

**ESTUDIO DE LA ELECTROOXIDACIÓN EN MEDIO NO ACUOSO DE
SISTEMAS DERIVADOS DE 6-AMINO-2-R-5-NITROSO-3H-4-
PIRIMIDINONA SOBRE PLATINO LISO**

MARTÍN EMILIO GONZÁLEZ HERNANDEZ



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI
2010

**ESTUDIO DE LA ELECTROOXIDACIÓN EN MEDIO NO ACUOSO DE
SISTEMAS DERIVADOS DE 6-AMINO-2-R-5-NITROSO-3H- 4-
PIRIMIDINONA SOBRE PLATINO LISO**

MARTÍN EMILIO GONZÁLEZ HERNANDEZ

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar por el título de
químico

DIRECTOR
WILLIAM HERNANDO LIZCANO VALBUENA, Dr.Sc.

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI
2010

**ESTUDIO DE LA ELECTROOXIDACIÓN EN MEDIO NO ACUOSO DE
SISTEMAS DERIVADOS DE 6-AMINO-2-R-5-NITROSO-3H-4-
PIRIMIDINONA SOBRE PLATINO LISO**

MARTÍN EMILIO GONZÁLEZ HERNANDEZ, 1981

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI
2010

DEDICATORIA

*Este trabajo de grado está dedicado a Dios, mi padre y mi familia,
También a mis amigos más cercanos y a los profesores de la Universidad del
Valle, sin ellos este trabajo no sería posible.*

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.2 Voltametría cíclica	3
1.3 Cálculos teóricos	4
1.4 Antecedentes	4
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo general	7
2.2 Objetivos específicos	7
3. METODOLOGÍA	8
3.1 Celda electroquímica	8
3.2 Elaboración de los electrodos de trabajo	8
3.3 Mediciones electroquímicas	9
3.4 Moléculas a estudiar	11
3.5 Cálculos teóricos	11
4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	12
4.1 Determinación del área electroactiva	12
4.2 Caracterización de la solución electrolítica mediante voltametría cíclica	16
4.3 Comportamiento electroquímico de los derivados	17
4.4 Substración del electrolito	19
4.5 Estudio de los parámetros electroquímicos	21
4.6 Cálculos teóricos	27
5. CONCLUSIONES	39
6. REFERENCIAS	40

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Tipos de cáncer registrados en números por caso.	1
2	Picos de potencial de oxidación para cada derivado sustituyente de las 6-amino-2-R-5-nitroso-3-H-4-pirimidinona mediante voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$.	22
3	Energías de activación para cada uno de los derivados de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3-H-4-pirimidinona.	25
4	Distancia de enlaces entre los átomos electronegativos donores de electrones.	30
5	Ángulos presentes en cada una de las series de los compuestos nitroso pirimidínicos.	30
6	Cargas de Mülliken para las estructuras de los derivados del grupo Morfolin, Pirrolidin y Bencilamin, respectivamente.	31
7	Tabla de energías en los orbitales HOMO y LUMO para cada uno de los derivados estudiados de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3-H-4-pirimidinona.	36

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Tipos de cáncer registrados en números por caso.	2
2	Fotografía de la celda electroquímica utilizada en este trabajo.	8
3	Fotografía del electrodo de trabajo utilizado en las mediciones.	8
4	Fotografías de los electrodos de trabajo y referencia utilizados en las mediciones electroquímicas.	9
5	Fotografía del bipotenciostato 700 B serie Analyser/Workstation de la CHI Instruments acoplado a un computador.	10
6	Estructura del compuesto principal 6-Amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona.	11
7	Estructura de los compuestos derivados como sustituyente en el compuesto 6-Amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona.	11
8	Voltametría cíclica para electrodo de platino policristalino en H_2SO_4 0.5 M a $v = 50 \text{ mVs}^{-1}$ en sus tres regiones: a) Región de Hidrógeno, b) Región de la doble capa, c) Región del oxígeno.	12
9	Voltametría cíclica de platino liso en solución de LiClO_4 0.1 M y ACN a $v = 100 \text{ mVs}^{-1}$ y $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$.	16
10 a	Voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$ del compuesto Morfolin 0.1 mM en una solución de ACN en LiClO_4 0.1 M sobre Pt liso.	17
10 b	Voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$ del compuesto derivado con el sustituyente Pirrolidin 0.1 mM en una solución de ACN en LiClO_4 0.1 M sobre Pt liso.	18

11	Voltametría cíclica para el compuesto derivado del Morfolin a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ y $T = 30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ de forma i) Morfolin + ACN. i) rango de potencial ampliado.	18
12	Voltametría cíclica para el compuesto Morfolin a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ con substracción de ACN y $T = 30 \text{ }^{\circ}\text{C}$.	19
13	Voltametría cíclica para el compuesto Bencilamin a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ i) Bencilamin + ACN. ii) Bencilamin con substracción de las corrientes de oxidación del ACN.	19
14	Voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ de los tres compuestos derivados (Morfolin, Bencilamin y Pirrolidin, respectivamente) a 0.1 mM en solución de ACN y $\text{LiClO}_4 \text{ } 0.1 \text{ M}$, a $T = 30 \text{ }^{\circ}\text{C}$.	21
15	Voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$ del compuesto derivado de Morfolin respecto a la variación de temperatura, a una concentración 0.1 mM en N_2 gaseoso.	23
16	Variación del potencial pico (E_p) respecto a la temperatura para los tres compuestos derivados de la nitroso pirimidinona.	24
17	Comportamiento tipo Arrhenius para cada uno de los compuestos a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ y $C = 0.1 \text{ mM}$ Vs Ag/AgCl.	25
18	Voltametrías para los compuestos Bencilamin a $C = 0.1 \text{ mM}$ y 0.5 mM , $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$ y $T = 40 \text{ }^{\circ}\text{C}$.	26
19	Geometría optimizada por el método AM1 del derivado Morfolin. La coloración en los átomos corresponde: C (gris); H (blanco); O (rojo) y N (Azul).	27
20	Geometría optimizada por el método AM1 del compuesto Pirrolidin como sustituyente. La coloración en los átomos corresponde así: C (gris); H (blanco); O (rojo) y N (azúl).	28
21	Geometría optimizada por el método AM1 Bencilamin como derivado. La coloración en los átomos corresponde así: C (gris); H (blanco); O (rojo) y N (azúl).	28

22	Valores de las cargas de Mülliken para los átomos en el compuesto derivado del grupo Morfolin.	34
23	Valores de las cargas de Mülliken para los átomos en el compuesto derivado del grupo Pirrolidin.	34
24	Valores de las cargas de Mülliken para los átomos en el compuesto derivado del grupo Bencilamin.	35
25	Mapas de distribución de carga en los orbitales HOMO y LUMO para cada uno de los derivados estudiados. a) Morfolin, b) Pirrolidin, y c) Bencilamin.	37

LISTA DE ECUACIONES

1	Ecuación 4.1. Barrido catódico del hidrógeno adsorbido.	13
2	Ecuación 4.2. Barrido anódico del hidrógeno adsorbido.	13
3	Ecuación 4.3. Barrido catódico sobre el platino.	14
4	Ecuación 4.4. Barrido anódico sobre el platino.	14
5	Ecuación 4.5. Reacción de hidrógeno desorbido.	15
6	Ecuación 4.6. Integración de la carga de oxidación de hidrógeno sobre platino.	15
7	Ecuación 6. Densidad de corriente respecto a la energía de activación para los derivados de la nitroso pirimidinona.	24

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Amperios
Ag/AgCl	Electrodo de referencia plata/cloruro de plata
CA	Cronoamperometría
CV	Voltametría cíclica
cm	Centímetros
E	Potencial
E°	Potencial Estandar
F	Constante de Faraday
I	Corriente
I _p	Corriente pico
E _p	Potencial pico
Log	Logaritmo
M	Concentración molar
mM	Concentración milimolar
mV	Milivoltios
p _a	Potencial del pico anódico
p _i	Potencial inicial
Pt	Platino
Q	Carga
ms	Milisegundos
s	Segundos
t	Tiempo
μA	Microamperios
v	Velocidad de barrido (Vs ⁻¹)
V	Voltios
ACN	Acetonitrilo
J	Densidad de corriente (Acm ⁻²)
H _{ads}	Hidrógeno adsorbido
ENH	Electrodo normal de hidrógeno
eV	Electron voltios

RESUMEN

En el presente proyecto de grado, se realizó el estudio de algunos parámetros fisicoquímicos para los compuestos derivados de la 6-Amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona, cuyo derivado (R) corresponde al grupo Morfolin, Pirrolidin y Bencilamin mediante experimentos electroquímicos y teóricos a través de cálculos computacionales por el método semiempírico AM1 usando el software Gaussian 98.

Los resultados de los experimentos electroquímicos que se realizaron en solución de acetonitrilo (ACN), con LiClO_4 0.1 M como electrolito soporte, buscando determinar el efecto de parámetros como la temperatura, concentración y velocidad de barrido, en la oxidación de cada compuesto para obtener parámetros fisicoquímicos como las energías de pseudo activación. Cálculos teóricos realizados con el software Gaussian, luego de optimizar la geometría estructural en cada compuesto, se realizaron para determinar las cargas de Mülliken, las energías de los orbitales HOMO y LUMO y de esta manera establecer la relación teórica y experimental para cada derivado. Se encontró igualmente que un comportamiento tipo Arrhenius se puede asumir para las reacciones en el intervalo de temperaturas estudiados siguiendo el orden decreciente:

Pirrolindin>Bencilamin>Morfolin

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos que son estudiados en este trabajo, han sido sintetizados en el grupo de investigación de compuestos heterocíclicos (GICH) de la Universidad del Valle, donde se pretende sintetizar compuestos derivados de sistemas nitrosoaminopirimidínicos, con posible actividad antitumoral cancerígena¹. En Colombia, se tiene que en el año 2009 se realizó el diagnóstico de 5928 casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, cifra que supera los 1872 casos del año 2000, es decir un incremento del 46.1 %. Sin embargo, los índices para el año 2009 (Tabla N°1) publicados en el Instituto Nacional de Cancerología, muestran una tendencia que permite tener una idea de la magnitud del problema en la actualidad².

Tabla 1. Casos nuevos de cáncer por género, según los grupos de edad, fuente del Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2009².

Grupos de edad (en años)	Género masculino		Género femenino		Total	
	N°*	%	N°	%	N°	%
0-14	110	5	94	3	204	4
15-44	387	18	875	27	1262	23
45-54	297	13	724	22	1021	19
55-64	504	23	640	20	1144	21
65 – adelante	887	41	898	28	1785	33
TOTAL	2185	100	3231	100	5406	100

*N° (número de personas afectadas por el cáncer).

En la figura 1 se muestran Los tipos de cáncer, indicando cómo se distribuyen respecto al total de la población afectada por esta enfermedad, siendo el de cuello uterino, mama y piel respectivamente los que ocurren con mayor frecuencia entre la población.

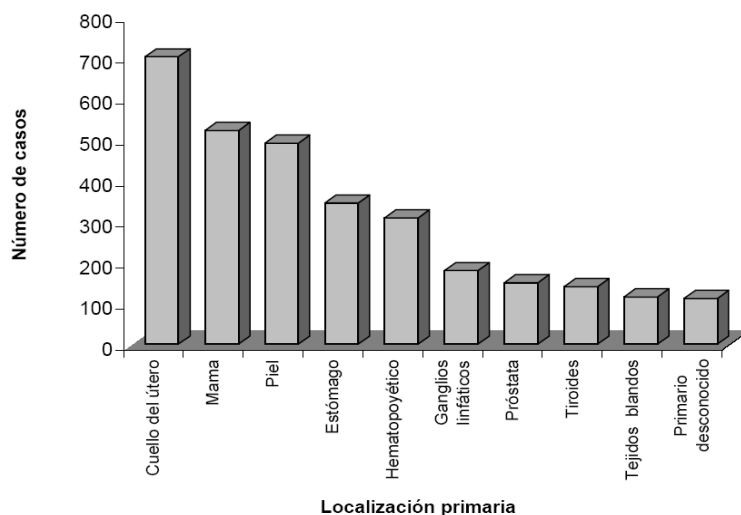


Figura 1. Tipos de cáncer registrados en números por caso ². (Instituto Nacional de Cancerología, 2009).

Para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, a nivel farmacológico se han utilizado medicamentos con actividad antitumoral que afectan el crecimiento de células cancerígenas, aplicadas mediante el proceso conocido como quimioterapia. Algunas de las drogas más conocidas son derivados de la purina (6-mercaptopurina) y algunas pirimidinas (5-fluoracilo), con la desventaja de generar efectos colaterales como inmunodepresión y hemorragias².

Para reducir estos riesgos, a nivel experimental se han utilizado compuestos heterocíclicos con características basadas en su actividad donora de electrones³. Algunas moléculas como las sintetizadas por Orozco et al⁴, las cuales poseen grupos Morfolin, Pirrolidin y Bencilamin, las cuales presentan un efecto farmacológico y pueden servir para el tratamiento de estas enfermedades, como también compuestos pirimidínicos Pirazol[3,4-d]pirimidinas⁵, que han mostrado su utilidad disminuyendo el crecimiento de células cancerígenas en próstata.

En el estudio de sistemas heterocíclicos con una posible actividad farmacológica, es importante tener en cuenta la actividad de cada uno de éstos compuestos al interior del organismo, con el fin de conocer su mecanismo de acción y de respuesta respecto a los tumores cancerígenos que se interesa investigar, igualmente sus efectos posteriores de descomposición y posibles reacciones colaterales^{5,6,7}.

En este tipo de reacciones es importante tener conocimiento de algunos parámetros fisicoquímicos, tales como la energía de activación, constante de velocidad de reacción y coeficiente de difusión en el medio. Estos parámetros son obtenidos a partir de medidas experimentales como voltametría cíclica y cronoamperometría, variando la temperatura, la concentración y las velocidades de barrido de potencial^{8,9}.

Sumado a estas informaciones, los estudios teóricos son una importante herramienta en este tipo de análisis con el fin de brindar un mayor soporte a los resultados que se encuentran experimentalmente.

Con el fin de obtener resultados en condiciones similares a lo que ocurre a nivel celular, utilizaremos acetonitrilo (ACN), cuya semejanza con esta membrana lo hace más interesante para su estudio generando además un mejor conocimiento de la electrooxidación de estos sistemas^{6,7}.

De relevancia en este trabajo se mencionan las siguientes técnicas electroquímicas:

1.2 Voltametría cíclica.

Esta técnica es frecuentemente utilizada en la electrooxidación de moléculas orgánicas variando el potencial aplicado, observándose una reacción de oxidación y otra de reducción para la molécula de interés.

Este sistema de medición electroquímica permite una primera información acerca del proceso que se desea estudiar en la superficie de trabajo, como los

picos de corriente de acuerdo a la variación del potencial de barrido, como también el efecto de la concentración, lo cual nos puede indicar como consiste el mecanismo de oxidación o reducción en los compuestos de interés.

La técnica de voltametría cíclica (CV) permite conocer los procesos redox en la reacción, determinar el número de electrones transferidos en una reacción, coeficientes de difusión y energías de activación para la reacción^{9,10}.

1.3 Cálculos teóricos.

Con el fin de obtener una mayor comprensión acerca de los procesos de oxidación y reducción en los compuestos de interés, una estrategia útil es la implementación de modelos computacionales los cuales permiten obtener información sobre la estructura y poder proponer parcial o totalmente los mecanismos de la reacción¹¹.

Los medios utilizados en éste trabajo consisten en estrategias a partir de las energías que permiten obtener información de interés químico, relacionando la estructura y actividad de cada componente.

Uno de estos parámetros es la energía de los orbitales moleculares como el orbital HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía) y el orbital LUMO (orbital molecular desocupado de menor energía). El análisis de estos valores energéticos permite la cuantificación de propiedades electrónicas para comprender mejor la reactividad de la molécula, ya que a mayor energía en el orbital HOMO, mayor tendencia de la molécula a donar electrones; mientras que a menor energía del orbital LUMO, menor será la tendencia a aceptar electrones¹¹.

1.4 Antecedentes.

Las moléculas con actividad farmacológica presentadas en este trabajo, son potenciales reactivos para la síntesis de nuevos compuestos tipo pirimidodiazepinas¹² (los grupos principales pertenecientes a las diazepinas), los cuales han sido estudiados ampliamente por su actividad farmacológica,

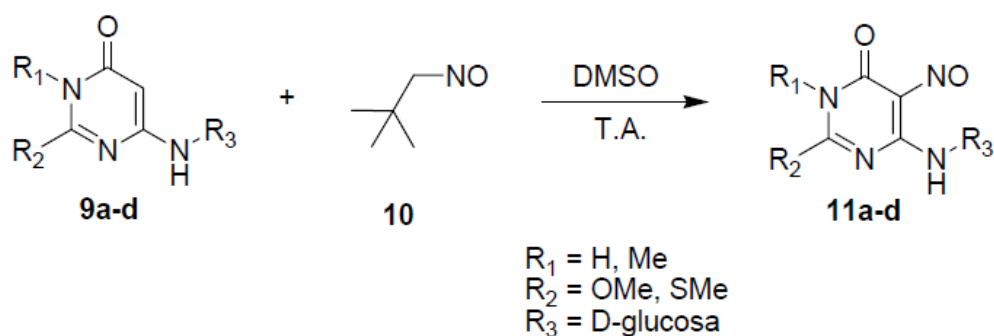
razón por la cual es importante conocer la facilidad que tiene cada uno de sus reactivos base para comprender su efecto electrodonor.

Gran parte de los sistemas diazepínicos existentes son de origen sintético, los cuales han sido reportados como compuestos activos sobre diferentes blancos biológicos^{7,8}, también como antitumorales contra numerosas líneas celulares⁸.

De la misma forma, las pirimidodiazepinas tienen una importante relación estructural con las conocidas 1,5-benzodiazepinas, las cuales han sido extensamente estudiadas debido a su notable actividad farmacológica y las bis-pirido [1,4] diazepinas, utilizadas como inhibidores de la enzima transcriptasa reversa, enzima típica de los conocidos retrovirus, uno de ellos el VIH-tipo 1.

Las pirimidin [4,5-*b*][1,4] diazepinas se han obtenido por diferentes métodos, pero el más común encontrado en la literatura consiste en la construcción del anillo diazepínico sobre el anillo de la pirimidina, con compuestos 1,3 dielectrofilicos.

Recientemente se ha reportado una nueva forma de la elaboración de estos reactivos de partida para las diazepinas^{6,8}. De esta forma las aminopirimidin-4-onas-2-R-sustituidas, siendo nitrosadas en la posición-5 pueden generar los respectivos nitrosoderivados (**11a-d**), de los cuales en el presente trabajo se estudian 3 compuestos diferenciados en la posición R₁.



Esquema 1. Obtención de algunos compuestos derivados nitroso pirimidonas con posible actividad farmacológica³.

En estos estudios, no se han tenido reportes acerca de la actividad electroquímica, fisicoquímica y teórica de cada uno de estos derivados de compuestos nitroso, como soporte a la actividad relacionada con su actividad farmacológica¹³, siendo éste el interés del presente trabajo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general.

Realizar el estudio fisicoquímico de la electrooxidación en sistemas derivados del 6-Amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona sobre superficies lisas de platino en acetonitrilo.

2.2 Objetivos específicos.

- i. Establecer la influencia de cada grupo sustituyente de tres derivados de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona en su proceso de electrooxidación, sobre superficies de platino liso.
- ii. Realizar contribuciones al estudio de la oxidación electroquímica de los compuestos heterocíclicos sobre platino liso de acuerdo a cada una de sus estructuras.
- iii. Determinar parámetros fisicoquímicos como la energía de la pseudo activación para las reacciones de electrooxidación de los derivados de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona.
- iv. Realizar cálculos teóricos que permitan determinar parámetros tanto energéticos como estructurales de las moléculas y compararlos con los resultados experimentales.

3. METODOLOGÍA

3.1 Celda electroquímica.

La celda electroquímica utilizada, de forma cilíndrica con una capacidad de 8 mL fue elaborada en vidrio pyrex, la cual en su extremo superior es sellada con una tapa de Teflón® con cuatro orificios, tres para los electrodos de trabajo, referencia y el electrodo auxiliar, el cuarto para la entrada del burbujeador de nitrógeno utilizado en las mediciones.

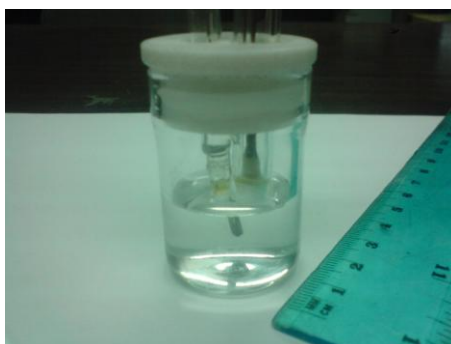


Figura 2. Fotografía de la celda electroquímica utilizada en este trabajo.

3.2 Elaboración y limpieza de los electrodos de trabajo.

Se elaboró el electrodo de platino como se describe a continuación: se utilizó una barra de Teflón® con un orificio en el medio en el cual se introdujo el alambre de platino de 1 mm de radio y se selló con resina epóxica en la base de vidrio. La superficie de Pt fue pulida con lija N° 1000, posteriormente limpiada con H_2SO_4 0.5 M y luego con agua destilada.



Figura 3. Fotografía del electrodo de trabajo utilizado en las mediciones.

La limpieza de este electrodo consistió en realizar 200 barridos cíclicos en el rango de potencial entre 0.2 V y 1.4 V a una velocidad de potencial de 1 Vs^{-1} ; en una solución 0.5 M de H_2SO_4 . Este procedimiento se realizó hasta obtener el perfil adecuado de platino en medio ácido, previa desoxigenación de la solución mediante burbujeo con nitrógeno.

En las medidas que se realizaron, se utilizó un electrodo de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl) saturado como electrodo de referencia ($E = 0.246 \text{ V vs NHE}$), un electrodo de platino liso como electrodo de trabajo y como electrodo auxiliar se utilizó una barra de acero inoxidable de 1.3 mm de radio.



Figura 4. Fotografías de los electrodos (trabajo y referencia) utilizados en las mediciones electroquímicas.

3.3 Mediciones electroquímicas.

Para las medidas electroquímicas se utilizó un ultrasonido Branson 1510 para solubilizar los compuestos heterocíclicos en acetonitrilo (ACN) utilizado como solvente.

Las soluciones de cada compuesto heterociclo en ACN fueron preparadas con una concentración de 0.1 mM, usando como electrolito soporte soluciones de LiClO_4 0.1 M en ACN como solvente, preparadas el mismo día de las mediciones. El rango de potencial para la respuesta electroquímica fue de

0.6 V hasta 1.9 V, a una velocidad de barrido de 20 mVs^{-1} hasta obtener perfiles reproducibles. Inicialmente se realizó un barrido con estos mismos parámetros para la solución sin el heterociclo, solamente con el electrolito soporte (LiClO_4 0.1 M) para determinar su perfil, los cuales se consideraron como blanco. Estas medidas se realizaron a 5 diferentes temperaturas: $10 \text{ }^\circ\text{C}$, $20 \text{ }^\circ\text{C}$, $30 \text{ }^\circ\text{C}$, $40 \text{ }^\circ\text{C}$ y $50 \text{ }^\circ\text{C}$ respectivamente, para cada compuesto.

Todas las medidas electroquímicas se realizaron en un bipotenciostato marca CHI Instruments modelo 700 B serie Electrochemical Analyzer/Workstation (figura 5).

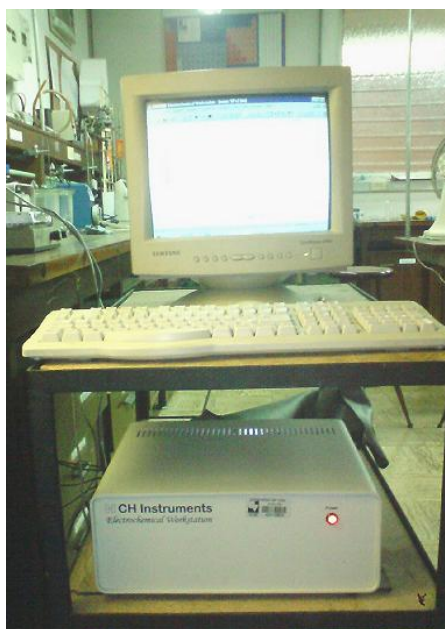


Figura 5. Fotografía del bipotenciostato 700 B serie Analyzer/Workstation de la CHI Instruments acoplado a un computador.

Para cada medida, se sometió cada solución a un proceso de sonicado por un tiempo de 30 minutos y posteriormente fueron desoxigenadas con nitrógeno gaseoso por cinco minutos.

3.4 Moléculas a estudiar.

Los datos obtenidos hacen referencia a las moléculas que se presentan a continuación:

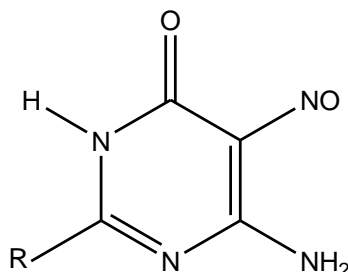
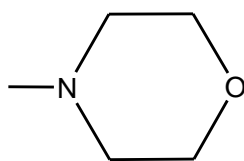
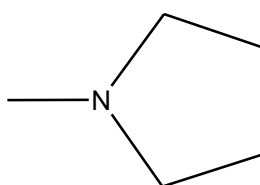


Figura 6. Estructura del compuesto principal 6-Amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona

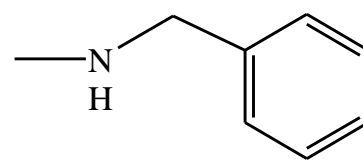
Los derivados estudiados a partir de esta molécula (-R) corresponden a los siguientes:



- Morfolin



-Pirrolidin



- Bencilamin

Figura 7. Estructura de los compuestos derivados como sustituyente en el compuesto 6-Amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona.

3.3 Cálculos teóricos.

Se realizaron cálculos teóricos de optimización de la geometría y las energías relativas de los derivados de los compuestos nitroso, utilizando el método semiempírico AM1, disponible para el programa Gaussian 98¹⁴. Esto con el fin de determinar la optimización de la geometría en cada molécula, la carga total de Mülliken, la energía de sus orbitales HOMO y LUMO y sus energías de activación.

4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Medidas electroquímicas.

4.1 Determinación del área electroactiva del electrodo de platino en H₂SO₄ 0.5 M.

Determinar el área de contacto entre el electrodo y la solución de trabajo, es de suma importancia ya que los resultados experimentales deben ser reportados en términos de la densidad de corriente (Acm^{-2}) para comparar con los resultados obtenidos en otras investigaciones^{16,17}.

Para determinar el área electroactiva se tuvo en cuenta la medida de la carga de oxidación en una monocapa de hidrógeno mediante voltametría cíclica en una solución de H₂SO₄ 0.5 M entre un potencial de -0.2 y 0.18 V (vs Ag/AgCl) (figura 8), en la cual se puede observar en el límite inferior el potencial de la semicelda antecedido por el desprendimiento de hidrógeno por reducción protónica en $V = 0.0$ V y el límite superior esta anticipado a la reacción de desprendimiento de oxígeno $V = 1.6$ V debido a la oxidación del agua. La respuesta comúnmente que se obtiene del sistema se puede observar en el perfil que aparece en la figura 8.

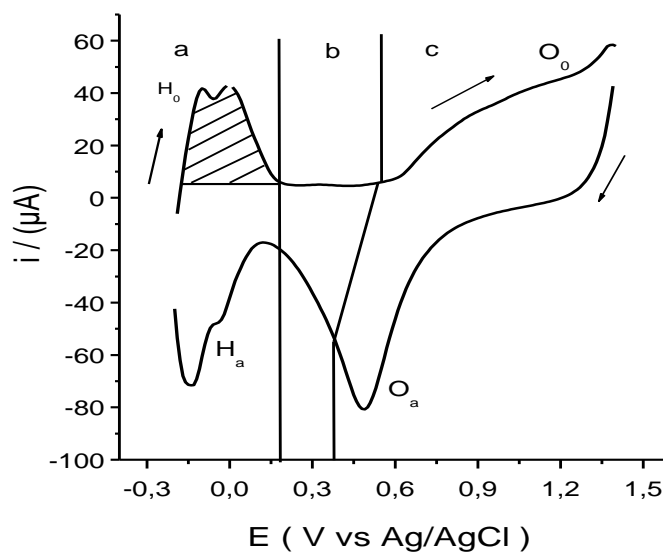
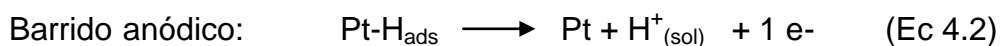
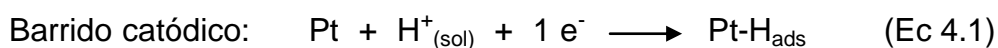


Figura 8. Voltametría cíclica para electrodo de platino policristalino en H₂SO₄ 0.5 M a $v = 50$ mVs^{-1} en sus tres regiones a) Región de Hidrógeno, b) Región de la doble capa, c) Región del oxígeno.

La respuesta voltamétrica que se obtiene al realizar este perfil de platino vs Ag/AgCl en solución ácida posee tres regiones características enmarcadas según el intervalo de potencial, debido a esto se tiene que:

1. -0.20 a +0.18 V : Región del hidrógeno
2. 0.18 a +0.38 V : Región de la doble capa
3. 0.38 a +1.40 V : Región del oxígeno

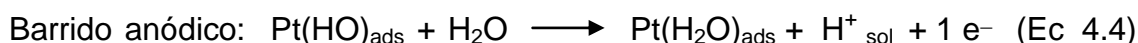
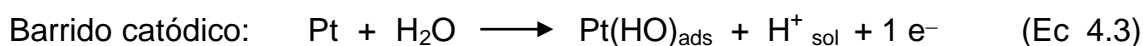
En la primera etapa se da lugar a los procesos de adsorción de hidrógeno atómico¹⁵ (H_{ads}) formado por la reducción de iones H^+ presentes en la solución (en el barrido catódico) y la oxidación del hidrógeno adsorbido (barrido anódico).



En esta región de potenciales el proceso es reversible y bastante influenciado por la orientación cristalográfica superficial, debido a que las energías de adsorción de hidrógeno son distintas sobre los diferentes planos cristalinos del platino¹⁶. Los picos que aquí se presentan corresponden a la reacción de oxidación de hidrógeno sobre la primera monocapa de átomos de platino para la cual se ha establecido una relación atómica 1:1¹⁷, esto significa un átomo de hidrógeno adsorbido por uno de platino; razón por la cual el área electroactiva del electrodo de trabajo podrá ser estimada por las cargas de oxidación de hidrógeno asociadas en esta región.

En el barrido anódico entre 0.18 y 0.38 V vs Ag/AgCl no existe transferencia de carga entre el electrodo y la solución, por tal razón no existe un cambio de corriente en función del potencial. La respuesta en este rango son principalmente corrientes no faradaicas generadas entre la doble capa y el electrodo.

En el intervalo final, entre 0.38 V y 1.4 V vs Ag/AgCl que corresponde a la tercera región, en la cual se presentan los procesos de la oxidación del platino, seguido de la disociación del agua sobre el Platino y adsorción de especies oxigenadas sobre el electrodo, además de la formación de especies PtOH y (H₂O) en la superficie del electrodo mediante las reacciones¹⁷:



Debido a que el perfil voltamétrico es el típico¹⁸, se puede afirmar que el electrodo está en condiciones apropiadas, es decir, sin especies adsorbidas en la superficie que puedan interferir con su estudio electroquímico.

De otro lado, es necesaria la determinación del área electroactiva del platino en el electrodo de trabajo para normalizar los datos experimentales y comparar con estudios previos.

La voltametría cíclica fue utilizada para encontrar esta área y se calcula la carga de oxidación de una monocapa de hidrógeno entre los rangos de potencial de -0.169 y 0.166 V vs Ag/AgCl. Se considera:

- a) El potencial en el que el hidrógeno forma una monocapa en la superficie es muy cercano a la evolución del hidrógeno.
- b) Se asume que la relación entre el hidrógeno adsorbido y platino corresponde a un átomo por uno, respectivamente (es decir 1:1).

El valor de la energía de adsorción varía con la orientación del plano cristalino del platino, los valores reportados para la carga de oxidación de monocapas de hidrógeno sobre superficies monocristalinas de platino de bajos índices de Miller son: Pt (111) = 241 μCcm^{-2} Pt (110) = 200 μCcm^{-2} y Pt (100) = 209 μCcm^{-2} ^{18,19}. A causa de los diferentes planos para determinar el área de contacto, se estableció 210 μCcm^{-2} como factor de normalización al emplear electrodos policristalinos de platino^{16,19}.

La integración de la corriente en el ánodo de la cantidad de hidrógeno desorbido permite calcular ésta área, ya que la carga requerida para remover un átomo de hidrógeno es 1, debido a la reacción:



Por esto, el área de platino en el electrodo de trabajo es estimada a partir de cargas de éstos picos en la región oxidación de iones H^+ señalada en la región de hidrógeno, en el intervalo de potenciales entre -0.2 y 0.18 V (ver figura 8).

La integración se llevo a cabo mediante la siguiente ecuación:

$$Q = \frac{1}{v} \int_{-0.200}^{0.180} (j - j_{dl}) dE \quad (\text{Ec 4.6})$$

En donde el valor obtenido para el electrodo de platino fue de 0.051 cm^2 , ya que el área se obtuvo por el producto de la velocidad de potencial y la corriente, entre los potenciales señalados en la ecuación. Respecto al área geométrica (0.032 cm^2), el factor de rugosidad calculado fue de $1.59^{19,20}$, lo cual indica que el pulimento del platino en el electrodo de trabajo fue adecuado.

4.2 Caracterización de la solución electrolítica mediante voltametría.

Los derivados de los compuestos de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona son compuestos heterocíclicos solubles en solventes no acuosos como el ACN.

Mediante estudios previos utilizando como solvente ACN se ha establecido que en soluciones preparadas con LiClO_4 como soluto, tienen actividad desde +1.5 V y se descomponen a potenciales mayores a +1.8 V (Vs Ag/AgCl).

En la oxidación de los compuestos derivados, se ha encontrado que su intervalo se encuentra entre 1.0 y 1.5 V Vs Ag/AgCl, también el ACN tiene una mejor solubilidad en estos compuestos heterocíclicos que en el DMSO.

Además, el ACN es muy semejante al entorno de la membrana celular, lo cual representa una mayor perspectiva de aplicación farmacológica, según Toniolo et al.^{16,21}.

A continuación, se puede observar en la siguiente figura la respuesta electroquímica de un electrodo de Pt en una solución de LiClO₄ 0.1 M y ACN como solvente, a temperatura ambiente.

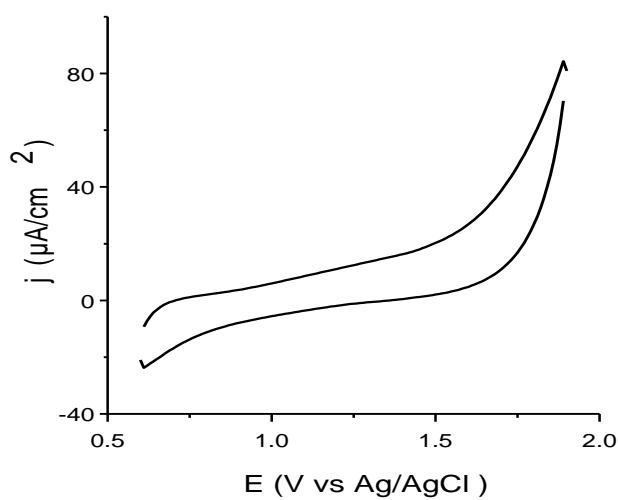


Figura 9. Voltametría cíclica de un electrodo de platino liso en solución de LiClO₄ 0.1 M y ACN a $v = 100 \text{ mVs}^{-1}$ y $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$.

El voltamperograma obtenido es típico para esta especie²¹, se observa que a potenciales mayores a 1.6 V vs Ag/AgCl se da inicio a la oxidación del ACN, a pesar de esta ocurrencia, no impide su uso como solvente debido a que las corrientes provenientes de los analitos son superiores a las generadas por el solvente y en potenciales donde se consideran que el solvente no se oxida (desde 0.7 hasta 1.5 vs Ag/AgCl) de forma que no interfieren con los estudios de los derivados, bajo las condiciones establecidas²¹.

4.3 Comportamiento electroquímico de los derivados de la 6-Amino-2-R-5-nitroso-3H-4-pirimidinona.

En las figuras que se presentan (10a y 10b), puede observarse voltamogramas cíclicos obtenidos para el derivado Morfolin, Pirrolidin y Bencilamin como sustituyente en el sistema, con un pico de oxidación cerca de 1.3 V pero que no

se encuentra acompañado al pico de reducción en su retorno, lo cual indica que la transferencia de electrones es irreversible.

Este tipo de reacciones ocurren desde el compuesto hacia el electrodo pero no en el sentido inverso, debido a la barrera de activación para la reacción contraria²¹.

En los experimentos realizados por la voltametría cíclica, se hallaron pocas diferencias entre el primer y quinto ciclo, como consecuencia del rápido rearrreglo que ocurre sobre la superficie del electrodo debido a las perturbaciones en la capa de difusión, debido a que el analito no se adsorbe fácilmente sobre la superficie del electrodo y por tal razón no hay bloqueo de la reacción, logrando que entre los ciclos no exista variabilidad en los picos de corriente obtenidos²².

En las siguientes figuras (10), se muestran los respectivos voltamogramas con diferentes para los compuestos derivados Morfolin y Pirrolidin.

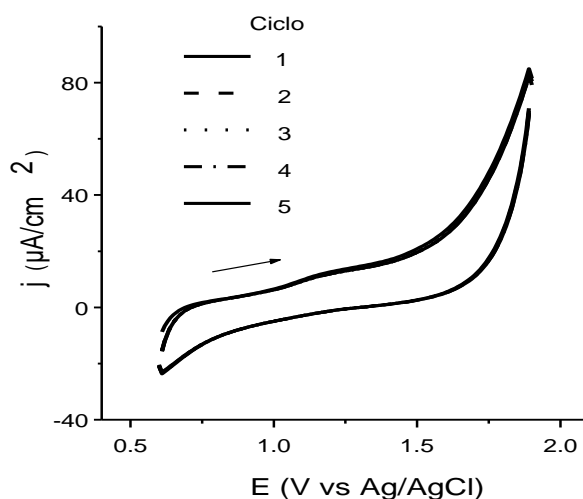


Figura 10 a). Voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ del compuesto Morfolin 0.1 mM en una solución de ACN en LiClO_4 0.1 M sobre Pt liso.

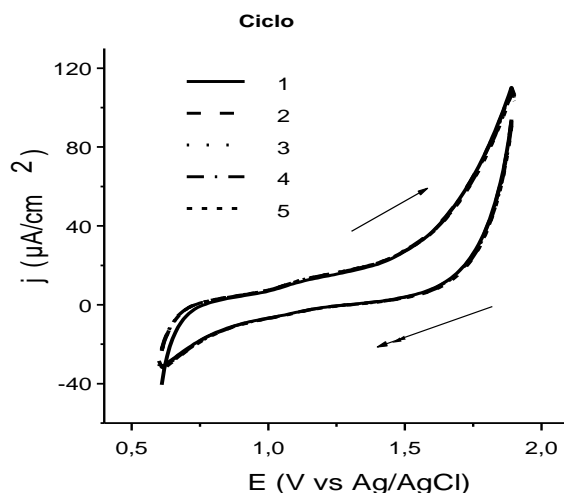


Figura 10 b). Voltametría cíclica a 20 mVs^{-1} del compuesto derivado con el sustituyente Pirrolidin 0.1 mM en una solución de ACN en LiClO_4 0.1 M sobre Pt liso.

4.4 Substracción del electrolito.

Con el objetivo de obtener una respuesta debida solamente a la reacción que corresponde al heterociclo de interés, es necesario hacer una sustracción del aporte de la oxidación del solvente, en nuestro caso el ACN. A continuación podemos observar la respuesta de corriente asociada únicamente al compuesto derivado Morfolin con la contribución de los niveles de corriente del solvente y sin ella.

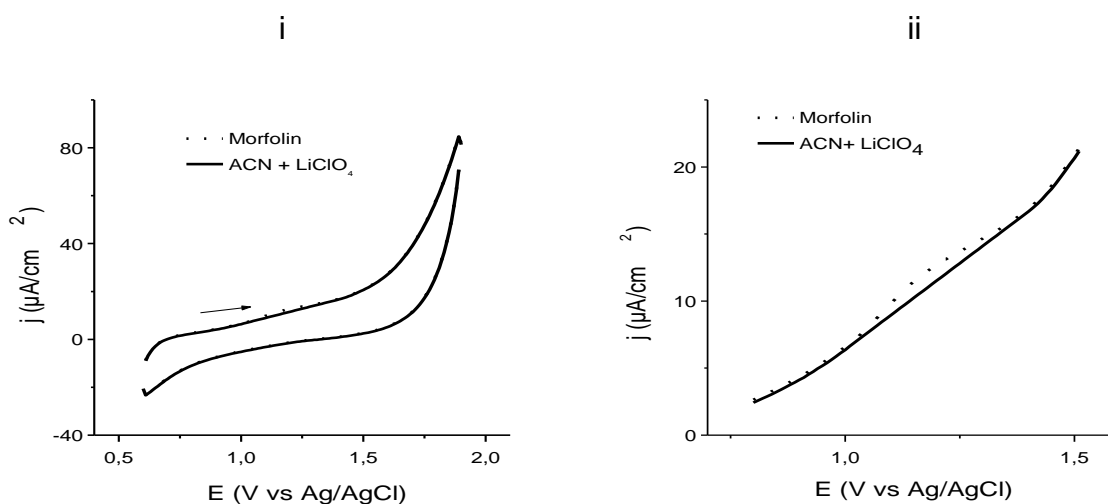


Figura 11. Voltametría cíclica para el compuesto derivado del Morfolin a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ y $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$ para: i) Morfolin + ACN. ii) rango de potencial ampliado.

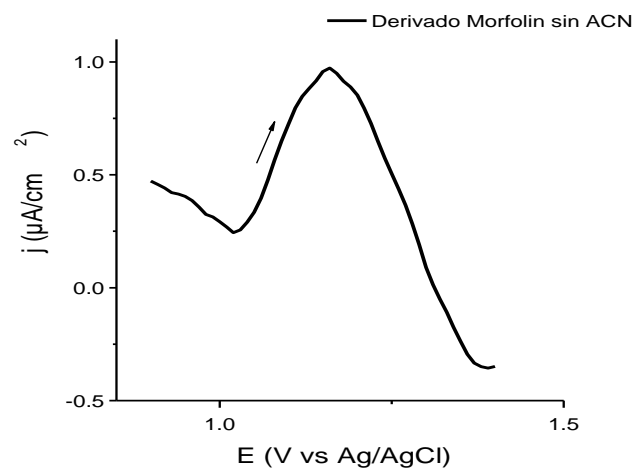


Figura 12. Voltametría cíclica para el compuesto Morfolin a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ con sustracción del ACN a una $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$.

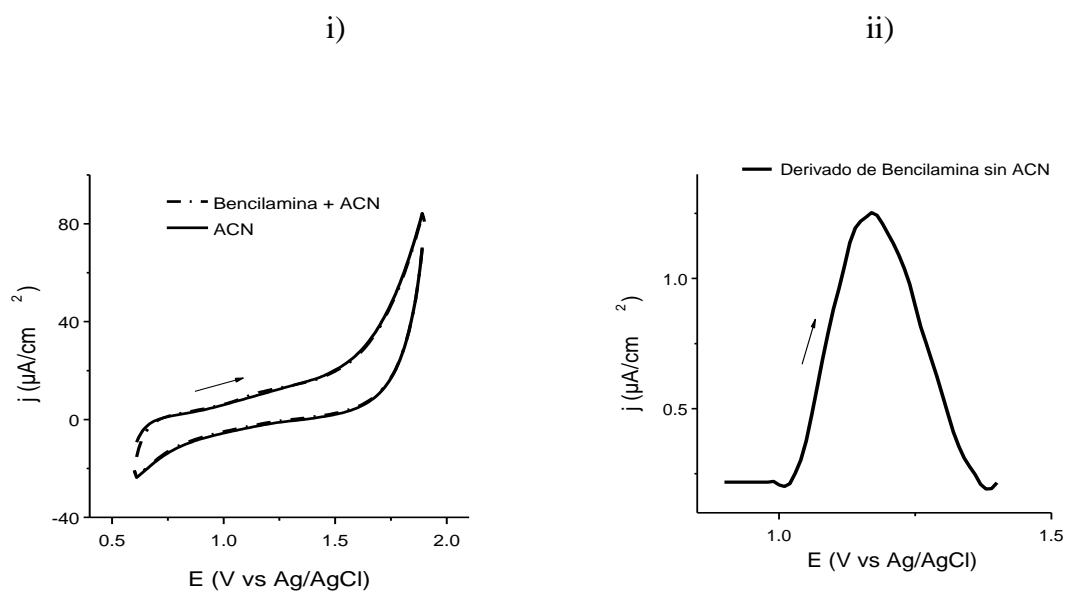


Figura 13. Voltametría cíclica para el compuesto Benzilamina a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ i) Benzilamin + ACN. ii) Benzilamin con sustracción de las corrientes de oxidación del ACN.

En las figuras 12 y 13 podemos observar los voltamperogramas obtenidos antes y después de sustraer el efecto del solvente, para obtener las corrientes debidas solamente al heterocíclico. Estas curvas, que contienen solamente las corrientes del compuesto de interés, son coherentes respecto a la del compuesto heterocíclico tal que es posible afirmar que no existen interferencias entre los heterociclos de interés y el electrolito soporte. Con esto es posible obtener las corrientes respecto a cada compuesto heterocíclico para analizarlas detalladamente^{21,23}. Estas aproximaciones se encuentran fundamentadas teniendo en cuenta el registro experimental sobre la carga del sistema, el cual tiene aporte de dos corrientes: en primera instancia, la que se encuentra en el proceso redox y la corriente capacitiva originada por la contribución de la doble capa en la interfase electrodo y solución.

En estas aproximaciones se considera que en la doble capa eléctrica para las soluciones electrolíticas con el heterociclo de interés o sin el son iguales, lo cual en la práctica no es cierto. Se han realizado las correcciones de corriente cero corrigiendo la contribución por corrientes debido a la reducción de oxígeno disuelto en la solución electrolítica.

En el compuesto derivado de Morfolin puede observarse cierto cruce entre las corrientes del electrolito (ACN) con aquellas donde el compuesto de interés está presente, esto debido a que la carga correspondiente a la doble capa cuando se oxida el compuesto heterocíclico no es necesariamente la misma en ambos casos.

4.5 Estudio de parámetros electroquímicos.

4.5.1 Efecto del sustituyente.

En los siguientes barridos para los tres derivados del sistema nitroso pirimidinonas, entre un rango de potencial desde 0.6 V hasta 1.9 V, se observó el efecto del sustituyente que actúa sobre en anillo principal en cada compuesto. La transferencia que se realiza por cada sustituyente depende de

la activación que cada uno representa hacia la estructura principal, liberando o atrayendo electrones según sea el caso.

Los ensayos realizados durante este trabajo se midieron con base en la actividad de los sustituyentes, siendo estos grupos amino los que presentan actividad sobre el anillo principal, es decir que son grupos donores de electrones los cuales estabilizan la estructura principal haciéndolo por lo tanto, más reactivo frente a sustituciones electrofílicas^{20,24}.

En la siguiente figura se puede observar más detalladamente la actividad de cada uno de los compuestos, con la sustracción del electrolito.

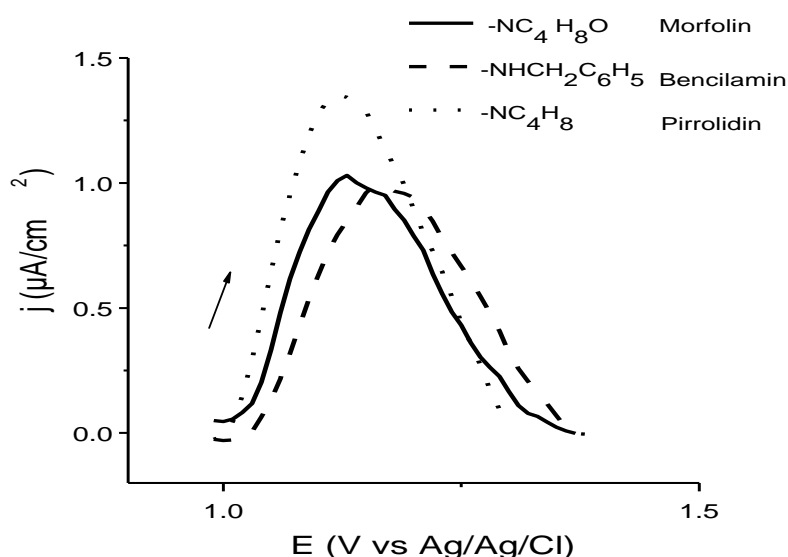


Figura 14. Voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ de los tres compuestos derivados (Morfolin, Bencilamin y Pirrolidin, respectivamente) a 0.1 mM en solución de ACN y LiClO_4 0.1 M, a $T = 30^\circ\text{C}$, sin ACN.

En la figura 14 se puede observar la actividad que tiene cada sustituyente sobre el grupo principal, afectando en cada uno el inicio de la electrooxidación, desplazándolo según sea la actividad de cada uno, debido a que a mayor tendencia electrodonora, se desplazarán estos a potenciales más bajos en iguales condiciones. Pese a que todos los grupos son aminas sustituidas, las cuales presentan tendencia electrodonora, las aminas secundarias como es de esperarse tienen mayor actividad electrodonora. Los potenciales de pico de estos compuestos pueden observarse en la tabla 2.

Tabla 2. Picos de potencial de oxidación para cada derivado sustituyente de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3-H-4- pirimidinona mediante voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$.

Compuesto derivado	-R	Ep/ V vs Ag/AgCl
Morfolin	-NC ₄ H ₈ O	1.14
Pirrolidin	-NC ₄ H ₈	1.12
Bencilamin	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	1.17

Esta actividad es de esperarse ya que cada grupo amino disustituído tiene mayor actividad que uno monosustituído. Comparando las dos aminas monosustituídas puede observarse que la actividad en la amina oxigenada del derivado Morfolínico es menor que en el grupo Pirrolidinico, ya que inicia su oxidación a potenciales más bajos. También se observa que en el derivado Bencilamin se presenta la menor actividad de los tres compuestos, debido a que su grupo funcional presenta niveles menores de corriente que los otros compuestos.

4.5.2 Efecto de la temperatura.

Para estas medidas se utilizó un sistema de termocuplas adaptado a un baño maría en la cual se introdujo la solución problema para cada uno de los derivados con un control automático que mantuvo la temperatura constante, con un error de $\pm 1.0 \text{ }^\circ\text{C}$ para cada medida, reduciendo la incertidumbre de ésta y haciendo más fácil la comparación de resultados respecto a los encontrados en la literatura.

Es importante realizar estas mediciones por su posible utilidad farmacológica, la cual requiere temperaturas que se acerquen a las del cuerpo humano ($37 \text{ }^\circ\text{C}$).

Estas variaciones en la temperatura son de gran importancia debido a que nos permiten calcular las energías de activación (E_{act}) para cada compuesto y relacionarlas con parámetros tanto teóricos como experimentales. En este

trabajo se realizaron cinco medidas de temperatura para cada compuesto (10, 20, 30, 40 y 50 °C), que se pueden observar a continuación.

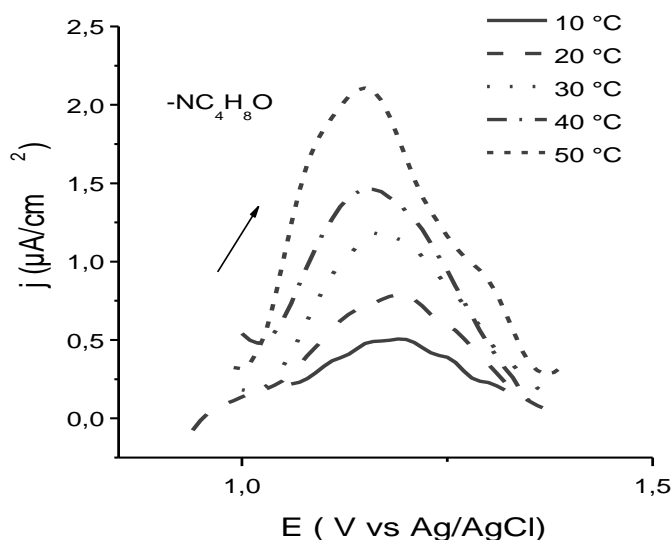


Figura 15. Voltametría cíclica a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ del compuesto derivado Morfolin respecto a la variación de temperatura, a una concentración 0.1 mM en N_2 gaseoso.

En los incrementos de temperatura presentados puede observarse que los picos de corriente en la oxidación del compuesto, se incrementan desde 10 °C, además se puede observar que en este incremento de temperatura los potenciales de oxidación son levemente desplazados a potenciales inferiores. Esta situación implica un incremento en la intensidad de corriente, ya que se favorece la transferencia de masa por la oxidación de una mayor cantidad de moléculas presentes, y también la velocidad de reacción electroquímica.

En todos los derivados estudiados se presenta un comportamiento similar a diferentes potenciales y densidades de corriente en cada caso, razón por la cual se presenta a continuación la variación de los picos de potencial en los barridos anódicos respecto a la temperatura, como puede observarse en la siguiente figura.

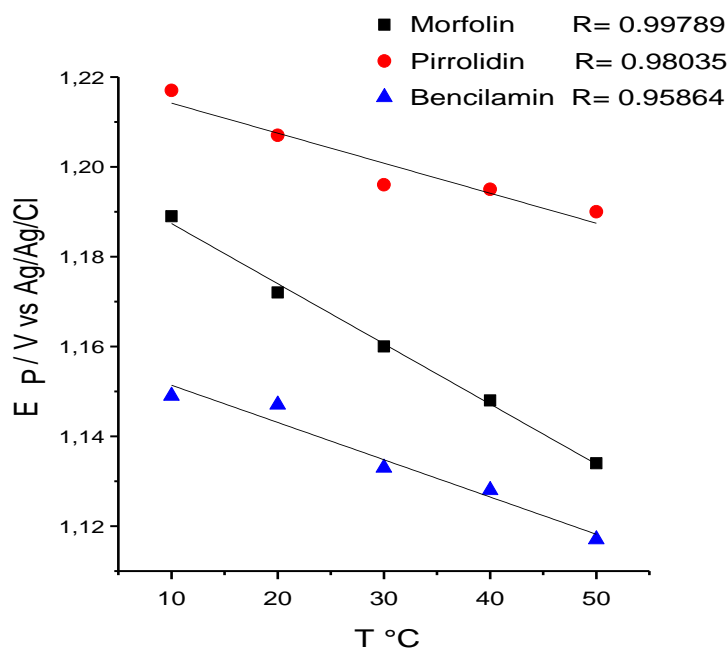


Figura 16. Variación del potencial pico (E_p) respecto a la temperatura para los compuestos derivados de la nitroso pirimidinona.

Se puede observar en esta figura, la consistencia respecto a la disminución del potencial pico frente al aumento de temperatura, ya que ocurre gradualmente según lo esperado para cada uno de los derivados, a la misma velocidad de potencial.

Tomando en cuenta el efecto de la corriente observada respecto a las variaciones de temperatura en cada uno de los experimentos realizados en los compuestos, podemos encontrar mediante estos resultados, parámetros como la constante de velocidad de reacción a diferentes temperaturas, mediante la ecuación de Arrhenius, la cual involucra la energía de activación y la temperatura respecto a la densidad de corriente:

$$j = Ae^{-E_{act}/RT} \quad (\text{Ec. 6})$$

- j : Densidad de corriente (Acm^{-2})
- A : Factor de frecuencia
- E_{act} : Energía de activación
- R : Constante cinética de los gases
- T : Temperatura.

En la siguiente gráfica podemos observar un comportamiento lineal de la temperatura respecto a la densidad de corriente obteniéndose comportamientos lineales para cada uno de los compuestos estudiados, como puede observarse en la figura 17.

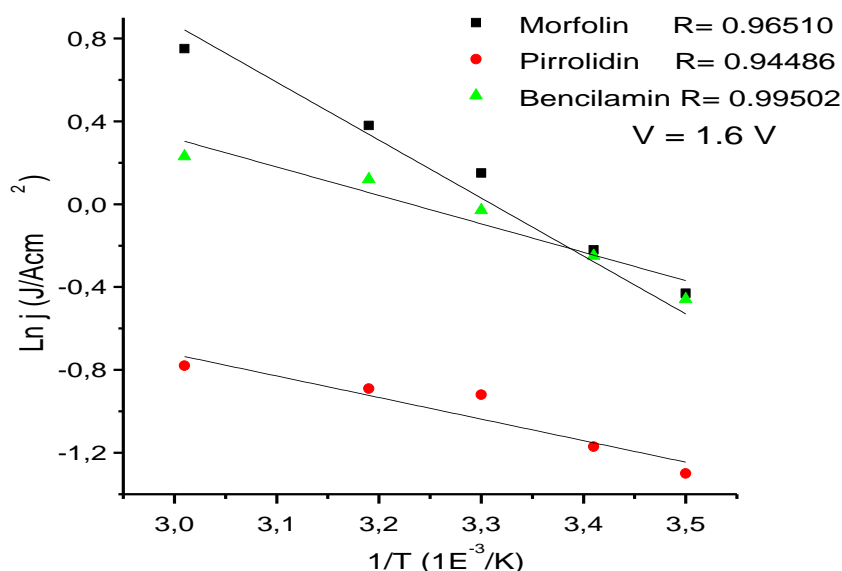


Figura 17. Comportamiento tipo Arrhenius para cada uno de los derivados a $v = 20 \text{ mVs}^{-1}$ y $C = 0.1 \text{ mM}$ Vs Ag/AgCl a $V = 1.16 \text{ V}$.

A continuación, de acuerdo a la ecuación de Arrhenius, se calcularon las energías de pseudo activación para cada uno de los compuestos estudiados obteniendo los resultados que se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Energías de activación para cada uno de los derivados de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3-H-4-pirimidinona.

Compuesto derivado	-R	E act (Kjmol^{-1})
Morfolin	$-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$	43.82
Pirrolidin	$-\text{NC}_4\text{H}_8$	19.97
Bencilamin	$-\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	25.89

En esta tabla podemos observar el comportamiento de cada uno de los picos de densidad de corriente respecto a la temperatura, cuyas energías de activación son inferiores a 50 Kjmol^{-1} , sin alterar drásticamente las velocidades de reacción respecto a los cambios en la temperatura, razón por la cual se considera que estas tienen un comportamiento tipo Arrhenius.

Estos valores de la energía de activación tienen variación lineal conformada en cada una de las gráficas tomadas, debido a las cinco mediciones de temperatura que se realizaron para cada compuesto, obteniendo una correlación muy cercana a 1.

Podemos observar que de las tres especies, aquella con el sustituyente Pirrolidin tiende a reaccionar más fácilmente que el derivado Bencilamin y el Morfolin, respectivamente.

4.5.3 Efecto de la concentración.

En estas mediciones se lograron para dos compuestos derivados en dos concentraciones diferentes para cada uno, las cuales fueron 0.5 mM y 0.1 mM en una temperatura de 40 °C, las cuales se asemejan a la temperatura del cuerpo humano, con el fin de observar su posible utilidad en estudios posteriores.

Estos compuestos corresponden a los derivados del grupo Bencilamin, mostrado a continuación en la siguiente gráfica.

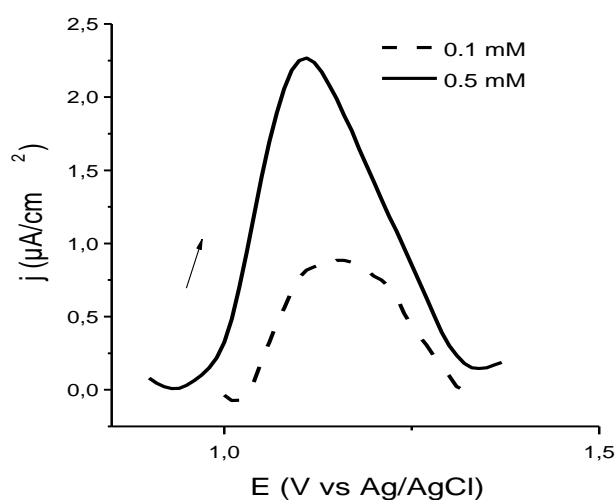


Figura 18. Voltamperías para los compuestos del derivado Bencilamin a $C = 0.1 \text{ mM}$ y 0.5 mM , $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$, y $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.

En la figura anterior podemos observar que el incremento en la corriente de pico (i_p) respecto a la concentración de cada componente, es mayor cuando las concentraciones son altas, como se puede observar en la gráfica, mostrando una dependencia de la velocidad de la concentración de analito²⁵.

Las corrientes de pico en el analito, nos permite obtener a partir del comportamiento lineal en las gráficas, que las densidades de corriente en cada compuesto dependen directamente de la concentración del mismo. Con el fin de argumentar esta idea, se debe tener en cuenta que la velocidad en cada reacción según el analito corresponde al flujo de electrones a través de la interfase en cantidades equivalentes a la velocidad de reacción de cada compuesto.

4.6 Cálculos teóricos.

Se realizaron cálculos teóricos de optimización de la geometría y de las energías relativas de los derivados de los compuestos nitrosopirimidínicos, utilizando el método semiempírico AM1, disponible en el programa Gaussian 98¹⁴. En las siguientes figuras (19 – 21), se presentan los resultados obtenidos una vez realizada la optimización de la geometría en cada uno de los derivados, como también la numeración en cada uno de sus átomos.

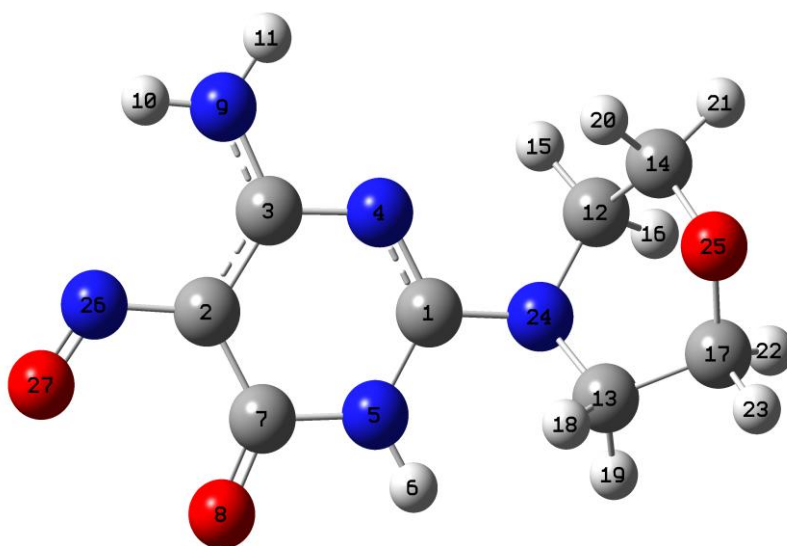


Figura 19. Geometrías optimizadas por el método AM1 del derivado Morfolin. La coloración en los átomos corresponde: C (gris); H (blanco); O (rojo) y N (Azul).

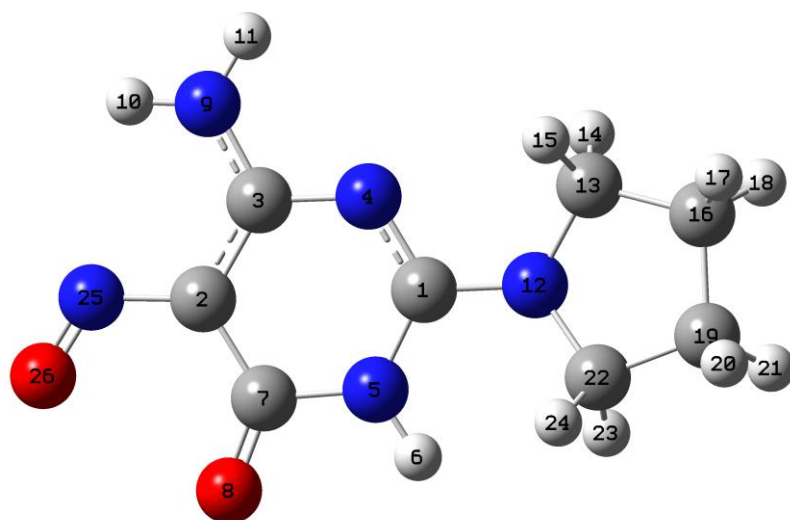


Figura 20. Geometrías optimizadas por el método AM1 del derivado Pirrolidin como sustituyente. La coloración en los átomos corresponde así: C (gris); H (blanco); O (rojo) y N (azúl).

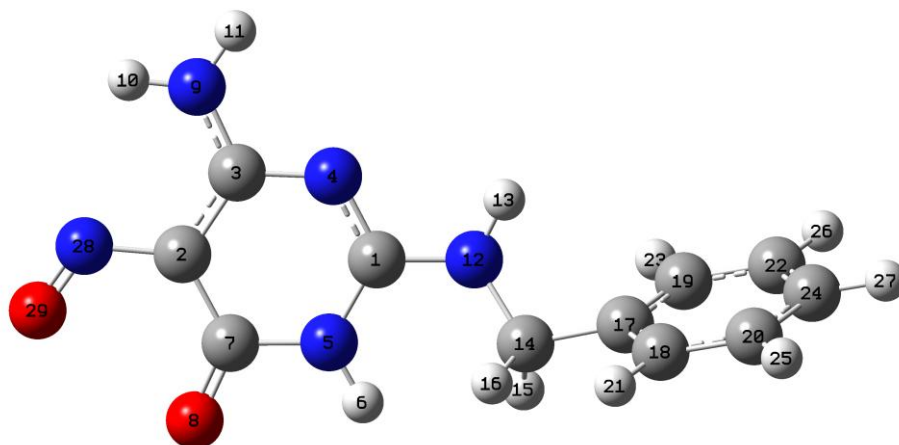


Figura 21. Geometrías optimizadas por el método AM1 en el derivado Bencilamin como derivado. La coloración en los átomos corresponde: C (gris); H (blanco); O (rojo) y N (azúl).

Estas optimizaciones geométricas nos ayudan a obtener resultados teóricos más precisos respecto a cada derivado, permitiendo localizar un mínimo de energía en la superficie de energía potencial y así conseguir la estructura de equilibrio en el sistema molecular para cada uno de los compuestos derivados.

4.6.1 Efecto del sustituyente en las longitudes de enlace.

Se ha analizado la influencia que ejerce cada uno de los sustituyentes Morfolin, Pirrolidin y Bencilamin en la geometría de la cada uno de los derivados, específicamente en las distancias de enlace y en la planaridad.

En las Figuras 19 - 21 se puede observar tanto la ubicación como la numeración asignada a cada átomo dentro de la molécula. Basados en esto, se ha analizado el efecto del sustituyente en la planaridad de la pirimidinona. En las tablas 4 y 5 se compilan tanto las distancias de enlace entre cada uno de los átomos de oxígeno, nitrógeno y sus átomos adyacentes, así como también los ángulos debidos a desviaciones de planaridad formados por cuatro átomos adyacentes.

Esta planaridad es importante para cada compuesto, ya que de esta forma podemos encontrar como interactúa cada derivado sobre la superficie lisa del electrodo, ya que a mayor planaridad en el compuesto, podemos determinar una mayor reactividad, logrando de esta manera suponer una mejor reactividad de acuerdo a la geometría del derivado, afectando la transferencia de carga que ocurren en la interfase del electrodo.

Basados en la Tabla 7, se puede observar que en general hay poca desviación de la planaridad respecto al cambio de sustituyente, sin embargo, la mayor desviación es observada en los ángulos que forman con respecto al plano del anillo los átomos 4N-1C-5N-7C (4,1,5,7). La mayor desviación se presenta en el derivado Morfolin, mientras que para el derivado Bencilamin la desviación de planaridad es casi nula (ver tercera fila, Tabla 5).

Lo anterior se puede explicar basados en que el grupo Bencilamin, es un compuesto de carácter conjugado el cual brinda más estabilidad a la molécula y por tanto, sus desviaciones son más cercanas a 0, por lo cual su geometría se hace más estable. Este cambio en las desviaciones de planaridad indica que hay poca pérdida de conjugación en los compuestos estudiados, encontrados también en resultados anteriores²¹.

A partir de las distancias de enlace reportadas en la tabla 4, se observa un comportamiento similar en los tres compuestos de estudio, en los cuales los sustituyentes no alteran en gran manera el anillo principal y por lo tanto los átomos principales que se encuentran en más cerca de los tres sustituyentes permanece a distancias similares en los tres compuestos.

Tabla 4. Distancia de enlaces entre los átomos electronegativos donores de electrones.

<u>Morfolin</u> <u>Distancia(Å)</u>		<u>Pirrolidin</u> <u>Distancia(Å)</u>		<u>Bencilamin</u> <u>Distancia(Å)</u>	
(C1-N4)	1.3133	(C1-N4)	1.3149	(C1-N4)	1.3122
(C1-N5)	1.3518	(C1-N5)	1.3531	(C1-N5)	1.3485
(C1-N24)	1.3402	(C1-N12)	1.3310	(C1-N12)	1.3351
(C3-N4)	1.3599	(C3,N4)	1.3588	(C3-N4)	1.3589
(C3-N9)	1.3248	(C3-N9)	1.3252	(C3-N9)	1.3244
(N5-C7)	1.4103	(N5-C7)	1.4083	(N5-C7)	1.4112
(C7-O8)	1.2207	(C7-O8)	1.2214	(C7-O8)	1.220

Tabla 5. Ángulos presentes en cada una de las series de los compuestos nitroso pirimidínicos.

<u>Morfolin: Ángulo(°)</u>		<u>Pirrolidin: Ángulo(°)</u>		<u>Bencilamin : Ángulo(°)</u>	
(5,1,4,3)	-0.2022	(5,1,4,3)	0.157	(5,1,4,3)	0.0025
(24,1,4,3)	179.7923	(12,1,4,3)	179.9653	(12,1,4,3)	179.9983
(4,1,5,7)	0.5295	(4,1,5,7)	-0.3389	(4,1,5,7)	-0.0087
(24,1,5,7)	-179.465	(12,1,5,6)	-1.0899	(12,1,5,6)	-0.0134

En los cálculos teóricos realizados en cada uno de los derivados se logró determinar las cargas de Mülliken para cada uno, permitiendo conocer la carga total del átomo de forma semicuantitativa, que se pueden observar en la Tabla 6.

Tabla 6. Cargas de Mülliken para las estructuras de los derivados del grupo Morfolin, Pirrolidin y Bencilamin, respectivamente.

Pirrolidin		Morfolin		Bencilamin				
POSICION	IA	POSICION	IA	POSICION	IA			
1	C	0.314164	1	C	0.289242	1	C	0.303770
2	C	-0.474522	2	C	-0.465521	2	C	-0.474088
3	C	0.311187	3	C	0.306281	3	C	0.311666
4	N	-0.345036	4	N	-0.334318	4	N	-0.346520
5	N	-0.352076	5	N	-0.337644	5	N	-0.349398
6	H	0.246986	6	H	0.251772	6	H	0.248123
7	C	0.367593	7	C	0.363542	7	C	0.367223
8	O	-0.330552	8	O	-0.324791	8	O	-0.328130
9	N	-0.341302	9	N	-0.337846	9	N	-0.339591
10	H	0.256093	10	H	0.257505	10	H	0.256514
11	H	0.240351	11	H	0.241585	11	H	0.241684
12	N	-0.265254	12	C	-0.074385	12	N	-0.307354
13	C	-0.021975	13	C	-0.094727	13	H	0.251299
14	H	0.109466	14	C	-0.055203	14	C	0.000551
15	H	0.100775	15	H	0.136201	15	H	0.102809
16	C	-0.173272	16	H	0.103590	16	H	0.087558
17	H	0.097676	17	C	-0.032436	17	C	-0.115071
18	H	0.099329	18	H	0.101559	18	C	-0.110181
19	C	-0.165832	19	H	0.104142	19	C	-0.111329
20	H	0.098025	20	H	0.110838	20	C	-0.129026
21	H	0.100529	21	H	0.091621	21	H	0.136737
22	C	-0.043571	22	H	0.081386	22	C	-0.129286
23	H	0.099262	23	H	0.122823	23	H	0.142315
24	H	0.086494	24	N	-0.233994	24	C	-0.113975
25	N	0.206292	25	O	-0.267698	25	H	0.138889
26	O	-0.220830	26	N	0.207831	26	H	0.139009
			27	O	-0.211354	27	H	0.138004
						28	N	0.207018
						29	O	-0.219220

Estas cargas indican si los átomos que componen esta molécula presentan un exceso o defecto de carga. Es decir, permiten caracterizar de una forma cuantitativa las regiones de la molécula donde se acumula la carga electrónica (susceptibles de ataques electrófilos) y las regiones que se encuentran despobladas de carga (susceptibles de ataques nucleófilos)²⁵. En la anterior tabla es posible observar que las mayores cargas negativas se presentan sobre los átomos N^o 4 , 5 , 8 , 10 , 11 , 12 , 15 y 17; que corresponden a los átomos de nitrógeno y oxígeno pertenecientes a la estructura principal, siendo esta región la más susceptible hacia un ataque electrofílico, presentándose una mayor incidencia sobre el nitrógeno (N^o 5) del anillo principal, siendo mas básico que su análogo nitrógeno (N^o 4), debido a que el par electrónico del N^o 5 se encuentra menos disponible debido a su hibridación (sp^2 versus sp^3 del N^o5), respectivamente. Esto se debe en parte a que el par electrónico del N^o 4 se encuentra menos disponible debido a su hibridación sp^3 . Este fenómeno no solamente es observado para la estructura principal de nuestros compuestos sino que ha sido extensivamente analizado en el ejemplo clásico de mayor y menor basicidad de la piperidina y la piridina ($pK_a= 11.29$ y 5.14 respectivamente)^{27,28}.

Las figuras 22, 23 y 24 presentan las cargas de Mülliken para cada uno de los sistemas de estudio. Los átomos con densidad de carga positiva son mostrados en rojo, los átomos con densidad de carga negativa son mostrados en verde y los átomos negros corresponden a átomos neutros.

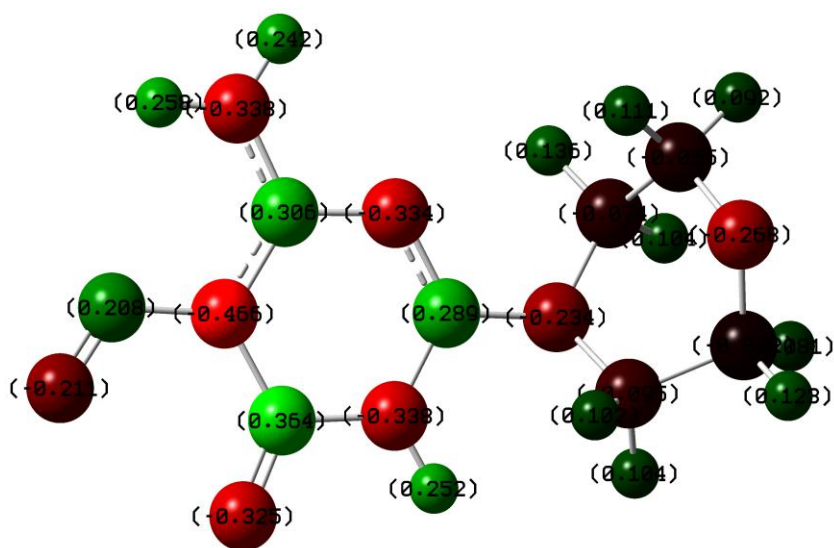


Figura 22. Valores de las cargas de Mülliken para los átomos en el compuesto derivado del grupo Morfolin.

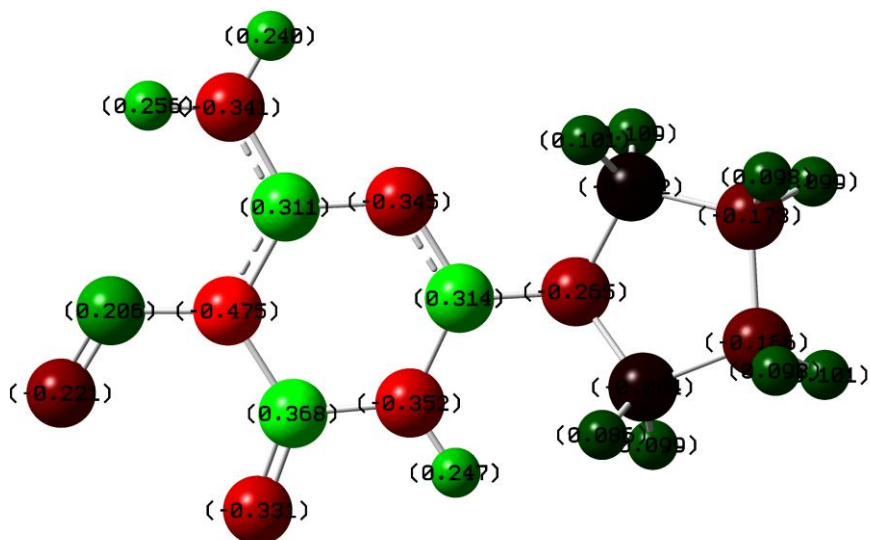


Figura 23. Valores de las cargas de Mülliken para los átomos en el compuesto derivado del grupo Pirrolidin.

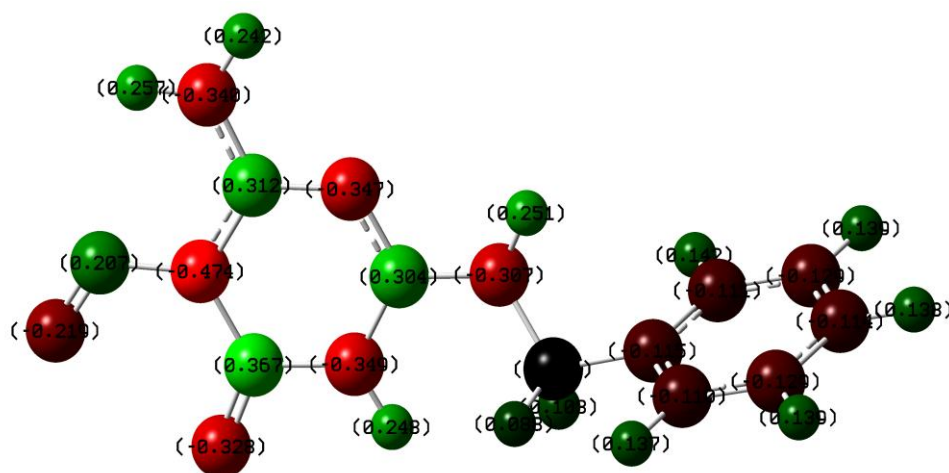


Fig 24. Valores de las cargas de Mülliken para los átomos en el compuesto derivado del grupo Bencilamin.

4.6.2 Análisis energético.

El análisis de energía para cada uno de los derivados se realizó a nivel del Método semiempírico, utilizando una base AM1. Los resultados de las energías de los niveles HOMO y LUMO así como la energía de ionización a partir del teorema de Koopmans obtenidos son reportados en la tabla 7.

.

4.6.2.1 Análisis de energías en los orbitales moleculares.

Las energías obtenidas para cada compuesto muestran que para las tres moléculas se presentan valores energéticos muy similares entre sí, lo cual indica que cada sustituyente suele tener una influencia similar sobre el ordenamiento espacial y energético en el anillo principal, ya que se presenta una mayor energía de ionización cuando el compuesto es el derivado Morfolin, por que este presenta una mejor distribución energética y estabilidad, teniendo una mejor influencia sobre el espaciamento de la molécula, como se puede apreciar en la tabla 7.

Tabla 7. Tabla de energías en los orbitales HOMO y LUMO para cada uno de los derivados estudiados de la 6-amino-2-R-5-nitroso-3-H-4-pirimidinona.

Compuesto	Energía HOMO (eV)	Energía LUMO (eV)	Energía de ionización (eV)
Morfolin	-9.141	-0.760	9.141
Pirrolidin	-8.897	-0.490	8.897
Bencilamin	-8.954	-0.571	8.954

También podemos observar en la tabla que los valores de energía de ionización son inferiores en el compuesto Morfolin, lo cual indica una mayor tendencia electrodonora, según el teorema de Koopmans²⁸.

4.6.2.2 Mapas de distribución en los orbitales HOMO y LUMO.

La Figura 25 muestra la localización de los orbitales HOMO y el orbital LUMO en cada uno de los compuestos estudiados en este trabajo. Como puede observarse, tanto el HOMO como el LUMO se encuentran localizados alrededor de la molécula, donde la densidad electrónica se encuentra localizada en el anillo principal, de ahí que las energías de los tres compuestos sean similares como se mencionó en la sección anterior. Como consecuencia de la ubicación de dichos orbitales moleculares en la piridinona, las propiedades electroquímicas de los tres compuestos son similares, y la diferencia entre el HOMO y el LUMO calculados experimentalmente deberían mostrar resultados cercanos, con lo cual se comprobó experimentalmente en secciones anteriores. Además, en trabajos anteriores realizados por Nagasawa et al³⁰. se pueden observar valores similares entre el HOMO y LUMO en compuestos derivados similares de las nitroso pirimidonas, en donde estos compuestos han sido probados según estas propiedades teóricas, electroquímicas y biológicas.

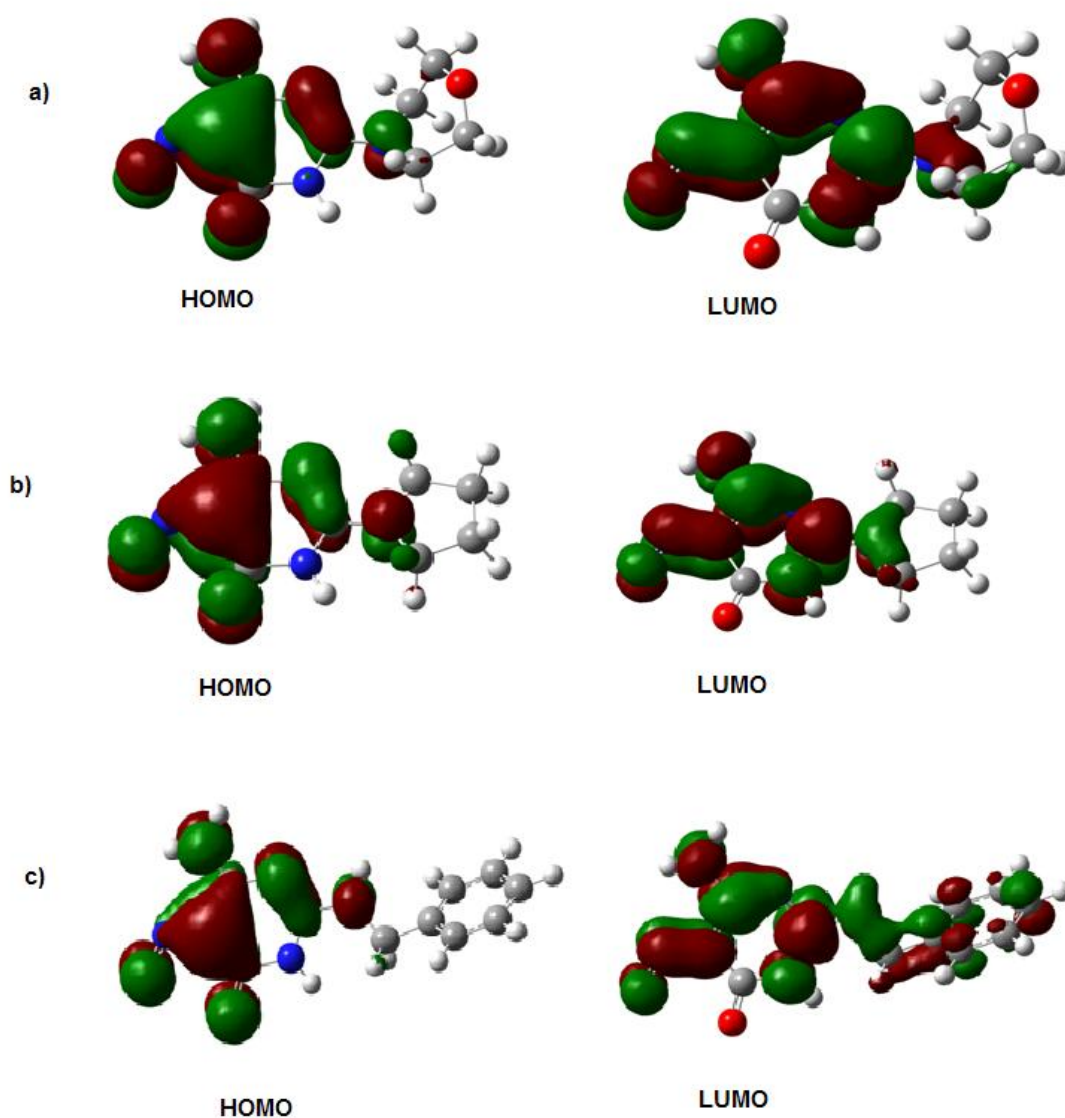


Figura 25. Mapas de distribución de carga en los orbitales HOMO y LUMO para cada uno de los derivados estudiados. **a)** Morfolin, **b)** Pirrolidin, y **c)** Bencilamin.

De acuerdo a la Figura 25 la distribución de los orbitales moleculares HOMO y LUMO es semejante en los tres compuestos, estando localizados mayoritariamente sobre la estructura principal. De esta forma, tanto la primera oxidación de dichos compuestos deben ocurrir en la

nitrosopirimidinona (anillo principal), con una leve contribución de sus sustituyentes.

Debido a que las energías calculadas para los tres compuestos son similares y dentro del error de los cálculos podrían catalogarse similares, cualitativamente se puede afirmar que las menores energías calculadas del HOMO y del LUMO del compuesto derivado del grupo Morfolin indican que dicho compuesto exhibe una diferencia HOMO-LUMO de -0.401 eV menor que sus contrapartes en este estudio³⁰.

En los cálculos teóricos obtenidos, en comparación con la tabla 3 donde se han obtenido las energías de activación podemos encontrar que la energía de ionización más baja corresponde a la del compuesto pirrolidínico al igual que se puede observar en la energía de ionización en la tabla 9. Esto indica que es consistente con el inicio de la oxidación obtenido experimentalmente (tabla 3), según el teorema de Koopmans^{29,31}, de manera cualitativa logrando de ésta forma un orden de reacción el cual es mayor para el derivado Pirrolidin, seguido por el derivado Bencilamin y Pirrolidin, respectivamente. Este tipo de relaciones teórico experimentales tienen fundamento en trabajos realizados por Fontana et al.³¹, cuya energía obtenida de los orbitales moleculares soporta los datos experimentales obtenidos mediante la electroquímica de los mismos.

5. CONCLUSIONES

- Las diferencias encontradas en cuanto a la electrooxidación de los compuestos estudiados sobre platino no es muy grande, en relación al potencial de inicio y potencial de pico, presentándose una diferencia cercana al 20 % en los niveles de corriente del derivado pirrolidínico respecto a los demás, en el potencial de pico, lo cual puede ser debido a la naturaleza del mismo sustituyente.
- Las reacciones de electrooxidación de los compuestos en el intervalo de temperaturas estudiado pueden ser descritas razonablemente por un comportamiento tipo Arrhenius con energías de pseudo activación cercanas a 45 kJmol^{-1} .
- Los cálculos teóricos respaldan cualitativamente los resultados experimentales en el inicio de la actividad oxidativa de cada uno de los compuestos estudiados, respecto al inicio del orden de reacción en los compuestos derivados de la siguiente manera:

Pirrolidín > Bencilamin > Morfolin

6. REFERENCIAS

1. Orozco, F. Tesis de doctorado. *Universidad del Valle*. **(2008)**. 41 – 45.
2. <http://www.cancer.gov.co/documentos/Tablas2009/>**(2009)**. (consultado en marzo, 2011).
3. Marchal, A; Melguizo, M; Noguerras, M; Sánchez, A; Low, J, N. *Synlett*. **2. (2002)**. 255 - 257.
4. Orozco, F; Insuasty, B; Low, J.N; Cobos, J; Glidewell, C. *Acta Crystallogr. Sect. C*. **(2008)**. O220 – O225.
5. Tascón, R. M. Tesis de grado. *Universidad del Valle*. **(2008)**. 3 – 25.
6. Caicedo, J.R. Tesis de grado. *Universidad del Valle*. **(2007)**. 5 – 19.
7. Angelucci, A; Schenone, S; Gravina, G.L; Muz, P; Festuccia, C; Vicentini, C; Botta, M; Bologne, M. *J. Cancer*. **16. (2006)**. 2838 – 2845.
8. Arguello, J; Núñez Vergara, L.J; Sturm, J.C; Squella, J. *Electrochim. Acta*. **49. (2004)**. 4849.
9. Allen, F.H; Kennard, O; Watson, D.G; Brammer, L; Orpen, A.G. Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **(1987)**. S1–19.
10. Schmidt, T.J; Gasteiger, H.A; Strab, S,J; Urban, R; Kolb; D.M; Aud Behn, R,J. University of Ulm, *J. Electrochem. Soc.* **145**, 2354 – 2358 . **(1998)**.

11. Castillo, M; Almeida, L.E; Almeida, M.T; Mazo, L.H. *J. Electroanal. Chem.* 528. **(2002)**. 175 – 183.
12. Susvilo, I; Brukstus, A. Tumkevicius, S. *Tetrahedron. Lett.* 46. **(2005)**. 1841–1844.
13. Sims, M; J, Li; Q, Torabi, R; Wildgoose, G; Compton, R.G. *Electrochim. Acta.* 54. **(2009)**. 5030–5034.
14. Frisch, M; Trucks, G. W; Schlegel, H. B; Pople, J. A; Gaussian 98, Gaussian Inc. Pittsburg P.A. **(1998)**.
15. Nart, F; Vielstich, W; I.N; Vielstich, W; Gasteier, H.A; Lamm, A (Eds), *Hand. Fuel cells. Fundamentals, Tecnology and applications.* 2. Electrocatalysis, Jonh Wiley, Weinheim, **(2003)**. Ch 21.
16. Toniolo, R; Di Narda. R; Bontempelli, G; Ursini, F. *Bioelectrochem.* 51 **(2000)**. 193–200.
17. Dos Santos, V.P; Tremiliosi, G. *Quim. Nova.* **(2001)**. 856.
18. Calderón, C.A. Tesis de grado. *Universidad del Valle.* **(2007)**. p.p 108 - 112.
19. Florez, J. Tesis de grado. *Universidad del Valle.* **(2006)**. p.p 53 - 55.
20. Tavagnacco, C; Peressini, S; Costa, G; Borsari, M; Battistuzzi, G. R. *Inorg. Chim. Acta.* 370. **(1998)**. 145-150.
21. Aragón, J. Tesis de grado. *Universidad del Valle.* **(2009)**.

22. Zhang, H; Zhou, Z; Yao, H; Xu, F; Shen, Q. *Tetrahedron Lett.* 50. **(2009)**. 1622–1624.
23. Chiang, A.N; Valderramos, J.C; Balachandra, R; Chovatiya, R.S; Schneider, C; Bell, S.L; Klein, M.G; Hury, D.M; Cheng, X.S; Day, B.W; Fidock, D.A; Wipf, P; Brodsky, J.L. *Bioorg. Med. Chem.* 17. **(2009)**. 1527–1533.
24. Fakhari, A.R; Hosseiny Davarani, S.S; Ahmar, H; Makarem, S. *J. Appl. Electrochem.* 38. **(2008)**. 1743–1747.
25. Alves, C.N; Castilho, L.H; Mazo, L.H; Tabak, M; da Silva, A.B.F. *Chem. Phys. Letters.* 349. **(2001)**. 146 – 152.
26. Polindara, L.A. Tesis de grado. *Universidad del Valle*. **(2006)**. p.p 53. (trabajo de grado).
27. <http://www.uam.es/departamentos/ciencias/quimica/alcami/informatica/PRACTICA8/Practica8.html>.
28. Alves de Toledo, R. *Tesis de Doctorado Universidad de San Paulo. San Carlos S-P.* **(2006)**. 95 – 98.
29. http://www.ua.es/cuantica/docencia/qc_av/qc_av_b/node53.html
30. Nagasawa, H; Yamashita, M; Mikamoa, N; Shimamurab, M; Okac, S; Uto, Y; Hori, H. *Comp. Biochem. Physicol.* 132. **(2002)**. 33–40.
31. Fontana, C; Vásquez-Mayagoitia, A; Garza, J; Vargas, R; González, I. *J. Phys. Chem.* 110. **(2006)**. 9411 – 9419.