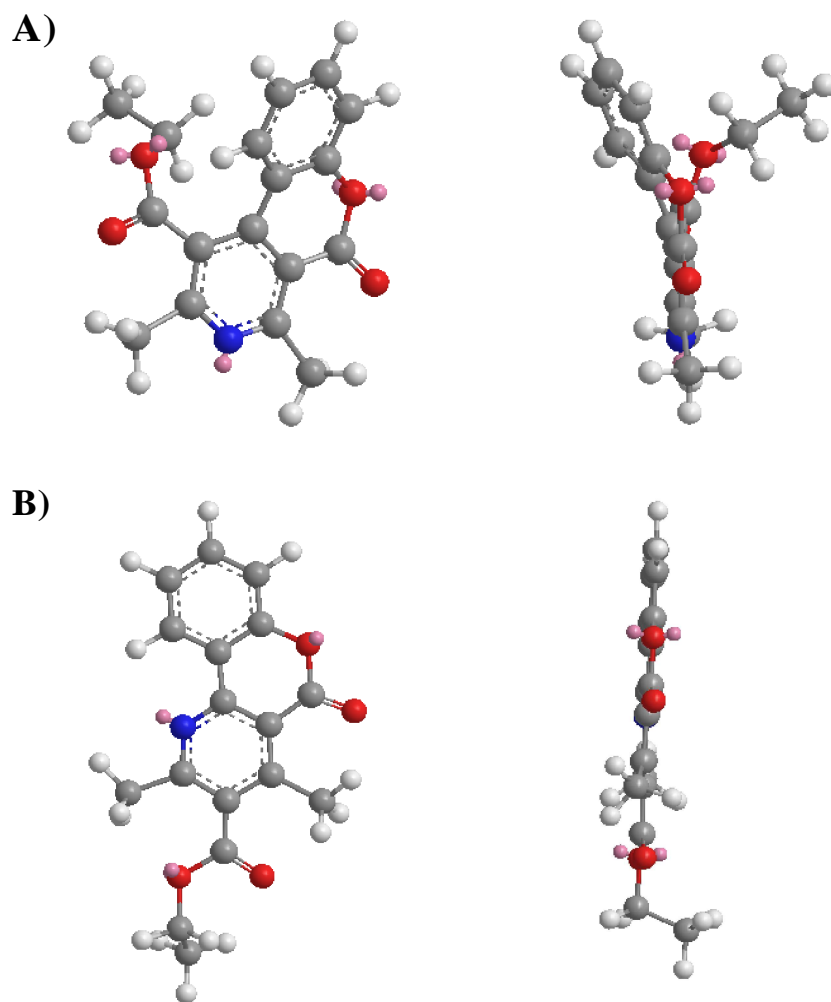


Figura 5.2.5.1 Configuración de mínima energía de los regioisómeros [3,4-c]CPy (**A**) y [4,3-b]CPy (**B**).

Conclusiones

- Los rendimientos de reacción para la formación de las diferentes CDHP's y CPy's son bajos, por la formación de diferentes compuestos en la misma reacción.
- La formación de cumarinas es favorecida en medio básico.
- Las cumarinas no son intermediarios de reacción en la síntesis de CDHP's y CPy's en las condensaciones de salicilaldehído y acetilsalicilaldehído, con acetoacetato de etilo o aminocrotonato de etilo en medio básico.
- De las sales de bario utilizadas como catalizadores, la catálisis con nitrato de bario demostró ser la más eficiente.
- La introducción de sustituyentes nitro y metoxilo en la posición-9 de las CDHP's y CPy's produce cambios en los potenciales de oxidación y reducción, comparados con el compuesto no sustituido.
- Para explicar la diferencia en los potenciales de oxidación y reducción se debe considerar el fragmento del anillo bencénico sustituido como un todo, en lugar de ver el efecto parcial de los grupos en las posiciones *para* del mismo.
- La señal de reducción cuasi-reversible del pico lactónico existe si y sólo si existe conjugación del grupo éster lactónico con el anillo aromático. Por lo tanto, este hecho explica porqué en las CDHP's la señal de reducción perteneciente a la lactona es irreversible.
- El análisis de los patrones de reducciones de los grupos éster lactónico y alifático, nos permite una diferenciación rápida y eficiente de los regioisómeros de las piridinas obtenidas por los diferentes métodos sintéticos estudiados.

Bibliografía

1. Hantzsch, A. *Chemische Berichte*. 14, 1881, 1637–1638.
2. Wappl E., Mitterdorfer J., Glossmann H., Striessnig J. *J. Biol. Chem.* 276, 2001, 12730-12735.
3. Yamaguchi S., Okamura Y., Nagao T., Adachi-Akahane S. *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 41504-41511.
4. Katz A. *Am. J. Cardiol.* 55, 1985, 2B-9B.
5. Godfraind T., Muller R., Wibo M. *Pharmacol. Rev.* 38, 1986, 321-416.
6. Mak I., T., Boheme P., Weglicki W.B. *Biochem. Pharmacol.* 50, 1995, 1531-1534.
7. Cominacini L., Pasini A.F., Garbin U., Pastorino A.M., Davoli A., Nava C., Campagnola M., Rossato P., Cascio V. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 302, 2003, 679-684.
8. R. Salazar, P.A. Navarrete-Encina, C. Camargo, J.A. Squella, L. J. Núñez-Vergara. *J. Electroanal. Chem.* 622, 2008, 29-36.
9. R. Salazar, P.A. Navarrete-Encina, J.A. Squella, C. Camargo, L. J. Núñez-Vergara. *J. Phys. Org. Chem.* 21, 2008, 1-9.
10. Halliwell B., Gutteridge J.M., Cross C. *J. Lab. Clin. Med.* 119, 1992, 598-620.
11. J. Stradins, J. Ogle, V. Kadysh, L. Baumane, R. Gavars, G. Duburs. *J. Electroanal. Chem.* 226, 1987, 103-116.
12. J. Klíma, J. Ludvík, J. Volke. *J. Electroanal. Chem.* 161, 1984, 205-211.
13. L. J. Nuñez-Vergara, R. Salazar, C. Camargo, J. Carbajo, B. Conde, P.A. Navarrete-Encina, J. A. Squella. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 2007, 4318-4326.
14. C. López-Alarcón, L. J. Nuñez -Vergara. J.A. Squella. *Electrochimica Acta.* 48, 2003, 2505-2516.
15. Murakami, A., Gao, G., Omura, M., Yano, M., Ito, C., Furukawa, H., Takahashi, D., Koshimizu, K., Ohigashi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, 2000, 59-62.
16. Maier, W., Schmidt, J., Nimtz, M., Wray, V., Strack, D. *Phytochemistry.* 54, 2000, 473-479.
17. Garcia-Argaez, A. N., Ramirez, Apan, T. O., Delgado, H. P., Velazquez, G., Martinez-Vazquez. *M. Planta Med.* 66, 2000, 279-281.
18. Tada Y, Shikishima Y, Takaishi Y, Shibata H, Higuti T, Honda G, Ito M, Takeda Y, Kodzhimatov OK, Ashurmetov O, Ohmoto Y. *Phytochemistry.* 59, 2002, 649-654.

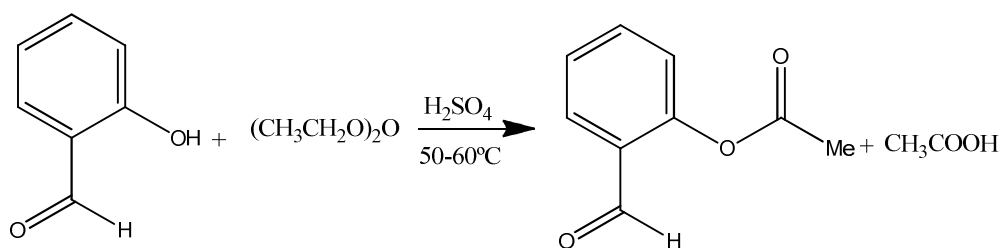
19. Ali, J. A., Jackson, A. P., Howells, A. J., Maxwell, A. *Biochemistry*. 32, 1993, 2717-2724.
20. Pereira, N. A., Pereira, B. M. R., Celia, do Nascimento, M., Parente, J. P., Mors, W. B. *Planta Med.* 60, 1994, 99-100.
21. Vlietinck, A. J., De Bruyne, T., Apers, S., Pieters, L. A. *Planta Med.* 64, 1998, 97-194.
22. D. N. Nicolaides, D. R. Gautam, K. E. Litinas, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. C. Fylakatakidou. *Eur.J. Med. Chem.* 39, 2004, 323-332.
23. Lai-Hao Wang, Hsiu-Hua Liu. *Molecules*. 14, 2009, 3538-3550.
24. Tonqgian Chen, Matthew S. Platz, Newman, Wolfrom, Marc Robert, Jean-Michel Save´ant, Andrzej Marcinek, Jacek Rogowski, and Jerzy Gebicki. *J. Phys. Chem.* 101, 1997, 2124-2130.
25. P. A. Navarrete-Encina, R. Salazar, C. Vega-Retter, K. Pérez, J. A. Squella, L. J. Núñez-Vergara. *J. Braz. Chem. Soc.* 21, 2010, 413-418.
26. Baranski, A. S.; Fawcett, W. R.; Gilbert, C. M. *Anal. Chem.* 57, 1985, 166-170.
27. Karina Perez Cruz. “Síntesis, caracterización física y electroquímica de nuevas cromeno[3,4-c]dihidropiridinas y piridinas”. Memoria para optar al título de Químico, Universidad de Chile, Santiago de Chile, 2010.
28. a) Stuart Warren, “Organic Síntesis: The Disconnection Approach”, Ed. John Wiley and Sons, New York, 1992. b) Stuart Warren, “Designing Organic Syntheses: A Programmed Introduction to the Synthron Approach”, Ed. John Wiley and Sons, New York, 1991.
29. Sharma, N. Agarwal, D. S. Rawat, J. *Heterocyclic Chem.* 45, 2008, 737-739.
30. C. López-Alarcón, L.J. Núñez-Vergara, J.A. Squella. *Electrochimica Acta.* 48, 2003, 2505-2516.
31. S.H. Kim, E.J. Jung, E.M. So, C.Z. Shen, H. J. Chun, Y. M. Kim, I.K. Kim, *Bull. Kor. Chem. Soc.* 27, 2006, 1329-1334.
32. S. A. El-Daly, I. S. El-Hallag, *J. Kor. Chem. Soc.* 54, 2010, 13-22.
33. Meenu Vijay, Bhagwan Sahay, Manu Gupta, I. K. Sharma and P. S. Verma, *Asian J. Exp. Sci.*, 21, 2007, 377-383.
34. L.J. Núñez-Vergara, Paola Santander, P. A. Navarrete-Encina, J.A. Squella. *J. Electroanal. Chem.*, 580, 2005, 135-144.
35. P.C. Mandal. *J. Electroanal. Chem.*, 570, 2004, 55-61.

Anexo 1. Síntesis.

- **Acetilación.**

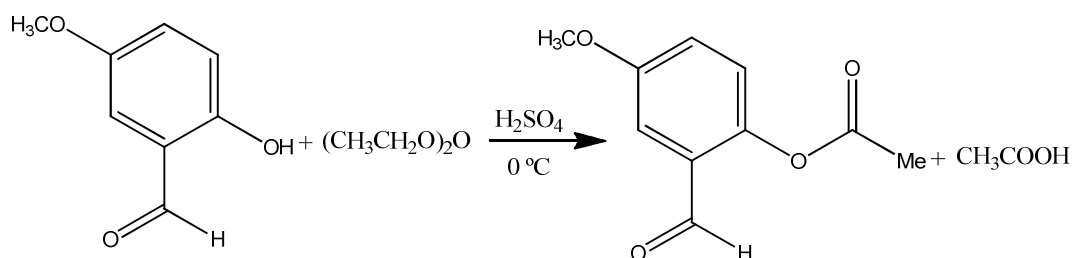
acetilsalicilaldehído

A 0,041 moles de salicilaldehído se agrega un exceso de anhídrido acético y 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador, la solución se agita entre 50-60 °C por 45 minutos aproximadamente. Se observa la aparición de un precipitado blanco, éste se filtra y lava con agua fría. Se recrystaliza en etanol. P.F: 79-80 °C. Rendimiento: 76%



5-metoxi-acetilsalicilaldehído

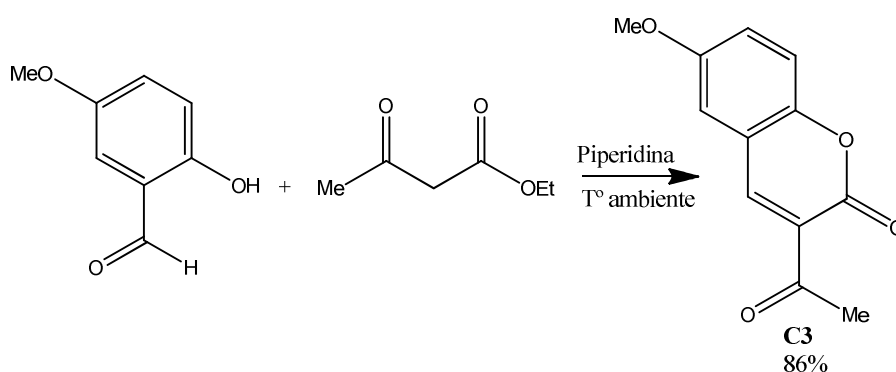
A 0,019 moles de 5-metoxi-salicilaldehído se agrega un exceso de anhídrido acético y 1 gota de ácido sulfúrico concentrado como catalizador, la solución se agita en baño de hielo por 30 minutos. Se observa la aparición de un precipitado blanco, éste se filtra y lava con agua fría. Se recrystaliza en etanol. P.F: 130-132 °C. Rendimiento: 68%.



- **Cumarinas.**

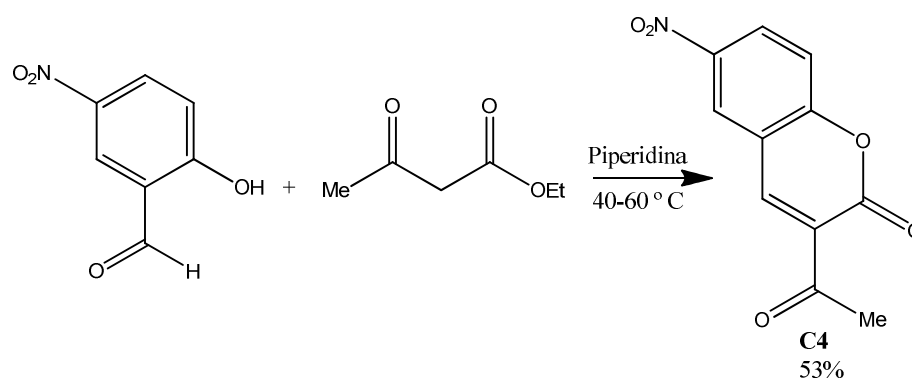
6-metoxi-3-acetil-cumarina (C3)

0,02 moles de 5-metoxi-salicilaldehído se hace reaccionar con 0,02 moles de acetoacetato de etilo y 2 gotas de piperidina como catalizador. La solución se agita a temperatura ambiente por 10 minutos. Se observa la aparición de precipitado amarillo. Se recristaliza en etanol. P.F: 180-182 °C, rendimiento: 86% de (C3).



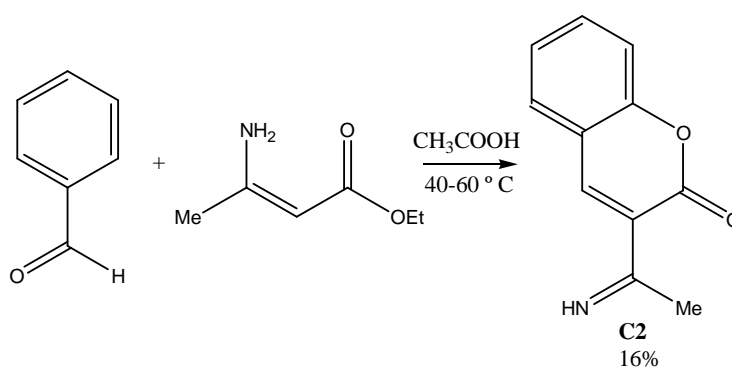
6-nitro-3-acetil-cumarina.

A 0,018 moles de 5-nitro-salicilaldehído se adicionan 0,02 moles de acetoacetato de etilo, 2 gotas de piperidina como catalizador y 5 mL de etanol. La solución se agita entre 40-60 °C por 30 minutos. Se observa la aparición de precipitado amarillo-verdoso. Se recristaliza en etanol. P.F: 198-200 °C, rendimiento: 53% de 6-nitro-3-acetilcumarina (C4).



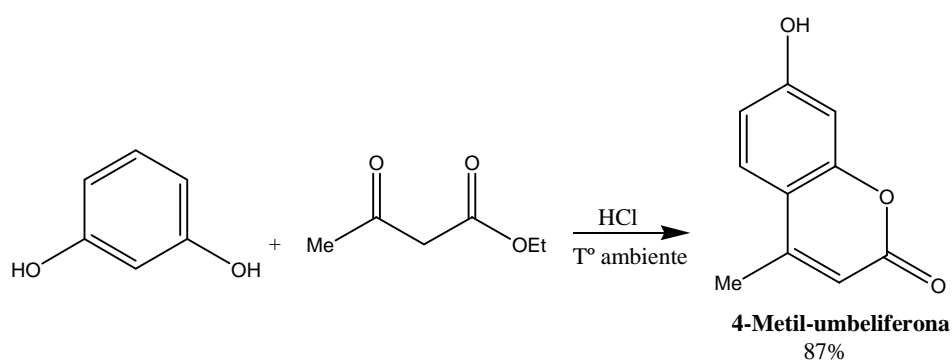
3-(1-iminoetil)-2H-cromen-2-ona (Iminocumarina (C2)).

A 0,0082 moles de salicilaldehído con 3 mL de ácido acético, se agregan 0,0082 moles de aminocrotonato 2 gotas cada 10 minutos mientras la solución se agita entre 50-60 °C, por 13 horas. Se observa la aparición de un precipitado amarillo pálido, se filtra y recristaliza en etanol. P.F: 103-105 °C. Rendimiento: 16%.



4-metil-umbeliferona.

A 0,03 moles de resorcinol se adicionan 0,03 moles de acetoacetato de etilo y 5 mL de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se agita a temperatura ambiente por 20 minutos, gota a gota se agrega agua fría, aparece precipitado amarillo- pálido. Se filtra y lava con agua fría, se recristaliza en etanol/agua 1:1. P.F: 195-196 °C, rendimiento: 87% de 7-hidroxi-4-metil-cumarina.



4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina (1,4-DHP)

A 0,028 moles de benzaldehído se agregan 0,056 moles de aminocrotonato, 5 mL de ácido acético, la mezcla se agita a 50-60 °C por 8 horas, aparece un precipitado amarillo, éste se filtra se lava con etanol/agua 1:1 y se recristaliza en etanol/agua 50:50. P.F: 158-160 °C, rendimiento: 58%.

