



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FISICOQUÍMICA

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y ELECTROQUÍMICA DE NUEVAS
CROMENO[3,4-c]DIHIDROPIRIDINAS Y PIRIDINAS

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO

KARINA ANGÉLICA PÉREZ CRUZ

Profesor Patrocinante: Profesor Dr. Luis Joaquín Núñez Vergara

Directores de Tesis: Profesor Dr. Juan Arturo Squella Serrano
Profesor Patricio Navarrete Encina

SANTIAGO – CHILE

2010

La presente Tesis fue posible gracias al aporte económico del proyecto Fondecyt N° 1080132, y ha dado origen a la siguiente publicación:

- *On the one pot syntheses of chromeno[4,3-b]pyridine-3-carboxylate and chromeno [3,4-c]pyridines and dihydropyridines.* P.A. Navarrete-Encina, R. Salazar, C. Vega-Retter, **K. Pérez**, J.A. Squella, and Luis J. Nuñez-Vergara. Journal of the Brazilian Chemical Society. 2010, 21(3), 413-418.

Y a presentaciones en los siguientes eventos:

- *Caracterización Electroquímica de Cromeno-Piridinas (-DHP).* Luis J. Nuñez-Vergara, R. Salazar, J.A.Squella, **K. Pérez**. Trabajo presentado en XXX Reunión del grupo de Electroquímica de la R.S.E.Q. 22 al 29 de Julio, 2009, Tenerife, España.
- *Caracterización Electroquímica de cromeno [3,4-c]dihidropiridinas en medio aprótico.* **K. Pérez**, R. Salazar, J.A. Squella, P.A. Navarrete-Encina, Luis J. Nuñez-Vergara. Trabajo presentado en las XXVIII Jornadas Chilenas de Química, 3 al 6 de Noviembre, Chillán, Chile.

Agradecimientos.

Hoy, tras cumplir la meta que me trazara hace ya varios años, obtengo con gran orgullo el Título de Químico de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, que me ha acogido desde aquel entonces.

El presente trabajo de Memoria se realizó gracias al aporte del proyecto Fondecyt N° 1080132.

Con especial deferencia agradezco a mis Profesores Guías Luis J. Núñez Vergara, J. Arturo Squella S. y Patricio Navarrete E. por su gran apoyo, orientación y disposición en todo momento.

Al cuerpo docente de los Departamentos de Química Orgánica y Fisicoquímica y de Química Farmacológica y Toxicológica, en especial a los Profesores Hernán Pessoa M. y Claudio Saitz B. agradezco su aporte en el área de Química Orgánica; a la Profesora Soledad Bollo D. y al profesor Alejandro Álvarez L. por sus correcciones y aportes a mi trabajo de Tesis, al Profesor Juan C. Sturm por su siempre valiosa ayuda e imponderable orientación y en especial en el laboratorio, en este caso.

A todos mis compañeros de Laboratorio, por su camaradería y acogida; también agradezco a todos los funcionarios que allí se desempeñan. Junto con ello, deseo expresar mi gratitud a todo el personal de la Biblioteca César Leyton G. por su siempre excelente atención y buena voluntad.

Vaya mi reconocimiento para el Dr. Ricardo Salazar por su ayuda y dedicación en el ámbito Electroquímico principalmente y al futuro Doctor Sebastián Finger C. por su generoso aporte en Química Orgánica.

A mi hermosa Familia, fuente inagotable de valores, aliento y fortaleza en estos años de carrera, muchas gracias. A mi marido Ignacio Vio Barraza, gracias por alegrar mis días y acompañarme en esta meta lograda.

Índice

i) Resumen

ii) Summary

iii) Índice

1. Introducción

2. Hipótesis

3. Objetivos

3.1 Objetivos generales

3.2 Objetivos específicos

4. Materiales y métodos

4.1 Materiales y equipos

4.2 Métodos

4.2.1 Compuestos sintetizados y procedimientos de síntesis

4.2.2 Métodos de caracterización electroquímica.

5. Resultados y discusión

5.1 De la síntesis de los compuestos.

5.1.1 C[3,4-c]DHP y C[3,4-c]Py

5.1.2 9-Br C[3,4-c]DHP y 9-Br C[3,4-c]Py

5.2 De la caracterización electroquímica de los compuestos.

A. Medio aprótico

5.2.1 Voltametría de pulso diferencial

5.2.2 Voltametría cíclica

5.2.3 Cronoamperometría

B. Medio mixto

6. Conclusiones

7. Anexos

7.1 Anexo 1: espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN.

8. Bibliografía

Resumen

La presente memoria da cuenta de la síntesis, caracterización física y electroquímica de cuatro nuevos compuestos: 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina; 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina; 9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina y 9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina.

Para la caracterización física de los compuestos se utilizó Espectroscopía ^1H RMN y ^{13}C RMN, Espectroscopía IR, Análisis Elemental, determinación de punto de fusión. Para la caracterización electroquímica en medio aprótico (N,N-Dimetilformamida + 0,1 M tetrabutilamonio hexafluorofosfato) se empleó Voltamperometría de Pulso Diferencial (VPD), Voltamperometría Cíclica (VC) y Cronoamperometría (CA).

Por VPD las dos dihidropiridinas sintetizadas exhibieron una señal anódica con un potencial de pico (E_{pa}) de alrededor de 1 V en ambos casos. A potenciales negativos se observaron tres señales de reducción con potenciales de pico (E_{pc}) de -1,304 V, -1,476 V y -2,344 V, respectivamente. En el caso del compuesto bromado éstos se desplazan notablemente hacia potenciales menos negativos respecto del producto no sustituido. Las cromeno-piridinas presentaron tres señales para la piridina no sustituida y cinco en el caso de la piridina bromada. En este último compuesto, las señales de reducción se desplazaron hacia potenciales menos catódicos.

Los experimentos cronoamperométricos permitieron determinar el número de electrones correspondientes al primer pico de reducción de la cromeno-piridina no sustituida, obteniéndose un valor de 1-electrón. Para el primer y segundo pico, los electrones involucrados en la reducción de la cromeno-piridina bromada fueron 2-electrones y 1-electrón, respectivamente.

En conclusión, el bromo produjo un cambio significativo en los potenciales de reducción, esto es, el proceso de reducción resultó más fácil.

Summary: SYNTHESIS, ELECTROCHEMICAL AND PHYSICAL CHARACTERIZATION OF NEW CHROMENO[3,4-c]DIHYDROPYRIDINES AND PYRIDINES.

The present Thesis deals on with the synthesis and the electrochemical characterization of four new compounds: ethyl-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]dihydropyridine-1-carboxylate; ethyl-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridine-1-carboxylate; ethyl-9-bromo-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]dihydropyridine-1-carboxylate and ethyl-9-bromo-2,4-dimethyl-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridine-1-carboxilate.

The physical characterization was made with ^1H NMR and ^{13}C NMR Spectroscopy, IR Spectroscopy, Elemental Analysis and melting points. The electrochemical characterization in aprotic media (N,N-Dimethylformamide + tetrabutylammonium hexafluorophosphate 0,1 M) was carried out by Differential Pulse Voltammetry (DPV) Cyclic Voltammetry (CV), and Chronoamperometry (CA).

DPV of chromeno-dihydropyridines revealed only a single anodic signal approximately at 1 V. At cathodic potentials three reduction peaks were registered at -1,304 V, -1,476 V and -2,344 V, respectively. The inclusion of bromide produced a remarkable shift at less negative potentials compared with the unsubstituted compound. Chromeno-pyridines exhibited five reduction signals but the non- substituted compound shows three reduction peaks. Bromide also produced shifts at less negative potentials.

Chronoamperometry allowed the electron number determination in the non substituted chromeno-pyridine corresponding to the first reduction peak, giving a 1-electron. The number of electrons involved in the reduction of the bromated chromeno-pyridine corresponding to the first and second reduction peak were 2-electrons and 1-electrons, respectively.

Bromine significantly affected the electrochemical reduction, favoring the process.

1. Introducción

Las dihidropiridinas han sido objeto de interés y estudio desde que se publicara su síntesis por Hantzsch en 1882 ¹. Posteriormente, los compuestos modelos 1,4-dihidropiridínicos se han caracterizado en diversas investigaciones relacionadas tanto con el comportamiento de éstas y su química en general ^{1,2}, como en el mecanismo de acción de la coenzima NADH de alta relevancia a nivel biológico³. Por otra parte, las 1,4-dihidropiridinas tienen aplicación en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares al modular la actividad de los canales lentos de calcio, tanto a nivel cardíaco como vascular. Además, es conocida también su actividad como antioxidante frente a especies radicales alquilperoxilo⁴ y superóxido⁵. A continuación se presentan algunas 1,4-dihidropiridinas de importancia farmacológica:

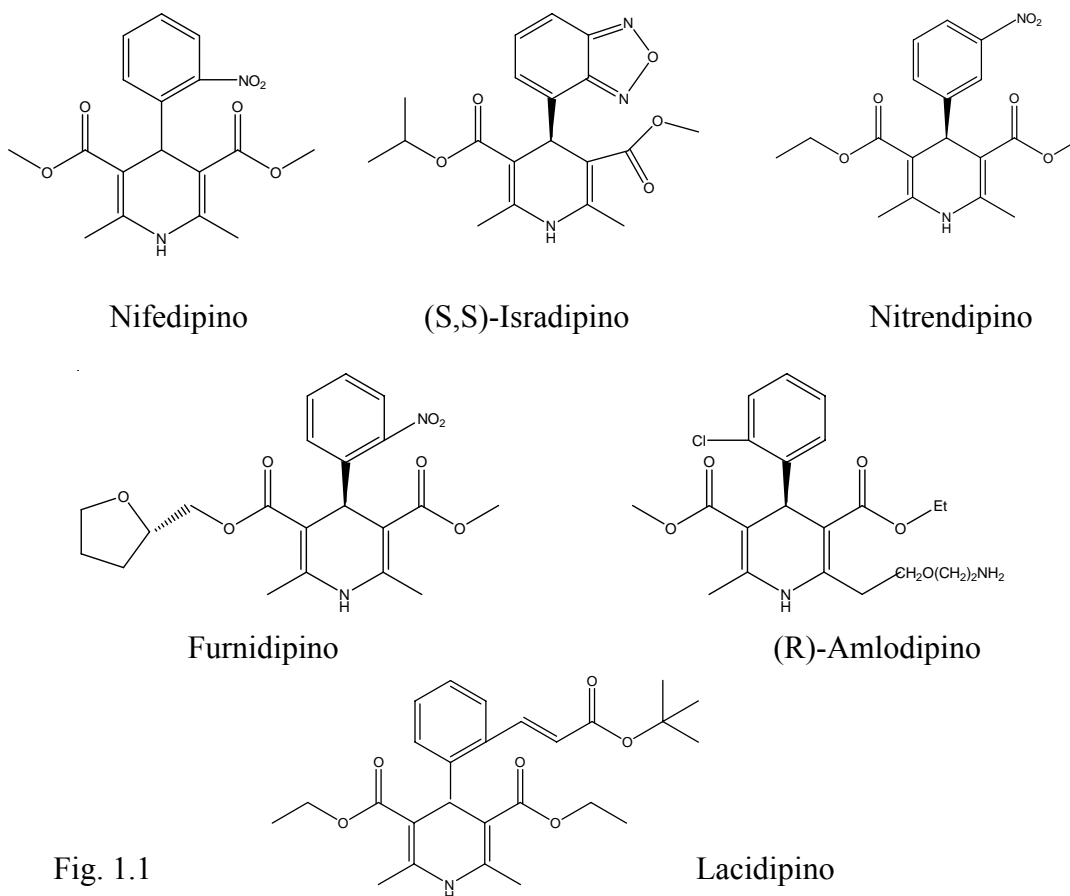


Fig. 1.1

Los distintos grupos unidos al carbono 4 y los sustituyentes de las posiciones 3 y 5, generan cambios relevantes en las propiedades de estas moléculas y su actividad farmacológica.

El mecanismo de oxidación del anillo dihidropiridínico para un medio aprótico consiste básicamente en un proceso que involucra dos electrones y dos protones, como se ha descrito anteriormente en la literatura ⁶⁻⁹.

Por otro lado, los cromenos forman parte estructural de moléculas biológicamente activas, tales como las cumarinas ¹⁰, alcaloides, flavonoides, tocoferoles y antocianinas. Su interés farmacológico radica en su actividad como antiinflamatorios y en tratamientos contra úlceras ¹¹. Recientemente se han evaluado en el tratamiento de la esquizofrenia debido a su carácter antagonista de los receptores de dopamina D₁ en el cerebro ¹², protección gástrica, antioxidantes ¹³, vasodilatación coronaria, diuresis, tuberculosis. También se han utilizado clínicamente en tratamientos contra el cáncer ¹⁴.

En el aspecto sintético, las cromeno-piridinas descritas en la literatura tienen como compuestos de partida reactivos no comerciales, por lo que su síntesis demanda varios pasos dentro de la ruta. Como ejemplo podemos citar la síntesis planteada por Venkati, que parte por sintetizar 2'-hidroxichalconas a partir de la condensación catalizada de o-hidroxi acetofenonas con benzaldehídos sustituidos; posteriormente estos compuestos se ciclan para obtener las correspondientes flav-o-onas mediante calentamiento en EtOH/HCl, las que por reacción con DMF/POCl₃ obtiene 4-cloro-2-aril-2H-cromeno-3-carbaldehídos, finalmente este último compuesto se mezcla con etil-3-aminocrotonato en medio acético y tras varios pasos se obtienen cromenopiridinas ¹⁵.

En esta Memoria, se presenta la obtención “one-pot” de cromenopiridinas y cromeno-dihidropiridinas mediante una variante de la síntesis de Hantzsch, como se describió

recientemente en una publicación de nuestro laboratorio y que se presenta a continuación¹⁶:

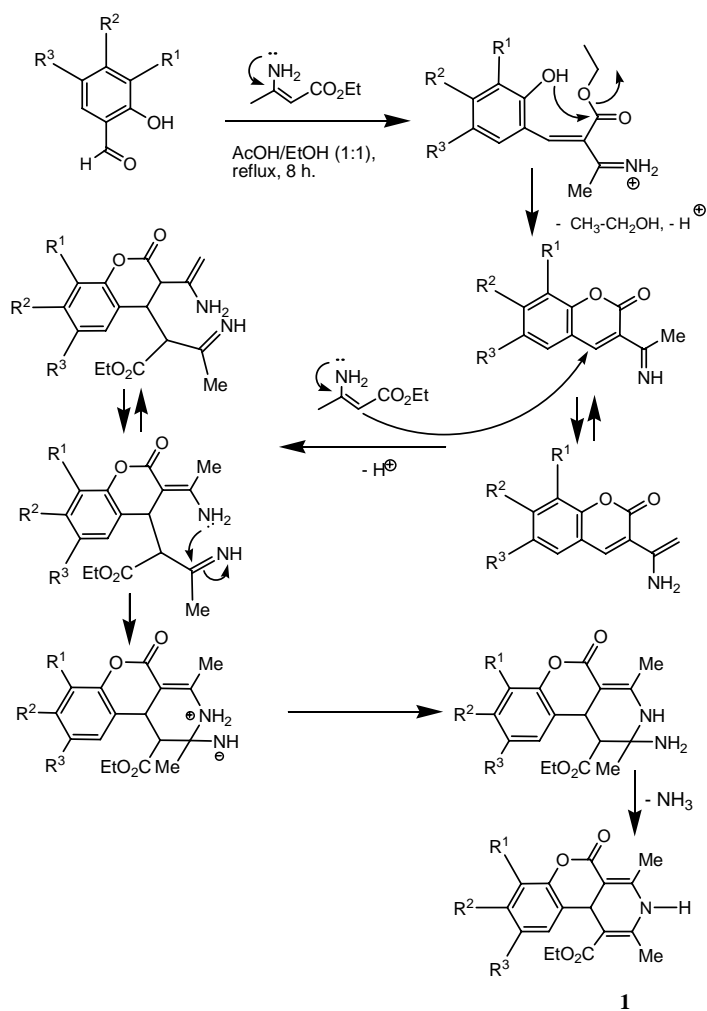


Fig. 1.2: Mecanismo propuesto para la síntesis de cromeno-dihidropiridinas¹⁶.

Debido a la relevancia de esta familia de compuestos, en esta Memoria se presenta un nuevo método de síntesis para la cromeno[3,4-c]dihidropiridina sustituida con bromo en posición 9 y la obtención de su derivado piridínico.

Después de la síntesis de los cuatro compuestos, se realiza la caracterización física (determinación del punto de fusión de los compuestos, su Análisis Elemental, Espectroscopía IR, ^1H RMN y ^{13}C RMN) y electroquímica de los mismos. Para la segunda, se utilizan tres técnicas que permiten la caracterización redox de los compuestos, así como la determinación del número de electrones involucrados en las distintas reacciones de reducción de los grupos electroactivos de los compuestos.

2. Hipótesis

- La introducción de un sustituyente en posición 9 de los productos a sintetizar generará cambios con respecto a los procedimientos de síntesis ya descritos en la literatura para compuestos de la misma familia, junto con cambios en las propiedades fisicoquímicas de los mismos.
- Las respuestas a los estímulos electroquímicos aplicados mediante diversas técnicas se verían influenciadas por la presencia del sustituyente ya mencionado.

3. Objetivos

3.1 Objetivos generales

- Sintetizar cromeno[3,4-c]piridinas y cromeno[3,4-c]dihidropiridinas de posible interés farmacológico, con un sustituyente electron aceptor (-Br) en la posición 9 de los compuestos.
- Caracterizar electroquímicamente los cuatro compuestos sintetizados, a fin de estudiar su comportamiento electroquímico y estructura.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar cuatro compuestos: 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina; 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina; 9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina y 9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina. Tras su obtención se pretende determinar la

influencia del sustituyente bromo en sus características físicas principales (punto de fusión, espectroscopía IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN, Análisis Elemental).

- Caracterizar electroquímicamente en medio aprótico los compuestos obtenidos, determinar el número de electrones involucrados en los procesos redox de algunos centros electro activos presentes y obtener su Coeficiente de Difusión.
- Caracterizar electroquímicamente en medio mixto los compuestos sintetizados, para comparar los resultados obtenidos con respecto al medio aprótico.

4. Materiales y métodos

4.1 Materiales y equipos

4.1.1 Material de vidrio

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

4.1.2 Reactivos, solventes

- Utilizados en síntesis
 - 2-hidroxibenzaldehído p.a., Merck
 - 5-bromosalicilaldehído p.a., Aldrich
 - Acetoacetato de etilo p.a., Merck
 - Acetonitrilo p.a., Merck
 - Ácido acético glacial p.a., Merck
 - Hidróxido de amonio 26%, Mallinckrodt
 - Diclorometano técnico
 - Acetato de etilo técnico
 - Tolueno p.a., Merck
 - Cloruro de amonio, 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, INDURA.
- Utilizados en la caracterización electroquímica
- N,N-dimetilformamida, p.a., Merck
- Acetonitrilo p.a., Merck
- Agua purificada (MilliQ), equipo Millipore.
- Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio (HFFTBA), Fluka.
- Ácido bórico, Merck
- Ácido ortofosfórico 85%, Merck
- Ácido acético glacial, Merck
- Dimetilsulfóxido p.a, Merck
- Hidróxido de sodio (pellets), Merck
- Ácido clorhídrico, Merck
- Perclorato de tetrabutilamonio (TBAP), Fluka

4.1.3 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.

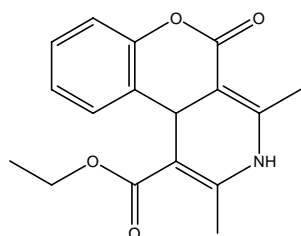
- Utilizados en el análisis de las moléculas sintetizadas
- Espectroscopía NMR: Espectrómetro Bruker Avance DRX 300, ^1H 313 MHz; ^{13}C 75,47MHz.
- Espectrometría FT IR: Espectrómetro Bruker IFS 55.
- Análisis Elemental: Equipo modelo EA-1108 Fisons Instruments.
- Utilizados en la caracterización electroquímica
- Analizador voltamétrico CH Instruments CHI 760c
- Electrodo de trabajo de carbón vítreo (glassy carbon) CH Instruments
r = 3 mm.
- Ultramicroelectrodo de carbón
- Electrodo auxiliar de alambre de platino
- Electrodo de referencia Ag/AgCl
- Balanza Precisa 40SM-200^a
- pHmetro pMX 3000/pH WTW
- pHmetro pH 537 WTW
- Sonicador “Elme” Transsonic Digital tipo T48/H-2

4.2 Método

4.2.1 Moléculas sintetizadas y procedimientos de síntesis

A continuación se presentan los procedimientos de síntesis y resultados de los análisis de ^1H RMN, ^{13}C RMN, IR, Análisis Elemental, punto de fusión y el rendimiento obtenido para cada una de los compuestos sintetizados. Los resultados espectrales se adjuntan en el anexo N° 1.

- *1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (C[3,4-c]DHP)*



Fórmula global: $C_{17}H_{17}NO_4$

Peso Molecular: 299,3 g/mol

Fig. 4.1. Estructura del compuesto C[3,4-c]DHP

a) Procedimiento de síntesis

El procedimiento de síntesis se basó en los antecedentes encontrados en la literatura ¹⁷. Para ello, se mezclaron 1,2 g de salicilaldehído con 2,7 g de acetoacetato de etilo, posteriormente se añadió acetato de amonio (preparado con 8 ml de ácido acético glacial y 14 ml de amoníaco al 26%). Luego se agregaron 6 ml de etanol y 8 ml de ácido acético glacial. La reacción se llevó a cabo en un baño de agua a 75° C aproximadamente por 90 min. El sólido de color amarillo verdoso se re-cristalizó en MeOH; no obstante, para una mejor purificación se re-cristalizó nuevamente en tolueno.

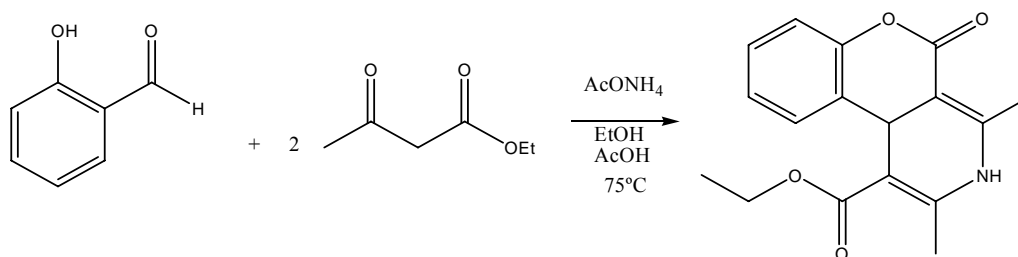


Figura 4.2: Esquema de la síntesis “one pot” para el compuesto C[3,4-c]DHP

b) Propiedades

Punto fusión: 275- 277 ° C. Rendimiento: 4,28%.

IR (KBr): ν (cm^{-1}): 3301,8; 1695,5; 1621,0;1500,8; 1383,3;1307,2;1224,5; 1194,6; 1128,6; 1078,9;1022,1; 762,9; 473,8.

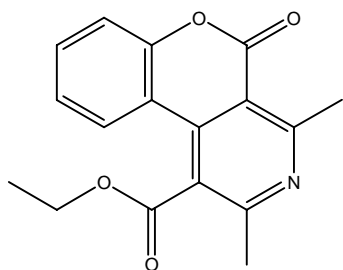
^1H RMN (DMSO d-6 sin TMS) (δ ppm):1,076(t,3H, OCH_2CH_3 , J 7,2); 1,988 (s, 3H, CH_3); 2,230 (s, 3H, CH_3); 4,057 (m, 2H, OCH_2CH_3 , J 7,2); 4,750 (s, 1H, 10b-H); 6,725-7,188 (m, 4H arom); 8,851 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (DMSO d-6 sin TMS): 14,541; 17,101; 18,759; 33,683; 59,627; 96,327; 97,497; 116,880; 124,137; 124,357; 127,621; 132,523; 146,082; 147,956; 150,283; 165,014; 167,573.

Análisis Elemental (calculado): N, 4,68; C, 68,16; H, 5,68; O, 21,38.

Análisis Elemental (experimental): N, 4,99, C, 67,78; H, 6,31.

- *1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno [3,4-c]piridina (C[3,4-c]Py).*



Fórmula global: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

Peso Molecular: 297,3 g/mol

Fig. 4.3: estructura del compuesto C[3,4-c]Py

a) Procedimiento de síntesis

La síntesis de este compuesto se logró a partir de la oxidación de la 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (C[3,4-c]DHP), que comprende básicamente un procedimiento descrito previamente por O'Callaghan¹⁷. A una mezcla de

0,1022 g de la C[3,4-c]DHP y 2 ml de ácido acético glacial se añadió una solución de 50 mg de óxido de cromo (VI) en 0,1 ml de agua. Se agitó a temperatura ambiente durante una hora, posteriormente se añadió un exceso de amoníaco para obtener el producto, el que posteriormente se re-cristalizó en metanol.

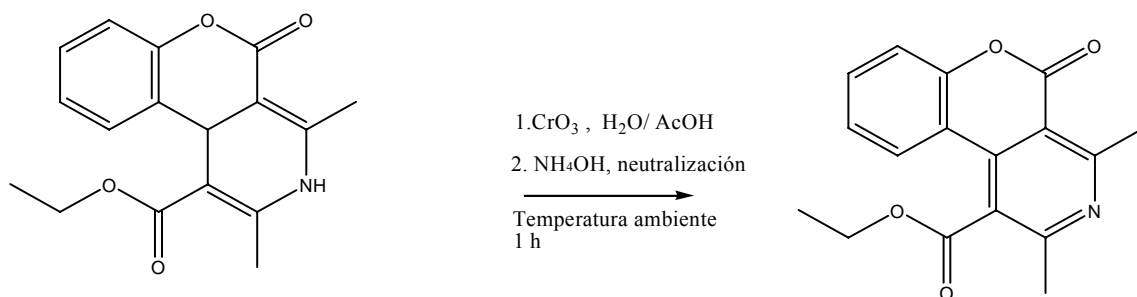


Fig. 4.4: Esquema de la síntesis “one pot” para el compuesto C[3,4-c]Py.

b) Propiedades

Punto de fusión: 137-140° C. Rendimiento: 66,3%.

IR(KBr): ν (cm⁻¹): 3425,4; 1742,8; 1608,4; 1550,5; 1443,1; 1287,1; 1234,8; 1192,3; 1087,9; 1018,2; 768,4.

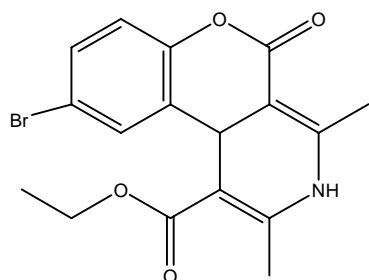
¹H RMN (CDCl₃ con TMS) (δ ppm): 1.397 (t, 3H, OCH₂CH₃, J 7,2); 2.657 (s, 3H, CH₃); 3.064 (s, 3H, CH₃); 4.428 (c, 2H, OCH₂CH₃, J 7,24); 7.250-7.821 (m, 4H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃ con TMS): 13,842; 22,941; 27,386; 62,434; 112,909; 115,491; 118,043; 121,802; 124,357; 125,759; 132,758; 139,774; 152,627; 159,166; 159,404; 164,555; 169,442.

Análisis Elemental (calculado): N, 4,71; C, 68,62; H, 5,05; O, 21,53.

Análisis Elemental (experimental): N, 4,87; C 68,42; H, 5,30.

- *9-bromo1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno [3,4-c] dihidropiridina. (9-BrC[3,4-c]DHP).*



Fórmula global: $C_{17}H_{16}NO_4Br$

Peso Molecular: 378,22 g/mol

Fig. 4.5: estructura del compuesto 9-BrC[3,4-c]DHP

a) Procedimiento de síntesis

Se mezclaron 5 g de 5-bromosalicilaldehído (25 mmoles) con 9,75 g de acetoacetato de etilo (75 mmoles) y 1,92 g de cloruro de amonio (36 mmoles). Posteriormente, se agregaron 250 ml de etanol y 1 ml de ácido acético glacial. Se agitó y calentó a unos 70° C - 80° C en baño de agua bajo corriente de nitrógeno. Después, de 1 h de reacción, se agregó acetato de amonio (1,92 g) y 40 ml de ácido acético. Se calienta la mezcla durante 7 h y se deja reposar a temperatura ambiente.

El producto se extrajo de la solución con CH_2Cl_2 y posteriormente se le agregó éter de petróleo (para lograr precipitación del producto mediante un cambio en la polaridad del solvente), se concentró en rotavapor (no a sequedad) y se guardó a 4° C al abrigo de la luz por tres días. Después de ese tiempo, se obtuvo el compuesto como un precipitado sólido de color amarillo-verdoso claro, el cual se filtró y se re-cristalizó en tolueno.

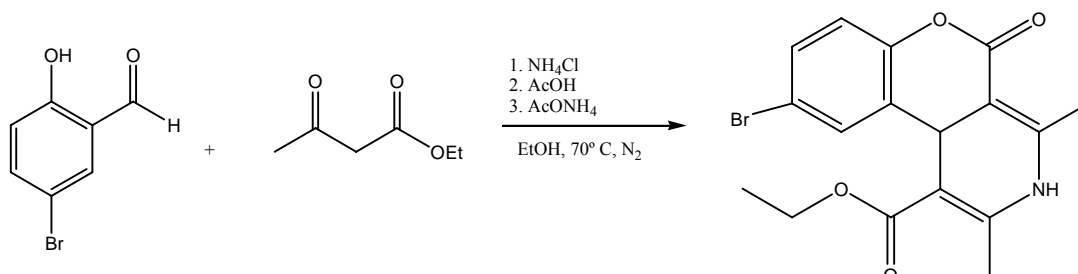


Fig. 4.6: Esquema de la síntesis “one pot” para el compuesto 9-BrC[3,4-c]DHP.

b) Propiedades

Rendimiento: 0,632%. Punto de fusión: 214-219° C

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3321,2; 1698,7; 1497,0; 1304,2; 1226,1; 1192,8; 1128,2; 1074,6.

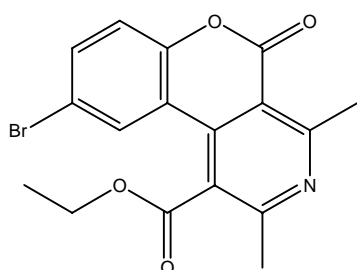
^1H RMN (DMSO d-6 sin TMS) (δ ppm): 1,123 (t,3H, OCH_2CH_3 , J 7,24); 2,014 (s,3H, CH_3); 2,269 (s,3H, CH_3); 4,022-4,203 (2c, 2H, OCH_2CH_3 , J 7,24); 4,756 (s, 1H, 10b-H); 6,8-7,390 (m, 3H arom.); 9,001 (s,1H, NH).

^{13}C RMN (DMSO d-6 sin TMS) (δ ppm): 13,985; 16,312; 18,371; 33,346; 59,289; 78,996; 94,898; 96,338; 115,566; 118,628; 126,752; 129,791; 134,389; 146,144; 148,282; 149,038; 166,833.

Análisis elemental (Calculado): N, 3,72; C 54,22; H, 3,72.

Análisis elemental (experimental): N, 3,49; C, 57,76; H, 5,94.

- *9-bromo1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno [3,4-c]piridina (9-BrC[3,4-c]Py).*



Fórmula global: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Br}$

Peso Molecular: 376,22 g/mol

Fig. 4.7: estructura del compuesto 9-BrC[3,4-c]Py.

a) Procedimiento de síntesis

La síntesis de este compuesto se realizó siguiendo un procedimiento análogo al de la obtención de la C[3,4-c]Py, mediante la oxidación en condiciones suaves de la C[3,4-c]DHP. A 200 mg de 9-BrC[3,4-c]DHP se añadieron 4 ml de ácido acético glacial, a esta mezcla se agregó una solución ya preparada de 79,2 mg de CrO₃ con 0,16 ml de agua. La reacción se llevó a cabo a temperatura y presión ambiente en constante agitación. Tras 1 h se agregó un exceso de NH₄OH, se dejó reaccionar 10 min. y se filtró el sólido obtenido para posteriormente re-cristalizarlo en MeOH.

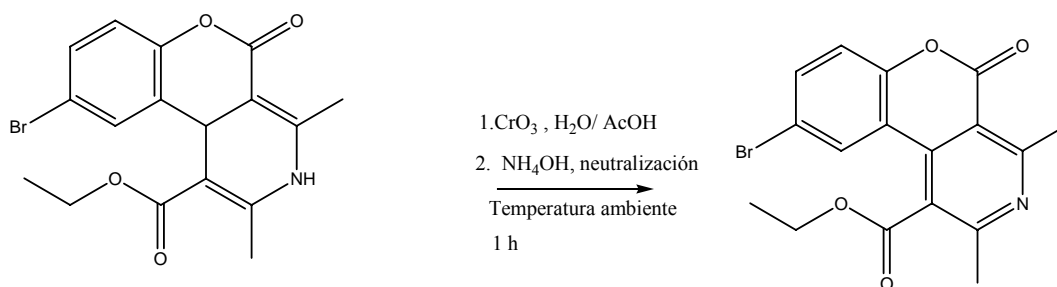


Fig. 4.8: Esquema de la síntesis “one pot” para el compuesto 9-BrC[3,4-c]Py.

b) Propiedades

Punto de fusión: 146°-148° C. Rendimiento: 52,17%.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3247,6; 1736,4; 1716; 1586,8; 1548,6; 1447,6; 1285,4; 1237,0; 1190,5; 1122,1; 1081,6; 830,4; 677,8.

¹H RMN (CDCl₃ con TMS) (δ ppm): 1,461 (t,3H, OCH₂CH₃, J 7,2), 2,670 (s,3H, CH₃); 3,063 (s,3H, CH₃); 4,540 (c, 2H,OCH₂CH₃, J 7,24); 7,272 (d,H arom); 7,637 (d,1H arom), 7,921 (s,1H arom).

¹³C RMN (CDCl₃ con TMS): 13,826; 18,458; 23,332; 27,308; 62,962; 112,701; 117,168; 119,516; 121,844; 128,653; 135,343; 138,413; 151,268; 158,528; 159,759; 164,667; 168,829.

Análisis Elemental calculado: N, 3,72%; C, 54,26%; H, 3,72%; O, 17,02%; Br, 21,25%.

Análisis Elemental experimental: N, 3,75%; C, 54,41%; H, 3,70%.

4.2.2 Métodos de caracterización electroquímica.

- Soluciones stock y de trabajo.

Con cada producto sintetizado se preparó una solución stock de 0,1 M en DMF. Las soluciones de trabajo experimental se obtuvieron por dilución de alícuotas de stock en DMF con el fin de obtener una concentración final de $1 \cdot 10^{-3}$ M del compuesto (a menos que se indique lo contrario); se usó como electrolito soporte HFFTBA en una concentración 0,1 M.

- Solución tampón Britton-Robinson

Para las determinaciones en medio mixto y acuoso se preparó el tampón de la siguiente forma: se miden las cantidades correspondientes de ácido bórico 6,18 g, ácido acético 5,7 ml y ácido perclórico 6,7 ml; se afora a 1 L (con agua MiliQ) y se homogeneiza.

- Técnicas de caracterización.

Los cuatro compuestos sintetizados se caracterizaron electroquímicamente, aplicando las siguientes técnicas:

- Voltametría Cíclica (VC)
- Voltametría de Pulso Diferencial (VPD)
- Cronoamperometría con macroelectrodo y ultramicroelectrodo (UME)

Para la Voltametría Cíclica y VPD las mediciones se realizaron en un volumen total de 1 a 1,5 ml de solución de trabajo, la concentración de compuesto electroactivo fue de 1 mM. El electrodo de trabajo utilizado fue carbón vítreo con un área de de 0,0706 cm², el electrodo de referencia usado fue Ag/AgCl para todas las mediciones y electrodo de alambre de platino como electrodo auxiliar. Las sales electrolito soporte utilizadas fueron HFFTBA y TBAP (para estudios en medio mixto) en concentraciones 0,1 M. Las soluciones se burbujearon previamente con nitrógeno extra puro.

Antes de cada medición el electrodo de trabajo se pulió con alúmina de 0,3 y 0,05 μm, posteriormente se lavó prolijamente con agua MilliQ.

En el caso de la Cronoamperometría, el procedimiento fue semejante al anterior, a diferencia de que el UME se pulió con menor frecuencia con alúmina de 0,05 μm. Este proceso se describe a continuación:

a) C[3,4-c]DHP y 9Br C[3,4-c]DHP

Se realizaron los cronoamperogramas correspondientes a la señal de oxidación de ambos compuestos (10 en total), se obtuvieron así las correspondientes curvas $I/t^{1/2}$. De este conjunto de datos, se elaboró el gráfico $I/ s^{-1/2}$, con el fin de linealizar la curva y obtener el valor de la pendiente que reemplazada en la ecuación de Cottrell (ec. 4.1), que permitió obtener el Coeficiente de Difusión de la molécula en el medio estudiado (ec.4.2).

$$I(t) = \frac{n F A D^{1/2} C}{\pi^{1/2} t^{1/2}} \quad \text{ec. (4.1)}$$

$$D = \frac{(\text{pendiente})^2 \pi}{(n F A C)^2} \quad \text{ec. (4.2)}$$

Donde:

n es el número de electrones involucrados en el proceso electroquímico, $n=2$.

F constante de Faraday 96484 C/mol

A el área del electrodo 0,0706 cm²

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

Para los efectos de esta sección experimental, la C[3,4-c]DHP fue el compuesto de parámetros conocidos n_c , S_c , $i_{\infty c}$ y D_c ; al resto de la serie se determinaron sus valores de n_x y D_x según el método descrito en la literatura ¹⁸.

b) C[3,4-c]Py y 9Br C[3,4-c]Py

El procedimiento para determinar n y D de las moléculas desconocidas fue el siguiente:

1.- Con electrodo de trabajo de carbón vítreo se realizaron los cronoamperogramas correspondientes a la molécula en estudio y la molécula conocida, con los parámetros de medición adecuados al tipo de señal a estudiar. Para cada cronoamperograma se realizó el gráfico $I / t^{1/2}$ se obtuvo así una recta en que el valor de la pendiente es S_x y S_c para el compuesto problema y el estándar respectivamente, las mediciones se realizaron con una concentración de especie electroactiva de $1,3 \cdot 10^{-3}$ M.

2.- Posteriormente, con UME se determinó el valor de la corriente de estado estacionario para ambos compuestos $i_{\infty c}$ y $i_{\infty x}$.

3.- Los valores obtenidos en los puntos anteriores entregaron los parámetros buscados mediante las siguientes ecuaciones 4.3 y 4.4:

$$n_x / n_c = (S_x^2 i_{\infty c} c_c) / (S_c i_{\infty x} c_x) \quad \text{ec(4.3)}$$

$$D_x / D_c = (i_{\infty x}^2 S^2 c) / (i_{\infty c}^2 S^2 x) \quad \text{ec(4.4)}$$

- Determinación de la constante de transferencia electrónica k^o

Para la cupla cuasi reversible encontrada para el compuesto 9BrC[3,4-c]Py, se determinó el valor de k^o mediante el procedimiento descrito por Nicholson ¹⁹. El método descrito relaciona el valor de ΔE_p con el parámetro ψ , posteriormente, el valor de k^o se despejó mediante la ecuación 4.5:

$$\Psi = \gamma^a k^o / (\pi a D_o)^{1/2} \quad \text{ec (4.5)}$$

Donde

Ψ es el parámetro cinético de transferencia electrónica

$a = nFv/RT$ (s^{-1}).

$\gamma^a = (D_o/D_r)^{a/2} \approx 1$ ($D_o \approx D_r$).

n es el número de electrones involucrados en la reacción.

F es la constante de Faraday (C/mol).

v la velocidad de barrido (V/s).

R la constante universal de los gases.

T temperatura.

D_o es el coeficiente de difusión de la especie oxidada en el medio estudiado.

D_r es el coeficiente de difusión de la especie reducida en el medio estudiado.

α es el coeficiente de transferencia electrónica.

5. Resultados y discusión.

5.3 De la síntesis de los compuestos.

a) *C[3,4-c]DHP y C[3,4-c]Py*

A partir de los resultados de los espectros de IR y ^1H RMN para los compuestos anteriormente descritos en el ítem 4.2 Métodos, se concluye que son consistentes y concuerdan con los resultados previamente reportados en la literatura ¹⁷. Sin embargo, el punto de fusión experimental obtenido para la *C[3,4-c]DHP* resultó ser mayor que el informado por O'Callaghan (229-232° C). Por otra parte, este autor no informa sobre los espectros de ^{13}C RMN para ninguno de los dos compuestos estudiados de ese trabajo. Para ambos productos, se obtuvieron valores de punto de fusión coherentes con lo esperado (las piridinas presentan puntos de fusión generalmente más bajos que los de las respectivas 1,4-dihidropiridinas).

Al comparar los espectros de ^1H RMN de ambos productos, el compuesto *C[3,4-c]Py* presentó un desplazamiento hacia campos más bajos en todas las señales (sin considerar la señal del protón del NH ausente). Este comportamiento se debe a la presencia de un doble enlace adicional (que no está presente en la estructura de la *C[3,4-c]DHP*), lo que aumenta la conjugación. Existen dos corrientes anulares que a juzgar por los resultados espectrales estarían en la misma dirección del campo aplicado, desapantallando más a los protones existentes, provocando que absorban a campo menor. Los protones de la *C[3,4-c]DHP* están más protegidos por la presencia de los electrones en resonancia donados por el nitrógeno, por lo tanto sus señales aparecen a campos mayores.

En el espectro de ^1H RMN de la *C[3,4-c]DHP*, un aspecto destacable es la existencia de un centro quiral en su estructura, lo que da origen a una señal “compleja” entre cuarteto/multipléte en 4,057 ppm (ver anexo N° 1). Lo esperable sería un cuarteto claro

y definido, lo que no ocurre debido a que el centro quiral presente (que puede afectar hasta siete enlaces de distancia ²⁰) provoca que los protones metilénicos del éster alifático no sean equivalentes entre sí. Este fenómeno de diastereotopía reportado para compuestos dihidropiridínicos en la literatura ²¹ se apreció de forma más notoria en el espectro de la 9-Br C[3,4-c]DHP.

Con respecto a los resultados de los espectros IR, las señales del compuesto C[3,4-c]DHP aparecen a menor longitud de onda que aquéllas del compuesto C[3,4-c]Py. Esto se debe a que en la C[3,4-c]DHP, los electrones del N (en un orbital sp^3) son un aporte a la conjugación del sistema del anillo DHP, dando como resultado la resonancia entre el sistema π del carbonilo lactónico, los dobles enlaces del anillo y el carbonilo del éster alifático. En cambio, en el compuesto C[3,4-c]Py el N no dona sus electrones no enlazados al sistema, ya que están ubicados en un orbital sp^2 ortogonal (no superponible) y las señales aparecen a mayor número de onda en comparación con la DHP. Otro fenómeno que explica este comportamiento es el efecto inductivo (-I) que se produce en el anillo piridínico, donde el nitrógeno es capaz de captar electrones de los dobles enlaces vecinos, provocando una disminución en la polarizabilidad de los grupos carbonilos conjugados, traducándose en un mayor requerimiento energético para hacer vibrar el enlace C=O (típico para este compuesto) y el resto de los grupos presentes.

b) 9-Br C[3,4-c]DHP y 9-Br C[3,4-c]Py

En cuanto a los valores obtenidos para el punto de fusión de la 9-Br C[3,4-c]DHP por sobre los 200° C, éstos se encuentran dentro de lo esperado.

Con respecto a la espectroscopia ¹H RMN, las señales presentaron un leve desplazamiento hacia valores de campo más bajos con respecto a la C[3,4-c]DHP sin sustitución. Cabe destacar que el caso de diastereotopía encontrado en la C[3,4-c]DHP

se hizo más patente; se aprecian claramente ambos cuartetos (en 4,0 y 4,2 ppm) correspondientes a cada uno de los protones metilénicos del éster alifático separados por efecto ya mencionado (ver anexo N° 1). La presencia del bromo como grupo electrón-atractor tendría sólo un efecto sobre el desplazamiento de los protones del anillo al cual está unido, apareciendo éstos a campos más bajos, ya que no está conjugado con el resto del sistema π del compuesto.

Los espectros IR presentaron las señales características esperadas, sin alteraciones apreciables tanto en el número como en los valores de longitud de onda, con respecto al compuesto C[3,4-c]DHP.

Con respecto a la espectroscopía IR de la 9-BrC[3,4-c]Py, las señales principales tuvieron desplazamientos muy cercanos a los encontrados para el compuesto piridínico sin bromo, en este sentido el sustituyente no generaría cambios importantes a la luz de este tipo de análisis. Al comparar con el compuesto 9-Br C[3,4-c]DHP las señales que tienen en común, según su estructura, aparecieron a longitudes de onda mayores en el compuesto piridínico; esto se explica mediante el mismo análisis realizado para los dos primeros productos obtenidos (C[3,4-c]DHP y C[3,4-c]Py).

De la espectroscopía ^1H RMN, la cromenopiridina sustituida 9-BrC[3,4-c]Py presentó desplazamientos a campos más bajos para los H unidos al anillo aromático donde se encuentra el bromo en comparación con la cromenopiridina sin sustituyentes C[3,4-c]Py; el resto de los protones casi no sufrió cambios en sus desplazamientos, a pesar de la conjugación de dobles enlaces existentes en la estructura molecular.

5.4 De la caracterización electroquímica de los compuestos.

A. Medio aprótico

5.4.1 Voltametría de Pulso Diferencial

- **1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (C[3,4-c]DHP)**

a) Oxidación

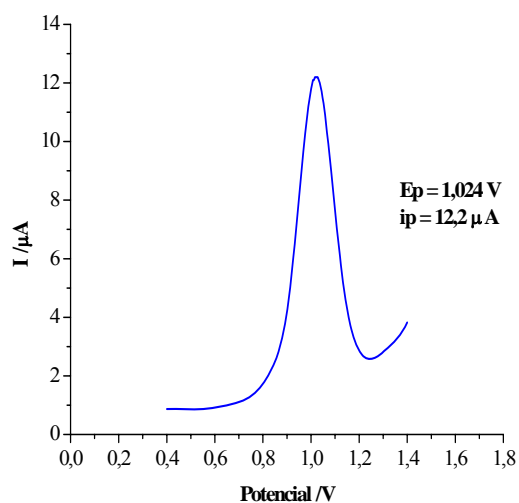


Fig.5.1. VPD barrido de oxidación C[3,4-c]DHP, $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en DMF

b) Reducción

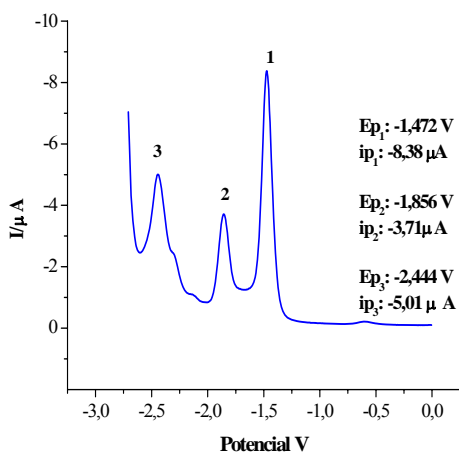


Fig.5.2. VPD barrido de reducción C[3,4-c]DHP, $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en DMF

Los resultados obtenidos para la VPD, concuerdan con lo esperado para el compuesto, ya que el centro redox compuesto por el anillo 1,4-DHP se oxidó obteniéndose la señal anódica en 1,024 V (Fig. 5.1).

Para este producto se obtuvieron tres señales de reducción (Fig. 5.2) que corresponderían a la reducción del grupo carbonilo lactónico, del anillo DHP (tal vez a alguno de sus derivados tetrapiridínicos) y del carbonilo alifático; esta asignación tentativa sería con respecto a las propiedades químicas conocidas de los grupos funcionales presentes en la estructura molecular; donde por ejemplo, la lactona es un éster más sensible a los estímulos aplicados que un éster alifático (el cual necesita condiciones más energéticas para reaccionar). Otra asignación para una de las señales anteriores sería la correspondiente a la reducción del ácido carboxílico precursor del éster cíclico.

- **1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (C[3,4-c]Py)**

a) Reducción

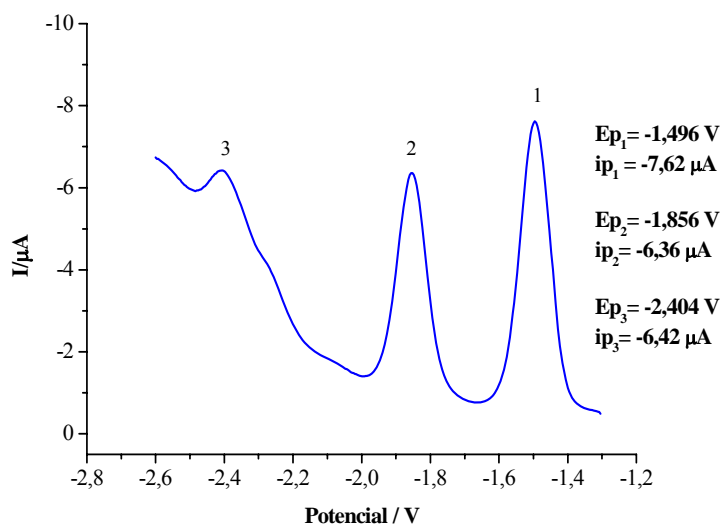


Fig. 5.3. VPD reducción de C[3,4-c]Py, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF.

Al igual que para el compuesto anterior (C[3,4-c]DHP), se apreciaron tres señales de reducción; donde las dos primeras son las de mayor intensidad y resolución.

Al comparar las señales de reducción del primer peak de reducción la C[3,4-C]Py con las de la C[3,4-C]DHP, la señal de la segunda apareció a un potencial menos negativo, lo que indica que los requerimientos energéticos son menores, esto es, el grupo involucrado se reduce más fácilmente. Este fenómeno podría deberse a la conjugación que existe entre los carbonilos, el anillo DHP y el par electrónico aportado por el nitrógeno sp^3 , lo cual aporta mayor densidad de electrones en el sistema, situación que no se produce en la C[3,4-c]Py.

- **9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (9-BrC[3,4-c]DHP)**

a) Oxidación

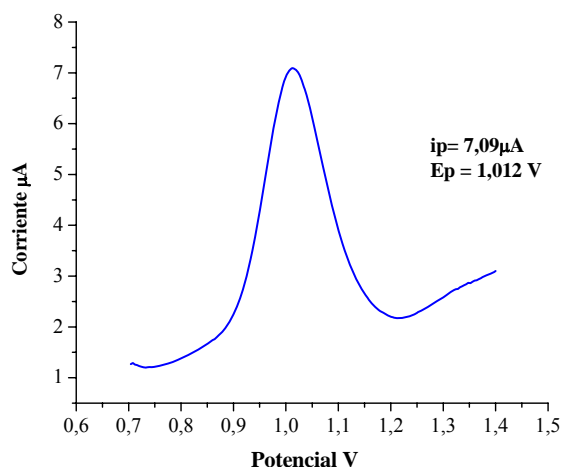


Fig.5.4 VPD de oxidación para 9-BrC[3,4-c]DHP, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF.

b) Reducción

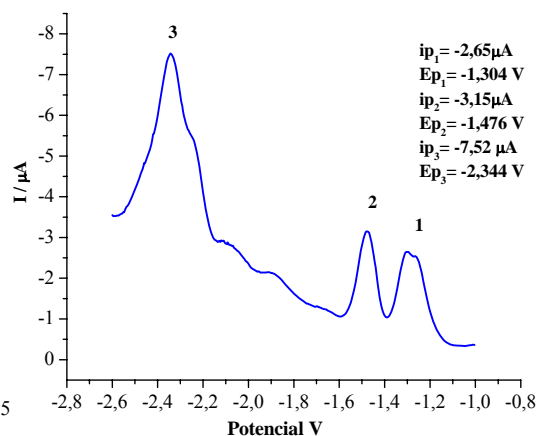


Fig. 5.5 VPD de reducción para 9-BrC[3,4-c]DHP, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF.

El compuesto dihidropiridínico bromado presentó un comportamiento electroquímico similar al de su homólogo sin sustituyente, una señal de oxidación y tres de reducción (Figs. 5.4 y 5.5), en que se propone una asignación similar que para el compuesto no sustituido; en este caso, los cambios más notorios se apreciaron al aplicar potenciales negativos, los cuales son menores por lo que fue más fácil la reducción de los centros electroactivos presentes. Se propone además, que una de las señales de reducción (quizás la de potencial menos negativo) se debe a la reducción del enlace C-Br presente en esta dihidropiridina obtenida.²²

- **9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (9-BrC[3,4-c]Py)**

a) Reducción

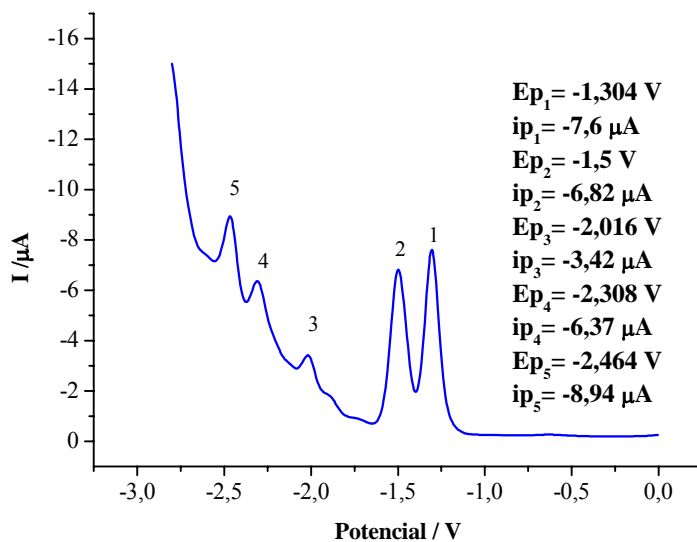


Fig. 5.6. VPD de Reducción para 9-BrC[3,4-c]Py, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF.

Para el caso de la cromeno piridina bromada, se obtuvieron las dos primeras señales (de derecha a izquierda Fig. 5.6) claras y bien definidas como lo encontrado para la

piridina no sustituida. Nuevamente el bromo generó cambios notables respecto del desplazamiento de los potenciales de pico (E_{p_c}) a valores menos negativos.

A fin de visualizar y comparar los resultados obtenidos para esta técnica, se presentan las siguientes tablas con los potenciales de reducción y oxidación de los compuestos, según corresponda:

Tabla 5.1. Potenciales de oxidación de los compuestos dihidropiridínicos.

<i>Ep (V)</i>	<i>C[3,4-c]DHP</i>	<i>9-BrC[3,4-c]DHP</i>
1	1,024	1,012

Al comparar los resultados obtenidos en la oxidación de las dos dihidropiridinas sintetizadas, el sustituyente tuvo escasa influencia en el proceso redox de oxidación del anillo dihidropiridínico.

Tabla 5.2. Potenciales de reducción para todos los compuestos sintetizados

<i>Ep(V)</i>	<i>C[3,4-c]DHP</i>	<i>9-BrC[3,4-c]DHP</i>	<i>C[3,4-c]Py</i>	<i>9-BrC[3,4-c]Py</i>
1	-1,472	-1,304	-1,496	-1,304
2	-1,856	-1,476	-1,856	-1,5
3	-2,444	-2,344	-2,404	-2,016
4	-	-	-	-2,308
5	-	-	-	-2,464

A diferencia del proceso de oxidación, el sustituyente bromo influyó considerablemente en los potenciales de reducción de los diferentes centros redox de los productos obtenidos. Tanto en la dihidropiridina como en la piridina bromada,

los valores de E_{pc} fueron menores que los obtenidos para sus precursores no sustituidos, es así que la presencia del bromo en ambos compuestos facilitó el proceso de reducción. Este fenómeno es más patente al comparar los E_{pc} de los compuestos piridínicos.

5.4.2 Voltametría cíclica

- **1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina (C[3,4-c]DHP)**

a) Oxidación

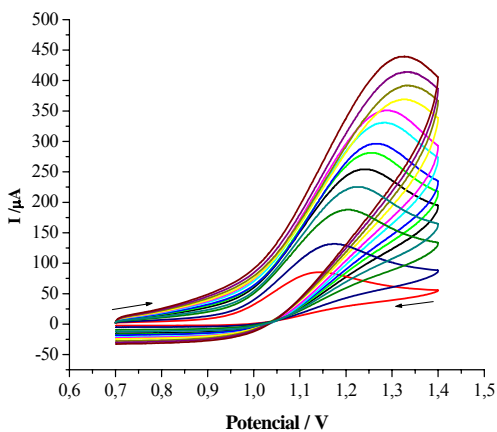


Fig. 5.7. VC de oxidación para C[3,4-c]DHP, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF. Las velocidades de barrido van de 0,1 a 3 V/s.

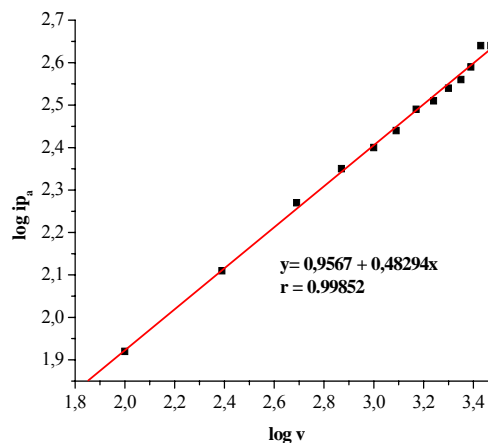


Fig. 5.8. Gráfico $\log I_{pa}$ v/s $\log v$ correspondiente a la Fig. 5.7.

b) Reducción

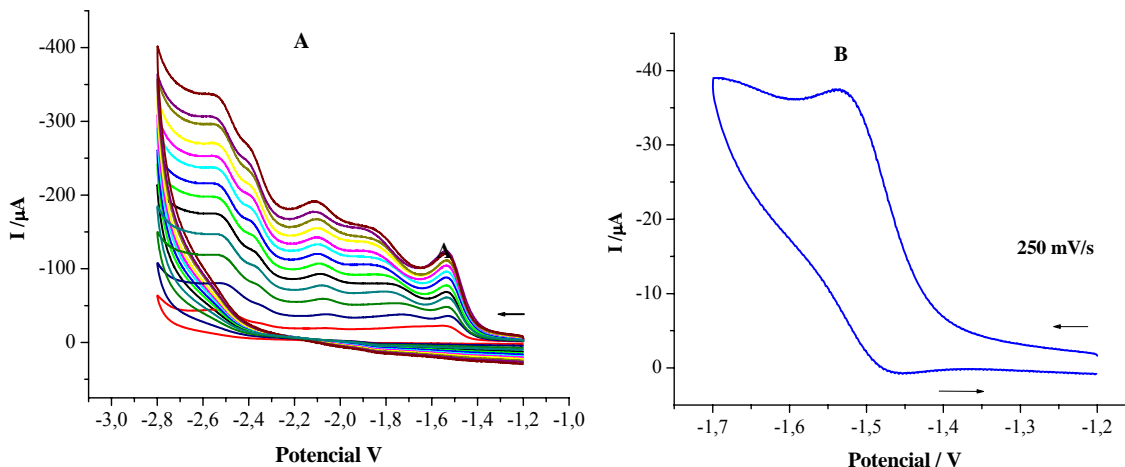


Fig. 5.9 A y B. VC de reducción para C[3,4-c]DHP $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF.

Velocidades de barrido van desde 0,1 a 3 V/s.

Para el compuesto C[3,4-c]DHP se obtuvo una señal única de oxidación (Fig. 5.7), la cual corresponde a la oxidación del anillo la DHP para dar el derivado piridínico correspondiente. Se observa que es de carácter irreversible, lo cual se comprobó por la dependencia del potencial de peak anódico (E_{pa}) con la velocidad de barrido como lo indica la Fig. 5.8, además, en forma gráfica se aprecia que al aumentar la velocidad de barrido los potenciales de pico anódico se desplazan a valores más positivos y no existe un pico de vuelta, comportamiento típico de una reacción irreversible. Además el proceso de oxidación es controlado en parte por difusión, como lo revela el gráfico $\log i_{pa}$ v/s $\log v$ (Fig. 5.8), cuya pendiente es cercana a 0,5 pero la recta no pasa por el origen.

La reducción del C[3,4-c]DHP mostró una señal bien definida a -1.5 V y otras señales poco resueltas a potenciales mayores de -1.6 V (Fig. 5.9 A). La señal de -1.5 V podría corresponder a una cupla de carácter cuasireversible (Fig. 5.9 B), sin embargo el estudio de velocidades no fue factible como para haber profundizado en el análisis, ya que las

señales del voltamograma para esa zona en particular no se obtuvieron claras ni definidas al aumentar la velocidad de barrido.

• **1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina (C[3,4-c]Py)**

a) Reducción

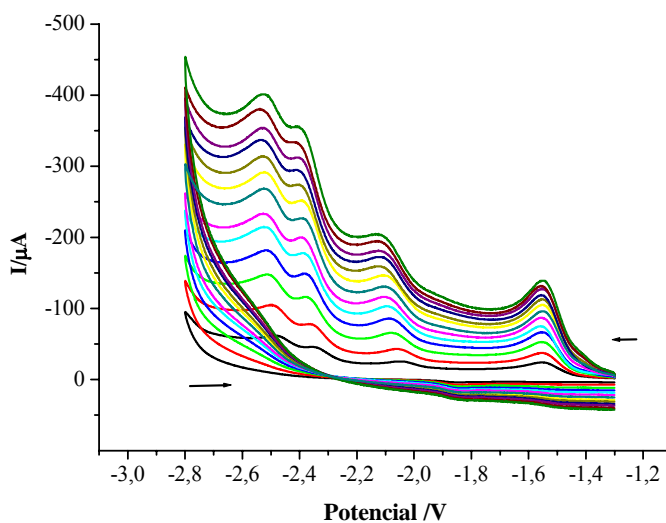


Fig. 5.10. VC de reducción para C[3,4-c]Py, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF

Para la C[3,4-c]Py se observaron cuatro señales de reducción en esta técnica, a diferencia de la VPD donde la última señal parece encerrar los picos que se aprecian separadamente en VC.

Al comparar la VC con la del compuesto C[3,4-c]Py, se observó que las intensidades de corriente presentaron el mismo orden de magnitud a la misma concentración inicial, aunque en el caso de la C[3,4-c]DHP las señales experimentales fueron poco definidas.

• **9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno
[3,4-c]dihidropiridina (9-BrC[3,4-c]DHP)**

a) Oxidación

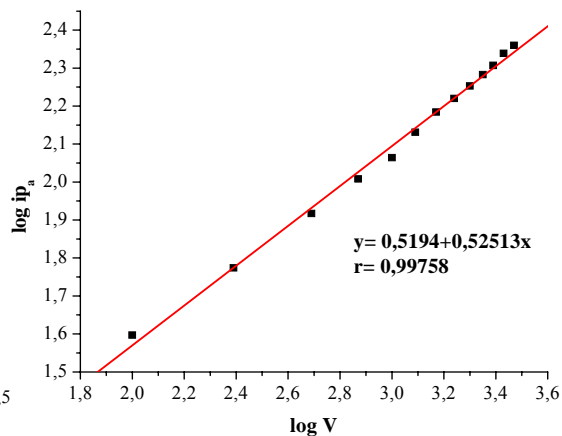
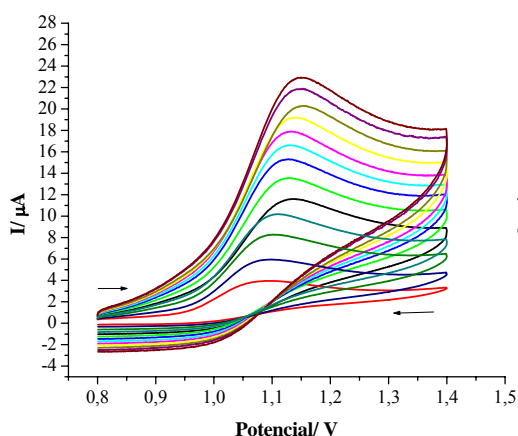


Fig. 5.11. VC de oxidación para 9-BrC[3,4-c]DHP, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF. Velocidades de barrido van de 0,1 a 3 V/s

Fig. 5.12. Gráfico $\log I_{p_a}$ v/s $\log v$ correspondiente a la Fig. 5.11.

Al igual que para la 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]dihidropiridina, se observó el pico correspondiente a la oxidación del anillo para formar la correspondiente piridina, siendo éste un proceso irreversible por cuanto no se obtuvo señal de reducción y el potencial de pico anódico E_{pa} se desplazó a potenciales más positivos al aumentar la velocidad de barrido. Junto con esto, el proceso es controlado por difusión principalmente, ya que la pendiente de la recta en el gráfico $\log v$ v/s $\log i_{pa}$ es cercana a 0,5 pero no pasa por el origen (Fig.5.12).

a) Reducción

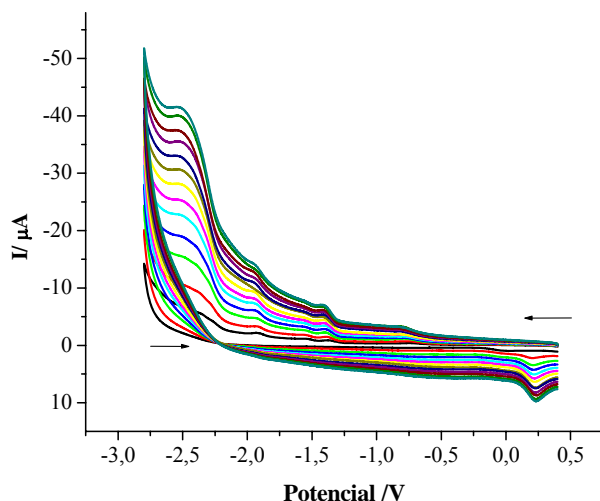


Fig. 5.13. VC de reducción de 9-BrC[3,4-c]DHP, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF.

Velocidades de barrido van de 0,1 a 3 V/s.

Al igual que en el caso de la VC de reducción del compuesto 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno [3,4-c] dihidropiridina, el número de picos no es claro. Además, se obtuvo una señal de oxidación a potenciales cercanos a 0 V que tras un barrido fraccionado para cada pico a 1000 mV/s, se comprobó que no corresponde a la aparición de una cupla cuasi reversible, como en el caso del compuesto piridínico bromado; una posibilidad es que sea la señal de oxidación de algún grupo electroactivo generado en el proceso de reducción, como por ejemplo podría deberse a la oxidación de un grupo OH probablemente formado tras la reducción del carbonilo lactónico presente en la estructura del compuesto¹⁸.

- **9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina(9-BrC[3,4-c]Py).**

a) Reducción

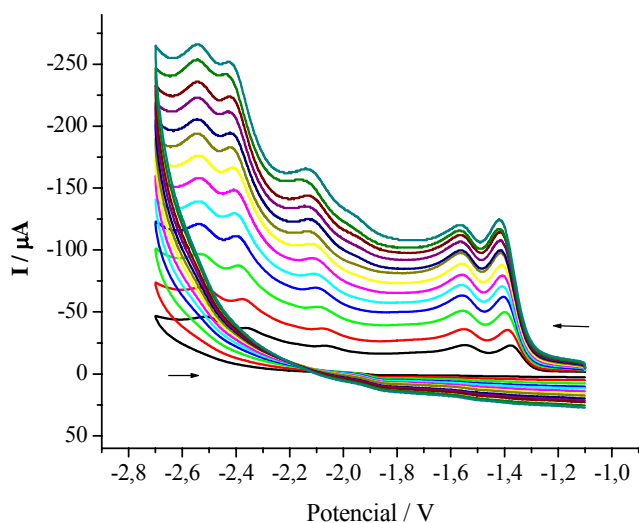


Fig. 5.14. VC de reducción de 9-BrC[3,4-c]Py, $1 \cdot 10^{-3}$ M en DMF.

Velocidades de barrido van de 0,1 a 3 V/s.

Para el pico observado en -1,55 V aproximadamente, a velocidades bajas se obtuvo la presencia de una señal de oxidación, se procedió a aislarla para determinar si corresponde a una cupla cuasireversible. Los resultados fueron los siguientes:

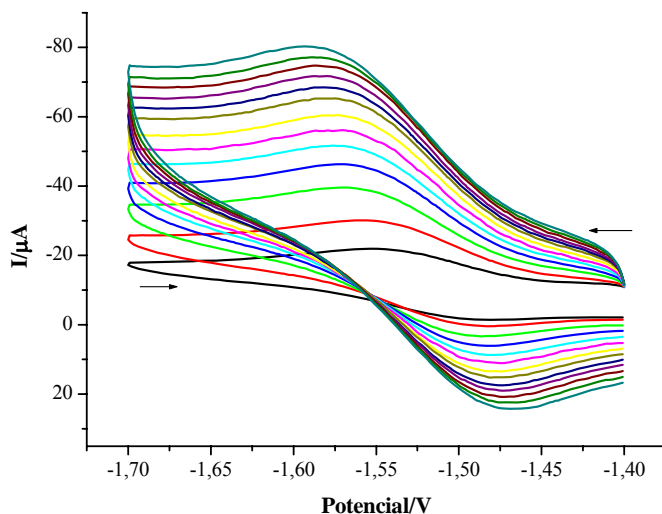


Fig. 5.15. Cupla cuasireversible en el proceso de reducción de 9-BrC[3,4-c]Py.

Para este par de señales fue posible establecer un estudio de velocidades; con estos valores se procedió a realizar el gráfico $\log i_{pc}$ v/s $\log v$ para determinar el tipo de fenómeno que rige esta reacción.

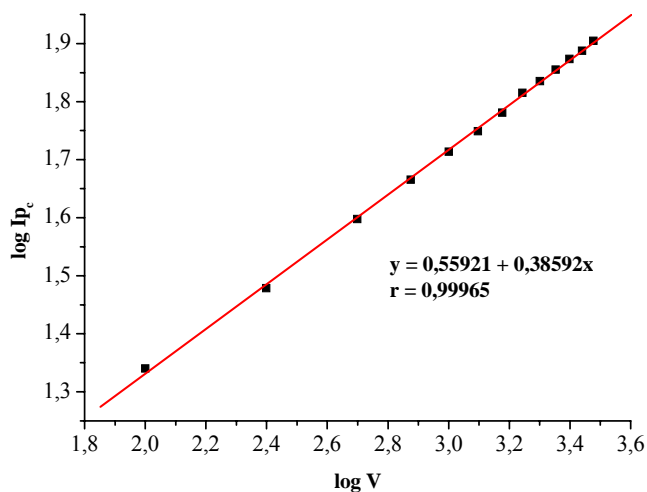


Fig. 5.16. Gráfico $\log I_{pc}$ v/s $\log v$ correspondiente a la fig. 5.15.

Los valores encontrados en la ecuación de la recta dieron cuenta de un fenómeno controlado por fenómenos distintos al de difusión, ya que la pendiente tiene un valor alejado de 0,5.

Junto con esto se realizaron los gráficos $I_{p_a} v/s v^{1/2}$ y $\Delta E_p v/s v^{1/2}$ para determinar si la cupla encontrada corresponde a un fenómeno de cuasireversibilidad; los resultados fueron los siguientes:

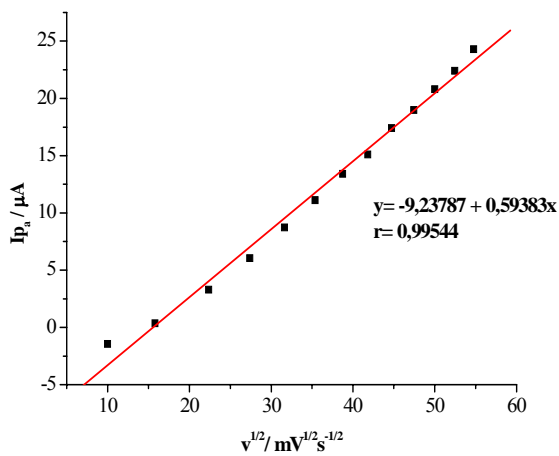


Fig. 5.17. Gráfico $I_{p_a} v/s v^{1/2}$ correspondiente a la fig. 5.15

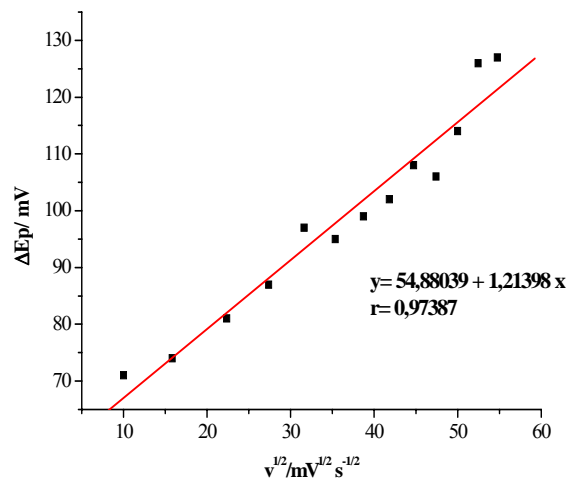


Fig.5.18. Gráfico $\Delta E_p v/s v^{1/2}$ correspondiente a la Fig. 5.15

Ambos gráficos presentan una correlación lineal, comportamiento típico en un proceso cuasi reversible ¹⁹.

Se procedió entonces a determinar la constante de transferencia electrónica k^0 para el proceso; para ello se utilizó el método descrito por Nicholson ¹⁹, expuesto en la sección 4.2.2. Para efectos del cálculo, se aproximó $D_O=D_R$, cuyos valores se

obtuvieron por Cronoamperometría. Posteriormente se obtuvo el valor de k^0 a partir del parámetro ψ . Tras el cálculo correspondiente los resultados fueron los siguientes:

Tabla 5.3: Determinación de la constante de transferencia electrónica k^0

Velocidad barrido mV/s	$\Delta E_p / mV$ ($E_\lambda - E_{1/2} = 141 mV$)	ψ	$k^0 / cm s^{-1}$
500	84	1	0,0681
1000	85	0,968	0,0659
1500	86	0,963	0,0637
2000	92	0,75	0,0510
2500	94	0,711	0,0484
3000	93	0,731	0,0497

Finalmente el valor de $k^0 = 0,0578 \pm 0.0071$ cm/s, (C.V. = 12,3%); cifra que indica un proceso cuasireversible ²³.

5.4.3 Cronoamperometría

Con el objeto de determinar el número de electrones involucrados en cada proceso electroquímico y el Coeficiente de Difusión de las especies en el medio ensayado, se realizó Cronoamperometría con macroelectrodo (de carbón vítreo) y UME (ultra micro electrodo). Este procedimiento se ensayó para los compuestos piridínicos en el primer y segundo peak de reducción, para las dihidropiridinas se determinó el coeficiente de Difusión directamente mediante cronoamperometría con electrodo de carbón vítreo y la aplicación de la ecuación de Cottrell (ec.4.1).

El procedimiento se basó en los experimentos y el tratamiento de datos indicados en la bibliografía ¹⁸, al obtener los resultados para la pendiente de la recta $I / t^{1/2}$ (medidos con electrodo de carbón vítreo) y los resultados de las corrientes en el estado estacionario i_∞

(medidos con UME) se estableció una comparación entre los valores obtenidos para un compuesto de parámetros conocidos (C[3,4-c]DHP) y los compuestos a estudiar.

Los resultados experimentales se presentan a continuación. Se pone como ejemplo una de las moléculas: 9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c] dihidropiridina (9BrC[3,4-c]DHP).

Se realizaron los correspondientes cronoamperogramas, que arrojaron los siguientes resultados según el método de Cottrell desarrollado en la sección 4.2.2:

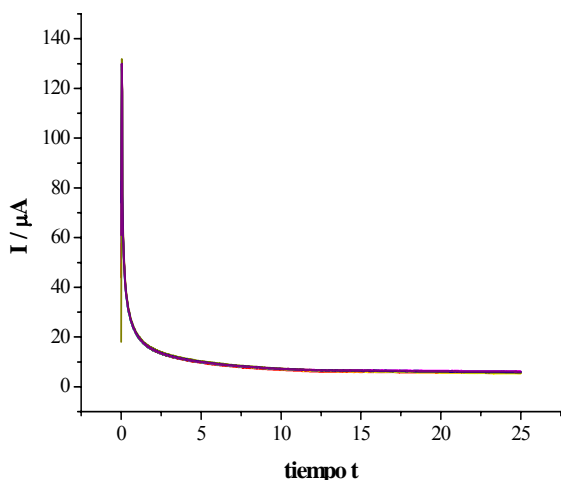


Fig. 5.19. Cronoamperogramas I v/s t del compuesto 9BrC[3,4-c]DHP, electrodo de carbón vítreo

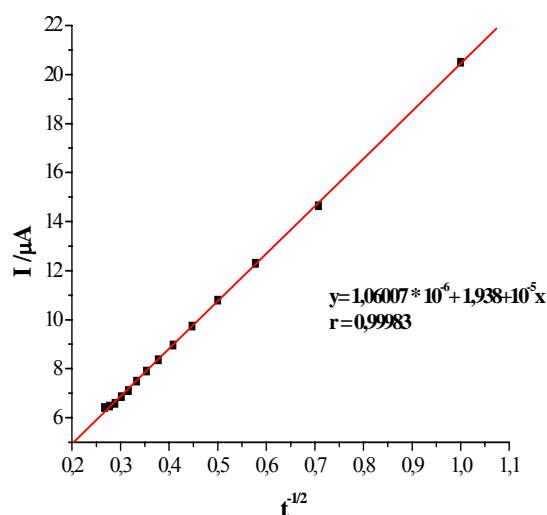


Fig. 5.20. Gráfico de linealización $I/t^{-1/2}$ para el compuesto 9BrC[3,4-c]DHP

De cada gráfico $I/t^{1/2}$ se extrajo el valor de la pendiente S que al ser reemplazada en la ecuación de Cottrell entregó el valor del Coeficiente de Difusión para la 9BrC[3,4-c]DHP $D = 7,42 \cdot 10^{-7} \pm 1,8 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$.

El mismo proceso se aplicó para el compuesto C[3,4-c]DHP, obteniéndose un valor de $D = 5,78 \cdot 10^{-6} \pm 1,11 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$.

A continuación se presentan los resultados para la determinación del Coeficiente de difusión y número de electrones según el método de Baransky et al.

a) Compuesto estándar C[3,4-c]DHP

1. De las determinaciones con electrodo glassy se obtuvo el valor de pendiente

$$S_c = 2,77 \cdot 10^{-5} \text{ A/s}^{-1/2}$$

2. De las determinaciones con ultra micro electrodo se obtuvo el valor de corriente $i_{\infty c} = 3,36 \cdot 10^{-9} \text{ A}$.

Para los dos productos restantes se procedió de manera análoga para la adquisición de los valores de S y i_{∞} .

Posteriormente, los valores de corriente y pendiente se reemplazaron en las ecuaciones descritas en la sección 4.2.2, dando como resultado el número de electrones y el Coeficiente de Difusión para cada especie en estudio detallados a continuación:

Tabla 5.4. Valores de los parámetros obtenidos por Cronoamperometría

<i>Compuesto</i>	<i>S/μAs^{-1/2}</i>	<i>i_∞/μA</i>	<i>n</i>	<i>CV %</i>	<i>D/cm²s⁻¹</i>
C[3,4-c]DHP	27,7	0,00336	2	1,92	$5,78 \cdot 10^{-6} \pm 1,11 \cdot 10^{-7}$
C[3,4-c]Py	-16,39	0,00254	1	0,76	$9,17 \cdot 10^{-6} \pm 7 \cdot 10^{-8}$
9-BrC[3,4-c]DHP	-	-	2	2,42	$7,42 \cdot 10^{-7} \pm 1,8 \cdot 10^{-8}$
9-BrC[3,4-c]Py ^a	-15,36	-0,00131	2	3,48	$2,85 \cdot 10^{-6} \pm 9,93 \cdot 10^{-8}$
	-16,8	-0,00259	1	0,76	$9,33 \cdot 10^{-6} \pm 7,1 \cdot 10^{-8}$

^a valores para el primer y segundo Peak respectivamente

Los valores de D evidenciaron una clara influencia del sustituyente en la capacidad de difusión de las moléculas, desde el seno de la solución de trabajo hacia la superficie del electrodo. La diferencia más notoria se encontró entre las dos dihidropiridinas, donde la 9-BrC[3,4-c]DHP presentaron un valor casi de un orden de magnitud menos que la C[3,4-c]DHP, el bromo genera entonces dificultades de tipo estérico (u otras interacciones con el medio) en el desplazamiento de la especie en estudio.

B. Medio mixto

Con el objeto de realizar estudios relacionados con el pH, determinación del pKa aparente de los compuestos, mecanismos, etc, se procedió a ensayar dos medios: acuoso (preparado con buffer Britton-Robinson y etanol en distintas proporciones) y mixto (preparado con DMF y buffer Britton-Robinson en distintas proporciones).

Los estudios en ambos medios fueron infructuosos, ya que a pesar de realizarse cambios en el electrolito soporte (de HFFTBA a TBAP), concentración del buffer (de 0,1 M a 0,05 M), solventes (DMF, DMSO, AcN) y composiciones debido a la precipitación del electrolito soporte en medios con demasiada agua (70/30, 40/60, 80/20, 90/10); sólo se pudo realizar medidas correctas a pH aparente de ~4, donde la C[3,4-c]dhp presentó en VC una señal anódica e irreversible y una catódica (a diferencia de las tres que se registraron en medio aprótico). Por ejemplo, al alcalinizar con NaOH_{conc} la solución compuesta por DMSO/buffer B-R 70/30 más la C[3,4-c]dhp y TBAP como electrolito soporte, inmediatamente se generaba un precipitado de color anaranjado y consistencia gelatinosa al subir el pH a 6; otro ejemplo es el que se presentó al reducir a la mitad las concentraciones de TBAP y buffer en solución, se forma nuevamente este precipitado anaranjado; por lo tanto, los compuestos presentaron una clara insolubilidad en estos medios, lo que impidió obviamente una medición en solución homogénea.

El caso del medio acuoso para la C[3,4-c]dhp fue muy similar, al añadir el compuesto, se genera un precipitado. Al ensayar la C[3,4-c]py en VC y VPD aparece sólo un pico de reducción para el medio mixto compuesto por DMF/buffer 40/60. De esta forma, para estos medios ensayados sólo se podría realizar determinaciones al pH aparente de la solución y quizá algunos pH menores. Otra opción sería la de experimentar con otros solventes en mezclas ternarias.

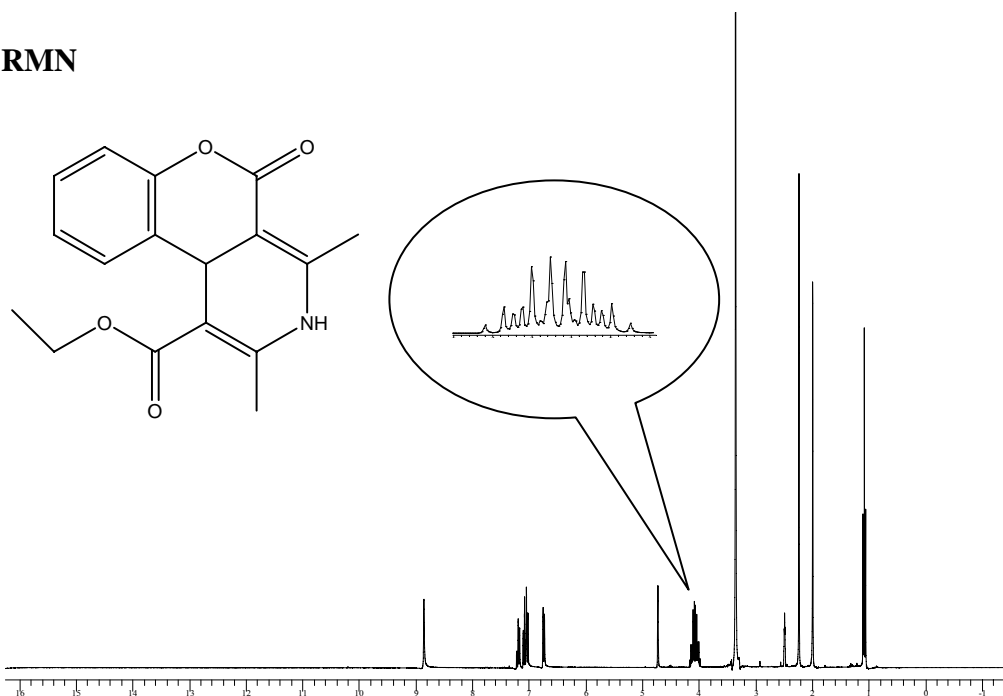
7. Conclusiones

- La síntesis “one pot” de la cromeno piridina y cromeno dihidropiridina con un sustituyente electron aceptor en posición 9 afecta de manera notoria los procedimientos y tiempos de reacción; los rendimientos de las reacciones que involucran cromeno dihidropiridinas son bajos. Aún así, fue posible obtener y caracterizar físicamente los productos obtenidos.
- La introducción de un cambio estructural en los compuestos, en este caso la inserción del sustituyente en posición 9, afecta principalmente el comportamiento voltamétrico en reducción; desplazando los picos a potenciales menos negativos con respecto a los homólogos no bromados.
- La presencia del sustituyente bromo en los compuestos sintetizados genera diferencias notorias en el valor del Coeficiente de Difusión, siendo éste menor para los compuestos bromados. Esto a raíz de los cambios conformacionales y de tipo estérico que genera el bromo en sus estructuras moleculares.

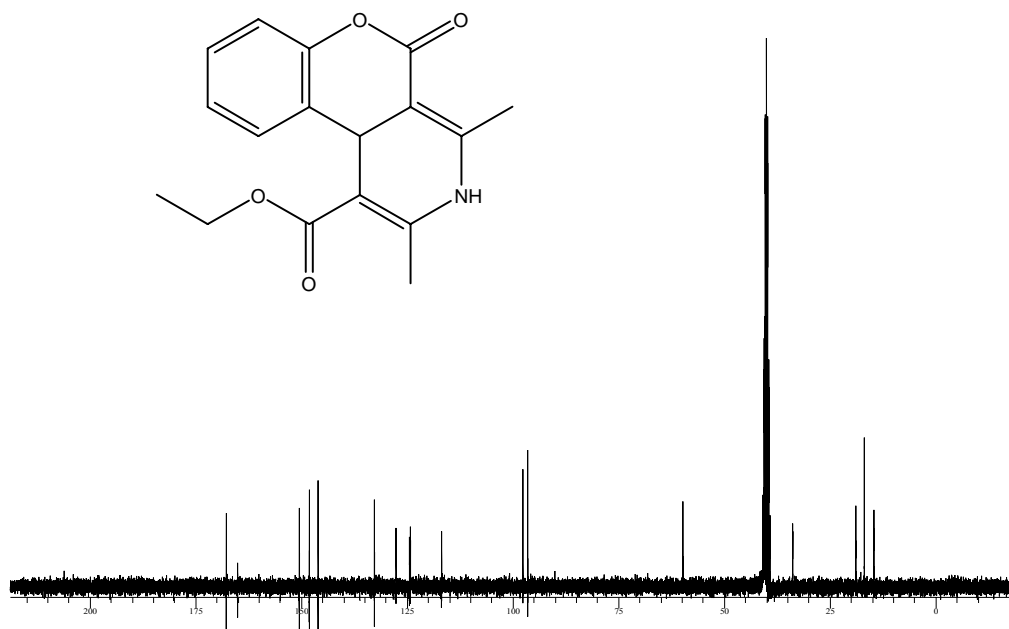
Anexo 1 : Espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN de los compuestos.

a) 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno [3,4-c] dihidropiridina.

^1H RMN

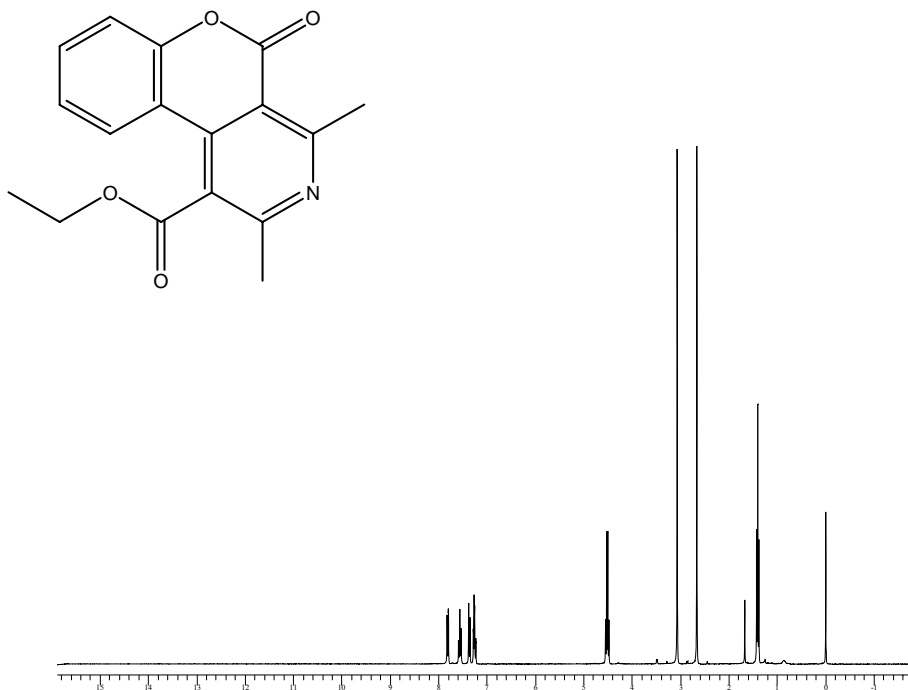


^{13}C RMN

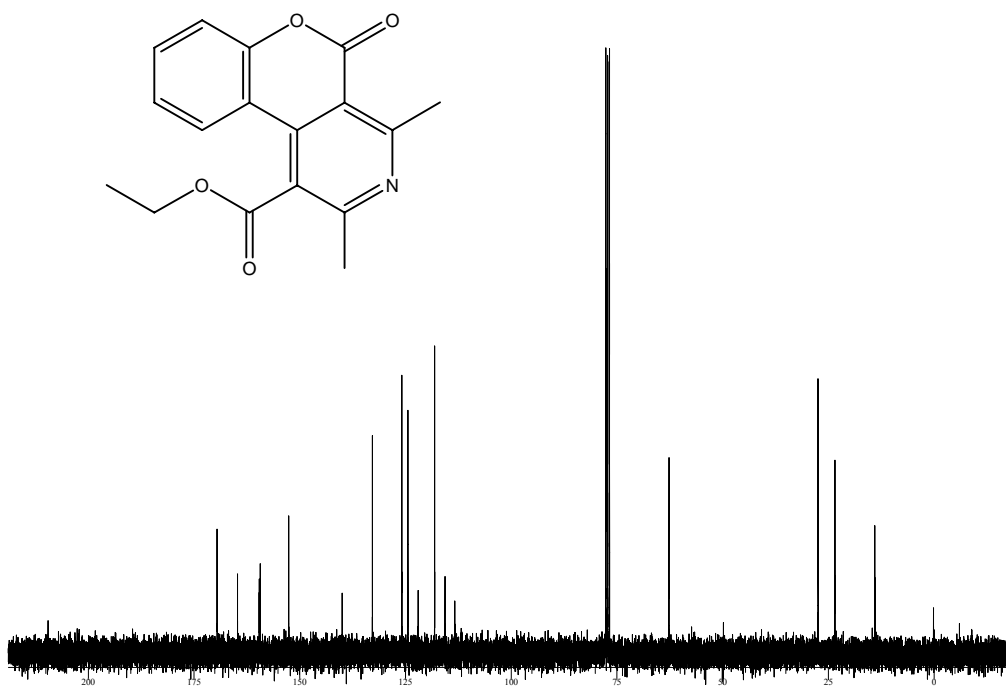


b) 1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridina

^1H RMN

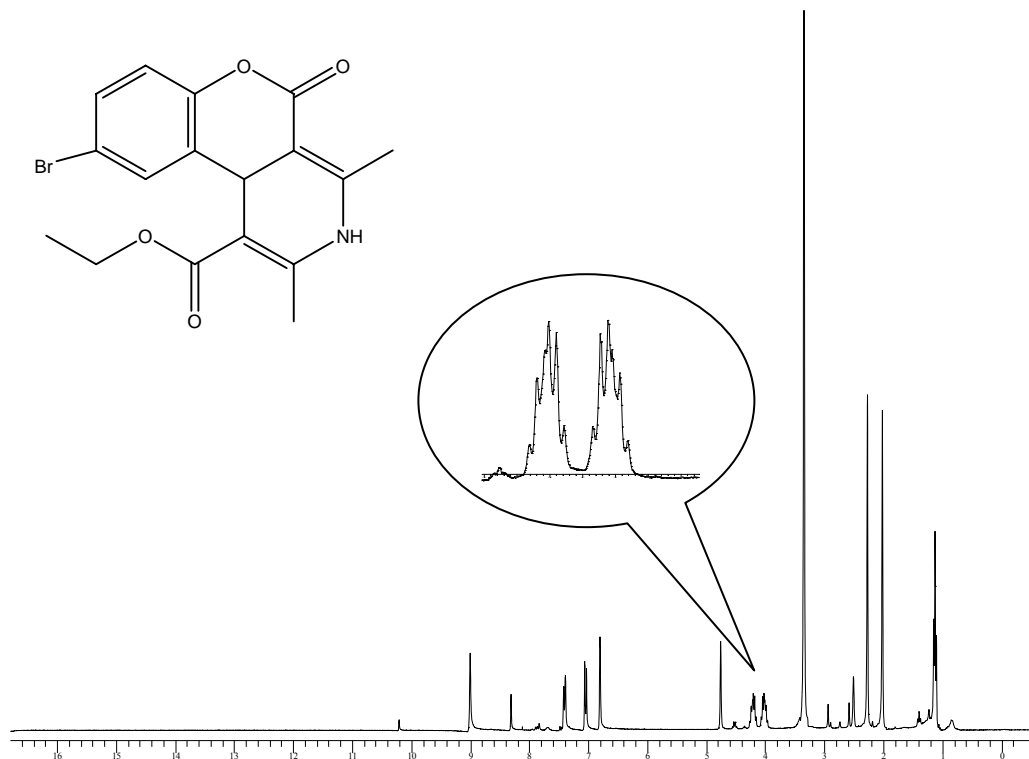


^{13}C RMN

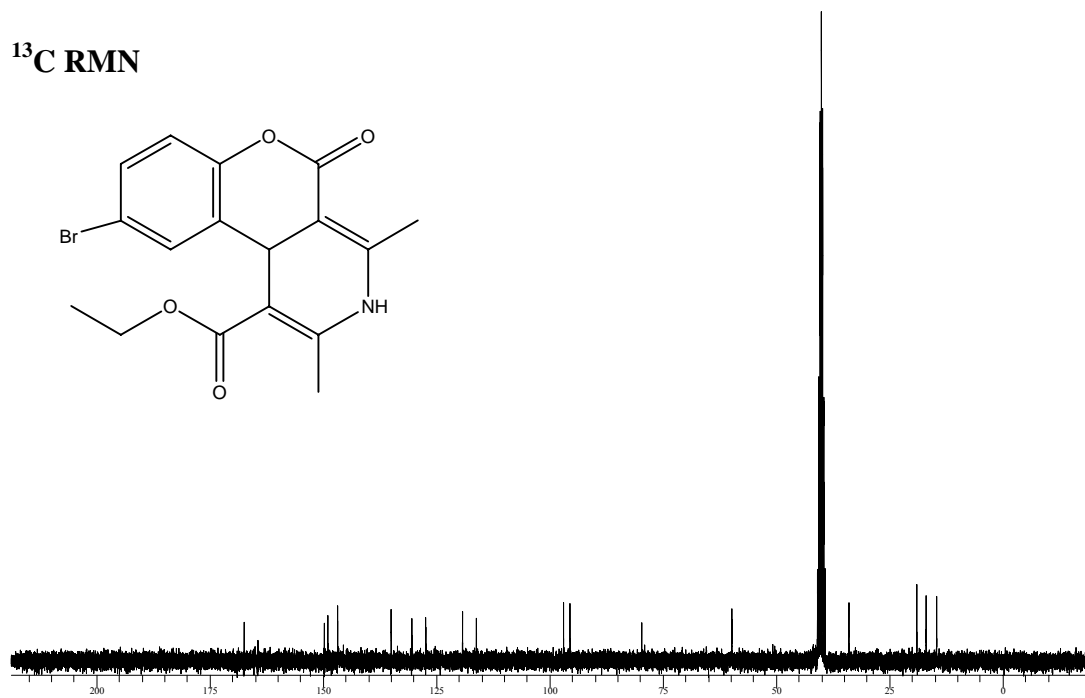


c) 9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno [3,4-c] dihidropiridina.

^1H RMN

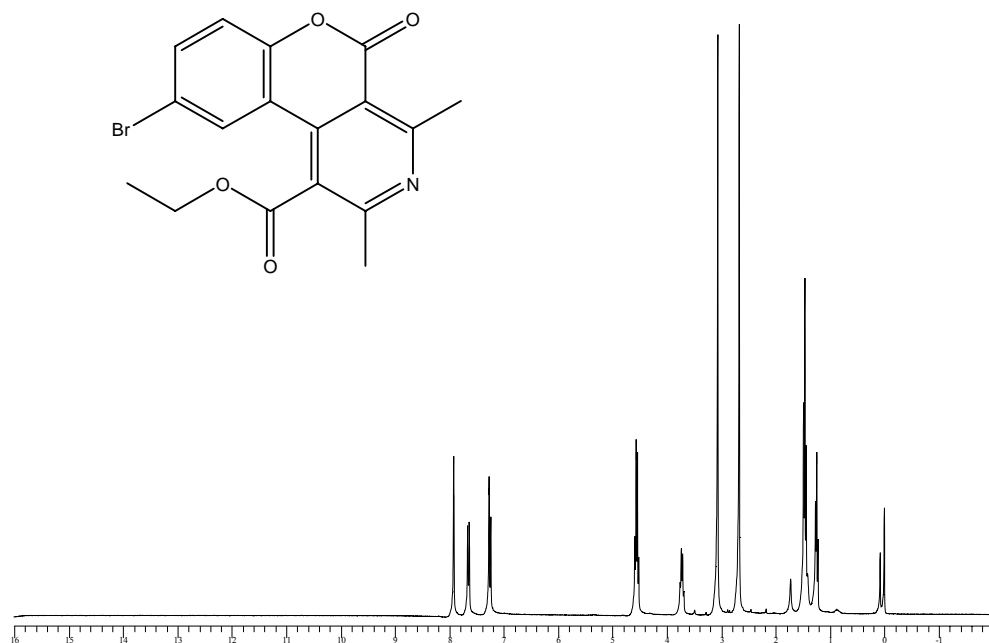


^{13}C RMN

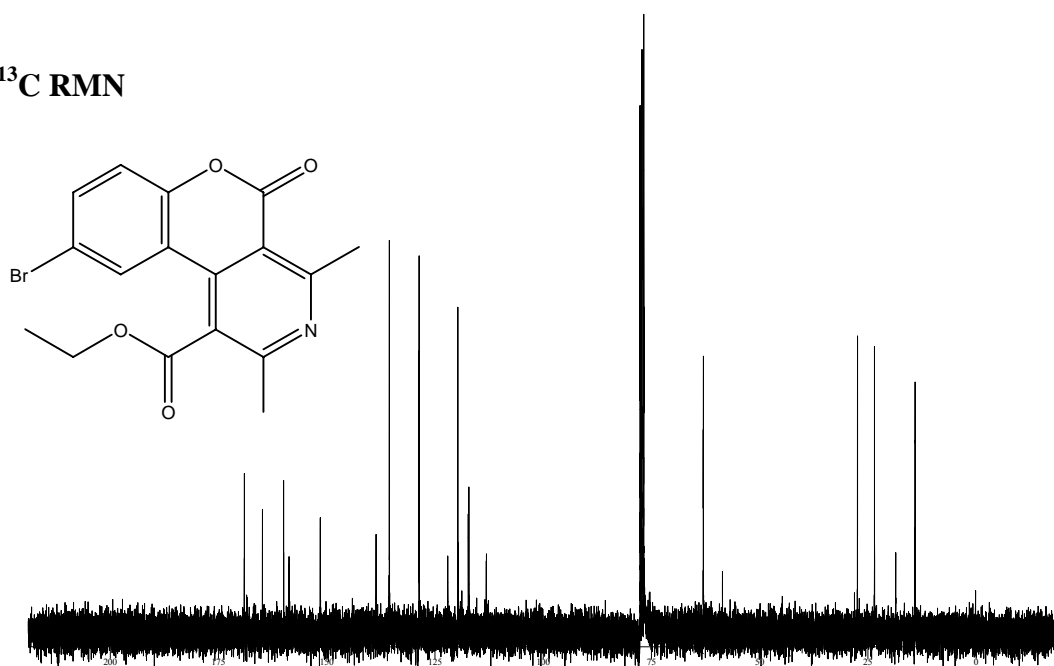


d) 9-bromo-1-etoxicarbonil-2,4-dimetil-5-oxo-5H-cromeno [3,4-c]piridina.

^1H RMN



^{13}C RMN



8. Bibliografía

- 1.- U. Eisner, J. Kuthan. *Chemical Reviews*. 1972, 72, 1-42.
- 2.- L., Rodolfo. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 1141-1156
- 3.- A. García Rosales, R. Montoya Ruiz, R. Marín Galvín, J.M. Rodríguez Mellado. *Electroanalysis*. 1999, 11(16),1241-1244.
- 4.- R. Salazar, P.A. Navarrete-Encina, C. Camargo, J.A. Squella, L. J. Núñez-Vergara. *J. Electroanal. Chem.* 2008, 622, 29-36
- 5.- R. Salazar, P.A. Navarrete-Encina, J.A. Squella, C. Camargo, L. J. Núñez-Vergara. *J. Phys. Org. Chem.* 2008, 21,1-9.
- 6.- J. Stradins, J. Ogle, V. Kadysh, L. Baumane, R. Gavars, G. Duburs. *J. Electroanal. Chem.* 1987, 226, 103-116.
- 7.- J. Klíma, J. Ludvík, J. Volke. *J. Electroanal. Chem.*, 1984, 161, 205-211,
- 8.- L. J. Nuñez-Vergara, R. Salazar, C. Camargo, J. Carbajo, B. Conde, P.A. Navarrete-Encina, J. A. Squella. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 4318-4326,
- 9.- C. López-Alarcón, L. J. Nuñez -Vergara. J.A. Squella. *Electrochimica Acta*. 2003, 48, 2505-2516.
- 10.- R. Torre, F. Faini, B. Modak, F. Urbina, C. Labbé, J. Guerrero. *Phytochemistry*. 2006, 67, 984-987.

- 11.- M. I. Hegab, A. M. Abdel-Fattah, N. M. Yousef, H. F. Nour. A.M. Mostafa, M. Ellithey. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2007, 340, 396-403.
- 12.- P.C. Unangst, T. Capiris, D. T. Connor, T. G. Heffner, R. G. Mackenzie, S. R. Miller, T. A. Pugsley, L. D. Wise. *J. Med. Chem.* 1997, 40(17), 2688-2693.
- 13.- D. N. Nicolaides, D. R. Gautam, K. E. Litinas, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. C. Fylakatakidou. *Eur.J. Med. Chem.* 2004, 39, 323-332.
- 14.- V. Giannouli, J. K. Kostakis, N. P. Panagiotis Marakos, O. Ch. Kousidou, G. N. Tzanakakis, N. K. Karamanos. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1716-1719.
- 15.- M. Venkati, G.L. David Krupadanam. *Synthetic Communications.* 2001, 17(31), 2589-2598.
- 16.- P. A. Navarrete-Encina, R. Salazar, C. Vega-Retter, K. Pérez, J. A. Squella, L. J. Nuñez-Vergara. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, 21(3), 413-418,.
- 17.- C.N. O'Callaghan. *Communications.* 1987, 499-503.
- 18.- H. Lund, O. Hammerich. *Organic Electrochemistry.* Marcel Dekker editores, 4ª edición. 2001. pp.461.
- 19.- A. S. Baranski, W. R. Fawcett, C. M. Gilbert. *Anal. Chem.* 1985, 57, 166-170.
- 20.- R.S. Nicholson. *Anal. Chem.* 1965, 37, 1351-1355.
- 21.- R. Silverstein, F. Webster, D. Kiemle. *Spectrometric Identification of Organic Compounds.* 7ª edición, John Wiley & Sons. E.E.U.U. 2005. pp. 169.

22.- J. Argüello Da Silva, , C. Saitz Barría, C. Jullian, P. Navarrete, L. J. Núñez-Vergara, J. A. Squella. *J. Braz. Chem. Soc.* 2005, 16(1), 112-115.

23.- J. Grimshaw. *Electrochemical Reactions and Mechanisms in Organic Chemistry.* Elsevier. 2007.pp. 99.

24.- J. Heinze. *Angewandte Chemie.* 1984, 23, 831-918.