

00582



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**INFLUENCIA DEL CAMBIO EN EL NIVEL DE ACIDEZ EN  
ACETONITRILO EN LA REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE  
COMPUESTOS ORGÁNICOS.**

**T E S I S**  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. José Antonio Bautista Martínez.



TUTORA: Dra. Martha Aguilar Martínez    AÑO: 2005

m 343188



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

El autor desea dar las gracias a:

Los miembros del Jurado, por su cuidadosa revisión y por las contribuciones hechas al presente trabajo.

Presidente            Dr. Eugenio Octavio Reyes Salas.

Primer Vocal        Dr. Ignacio González Martínez.

Segundo Vocal      Dr. Armando Cabrera Ortiz.

Tercer Vocal        Dr. Felipe González Bravo.

Secretario           Dr. Alberto Rojas Hernandez.

Primer Suplente    Dr. Bernardo Frontana Uribe.

Segundo Suplente   Dr. Ernesto Rivera García.

Al CONACyT por el soporte financiero, por medio del **proyecto de investigación 40702-Q** y por la beca para estudios de doctorado **número de registro 129970**, así como a la **DGEP** por la beca complementaria.

A la **Dra. Martha Aguilar Martínez**, por la cuidadosa dirección de este proyecto de investigación.

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 110 de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Química, UNAM.



## TABLA DE CONTENIDO

	Página.
I. Lista de Ilustraciones.	vi
II. Glosario	x
III. Resumen	xii
IV. Abstract.	xiv
V. Productos de investigación	xvi
Introducción	2
1. Antecedentes	5
1.1. Actividad Biológica de las quinonas.	5
1.2 Electroquímica de las quinonas.	11
1.3. Efecto de los sustituyentes en la electroquímica de las quinonas.	17
1.3.1. Ecuación de Hammett.	18
1.3.2. Ecuación de Hammett-Zuman.	19
1.4. Actividad biológica de los grupos nitro.	20
1.5. Electroquímica de los grupos nitro.	22
1.6. Química ácido-base en acetonitrilo.	28
1.6.1. Escalas de acidez.	28
1.6.2. Equilibrio ácido-base en acetonitrilo	31
1.7. Hipótesis.	37
1.8. Objetivo general.	38
1.9. Objetivos particulares.	39
2. Desarrollo Experimental.	41
2.1. Equipos y materiales.	41
2.2. Reactivos.	41
2.3. Metodología.	44
3. Resultados y Discusión.	48
3.1. Influencia de los donadores externos de protones.	50
3.1.1. Comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos en ausencia de donadores de protones.	50
a) quinonas.	50
b) nitro compuestos.	52
3.1.2. Comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos en presencia de donadores externos de protones.	57
a) quinonas.	58
b) nitro compuestos.	62
3.1.3. Efecto de los sustituyentes.	65

	Página.
3.2. Influencia de los donadores internos de protones.	72
a) quinonas.	72
b) nitro compuestos.	80
3.2.1. Influencia de los sustituyentes.	93
3.2.2. Influencia de grupos funcionales no electroactivos o ácidos.	95
3.3. Competencia entre las interacciones intra- e intermoleculares.	97
3.3.1. Presencia de aditivos Básicos.	97
a) quinonas.	97
b) nitro compuestos.	106
3.3.2. Influencia de los sustituyentes.	112
3.3.3. Comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos en presencia de sistemas amortiguadores del nivel de acidez.	113
a) quinonas.	114
b) nitro compuestos.	116
3.3.4. Efecto de los sustituyentes.	121
3.4. Influencia de la presencia de ácidos fuertes en la electroquímica de quinonas.	123
4. Conclusiones.	129
4.1. Perspectivas del Trabajo.	133
5. Referencias Bibliográficas.	136
6. Anexo I. Publicaciones producto de este trabajo de investigación.	149

## I. LISTA DE ILUSTRACIONES

<i>Figura</i>	<i>Página</i>
Figura 1.1. Metabolismo de la acetoaminofenona por CYP2E1, glutatión S-transferasa (GST) y sulfotransferasa (ST).	8
Figura 1.2. Perfil metabólico de benzopireno.	9
Figura 1.3. Esquema cuadrado de reacciones de intercambio de electrones y protones para las quinonas.	14
Figura 1.4. Serie de reacciones de intercambio de protones y electrones para compuestos nitroaromáticos.	26
Figura 1.5. Diagrama cuadrado de rutas de reducción de <i>o</i> -nitrofenol.	27
Figura 3.1. Voltamperograma cíclico típico para PQOMe 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	52
Figura 3.2. Voltamperograma cíclico típico para <i>m</i> -NIC 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	55
Figura 3.3. Voltamperograma cíclico típico para Nifurtimox 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	56
Figura 3.4. Voltamperograma cíclico típico para Benznidazol 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	56
Figura 3.5. Voltamperogramas cíclicos típicos para <i>p</i> -MeOPQOMe 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 1mM BzNa + 3mM HBz y c) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 1mM BzNa.	60
Figura 3.6. Voltamperogramas cíclicos simulados por medio de DigiElch, siguiendo el mecanismo de las ecuaciones (3. 6)-(3. 9), $E_{01} = -1,223$ V; $E_{02} = -0,4$ V; $k_{s1} = 1000$ ; $k_{s2} = 1000$ ; $K_{eq1} = 1000$ $k_{f1} = 10^9$ ; $K_{eq2} = 100$ $k_{f1} = 10^{10}$ ; en presencia de concentraciones de HBz a) 3 mM; b) 10 mM c) 30 mM y d) 50 mM. Superficie del electrodo de trabajo $0,2827$ cm <sup>2</sup> . Velocidad de barrido $0,1$ Vs <sup>-1</sup> .	61



<i>Figura</i>	<i>Página</i>
Figura 3.7. Voltamperogramas cíclicos típicos para <i>o</i> -NIC 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM BzTEA + 50 mM HBz.	63
Figura 3.8. Voltamperogramas cíclicos típicos para <i>m</i> -NIC 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM SalTEA + 50 mM HSal.	64
Figura 3.9. Voltamperograma cíclico típico para 1 mM de a) PQOH y b) MePQOMe en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	73
Figura 3.10. Esquema cuadrado de la electrorreducción de las quinonas, modificado para tomar en cuenta quinonas con donadores internos de protones.	77
Figura 3.11. Esquema cuadrado de las quinonas modificado para tomar en cuenta las interacciones con donadores débiles de protones.	79
Figura 3.12. Voltamperograma cíclico típico para <i>o</i> -NG 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	82
Figura 3.13. Primera derivada del barrido catódico del voltamperograma cíclico típico para <i>o</i> -NG 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	83
Figura 3.14. Voltamperogramas cíclicos típico para a) <i>o</i> -NIC y b) <i>o</i> -NG 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	86
Figura 3.15. Voltamperograma cíclico típico para el ácido <i>p</i> -nitrobenzónico 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	90
Figura 3.16. Voltamperograma cíclico típico para el <i>p</i> -nitrofenol 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo	90
Figura 3.17. Voltamperograma cíclico típico para el ácido <i>o</i> -nitrobenzónico 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	92

<i>Figura</i>	<i>Página</i>
Figura 3.18. Voltamperogramas cíclicos típicos para a) ácido <i>o</i> -nitrobenzóico y b) ácido <i>p</i> -nitrobenzóico 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.	92
Figura 3.19. Voltamperograma cíclico típico para 1 mM de <i>p</i> -BrPQOH hidrogenada.	96
Figura 3.20. Voltamperogramas cíclicos típicos para <i>p</i> -MeOPQOH 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + BzNa saturado.	99
Figura 3.21. Voltamperogramas cíclicos típicos para <i>p</i> -MeOPQOMe 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + BzNa saturado.	101
Figura 3.22. Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM <i>p</i> -MeOPQOH en 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo y 2 mM de TEAPhen en presencia de diferentes concentraciones de HBz.	102
Figura 3.23. Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM <i>p</i> -MeOPQOH en a) 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo y b) 2 mM de TEAPhen.	103
Figura 3.24. Voltamperogramas cíclicos típicos para <i>p</i> -NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM TEABz	107
Figura 3.25. Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM <i>p</i> -NG en 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo en presencia de diferentes concentraciones de TEAPhen a) 0 mM; b) 1 mM y c) 2 mM.	109
Figura 3.26. Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM <i>p</i> -NG en 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo en presencia de diferentes concentraciones de TEAPhen a) 0 mM y b) 50 mM.	110
Figura 3.27. Escala de acidez en acetonitrilo para los compuestos nitro considerados en este trabajo	111
Figura 3.28. Escala de acidez en acetonitrilo para las quinonas consideradas en este trabajo.	112

- Figura 3.29. Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-MeOPQOMe 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM HBz + BzNa saturado. 116
- Figura 3.30. Voltamperogramas cíclicos típicos para *m*-NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM BzTEA + 50 mM HBz. 118
- Figura 3.31. Voltamperogramas cíclicos típicos para *m*-NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM BzTEA + 50 mM HBz; y b) TFBTEA 0,1 M + 50 mM TEAPhen en acetonitrilo. 119
- Figura 3.32. Voltamperogramas cíclicos típicos para *m*-NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM TEAPhen; y b) TFBTEA 0,1 M + 50 mM TEAPhen + 50 mM PhenH en acetonitrilo. 120
- Figura 3.33. Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-MeOPQOMe 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 0,6 mM HClO<sub>4</sub>. 125
- Figura 3.34. Voltamperogramas cíclicos típicos para a) PZ y b) PQOH 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 0,6 mM HClO<sub>4</sub>. 126

## II. GLOSARIO

$\epsilon$	Constante dieléctrica.
$\rho_{\pi}$	Constante de reacción de las correlaciones de Hammett-Zuman.
$\Delta E_{1/2}$	Diferencia de los potenciales de media onda.
$\Delta E_p$	Diferencia de los potenciales de pico.
$\sigma_x$	Constante sigma de Hammett del efecto electrónico de los sustituyentes.
$a$	Intercepto de las relaciones tipo Hammett Zuman
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
BzTEA	Benzoato de tetraetilamonio.
$\text{CH}_3\text{CNH}^+$	Partícula ácido fuerte del acetonitrilo.
$E_{pa}$	Potencial de pico anódico.
$E_{pc}$	Potencial de pico catódico.
GST	Glutación S-transferasa
HA	Representación de un donador de protones.
$\text{HClO}_4$	Ácido perclórico.
Hidroquinona	Derivado reducido de una quinona.
HIV-1	Familia del virus de la inmunodeficiencia humana
HQ	Quinona con un donador interno de protones.
$\text{HQ}^-$	Semiquinona derivada de una quinona con un donador interno de protones
$\text{HQ}^{2-}$	Hidroquinona derivada de una quinona con un donador interno de protones
<i>in situ</i>	Locución latina que significa en el lugar, utilizada para designar pruebas o determinaciones que se realizan en el lugar donde se lleva a cabo el fenómeno a estudiar.
<i>in vitro</i>	Locución latina que significa en el vidrio, utilizada para designar pruebas de laboratorio realizadas en un tubo de ensayo.
<i>in vivo</i>	Locución latina utilizada para designar pruebas de laboratorio realizadas en seres vivos.
$i_{pa}/i_{pc}$	Relación de las corrientes de pico anódico y pico catódico
$i_{pc}$	Corriente de pico catódico.
LUMO	Orbital molecular no ocupado de menor energía.

MeOPZ	Perezona metoxilada.
NADH	Dinucleótido de adenina y dihidronicotinamida.
NG	Nitrogabacinamamida.
-NH <sub>2</sub>	Grupo amino.
-NHCO-	Grupo amida.
NIC	Nitroisobutilcinamamida.
<i>p</i> -BrPQOH	<i>p</i> -bromo-anilinoperezona.
<i>p</i> -BrPQOMe	<i>p</i> -bromo-anilinoperezona metoxilada.
<i>p</i> -CNPQOH	<i>p</i> -ciano-anilinoperezona.
<i>p</i> -CNPQOMe	<i>p</i> -ciano-anilinoperezona metoxilada.
pK <sub>a</sub>	Menos logaritmo de la constante de acidez.
pK <sub>i</sub>	Menos logaritmo de la constante de autodisociación de los disolventes.
<i>p</i> -MeOPQOH	<i>p</i> -metoxi-anilinoperezona.
<i>p</i> -MeOPQOMe	<i>p</i> -metoxi-anilinoperezona metoxilada.
<i>p</i> -MePQOH	<i>p</i> -metil-anilinoperezona.
<i>p</i> -MePQOMe	<i>p</i> -metil-anilinoperezona metoxilada.
PQOH	Designación general de las anilinoperezonas.
PQOMe	Designación general de las anilinoperezonas metoxiladas.
PZ	Perezona.
Q	Quinona.
Q <sup>-</sup>	Base conjugada de una quinona con un donador interno de protones.
Q <sup>-•</sup>	Anión radical semiquinona.
Q <sup>•=</sup>	Dianión radical semiquinona.
Q <sup>2-</sup>	Dianión hidroquinona.
RNS	Especies reactivas de nitrógeno.
ROS	Especies reactivas de oxígeno.
SalTEA	Salicilato de tetraetilamonio.
Semiquinona	Derivado electrorreducido de la quinona vía un electrón.
ST	Sulfotransferasa.
TEAPhen	Fenolato de tetraetilamonio.
TFBTEA	Tetrafluoroborato de tetraetilamonio.
<i>Tripanosoma cruzi</i>	Protozooario responsable de la enfermedad de Chagas-Mazza.
v <sup>1/2</sup>	Raíz cuadrada de la velocidad de barrido.
Vs <sup>-1</sup>	Volts por segundo

### III. RESUMEN

En el presente trabajo se realizó el estudio del comportamiento electroquímico en la reducción de compuestos orgánicos, tales como quinonas y compuestos nitroaromáticos, bajo diferentes condiciones de nivel de acidez en acetonitrilo. Se observó que el comportamiento voltamperométrico típico en medio aprótico, de estos dos tipos de compuestos orgánicos, se ve afectado por la presencia de donadores externos de protones. En el caso de las quinonas se pasa de un sistema de transferencia reversible de electrones,  $Q/Q^{\cdot-}$  y  $Q^{\cdot-}/Q^{\cdot\cdot-}$ , a otro en el que se tiene la formación directa de la hidroquinona correspondiente, por medio de un sistema acoplado de transferencia de protones y electrones,  $Q+2HA/QH_2+2A^-$ . En los compuestos nitroaromáticos se observa un fenómeno equivalente al pasar de un esquema de reacciones que involucra la formación del anión radical nitro,  $R-NO_2/R-NO_2^{\cdot-}$ , y la obtención a partir de este último al derivado hidroxilamina,  $R-NO_2^{\cdot-}/R-NHOH$ , a otro donde se tiene la formación directa de la hidroxilamina vía cuatro electrones y cuatro protones en un solo proceso rédox,  $R-NO_2/R-NHOH$ . En ambos casos, el cambio en el proceso de electroreducción se acompaña de una disminución en los requerimientos energéticos para la primera transferencia de electrones. Estos mecanismos de electroreducción también se ven modificados por la presencia de donadores internos de protones, sin embargo, éstos ocasionan una

disminución en la eficiencia de los procesos de electrorreducción de los compuestos orgánicos, debido a que sólo una fracción de las moléculas toma parte en los procesos de transferencia de electrones y las restantes son utilizadas como donadores de protones,  $3\text{HQ}/\text{HQH}_2 + 2\text{Q}^-$  y  $5\text{HD-NO}_2/\text{HD-NHOH} + 4\text{D-NO}_2$ . Los procesos de protonación de estas moléculas, se pudo inhibir por medio de la adición de bases con diferentes fuerzas. Se observó que la presencia de benzoato de tetraalquilamonio ( $\text{pK}_a=20,7$ ) no puede prevenir completamente las reacciones de autoprotónación, sin embargo si tiene efecto sobre las correlaciones tipo Hammett-Zuman de las quinonas. Por otro lado, la adición de fenolato de tetraalquilamonio ( $\text{pK}_a=26,5$ ) si inhibe las reacciones de autoprotónación, mostrando para las quinonas únicamente el proceso de formación del dianión radical semiquinona ( $\text{Q}^-/\text{Q}^{2-}$ ) y para los compuestos nitro la reducción de la base conjugada de los mismos por medio del mecanismo de reducción de los grupo nitro en medio aprótico, ( $\text{D-NO}_2/\text{D-NO}_2^{\ominus}$ ). Como consecuencia de los resultados antes mencionados, ha sido posible generar las respectivas escalas de nivel de acidez en acetonitrilo para los intermediarios electrogenerados en la reducción de quinonas y compuestos nitro.

#### IV. ABSTRACT

The electrochemical behavior in the reduction of organic compounds, such as quinones and nitroaromatic compounds, under diverse acidity level conditions in acetonitrile was studied in the present work. It was observed that the typical voltammetric behavior in organic medium, of these two types of organic compounds, is influenced by the presence of external proton donors. In the case of quinones, the reduction goes from a reversible electron transfer,  $Q/Q^{\bullet-}$  to  $Q^{\bullet-}/Q^{\bullet-}$ , to another in which, through a coupled system of proton and electrons transfers,  $Q+2HA/QH_2+2A^-$ , the direct formation of the corresponding hydroquinone is favored. Similar situation is observed for nitro compounds from passing through a reaction scheme involving the formation of the nitro anion radical  $R-NO_2/R-NO_2^{\bullet-}$ , and the final obtention of hydroxylamine according to  $R-NO_2^{\bullet-}/R-NHOH$ , to another scheme, where the direct formation of the hydroxylamine in only one redox step,  $R-NO_2/R-NHOH$  takes place. In both cases the change of the electroreduction process goes together with a decrease in the energy requirements for the first electron transfer. These electroreduction mechanism are also modified by the presence of inner proton donors, however, this cause a diminution in the electrochemical reduction efficiency of the organic compounds, due to the fact that only one fraction of the molecules takes part in the electron transfer process and the remaining molecules act as proton donors,  $3HQ/HQH_2 + 2Q^{\bullet-}$



y  $5\text{HD-NO}_2/\text{HD-NHOH} + 4\text{D-NO}_2$ . The protonation process of these molecules could be inhibited by the addition of bases of different strength. It was observed that the presence of benzoate ( $\text{pK}_a = 20,7$ ) could not prevent completely the self-protonation reactions. Nevertheless, it has an effect on the correlations type Hammett-Zuman for these quinones. On the other hand, the addition of tetramethylammonium phenolate ( $\text{pK}_a = 26,5$ ) does inhibit the self-protonation reactions, showing only the process of formation of the semiquinone dianion radical ( $\text{Q}^-/\text{Q}^{\bullet-}$ ) for the quinones and for the nitro compounds, the reduction of the conjugated base of these compounds by the reduction mechanism of the nitro group in aprotic medium, ( $\text{D-NO}_2/\text{D-NO}_2^-$ ). As a consequence of the above mentioned results, it has been possible to generate the respective acidity level scales in acetonitrile for the electrogenerated intermediaries in the quinone and nitro compounds reduction.

## V. Productos de investigación

Los resultados experimentales de este trabajo de investigación se publicaron en los siguientes foros.

### **Congresos Nacionales.**

XVII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Electroquímica. Presentación oral, "Control de la Electrorreducción de Compuestos Nitroaromáticos. Efectos Estructurales y del Nivel de Acidez". Monterrey, Nuevo León. Mayo 2002.

XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Electroquímica. Presentación oral, "Control de la Electrorreducción de Compuestos Nitro por Medio de la Modificación del Nivel de Acidez en Acetonitrilo". Chihuahua, Chihuahua. Mayo 2003.

XXXVIII Congreso de la Sociedad Química de México. Presentación poster, "Electrorreducción de Compuestos Nitro. Influencia de la Presencia de Reacciones Intra- e Intermoleculares Acopladas a la Transferencia de Electrones". Ixtapa, Guerrero. Septiembre 2003.

### **Congresos Internacionales.**

200<sup>th</sup> Meeting of the Electrochemical Society and 52<sup>th</sup> Meeting of the International Society of Electrochemistry. Poster, "Electrochemical Study of  $\alpha$ -Hydroxy-Anilinebenzoquinones Derivatives in Acetonitrile. Reduction Mechanism Control by both Acidity Level of Electrolytic Medium and Structural Modifications". San Francisco, USA. Septiembre 2001.

XV Congreso Iberoamericano de Electroquímica (SIBAE 2002). Presentación oral, "Mecanismos de Electrorreducción Sucesiva del Anión Electrogenerado de Compuestos Tipo HD-R-NO<sub>2</sub>". Evora, Portugal. Septiembre 2002.

XV Congreso Iberoamericano de Electroquímica (SIBAE 2002). Presentación póster, "Control de la Electrorreducción de Anilinoperezonas. Un Recorrido por los Esquemas Cuadrados de las Quinonas". Evora, Portugal. Septiembre 2002.

54<sup>th</sup> Meeting of the International Society of Electrochemistry. Poster, "Control of Electroreduction of HD-RNO<sub>2</sub> Type Compounds in Acetonitrile. Effect to the Acidity Level Change". São Pedro, SP, Brazil. Septiembre 2003.

205th Meeting of the Electrochemical Society. Oral Presentation. "Influence of Acidity Level Change in Aprotic Media on the Voltammetric Behavior of Nitrogabacinamamides". San Antonio, Texas. May 2004.

### **Publicaciones Internacionales.**

J.A. Bautista-Martínez; I. González and M. Aguilar-Martínez. Influence of Acidity Level in Acetonitrile on Hammett-Zuman Type Correlations on the Reduction of  $\alpha$ -Hydroxyquinones. *Electrochimica Acta*. **2003**, *48*, 4239-4244.

J.A. Bautista-Martínez; I. González and M. Aguilar-Martínez. Influence of Acidity Level Change in Aprotic Media on the Voltammetric Behavior of the Nitrogabacinamamides. *Electrochimica Acta*. **2004**, *49*, 3403-3411.

M. Aguilar-Martínez; N.A. Macías-Ruvalcaba; J.A. Bautista-Martínez; M. Gómez; F.J. González and I. González. Review Hydrogen Bond and Protonation as Modifying Factors of the Quinone Reactivity. *Current Organic Chemistry*. **2004**, *8*, 1721-1738.

J.A. Bautista-Martínez; I. González and M. Aguilar-Martínez. Correlation of Voltammetric Behavior of  $\alpha$ -Hydroxy and  $\alpha$ -Methoxy Quinones with the Change of the Acidity Level in Acetonitrile. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. **2004**, *573*, 289-298.



# 1. ANTECEDENTES

### **Introducción.**

En los medios biológicos se llevan a cabo un gran número de procesos bioelectroquímicos, en los cuales participan una amplia variedad de compuestos orgánicos como las quinonas y los compuestos nitro. Dentro de estos procesos metabólicos, los compuestos orgánicos no se limitan sólo a funciones de transporte de electrones, sino que también pueden llevar a cabo funciones de transferencia de protones, como en el caso de los centros fotosintéticos de reacción de las bacterias, donde las quinonas funcionan a la vez como acarreadoras de electrones y de protones; la mayoría de estos procesos bioelectroquímicos ocurren en condiciones más cercanas a un medio aprótico (membranas lipofílicas, mitocondrias) que a un medio prótico. De esta forma, las reacciones de transferencia de electrones y protones de los compuestos orgánicos se llevan a cabo en una gran variedad de condiciones medioambientales y estructurales. La magnitud e importancia de estas reacciones depende a su vez, de la presencia y tipo de donadores internos de protones, de las propiedades ácido-base de los intermediarios electrogenerados; así como también del tipo y presencia de donadores externos de protones en el medio de reacción.

Por lo anterior, el estudio de la modificación del comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos en función de cambios en el nivel de

acidez en disolventes no acuosos, es importante, ya que puede proporcionar una valiosa herramienta, junto con el efecto de la adición de sustituyentes en las estructuras de los compuestos, en la predicción de la reactividad de los intermediarios electrogenerados en la reducción de compuestos con probable actividad biológica. Lo anterior es posible, ya que por medio del manejo del nivel de acidez en disolventes no acuosos es posible mimetizar las diferentes condiciones medioambientales que se encuentran en los sistemas biológicos, yendo de sistemas próticos, como el citoplasma celular, a medios predominantemente apróticos, por ejemplo las membranas lipofílicas.

Lo anterior es la consecuencia del hecho que el estudio del comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos ha sido de gran interés para los científicos en las últimas décadas. Estos estudios se han llevado a cabo siguiendo principalmente dos tendencias, la primera de ellas se centra en el efecto de la inclusión de diferentes sustituyentes sobre las propiedades electroquímicas de estos compuestos. La segunda, se ha enfocado en la modificación del comportamiento electroquímico a través de la adición de diferentes tipos de aditivos ácido-base, como ácidos y bases fuertes y débiles, donadores de puentes de hidrógeno, así como sistemas amortiguadores del nivel de acidez, estos últimos han sido principalmente heterogéneos. Los estudios antes mencionados se realizan generalmente en medios no acuosos, en los que se busca aumentar la estabilidad de los intermediarios electrogenerados. Sin

embargo, el estudio conjunto del efecto de los sustituyentes y de la modificación del nivel de acidez del medio electrolítico no se ha llevado a cabo con la misma intensidad.

Debido a lo anterior, se hace necesario continuar con el estudio de los procesos de electrorreducción de los compuestos orgánicos, en especial en lo referente al desarrollo de sistemas amortiguadores homogéneos del nivel de acidez en disolventes no acuosos, con la finalidad de poder estabilizar y estudiar a los diferentes intermediarios electrogenerados. En este trabajo de investigación, se han analizado primero los procesos de electrorreducción de compuestos orgánicos, quinonas y nitro compuestos, en ausencia de donadores de protones, tanto internos como externos. Posteriormente se analiza el efecto de la presencia de donadores externos de protones que cambian el nivel de acidez del medio electrolítico y por lo tanto modifican el comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos. A continuación se complica el proceso electroquímico por medio de la inclusión de donadores internos de protones en la estructura de los compuestos orgánicos estudiados, para después analizar el efecto combinado de la presencia tanto de donadores internos como externos de protones. Junto con lo anterior se llevó a cabo un análisis del efecto de los sustituyentes en cada una de las condiciones de nivel de acidez estudiada en este trabajo.

## **1. Antecedentes**

En este escrito se presentan estudios electroquímicos de compuestos orgánicos en diferentes condiciones experimentales. Muchos de los compuestos aquí estudiados presentan actividad biológica, o se sospecha que pueden presentarla. Por lo anterior, los antecedentes se han diseñado para mostrar una visión de la forma en que la presencia de especies derivadas de la electroreducción de los compuestos orgánicos interviene en la actividad biológica de los mismos. Por otro lado, también se presenta el estado del arte en los estudios de la electroreducción de compuestos orgánicos, así como una introducción al estudio de la química ácido base en medios no acuosos, tomando al acetonitrilo como medio.

### **1.1. Actividad biológica de las quinonas.**

Las quinonas son un tipo especial de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, que han sido ampliamente estudiadas en diversos campos de la ciencia, tales como la química, la bioquímica, la electroquímica, etc [1]. Estos compuestos existen de manera natural en el medio ambiente [1a] y dependiendo de sus características individuales se les puede considerar como contaminantes [1a,1b], vitaminas o fármacos [1c,1b,1c]. Paradójicamente, las quinonas forman parte de una importante clase de metabolitos tóxicos y pueden ser a la vez, potencialmente carcinogénicos o agentes



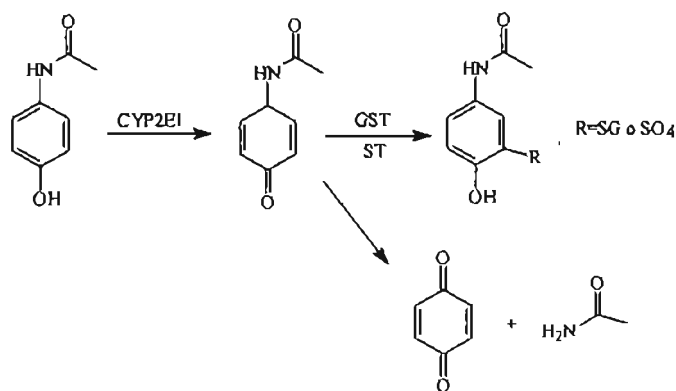
anticancerígenos efectivos [2]. Se ha reconocido que las quinonas juegan un papel importante en los procesos de defensa celular ya que éstas pueden inhibir efectivamente el crecimiento de bacterias [1d], hongos o parásitos [1f]. Además, los compuestos que cuentan en su estructura con un grupo quínoide presentan una amplia variedad de actividades biológicas, pueden ser antituberculosos [ 3 ], antimaláricos [ 4 ], antibacteriales [ 5 ], agentes antitumorales [6], larvicidas [ 7 ], molusquicidas [7], herbicidas [8], o bien fungicidas [9]. Las quinonas también participan en los procesos de respiración celular tanto de animales [10], como de plantas [11]. En estos sistemas, las quinonas actúan como acarreadores de electrones en los procesos de fosforilización que ocurre en la membrana mitocondrial, donde la formación de ATP es termodinámicamente favorecida, por una serie de transferencias de electrones entre las quinonas y otras moléculas para pasar del NADH al oxígeno molecular [1a,10]. Esto ha promovido un gran número de estudios electroquímicos, enfocados principalmente a comprender los diferentes factores que determinan la estabilidad y reactividad de las especies generadas en los procesos de electrorreducción [12].

Es precisamente la capacidad de las quinonas de actuar como acarreadores de electrones, lo que las hace fundamentales en los procesos bioelectroquímicos del metabolismo de los seres vivos [13], como en el caso de los centros fotosintéticos de reacción de las bacterias, donde las quinonas funcionan a la vez como acarreadoras de electrones y de protones [14]. También, se han encontrado quinonas como parte de los

procesos metabólicos de acetoaminofenonas (**Figura 1. 1**), que son agentes químicos inductores de cáncer, y de benzo pirenos (**Figura 2.1.**), donde se ha establecido que las quinonas son generadas por medio de procesos rédox con oxígeno molecular que resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno [15,16]. De la misma forma, se han encontrado derivados quinoides como intermediarios en las rutas metabólicas de diferentes compuestos orgánicos utilizados como fármacos, por ejemplo la troglitazona [17], donde se ha sugerido que la formación de derivados quinona de este compuesto, genera un ciclo rédox que somete al organismo de las personas que utilizan este fármaco, a un estrés oxidativo que produce daños hepáticos que pueden llegar a ser extremadamente severos.

En contradicción a lo antes mencionado, también se ha encontrado que la gran facilidad de las quinonas para producir ciclos rédox, es la responsable de la actividad antimicrobiana de algunos tipos de naftoquinonas unidas a éteres corona [18], así como de quinonas derivadas de sesquiterpeoides [19] debido al estrés oxidativo producido por los intermediarios reactivos de éstas. Otra vía de acción de las quinonas es el de la interacción de sus productos de reducción con las cadenas protéicas de diferentes agentes infecciosos, como es el caso de la hinnuliquinona, que es capaz de inhibir la actividad de las proteasas de HIV-1, que es una de las líneas víricas que producen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [20].

En este punto, es importante establecer que muchos compuestos orgánicos, principalmente quinonas y compuestos nitro, son capaces de generar estrés oxidativo, debido a la facilidad con la que pueden integrarse a procesos de intercambio de protones y electrones. Como consecuencia de lo anterior, estos compuestos favorecen la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés, por ejemplo  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $RO_2^{\cdot}$ ,  $RO^{\cdot}$ ,  $H_2O_2$ ,  $O_3$ ) [21] y especies reactivas de nitrógeno (RNS, por ejemplo  $NO$ ,  $NO^{\cdot}$ ,  $NO_2^+$ ,  $NO_2$ ,  $ONOO^{\cdot}$ ). [22] Tanto las ROS como las RNS se han visto involucradas en procesos que afectan la respiración celular, [23], la señalización apoptótica, [24] así como en el daño de los ácidos grasos poliinsaturados de las cadenas de lípidos, de proteínas, ácidos nucleicos y carbohidratos. [25]



**Figura 1. 1.** Metabolismo de la acetaminofenona por CYP2E1, glutatión S-transferasa (GST) y sulfotransferasa (ST) [15].

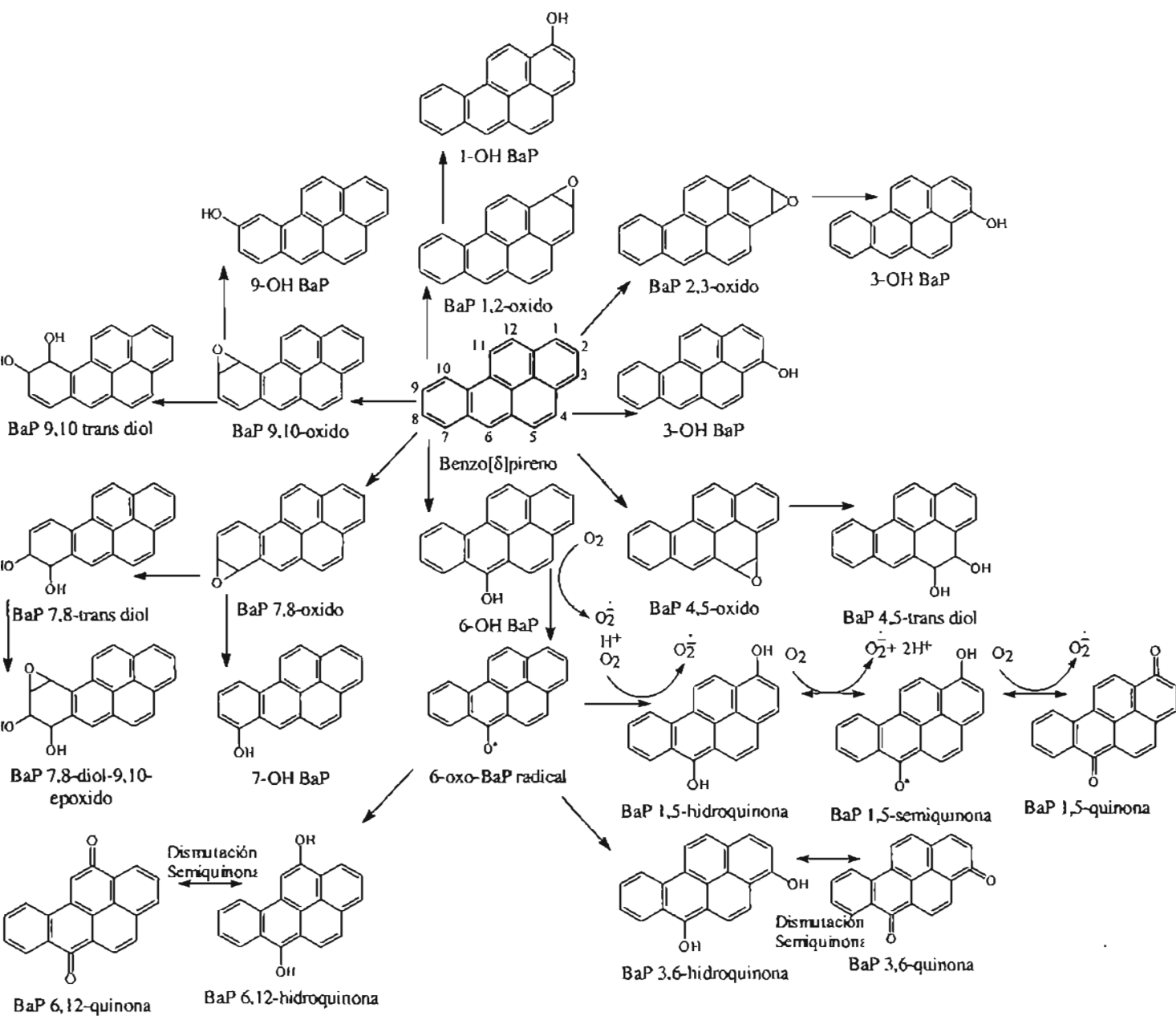


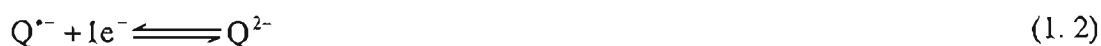
Figura 1. 2. Perfil metabólico de benzopireno [16].

Por otro lado, una gran cantidad de quinonas presentes en la naturaleza, con diversas actividades biológicas, [26,27] contienen hidrógenos ácidos en su estructura y en algunos casos son más activas que aquellos compuestos que no contienen grupos donadores de protones. [26,27] Algunos fármacos anticancerígenos, tales como la adriamicina, daunorubicina, estreptonigrina, y sus análogos son quinonas  $\alpha$ -fenólicas, mientras que por otro lado, el lapacol, es una quinona  $\alpha$ -hidroxílica. [28, 29] Estudios realizados en los correspondientes derivados, tanto metoxilados como acetilados de estas quinonas, [28] corroboran la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular, en las quinonas  $\alpha$ -fenólicas, el cual contribuye a la estabilización del intermediario semiquinona de estos compuestos. Esto se debe probablemente a un incremento en la deslocalización de la densidad electrónica del hidrógeno hidroxílico entre los dos átomos de oxígeno adyacentes, del grupo  $-OH$  y del grupo carbonilo de la quinona. La metilación de uno o más grupos  $\alpha$ -fenólicos en este tipo de agentes anticancerígenos, ha mostrado como resultado un decremento significativo en su actividad antitumoral. [30, 31, 32] Se ha encontrado que algunas  $\alpha$ -hidroxinaftoquinonas poseen una mayor actividad tripanocida que las quinonas que no contienen grupos donadores de protones en sus estructuras. [29,33,34] En adición a lo anterior, se ha informado que los derivados hidroxilados de furanoquinonas, con actividad antineoplásica, son capaces de formar puentes de hidrógeno intramoleculares, exhibiendo valores de potencial de media onda ( $E_{1/2}$ ) menos negativos y generalmente son más activos que sus contrapartes no sustituidos. [35]

Recientemente, también se ha informado en la literatura de la relación entre parámetros electroquímicos y la actividad biológica de diversas quinonas (i.e. 2-hidroxi-3-alkil-1,4-naftoquinonas y pirrolquinolinaquinonas), en estos trabajos también se consideró la modificación del nivel de acidez del medio electrolítico. [36, 37]

### 1.2 Electroquímica de las quinonas.

Las quinonas (Q) son un grupo químico ampliamente estudiado durante décadas por diversas disciplinas de la ciencia [1]. En electroquímica se han estudiado principalmente sus productos de reducción, en especial el anión radical ( $Q^{\cdot-}$ ) y el dianión ( $Q^{2-}$ ) que también se conocen como semiquinona y dianión hidroquinona respectivamente [38]. Para el caso de las quinonas que no contienen grupos ácidos en su estructura, en medios apróticos, su proceso de electrorreducción se lleva a cabo en dos pasos consecutivos monoelectrónicos de transferencia de electrones (ecuaciones (1. 1) y (1. 2)) [39], en estas condiciones tanto el anión radical como el dianión son estables y pueden ser directamente detectados en el barrido inverso de los experimentos de voltamperometría.



La estabilidad o reactividad de estos intermediarios depende básicamente de las propiedades electrónicas de la quinona, que pueden ser microscópicamente descritas por medio del LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, orbital molecular desocupado de menor energía) o empíricamente por medio de las constantes sigma de Hammett ( $\sigma_x$ ) [40,41]. Tanto la estabilidad como la reactividad pueden ser modificadas por la adición al sistema quinoide de grupos donadores o atractores de densidad electrónica [41]. En este marco, se ha reconocido que cuanto mayor es la energía del LUMO de la quinona, mayor es el potencial rédox y mayor es el poder nucleofílico de las especies reducidas. A pesar de que el efecto de los sustituyentes, es importante para determinar el potencial rédox y en consecuencia la estabilidad o reactividad de los intermediarios electrogenerados; otros factores también son importantes en la regulación de estas propiedades. Entre éstos cabe destacar a las interacciones supramoleculares tales como la formación de puentes de hidrógeno y las reacciones de transferencia de protones [42,43,44,45].

Se ha observado en medios de reacción que contienen donadores débiles de puentes de hidrógeno, que estos interactúan con las especies  $Q^{\cdot-}$  y  $Q^{2-}$  para formar complejos de asociación [42-45]. La reversibilidad de las ondas voltamperométricas no se ve afectada por la formación de estos complejos, debido a la estabilidad termodinámica de los mismos y sólo se observa un desplazamiento de los potenciales rédox de los pares  $Q/Q^{\cdot-}$  y  $Q^{\cdot-}/Q^{2-}$  hacia valores menos catódicos [12,42]. Este

desplazamiento es mucho más importante para el caso de la segunda onda voltamperométrica (sistema  $Q^{\cdot-}/Q^{2-}$ ) que para la primera (sistema  $Q/Q^{\cdot-}$ ) [42-46]. Se ha demostrado que estos fenómenos son particularmente importantes cuando se forman simultáneamente dos o más puentes de hidrógeno entre la quinona y las especies que tienen propiedades ácidas débiles [12,45].

Cuando los procesos de reducción de las quinonas se llevan a cabo en presencia de donadores fuertes de protones, la reactividad de los intermediarios aniónicos se modifica, de modo que la quinona se transforma en la correspondiente hidroquinona ( $QH_2$ ), por medio de un mecanismo de transferencia de dos protones y dos electrones [12, 47, 48]. Para el caso de las quinonas que poseen grupos ácidos en su estructura, el proceso de protonación de los intermediarios se lleva generalmente a cabo por medio de reacciones de autoprotónación [49]. Contrastando con los procesos de asociación antes mencionados, estos mecanismos de protonación modifican la reversibilidad de las ondas voltamperométricas, volviéndolas irreversibles y desplazando los potenciales de reducción, hacia valores menos catódicos, dependiendo de la magnitud de las constantes de acidez de los grupos donadores de protones. Todo lo anterior, se encuentra resumido en el esquema cuadrado de reacciones de transferencia de protones y electrones para las quinonas (**Figura 1. 3**). En este esquema, se describen los posibles procesos de transferencia de protones (**Figura 1. 3**, líneas verticales) y de electrones (**Figura 1. 3**, líneas horizontales) entre los diferentes derivados



electrogenerados, semiquinonas e hidroquinonas. También se puede observar, que la estequiometría global del proceso de reducción, dependerá de la ruta que este mismo proceso siga dentro del esquema cuadrado. En ausencia de donadores de protones, se observaría el proceso  $E_1$ - $E_2$ , donde el potencial  $E_2$  sería más negativo que  $E_1$ , por lo que se observarían dos procesos sucesivos de transferencia de electrones. Sin embargo, en presencia de un donador de protones, sería posible obtener diferentes rutas de electroreducción, dependiendo de la acidez del donador de protones antes mencionado. Por ejemplo, si el donador de protones es capaz de protonar a la especie  $Q^{\bullet-}$  se produciría el radical neutro  $QH^{\bullet}$  el cual se reducirá en el potencial  $E_4$ . En este caso, se ha observado que el potencial  $E_4$  tiene un valor menos negativo que el potencial  $E_1$  por lo que el proceso global de electroreducción se llevará a cabo por completo en el potencial  $E_1$ .

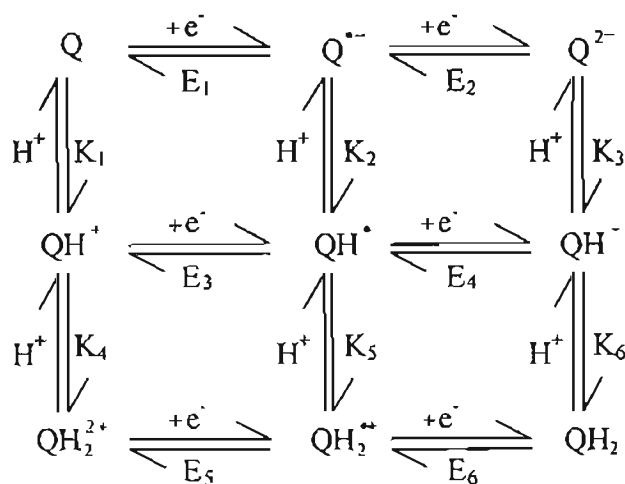


Figura 1. 3. Esquema cuadrado de reacciones de intercambio de electrones y protones para las quinonas.

Dependiendo de las características del medio y de las propiedades ácido-base de las quinonas pueden presentarse varios de los mecanismos de reacción posibles, como el mecanismo ECE, un paso químico (C) entre dos pasos electroquímicos (E), o el mecanismo eHeH ya que un gran número de las reacciones acopladas a la transferencia de electrones son las de transferencia de protones. Así también pueden estar presentes las reacciones de desproporción de primer y segundo orden (DISP1 y DISP2); para estos casos ya se han informado los mecanismos en medio aprótico en presencia de un ácido débil [50] y un ácido fuerte [51] como donadores de protones, así como cuando se impone el nivel de acidez por medio de un par ácido - base amortiguador de la actividad de  $H^+$ . [52]

De lo anterior, también se puede establecer que los procesos electroquímicos de las quinonas, y de los compuestos orgánicos en general, dependen a su vez de la velocidad con la que se llevan a cabo las reacciones heterogéneas de intercambio de electrones (procesos E), y de la velocidad de las reacciones químicas involucradas (procesos C). En voltamperometría cíclica, modificando la velocidad de barrido ( $v$ ), se puede competir con la velocidad con la que se llevan a cabo los procesos químicos. De esta forma, si  $v$  es lenta con respecto a la velocidad de las reacciones químicas, el potencial del proceso de electroreducción dependerá de proceso global de electroreducción. Por el contrario, si  $v$  aumenta lo suficiente, puede competir con la

velocidad de las reacciones químicas, por lo que el potencial de electroreducción dependerá ahora también de las constantes de velocidad  $k$ .

En el ámbito de las gráficas que involucran las constantes de velocidad de las reacciones químicas acopladas ( $k$ ) a la transferencia de electrones con respecto a la velocidad de barrido ( $v$ ) para los experimentos de voltamperometría cíclica, si las constantes  $k$  son lo suficientemente grandes y las velocidades de barrido lo suficientemente bajas nos encontraremos en un área en la que los valores de potencial de estos procesos pueden ser descritos por medio de las ecuaciones de Nernst, que se modificarían para tomar en cuenta a la reacción global, que es la suma de las reacciones electroquímicas y químicas acopladas, que generarían potenciales estándar condicionales. De la misma forma, si las constantes  $k$  son bajas o las velocidades de barrido son lo suficientemente altas, entonces en el proceso electroquímico se desacoplarían las reacciones químicas y sólo se observarían los procesos de transferencia de electrones. Por otro lado cuando las velocidades de barrido y las velocidades de las reacciones químicas son comparables, entonces las ecuaciones que rigen el sistema tienen forzosamente que involucrar los valores de  $k$ .

### **1.3. Efecto de los sustituyentes en la electroquímica de las quinonas.**

La reactividad de las quinonas depende directamente de su estructura química. El estudio de la influencia de los efectos estructurales sobre la reactividad de los compuestos orgánicos, se ha investigado ampliamente por métodos polarográficos y voltamperométricos, y ha demostrado ser muy útil. Se ha demostrado, que los cambios estructurales pueden afectar las ondas voltamperométricas de varias formas. Estos pueden provocar cambios en los potenciales de media onda o resultar en modificaciones en el mecanismo de electroreducción, la reversibilidad de las ondas o la velocidad de las reacciones químicas acopladas.

Una de las formas más importantes de modificar el potencial de media onda de las moléculas orgánicas es a través de la incorporación de diferentes grupos electro-atractores y electro-donadores. Se ha observado que cuando el sustituyente está directamente unido al anillo de quinona, o tiene un efecto resonante directo a este sistema [41], la modificación causada por la capacidad electro-atractora o electro-donadora sobre las propiedades redox de las quinonas es muy importante, ya sea interfiriendo o facilitando las reacciones de transferencia de carga. Sin embargo, cuando se requieren cambios graduales en los potenciales redox, se ha sugerido la utilización de compuestos del tipo quinona-X-fenil sustituidos [53, 54, 55, 56, 57], en donde X es un heteroátomo. En este tipo de moléculas el heteroátomo permite la

modulación del efecto electrónico de los sustituyentes sobre el sistema quinona modificando los potenciales redox sin provocar modificaciones en el mecanismo de electroreducción.

### 1.3.1. Ecuación de Hammett.

En la química en general, siempre ha sido importante el estudio del efecto de los sustituyentes sobre las propiedades fisicoquímicas de los compuestos orgánicos. El primer investigador que realizó un estudio sistemático de este efecto fue el fisicoquímico Luis P. Hammett (1894-1987), en un artículo publicado en *Journal of the American Chemical Society* [58]. En este artículo Hammett presentó la ecuación (1.3.).

$$\log K = \log K^0 + \rho\sigma \quad (1.3.)$$

Esta ecuación resume el efecto de los sustituyentes *meta-* y *para-* sobre las constantes de velocidad o las constantes de equilibrio de reacciones que involucran derivados de benceno. El símbolo  $K^0$  denota una cantidad estadística (ordenada al origen) que se aproxima al valor de  $K$  para el compuesto padre o el compuesto no sustituido. [ξ] La constante  $\sigma$  es una medida del efecto electrónico resultante de

---

ξ En su artículo original Hammett utiliza indistintamente el símbolo  $K$  para designar a las constantes de velocidad y las constantes de equilibrio, sin embargo hoy en día la notación moderna designa a  $k$  para las constantes de velocidad y  $K$  para las constantes de equilibrio.

sustituir un hidrógeno (en posición *meta*- o *para*-) por un sustituyente dado, y es característico de cada sustituyente y en principio independiente de la naturaleza de la reacción que se está estudiando. La constante de reacción  $\rho$  si depende de la naturaleza de la reacción estudiada (incluyendo condiciones tales como el disolvente y la temperatura) y es una medida de la susceptibilidad de la reacción al efecto electrónico de los sustituyentes.

Con la definición del valor de  $\rho$  como la unidad para la ionización en agua (25°C) de ácidos benzóicos sustituidos, Hammett fue capaz de tabular valores de  $\sigma$  (incluyendo el valor de cero para el hidrógeno) para catorce sustituyentes, así como para 17 sustituyentes adicionales que se obtuvieron al correlacionar datos para varias reacciones con los valores primarios de  $\sigma$ .

### **1.3.2. Ecuación de Hammett-Zuman.**

El efecto de los sustituyentes sobre los procesos electroquímicos generalmente ha sido correlacionado con los potenciales de media onda ( $E_{1/2}$ ) a través de las constantes sigma ( $\sigma$ ) de Hammett por medio de la ecuación de Hammett-Zuman (ecuación (1. 4)) [41,59].

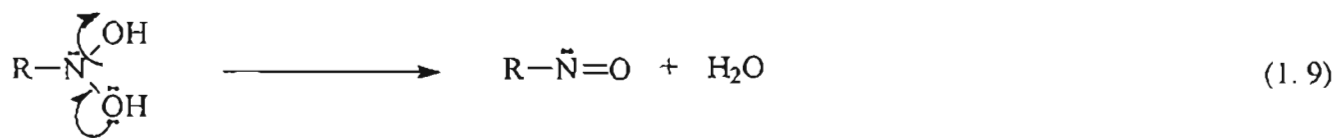
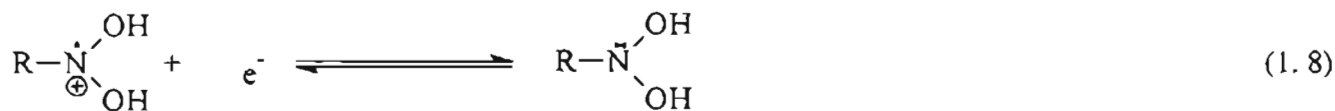
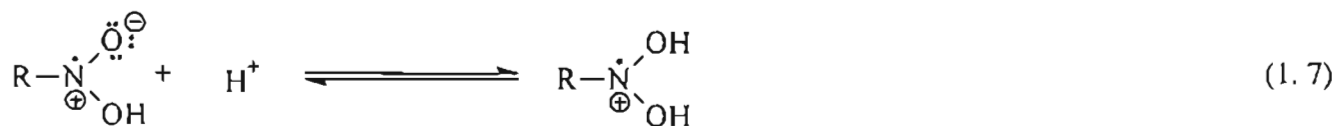
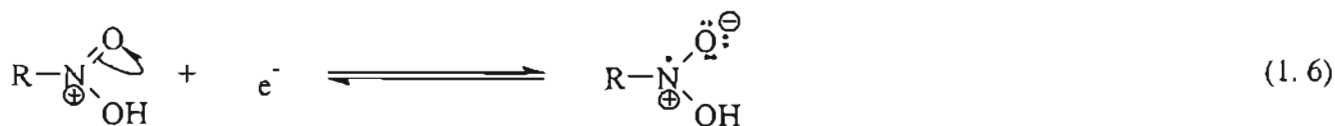
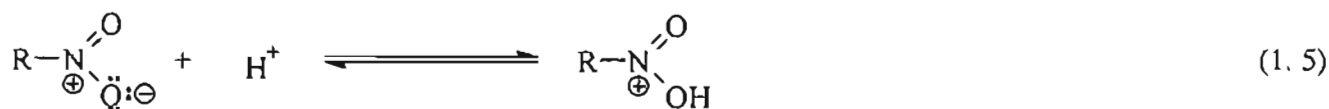
$$\Delta E_{1/2} = \rho_x \sigma_x \quad (1.4)$$

Donde  $\Delta E_{1/2}$  es la diferencia entre los potenciales de media onda de las quinonas sustituidas y el compuesto padre de referencia. En el contexto de Hammett-Zuman, la pendiente de la ecuación (1.4), que corresponde a la constante de reacción  $\rho_x$ , es característica de una reacción electroquímica dada y denota la sensibilidad del proceso de transferencia de electrones al efecto electrónico de los diversos grupos sustituyentes. Como se ha mencionado anteriormente, las constantes  $\sigma_x$  representan el efecto electrónico de los sustituyentes tanto en posición *para*- ( $\sigma_p$ ) como en posición *meta*- ( $\sigma_m$ ) con respecto al grupo electroactivo, y son en esencia independientes de la reacción electroquímica que se estudia. Se ha enfatizado que para la estricta implementación de la ecuación de Hammett-Zuman se requiere que el valor de la intersección de esta ecuación sea igual a cero. Esto sólo se observa experimentalmente cuando el proceso de transferencia de electrones no se complica por reacciones químicas acopladas, transferencia de protones o formación de complejos [55,56].

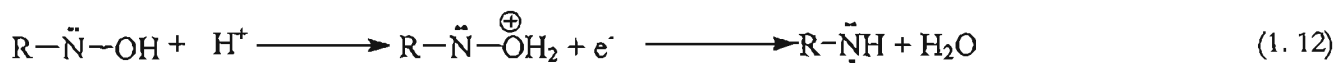
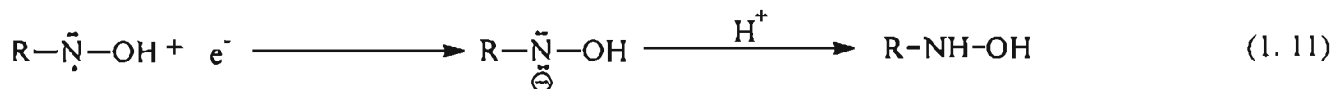
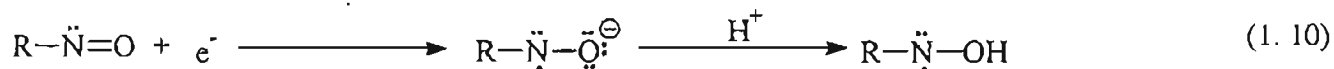
#### 1.4. Actividad biológica de los grupos nitro.

Un importante número de compuestos farmacológicamente activos poseen un grupo nitro aromático en su estructura molecular, lo cual explica su actividad biológica [60,61]. Su modo de acción es una consecuencia de la capacidad de estos fármacos de

experimentar la reducción del grupo nitro, siendo éste metabolizado a las aminas correspondientes vía la formación del anión radical nitro y los intermediarios nitroso e hidroxilamina. Sin embargo, se sabe que la actividad biológica de los nitrocompuestos no se debe a los productos de reducción finales sino a la formación de intermediarios, posiblemente radicales libres [62]. Los procesos de electroreducción de los compuestos nitro pueden llegar a ser muy complejos, ya que el grupo nitro es capaz de aceptar hasta seis electrones para su completa reducción a la amina correspondiente [63,64], como se ha observado en el caso de la reducción electroquímica de los nitroimidazoles (ecuaciones (1.5)-(1.13)) [65].







Una de las posibles vías de acción de los compuestos nitro es la interacción del radical anión con las cadenas de ADN de los organismos anaerobios, oxidándolas y liberando fosfato de timidina, provocando así la desestabilización y daño de las dobles hélices del ADN [66]. Además, experimentos *in vivo* e *in vitro* sobre *Trypanosoma cruzi*, han permitido conocer la generación de un radical libre a partir del Nifurtimox en diferentes tipos de fracciones celulares en *Trypanosoma cruzi* [67]. El radical libre, a su vez se ve afectado por las condiciones del medio y las propiedades ácido-base del mismo radical.

### 1.5. Electroquímica de los grupos nitro.

La mayor parte del estudio del mecanismo de reducción electroquímica de los compuestos nitroaromáticos, ha involucrado el uso de soluciones acuosas conteniendo

codisolventes orgánicos para ayudar a la disolución de los compuestos relativamente insolubles [68,69,70]. Asimismo, se ha intentado elucidar el mecanismo de reducción correlacionando los cambios en el comportamiento electroquímico del sistema con cambios en el pH [69,71]. Por otra parte, se han llevado a cabo estudios en disolventes no acuosos con la adición de donadores de protones de diversa acidez [72], encontrando que la reducción de estos compuestos es muy dependiente de la naturaleza del medio de reacción y de la estructura del nitrocompuesto. Saveant y colaboradores [73] estudiaron el sistema del *o*-nitrofenol en medio aprótico, sin control de pH, encontrando complicaciones en la cinética de la reacción debido a la presencia de reacciones de autoprotónación. También, se realizaron estudios voltamperométricos de diversos compuestos nitro, en medios acuosos en presencia de surfactantes [74]. En varios estudios electroquímicos realizados se ha establecido que en medios próticos, la reducción de los compuestos nitro puede presentar una o dos ondas o picos de reducción, dependiendo de las condiciones del medio de trabajo. La primera onda se ha asignado a la reducción del grupo nitro, vía la adición de cuatro electrones y cuatro protones, para dar como resultado la formación de la hidroxilamina correspondiente. La segunda onda es la reducción vía la adición de dos electrones y dos protones a la hidroxilamina dando lugar a la formación de la amina [75]. En medios apróticos se ha dado a conocer la formación del anión radical en diferentes experimentos electroquímicos y bajo diferentes condiciones [76].

De acuerdo con las especies detectadas en varios tipos de medios, se han desarrollado esquemas de intercambio de protones y electrones para explicar la reducción de los nitro compuestos, siendo el presentado para los compuestos nitroaromáticos uno de los más complicados [77] (**Figura 1. 4**).

Además, el mecanismo de reducción de nitrofenoles en medio aprótico ha sido ampliamente estudiado [78] (**Figura 1. 5**). En este trabajo los resultados se presentaron y analizaron en detalle mostrando la complejidad del mecanismo de reducción, esencialmente debido a las reacciones de autoprotónación de los nitrocompuestos conteniendo un hidrógeno ácido en su estructura. Sin embargo, por el hecho de trabajar con sistemas amortiguadores heterogéneos (medio electrolítico saturado) no se informa sobre la concentración real de ellos en el disolvente utilizado. En el mejor de los casos, se podría conocer la solubilidad de las sales utilizadas y éstas en general se encontrarían en el orden de 1 mM o menores. Como la concentración del amortiguador es muy baja, prácticamente igual a la del analito, no se puede afirmar estrictamente la presencia de un sistema amortiguador del nivel de acidez, ya que la capacidad amortiguadora se ve afectada por la concentración del ácido y de la base conjugada. Sin embargo, esto también se tiene que tomar con cuidado, ya que si la concentración de la especie donadora de protones es mucho mayor que la correspondiente a la especie electroactiva, la primera se puede tomar como una constante y en esencia se puede considerar como un medio amortiguado por concentración.

Por lo anterior, se hace necesario establecer las modificaciones de los mecanismos de electroreducción de los grupos nitro cuando se encuentran en condiciones de amortiguamiento real del nivel de acidez en el disolvente. Además, por las necesidades actuales en el desarrollo de síntesis selectivas, se requiere de sistemas amortiguadores homogéneos, porque las celdas electroquímicas de flujo continuo, no permiten la presencia de sólidos cuando se usan electrodos porosos [79]. El mecanismo de reducción de los compuestos nitro, depende tanto del potencial del electrodo como de la magnitud de las constantes de equilibrio de las reacciones ácido-base homogéneas, que dan lugar a los intermediarios involucrados en el paso de reacción. La magnitud de estas reacciones depende a su vez, tanto del tipo de donador de protones interno, como de las propiedades ácido-base de los intermediarios; así como también, del tipo y cantidad del donador de protones adicionado al medio de reacción. Además, la basicidad del grupo nitro y sus intermediarios, varía de acuerdo con la estructura del compuesto del que forma parte.



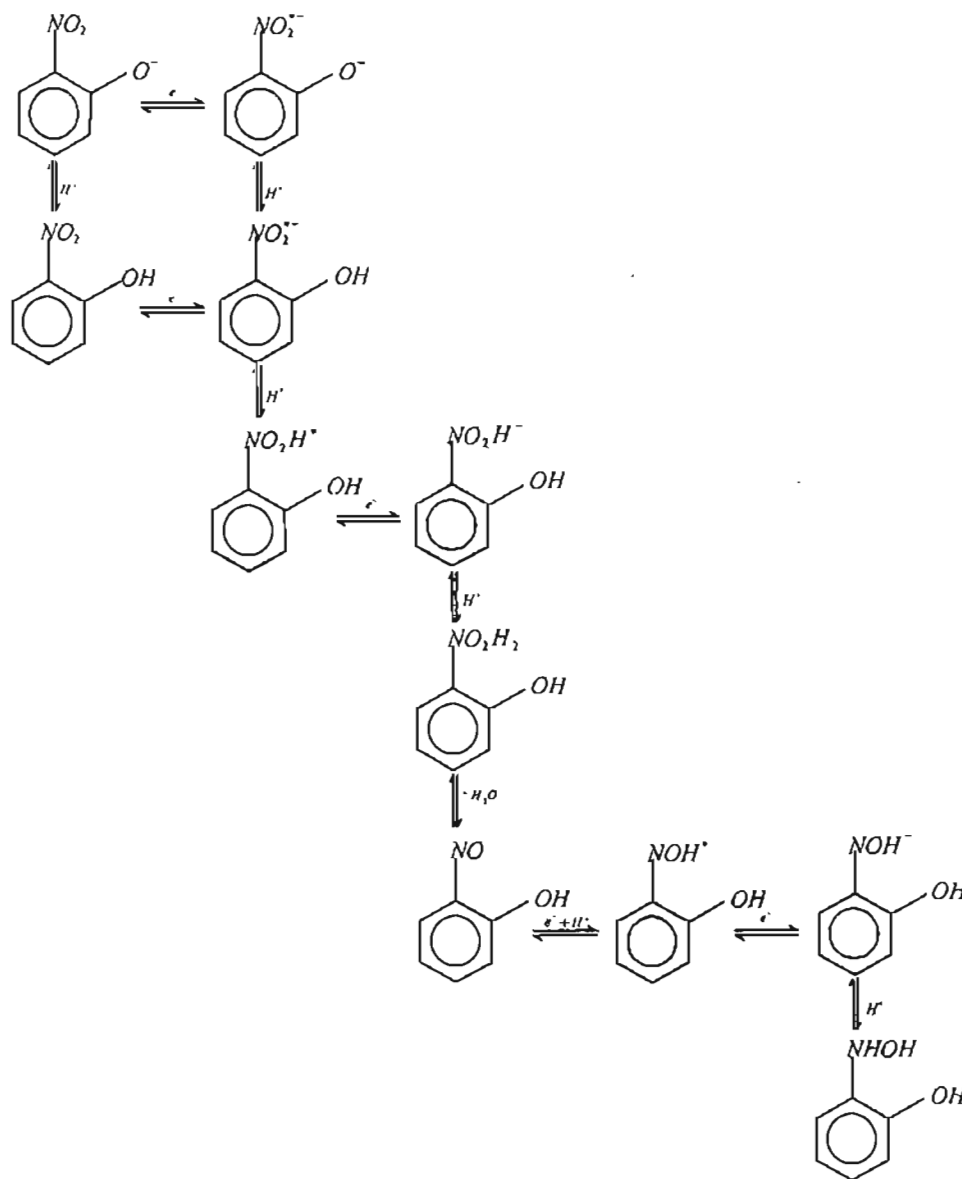


Figura 1. 5. Diagrama cuadrado de rutas de reducción de o-nitrofenol [80].

## 1.6. Química ácido-base en acetonitrilo.

### 1.6.1. Escalas de acidez. [81]

En esta parte sólo se hablará de las escalas de acidez de ácidos protónicos, ya que el principal interés en este trabajo, se encuentra en el intercambio de iones  $H^+$ .

Uno de los errores que se comenten con mayor frecuencia es el de tratar de establecer los valores de los niveles de acidez en medios no acuosos con base a los mismos valores en agua. La principal diferencia se encuentra en que la extensión de las escalas depende de cada uno de los disolventes y está definida por sus reacciones de autodisociación (para disolventes moleculares disociantes anfipróticos) y por lo tanto por sus valores de  $pK_i$ . En la ecuación (2) se define la constante de autodisociación para disolventes anfipróticos:

$$K_i = |H_2S^+| \quad (1. 14)$$

Como en el agua, las escalas del nivel de acidez de los diferentes disolventes tendrá la misma amplitud que el valor del  $pK_i$  de cada disolvente. El principio de la escala de acidez se establece arbitrariamente en el valor de concentración de la partícula ácido fuerte del disolvente igual a 1M. Por otro lado, el final de la escala de





Al definir las ecuaciones (6) y (8) para un mismo par ácido-base, se puede establecer que el producto de las constantes de acidez y basicidad nos dará la constante de autodisociación del disolvente por lo que podemos definir:

$$pK_a + pK_b = pK_i \quad (1. 19)$$

Siendo válido lo anterior para cualquier disolvente molecular anfiprótico disociante. Es conveniente mencionar, que la fuerza ácida o básica de los solutos cambia de un disolvente a otro, dependiendo esto de las propiedades ácido-base del propio disolvente, la estructura química de los solutos y de la forma en que se solvatan los mismos. Cuando el soluto es un ácido, los cambios en la fuerza ácida del mismo al cambiar de disolvente, estarán dados por las propiedades básicas de éste (esto es estrictamente cierto cuando los valores de la constante dieléctrica son iguales o muy parecidos), por el contrario los cambios en la fuerza básica de los solutos que son bases, estarán definidos por las propiedades ácidas de los disolventes.

Otro punto que conviene aclarar, es que los valores numéricos de los niveles de acidez en los distintos disolventes no son equivalentes entre sí, por lo que un valor de nivel de acidez de 8 en agua no será equivalente a ese mismo valor en acetonitrilo, ya que mientras para el agua se considera como un  $pH_3O^+$  básico (en agua el  $pH_3O^+$  de

neutralidad es 7) en acetonitrilo se considera ácido (el  $pK_{CH_3CNH^+}$  de neutralidad se encuentra alrededor de 16,5).

### 1.6.2. Equilibrio ácido-base en acetonitrilo.

La química ácido-base en acetonitrilo ha sido ampliamente estudiada desde los años sesenta por varios grupos de investigadores, principalmente los de Kolthoff [82,83] y Coetzee [84,85]. El acetonitrilo como disolvente tiene varias características que lo hacen de interés como medio de trabajo en electroquímica. Una de ellas es su carácter muy débilmente donador de protones [82], que ha hecho que se le considere un disolvente aprótico. Esta característica le permite estabilizar diversas especies químicas que no pueden generarse en medios próticos.

Otra de las ventajas que ofrece el acetonitrilo es que permite una buena solubilización de diversos compuestos orgánicos que no son solubles en agua, o que es necesario trabajarlos con mezclas de agua-codisolvente para poder disolverlos, complicando los equilibrios ácido-base que deben tomarse en cuenta.

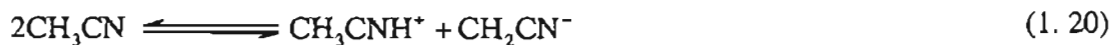
En acetonitrilo el concepto ácido-base más utilizado es el de Brønsted [81], el que define a un ácido como un donador de protones y a una base como un aceptor de protones. Se puede ver que este concepto está desligado del disolvente y es

independiente de la disociación de los ácidos o de las bases. Como ejemplo se tienen los siguientes pares ácido-base:

Ácido	Base
$\text{HClO}_4$	$\text{ClO}_4^-$
$\text{H}_3\text{O}^+$	$\text{H}_2\text{O}$
$\text{HCO}_3^-$	$\text{CO}_3^{2-}$
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$
$\text{NH}_4^+$	$\text{NH}_3$

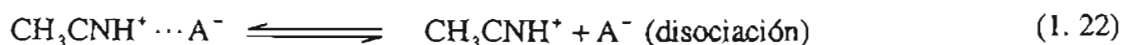
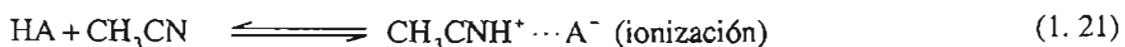
Aquí queda claro que un ácido de Brønsted puede ser una molécula no cargada, un catión o un anión.

El acetonitrilo tiene una muy baja basicidad y propiedades ácidas prácticamente despreciables, a pesar de ello, la especie  $\text{CH}_3\text{CNH}^+$  es estable en solución y el  $\text{HClO}_4$  se comporta como un ácido fuerte en acetonitrilo [86]. Por otro lado, la base conjugada del acetonitrilo es una especie sumamente inestable, por lo que los aspectos cuantitativos de su equilibrio de autodisociación son controversiales.

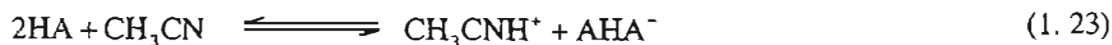


Debido a esto, el valor inicialmente calculado para la constante de autoionización del acetonitrilo ( $\text{p}K_i = 28,5$  [81]) se recalculó más tarde con un valor de  $\text{p}K_i = 32,2$  [87], pero el valor real de esta cantidad debe ser mayor. Sin embargo, este valor de  $\text{p}K_i$  puede ser tomado como una constante de autoionización operacional para las mejores condiciones experimentales obtenibles. Por lo tanto, la escala del nivel de acidez del acetonitrilo puede extenderse de 0 a 32,2 unidades para fines prácticos.

En los disolventes que tienen alguna propiedad protoflica, como el acetonitrilo, los ácidos sufren un proceso de ionización, seguido de uno de disociación:



Sin embargo, debido al valor intermedio de la constante dieléctrica del acetonitrilo ( $\epsilon=36$ ) [88], en muchos casos se tiene que tomar en cuenta la formación de especies homoconjugadas en los equilibrios ácido-base:



Cuando en solución se tiene un ácido y una base de distintos pares, los equilibrios de los mismos muestran la existencia de cuatro especies en el medio.



Lo que genera a su vez la posibilidad de la existencia de dos equilibrios de homoconjugación:

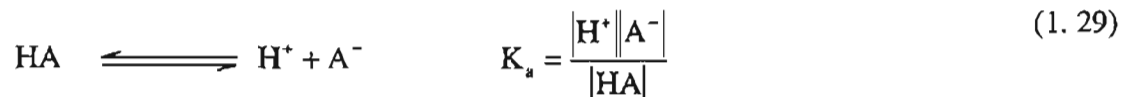


y dos equilibrios de heteroconjugación:

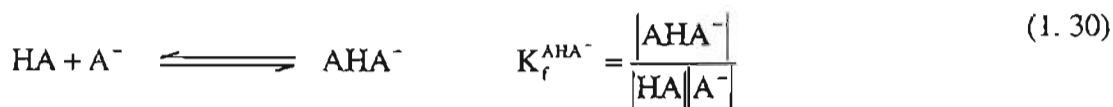


Dependiendo de las condiciones experimentales bajo las cuales se esté trabajando, la existencia de estos equilibrios adicionales puede complicar de manera importante la interpretación de los resultados experimentales [89].

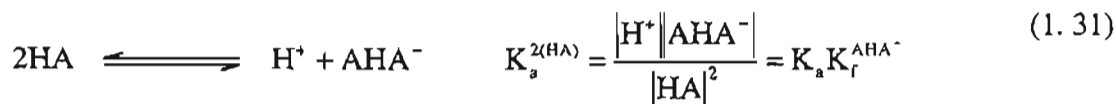
A pesar de lo anterior, se han generado una serie de relaciones que permiten establecer el equilibrio ácido-base en acetonitrilo. Para esto, se considera la disociación simple de ácidos:



la formación de especies homoconjugadas:



y la disociación de ácidos vía la formación de especies homoconjugadas:



Tomando como predominante la disociación del ácido con la formación de la especie homoconjugada, la concentración del ión  $\text{H}^+$  queda de la siguiente forma:

$$|\text{H}^+| = (K_a^{2(\text{HA})})^{1/2} |\text{HA}| \quad (1.32)$$

En las ecuaciones anteriores,  $|\text{H}^+|$  representa por simplicidad al protón solvatado.

En años recientes se han realizado un gran número de trabajos encaminados a comprender de una manera más completa el equilibrio ácido-base en acetonitrilo y algunos disolventes de características similares, así como a la obtención de colecciones de valores de constantes de equilibrio de homoconjugación, heteroconjugación y de acidez más confiables y completas. Estos trabajos han sido realizados principalmente por los grupos de investigación de Barbosa [90,91,92], Magoński [93,94,95]

Chmurzyński [96,97,98] y Roses [99,100,101], además de algunos otros autores que han realizado trabajos esporádicos en el área [102,103]. Sin embargo, todos estos trabajos toman como base las investigaciones de Kolthoff y Chantooni [82, 83, 87,104] y sólo se diferencian entre sí por la forma en la que son considerados los distintos equilibrios ácido-base existentes, en las condiciones límite que establecen cada uno de ellos, así como la aplicación de cada uno de los desarrollos.

De acuerdo con lo antes mencionado, se ha modificado la reactividad de los compuestos orgánicos por medio de la adición indistinta de ácidos o bases, así como por la utilización de amortiguadores heterogéneos del nivel de acidez. Sin embargo, la utilización de los conocimientos de la química ácido-base en disolventes no acuosos puede ayudar al desarrollo de sistemas homogéneos de amortiguamiento del nivel de acidez con la finalidad de modificar las condiciones medio ambientales para controlar de esta manera los mecanismos de electroreducción de los compuestos orgánicos.

### 1.7. HIPÓTESIS.

“Durante la electroreducción de los compuestos orgánicos se genera una gran cantidad de intermediarios reactivos, entre los que se encuentran radicales neutros, radicales aniones y dianiones. Estas especies pueden intervenir en los procesos metabólicos de los seres vivos dentro de una gran variedad de medios ambientes con características diversas de propiedades ácido-base. La estabilidad de estos intermediarios reactivos depende en gran medida de sus características estructurales y de las características ácido-base del medio ambiente. Se puede proponer por lo tanto, que es posible estabilizar los diferentes intermediarios electrogenerados, así como modificar el mecanismo de electroreducción de los compuestos orgánicos por medio de la manipulación del nivel de acidez del medio electrolítico en forma similar a la que se presenta en los sistemas biológicos.”



### 1.8. Objetivo general.

Establecer las condiciones tanto de potencial como de nivel de acidez de los medios electrolíticos en acetonitrilo para la estabilización de los diferentes intermediarios electrogenerados en la reducción de compuestos orgánicos.

### 1.9. Objetivos particulares.

1. Desarrollar un parámetro experimental que ayude posteriormente a la predicción de la reactividad de los compuestos orgánicos, que esté en función tanto de sus propiedades rédox como de sus propiedades ácido-base.
2. Desarrollar y probar sistemas amortiguadores del nivel de acidez en acetonitrilo para ser utilizados en estudios electroquímicos de compuestos orgánicos.
3. Encontrar las condiciones de nivel de acidez y potencial en las que se estabilizan las diferentes especies electrogeneradas de los compuestos orgánicos.
4. Proponer una escala de nivel de acidez de los intermediarios electrogenerados con base a los resultados de los estudios electroquímicos.



## 2. DESARROLLO

### EXPERIMENTAL

## **2. Desarrollo Experimental.**

### **2.1. Equipos y materiales.**

Los experimentos de voltamperometría cíclica realizados en este trabajo se llevaron a cabo en un analizador electroquímico AUTOLAB PGSTAT 100 conectado a una computadora personal para la adquisición y almacenamiento de datos. Se utilizaron como electrodo de trabajo un electrodo de carbón vítreo de 7 mm<sup>2</sup> de superficie (BAS), un alambre de platino de 12 cm de largo como electrodo auxiliar (BAS) y un electrodo de plata-cloruro de plata en solución acuosa como electrodo de referencia (BAS). El electrodo de trabajo se pulió antes de cada medición voltamperométrica utilizando una pasta de alúmina de 0,5 µm en agua destilada. Para minimizar el efecto de potencial de unión líquida, el electrodo de referencia se sumergió durante 30 minutos en acetonitrilo antes de utilizarlo, con la finalidad de saturar el vidrio poroso de este electrodo con el disolvente que se va a utilizar.

### **2.2. Reactivos.**

Los compuestos estudiados en este trabajo son dos familias de quinonas (sintetizadas por el grupo de trabajo del Dr. Gabriel Cuevas del Instituto de Química, UNAM, 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metoxi-5-metil-6-[4'-(R<sub>2</sub>-fenil) amino]-1,4-

benzoquinonas, PQOMes y las 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-6-[4'-(R<sub>2</sub>-fenil)amino]-1,4-benzoquinonas, PQOHs, **Tabla 2. 1**), las nitrogabacnamidas (ácidos N-[3-(X-nitrofenil)-(2E)-propenil]-4-aminobutanóicos, NG, **Tabla 2. 2**) fueron sintetizadas de acuerdo con los procedimientos previamente informados en la literatura [105], el nitrobenzoceno, los ácidos *o*- y *p*-nitrobenzóicos, el nitrofenol (Aldrich) y los compuestos farmacéuticos nifurtimox (extraído de la forma farmacéutica Lampit), benznidazol y niclosamida (4-(5-nitrofurfurilideno)amino-3-metilomorfolina-1,1-dioxido; N-bencil-2-nitro-1H-imidazol-1-acetamida y 2'-5-dicloro-4'-nitro-salicilánilida respectivamente, estos últimos de Aldrich). La pureza de estos compuestos se comprobó por medio de cromatografía de capa fina. Es importante hacer hincapié en que se seleccionaron estos compuestos debido primero a que las anilinoperezonas son derivados de la perezona, que es un producto natural extraído de la *Perezia cuernavacana*, y que ha presentado una gran variedad de actividades biológicas, en el mismo sentido, la estructura básica de la perezona está presente en una gran cantidad de compuestos que intervienen en procesos metabólicos. En el caso de los nitro compuestos, se eligieron a las NG debido a que su estructura se ha relacionado con sistemas que pueden tener una posible actividad antichagásica. El comportamiento electroquímico de estas moléculas se compara con compuestos análogos que carecen de grupos donadores de protones, las isobutilcinamidas (NIC, N-(2-metilpropil)-3-(X-nitrofenil)-(2E)-propenamidas), y compuestos en los que la estructura química es más compleja (nifurtimox y benznidazol), así como con nitro compuestos más sencillos como los ácidos *o*- y *p*-nitrobenzóicos, que contienen grupos funcionales con

similar fuerza ácida. También se utilizan en la comparación, compuestos en los que los grupos donadores de protones tienen diferentes fuerzas básicas, como el *p*-nitrofenol y la niclosamida.

Las sales de tetraetilamonio (fenolato, salicilato y benzoato de tetraetilamonio, TEAPhen, BzTEA y SalTEA) se sintetizaron por medio de la reacción ácido-base (2. 1) en la que se tienen cantidades equimolares del ácido conjugado de la base con hidróxido de tetraetilamonio (TEAOH, Solución acuosa 1M, Aldrich). El ácido conjugado se disolvió directamente en la disolución de TEOH y se dejaron reaccionar por 2h en agitación continua. La reacción se siguió por medio de cromatografía en capa fina, observando la desaparición del ácido correspondiente. Las sales se secaron al vacío con un rotaevaporador Büchi a una temperatura de 40°C y una presión de 5 mmHg. Cuando el volumen de reacción disminuyó a cerca de una cuarta parte del volumen original se agregaron 10 mL de etanol (Sigma 99,9%) con la finalidad de crear un azeótropo con el agua remanente y de esta manera hacer más eficiente el secado.



Se utilizó tetrafluoroborato de tetraetilamonio (TFBTEA) (Aldrich, 99,9 % de pureza) como electrolito soporte, éste se secó en una estufa al vacío por 24 h a una

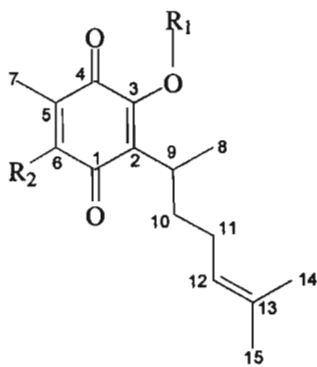
temperatura de 60°C. Como disolvente se usó acetonitrilo (AN, Aldrich) el cual se destiló sobre pentóxido de fósforo (Aldrich).

### **2.3. Metodología.**

Como medio electrolítico (medio aprótico) se usó una solución de TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo, la cual se preparó inmediatamente antes de utilizarla y se le hizo pasar una corriente de nitrógeno de ultra alta pureza por 60 minutos. Después de verificar la ausencia de respuestas de óxido-reducción en el medio electrolítico éste se utilizó para preparar las soluciones 1 mM de los analitos, las cuales se burbujearon por 15 minutos antes de realizar los experimentos de voltamperometría. Los sistemas de amortiguamiento del nivel de acidez se adicionaron posteriormente a las soluciones problema. Para las adiciones de estos sistemas se utilizaron soluciones 1M de las bases y de los ácidos, y se agregaron estas soluciones al medio aprótico por medio de micropipetas (Eppendorf) hasta un volumen máximo adicionado de 100  $\mu$ L. Con la finalidad de minimizar los efectos de dilución, para las concentraciones tanto de los ácidos como de las bases que requerían una adición mayor de 100  $\mu$ L éstas se agregaron en estado sólido directamente.

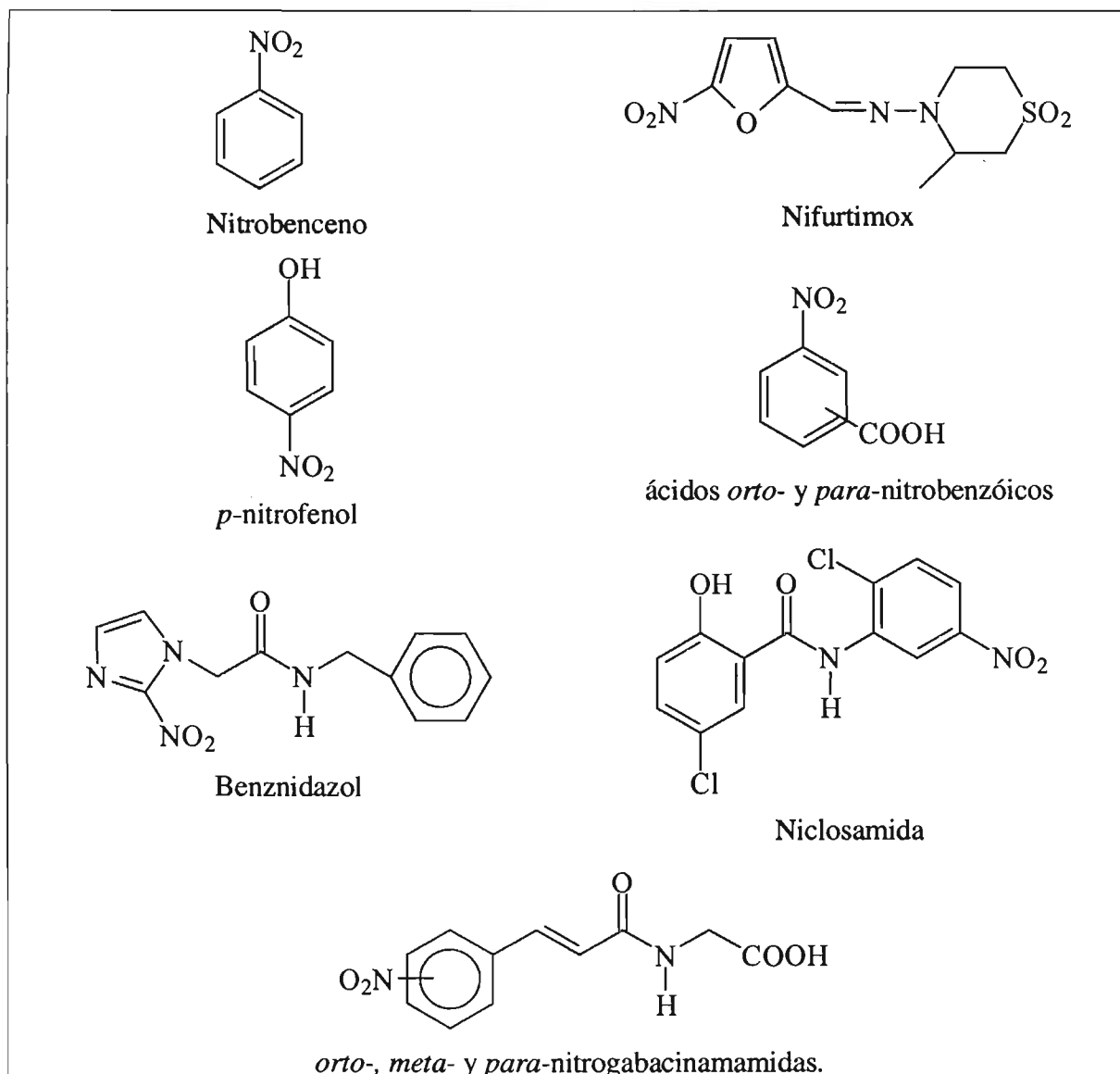
**Tabla 2. 1.** Estructura de las quinonas estudiadas en el presente trabajo de investigación.

Compuesto	R <sub>1</sub> =	R <sub>2</sub> =
PZ	H	H
<i>p</i> -MeOPQOH	H	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>
<i>p</i> -MePQOH	H	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CH <sub>3</sub>
PQOH	H	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<i>p</i> -BrPQOH	H	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -Br
<i>p</i> -CNPQOH	H	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CN
MeOPZ	CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -MeOPQOMe	CH <sub>3</sub>	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>
<i>p</i> -MePQOMe	CH <sub>3</sub>	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CH <sub>3</sub>
PQOMe	CH <sub>3</sub>	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<i>p</i> -BrPQOMe	CH <sub>3</sub>	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -Br
<i>p</i> -CNPQOMe	CH <sub>3</sub>	-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CN





**Tabla 2. 2.** Estructura de los compuestos nitro estudiados en el presente trabajo.





### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### **3. Resultados y Discusión.**

El aspecto principal de este trabajo de tesis es el uso de la modificación del nivel de acidez en acetonitrilo, para controlar y dirigir los procesos de electrorreducción de los compuestos orgánicos, quinonas y nitro compuestos; con la finalidad de poder utilizar, más adelante, este conocimiento en el diseño de nuevas estrategias de síntesis orgánica o en la mimetización del metabolismo de los compuestos orgánicos en los seres vivos.

Para tal efecto, se estudió el comportamiento voltamperométrico de los compuestos orgánicos, primero en ausencia total de procesos químicos de protonación que interfirieran con los procesos de transferencia de electrones. Después, se estableció el efecto de la presencia de donadores externos de protones sobre el comportamiento electroquímico típico tanto de quinonas como de compuestos nitro.

En la siguiente parte del proyecto de investigación, se estudió el efecto de los donadores internos de protones sobre el proceso de electrorreducción de los compuestos orgánicos, así como dos diferentes estrategias para el control de dichos procesos. Uno por medio de la adición de donadores externos de protones que compiten con los donadores internos, de manera que pueda inhibir a estos últimos y modifiquen los procesos de electrorreducción. Otra de las vías de control estudiadas, es

la adición de bases de diferente fuerza, con la finalidad de sustraer los protones ácidos de los procesos de electroreducción y poder controlarlos.

Finalmente, se probaron sistemas amortiguadores del nivel de acidez y se comparó el comportamiento voltamperométrico de los compuestos orgánicos en diferentes condiciones de nivel de acidez en acetonitrilo.

### **3.1. Influencia de los donadores externos de protones.**

#### **3.1.1. Comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos en ausencia de donadores de protones.**

Como se ha mencionado, la presencia de grupos donadores de protones en la estructura de los compuestos orgánicos, modifica sustancialmente tanto sus propiedades electroquímicas, como su actividad biológica. Esto remarca la importancia de estudiar la influencia de los grupos donadores de protones en los procesos electroquímicos de compuestos orgánicos que puedan presentar alguna actividad biológica de interés. Con esta finalidad, se estudiaron en primera instancia moléculas, quinonas y compuestos nitro, en los que se han bloqueado los grupos donadores de protones. En estos se puede observar un comportamiento libre de procesos químicos acoplados a los procesos de transferencia de electrones, este comportamiento se complicará posteriormente por medio de la inclusión en el medio electrolítico de donadores externos de protones.

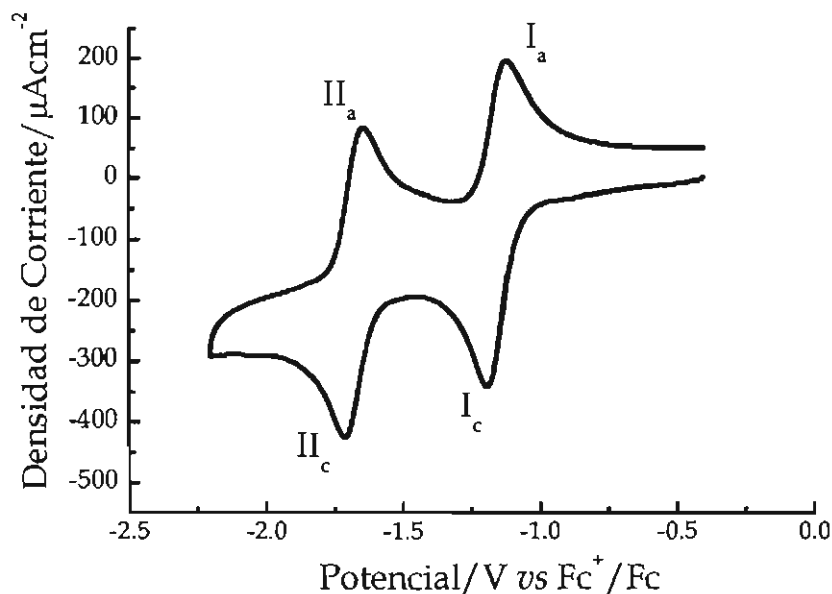
#### **a) quinonas.**

Los primeros compuestos a estudiar en este proyecto de investigación son las  $\alpha$ -metoxi-anilinoquinonas (Tabla 2. 1). En medio aprótico, esta familia de compuestos presenta el comportamiento electroquímico típico de las quinonas en

medios electrolíticos, desprovistos de donadores tanto externos como internos de protones. Este comportamiento se ejemplifica por medio del compuesto PQOMe (**Figura 3. 1**). Se puede observar que la PQOMe presenta dos ondas reversibles con características de transferencia rápida de electrones ( $\Delta E_p \approx 0,060$  V), la relación de corrientes anódica y catódica ( $i_{pa}/i_{pc}$ ) se aproxima a la unidad, y los valores de  $i_{pc}$  vs  $v^{1/2}$  demuestran además que el sistema rédox está regido por los procesos controlados por difusión. Este comportamiento es similar para todas las estructuras PQOMe e indica que el grupo -NH no muestra propiedades ácidas en las condiciones del medio electrolítico utilizado, por lo que los procesos electroquímicos corresponden a la formación del anión radical semiquinona (ecuación (1. 1), pico I<sub>c</sub>) y a la formación de la hidroquinona dianión correspondiente, ecuación (1. 2), pico II<sub>c</sub>).



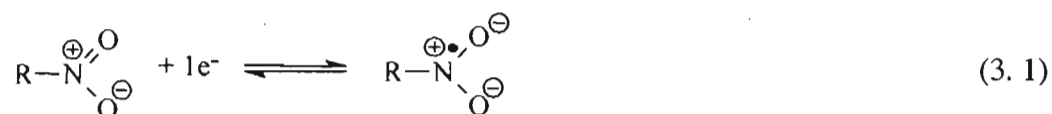
Los valores del potencial de electroreducción para la primera onda (I<sub>c</sub>) de las PQOMe se encuentra en el intervalo de -1,096 a -1,223 V y para la segunda onda (II<sub>c</sub>) entre los valores de -1,594 y -1,762 V (**Tabla 3.1.**). Estos valores dependen de los sustituyentes y se analizarán más adelante.



**Figura 3. 1.** Voltamperograma cíclico típico para PQOMe 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

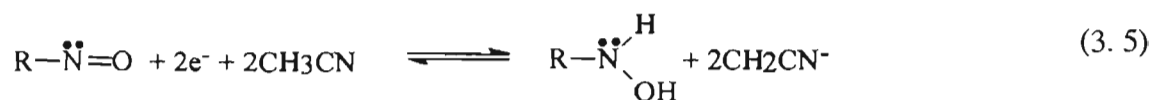
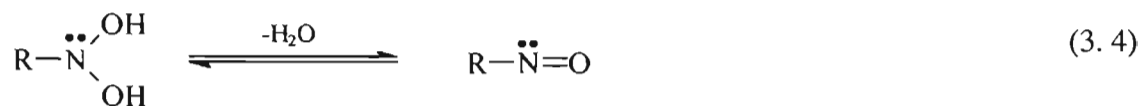
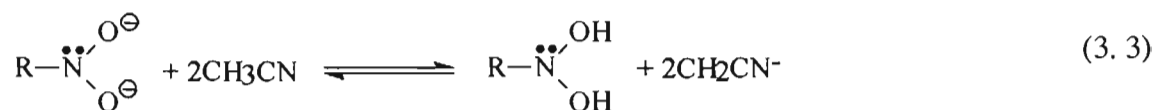
### b) nitro compuestos.

Por otro lado, se estudiaron las nitroisobutilcinamamidas (NIC) que son compuestos nitroaromáticos que en medio aprótico muestran el comportamiento típico de los grupos nitro en ausencia de donadores tanto internos como externos de protones [76]. Esto es, una onda con características de transferencia rápida y reversible de electrones (III<sub>c</sub>, **Figura 3. 2a**) asociado a la transformación del grupo nitro en el anión radical nitro (ecuación (3. 1)), lo que demuestra que el proceso de transferencia de electrones se lleva a cabo en condiciones apróticas.



Debido al comportamiento anterior, se puede considerar que el grupo  $-\text{NHCO}-$  de la nitroisobutilcinamamida no posee propiedades ácidas apreciables en las condiciones del medio electrolítico.

El pico de reducción  $\text{IV}_c$  (**Figura 3. 2b**) corresponde a la reducción del anión radical formado en la reacción (3. 1) a través de múltiples pasos de transferencia de electrones y protones. [65]

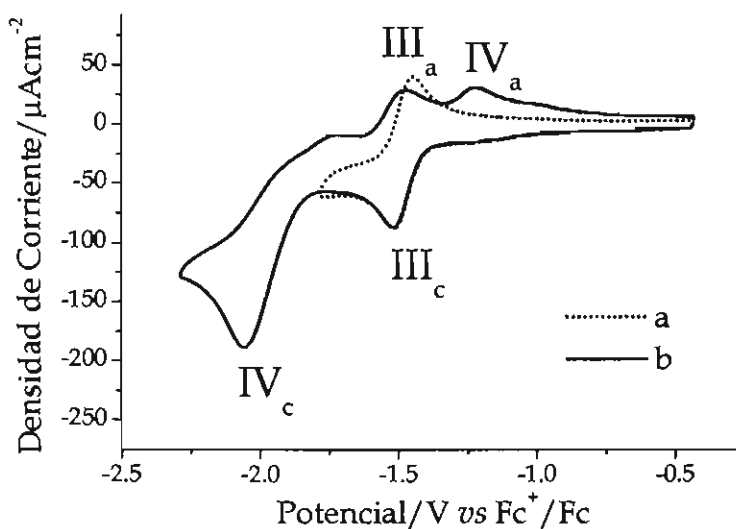


Hay controversia en la fuente de los protones necesarios para las reacciones de protonación (3. 3) y (3. 5), se ha considerado que estos pueden provenir de



contaminantes ácidos del acetonitrilo o del agua residual que éste puede contener; sin embargo, la cantidad de agua contenida en el acetonitrilo seco es inferior a 1 mM. En estas condiciones, el comportamiento voltamperométrico de la onda IV<sub>c</sub> dependería de la difusión tanto de la especie electroactiva como del agua que actuaría como donador de protones. La forma de IV<sub>c</sub> es aguda y bien definida, indicando que sólo depende de la difusión del compuesto nitro, por lo tanto el donador de protones debe encontrarse en una concentración tal que el proceso de electroreducción de IV<sub>c</sub> no depende de su difusión. Por esto se puede proponer que la especie donadora de protones es el disolvente mismo que puede reaccionar con los intermediarios de alta basicidad ilustrados en las reacciones (3. 3) y (3. 5).

Es importante mencionar, que la relación de corrientes entre los picos III<sub>c</sub> y IV<sub>c</sub> se mantiene en un valor de  $i_{IVc}/i_{IIIc} = 2,2$ ; que es un valor muy cercano al observado para el nitrobeneno, que es el compuesto nitroaromático más simple. Esta relación de corrientes se ha asignado al intercambio de un electrón en la primera onda de reducción de los nitrocompuestos y tres electrones en su segunda onda.



**Figura 3. 2.** Voltamperograma cíclico típico para *m*-NIC 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo a)  $E_{A1} = -1,79$  V y b)  $E_{A2} = -2,3$  V. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1$   $Vs^{-1}$ .

Este tipo de comportamiento también se puede observar en moléculas más complejas, como es el caso del Nifurtimox y el Benznidazol que son compuestos nitro que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Chagas-Mazza. Como se muestra en la Figura 3. 3, el Nifurtimox presenta las dos ondas características de la electroreducción de compuestos nitro en medios apróticos, una onda con características de transferencia reversible de electrones ( $III_c'$ ) para generar el anión radical nitro y otra que corresponde a un proceso de electroreducción irreversible que da paso a la formación de la correspondiente hidroxilamina. El pico  $IV_c$  del nifurtimox presenta la característica de ser muy fino, con respecto a los presentados por otros

compuestos nitroaromáticos, esto puede estar relacionado a un proceso de adsorción de los intermediarios electrogenerados.

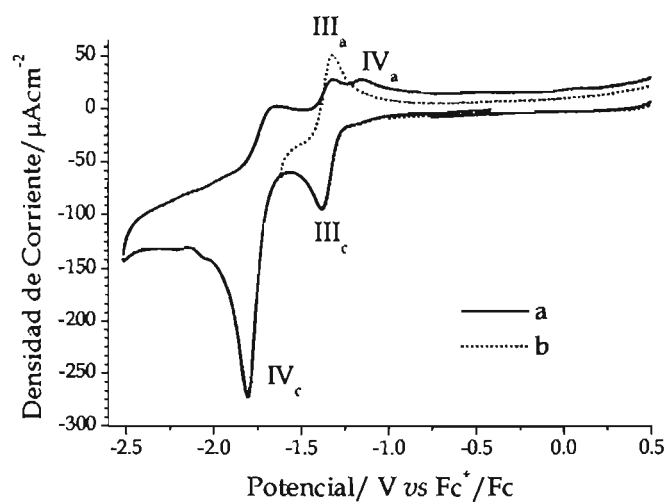


Figura 3. 3. Voltamperograma cíclico típico para Nifurtimox 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo a)  $E_{\lambda 1} = -2,5$  V y b)  $E_{\lambda 2} = -1,6$  V. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ .

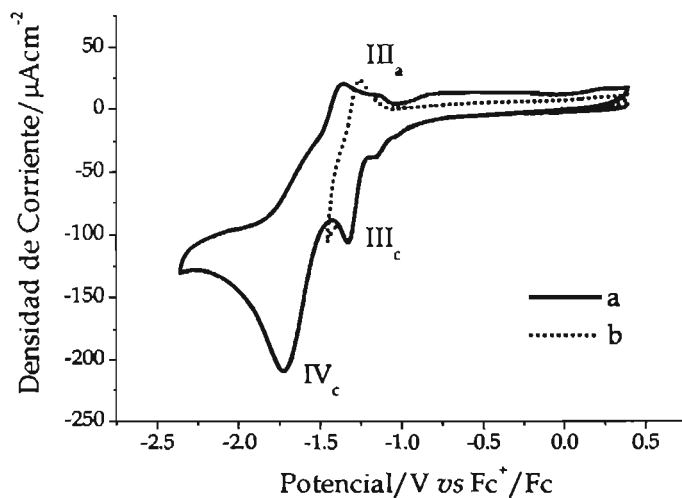


Figura 3. 4. Voltamperograma cíclico típico para Benzimidazol 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo a)  $E_{\lambda 1} = -2,3$  V y b)  $E_{\lambda 2} = -1,5$  V. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ .

Por otro lado el benznidazol (**Figura 3. 4**), presenta el mismo comportamiento general de los otros compuestos nitro estudiados en este trabajo. En ambos casos, tanto el nifurtimox como el benznidazol tienen valores de  $i_{III}/i_{IVc}$  cercanos al valor de 2,2.

Como se puede observar, para el caso de las quinonas sólo se intercambian dos electrones, por lo que se pueden apreciar los procesos reversibles de ambos. Sin embargo, el intercambio de más electrones en el caso de los grupo nitro, produce especies reducidas mucho más básicas que reaccionan con el disolvente mismo, modificando el mecanismo de transferencia de electrones. Entonces con el fin de modificar sistemáticamente el comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos se adicionaron especies ácido base de diferente naturaleza al medio electrolítico.

### **3.1.2. Comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos en presencia de donadores externos de protones.**

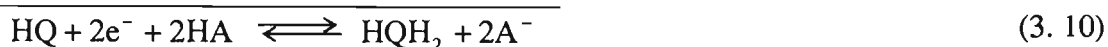
En esta sección se estudió el efecto de la presencia de interacciones intermoleculares por medio de la adición de un sistema amortiguador del nivel de acidez en acetonitrilo, ácido benzoico/benzoato (HBz/Bz). Esto se realizó con la finalidad de modificar el proceso de electrorreducción de compuestos orgánicos cambiando el nivel de acidez en la interfase electrodo-disolución. Es importante

aclarar que en el momento en el que se realizaron los estudios voltamperométricos de las familias de quinonas aquí estudiadas, no se habían logrado la síntesis de las sales de tetraetilamonio (TEA), por lo que se utilizaron sales de sodio para modificar el nivel de acidez en el medio electrolítico, sin embargo, el estudio realizado para los compuestos nitro si pudo realizarse con las TEA. Al igual que la sección anterior, primero se mostrará el comportamiento voltamperométrico de las quinonas en presencia de ácido benzoico/benzoato de sodio, para posteriormente discutir los resultados correspondientes a los compuestos nitro en presencia de ácido benzoico/benzoato de tetraetilamonio.

#### a) quinonas.

Uno de los cambios más evidentes en el comportamiento electroquímico de las PQOMe, ejemplificado por *p*-MeOPQOMe (**Figura 3. 5**), en presencia del sistema amortiguador del nivel de acidez, HBz/NaBz, es el desplazamiento de los valores de potencial de pico catódico ( $E_{pc}$ ) hacia valores menos negativos. Lo anterior implica un cambio en los requerimientos energéticos del primer proceso de transferencia de electrones, ya que la presencia de un donador externo de protones (HBz), permite la protonación del anión radical formado en la ecuación (1. 1), explicando así los desplazamientos de los valores de potencial de reducción (**Tabla 3.1.**). Por otro lado, la onda  $I_c$  incrementa su valor de corriente de pico catódico ( $i_{pc}$ , **Figura 3. 5b**) con

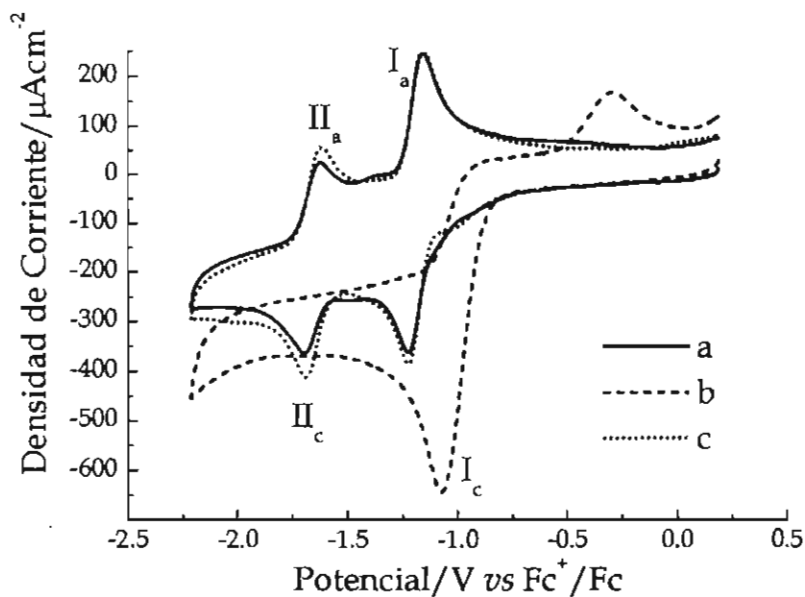
respecto al comportamiento mostrado en ausencia del sistema donador de protones (**Figura 3. 5a**). Este aumento en el valor de corriente, corresponde a un cambio en el proceso de transferencia de electrones, donde se pasa de la formación del anión radical semiquinona vía un electrón (ecuación (1. 1)) a un esquema de reacciones que genera la hidroquinona correspondiente a través de la reducción electroquímica de la quinona vía dos electrones y dos protones (ecuaciones (3. 6)-(3. 9)) resumido en la reacción global (3. 10). Por lo tanto, se observa para las PQOMe un cambio tanto para el proceso de electrorreducción como en los requerimientos energéticos necesarios para que la transferencia de electrones tenga lugar.



Donde HA corresponde a un donador externo de protones (en este caso es HBz) y HQ representa a una quinona que puede tener o no un protón ácido en su estructura, porque este esquema pretende ser general.

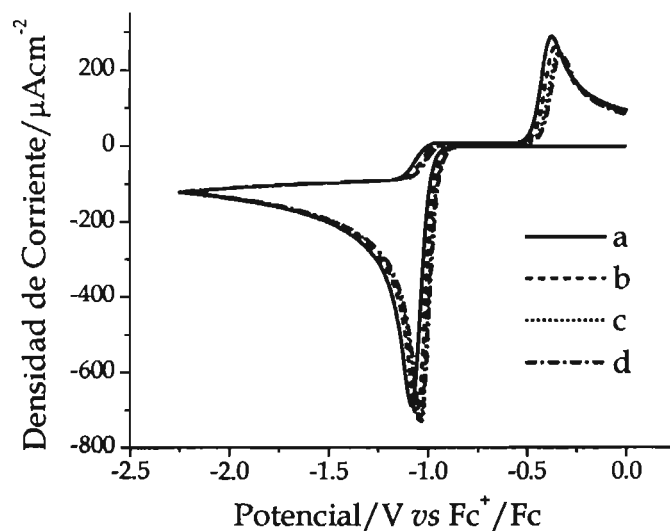
Dependiendo de la acidez de HA, y de la basicidad del  $\text{HQ}^-$  el mecanismo de reacción global podría sólo formar HQH.

Un aspecto interesante, es observar que para la *p*-MeOPQOMe el segundo proceso de transferencia de electrones es evidentemente menos pronunciado que el sistema  $I_c/I_a$ , al mismo tiempo que se puede apreciar una pequeña onda, tanto en el barrido catódico como en el anódico, entre las onda I y II. Este fenómeno se observa frecuentemente en la electroquímica de quinonas y se ha asociado a la reducción de especies producto de la formación de complejos de asociación del anión radical formado en el pico  $I_c$ . [36, 114, 106]



**Figura 3. 5.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-MeOPQOMe 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 1mM BzNa + 3mM HBz y c) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 1mM BzNa. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1  $Vs^{-1}$ .

Se tiene que tomar con cuidado el aumento en el valor de la corriente del pico  $I_c$ , debido a la pequeña relación de concentración entre la quinona y el donador externo de protones (1:3), por la baja concentración de este último, el pico  $I_c$  dependería de la difusión de HBz del seno de la solución a la superficie del electrodo. Al realizar simulaciones de este pico voltamperométrico en presencia diferentes concentraciones de HBz se pueden observar pequeñas variaciones en los valores tanto de potencial como de corriente de pico catódico. Estas variaciones disminuyen conforme aumenta la concentración de la especie donadora de protones, hasta llegar a un nivel de concentración en el cual el proceso de transferencia de electrones ya no depende de la difusión de HBz.



**Figura 3. 6.** Voltamperogramas cíclicos simulados por medio de DigiElch, siguiendo el mecanismo de las ecuaciones (3. 6)-(3. 9),  $E_{01} = -1,223$  V;  $E_{02} = -0,4$  V;  $k_{s1} = 1000$ ;  $k_{s2} = 1000$ ;  $K_{eq1} = 1000$   $k_{f1} = 10^9$ ;  $K_{eq2} = 100$   $k_{f1} = 10^{10}$ ; en presencia de concentraciones de HBz a) 3 mM; b) 10 mM c) 30 mM y d) 50 mM. Superficie del electrodo de trabajo  $0,2827$   $\text{cm}^2$ . Velocidad de barrido  $0,1$   $\text{Vs}^{-1}$ .

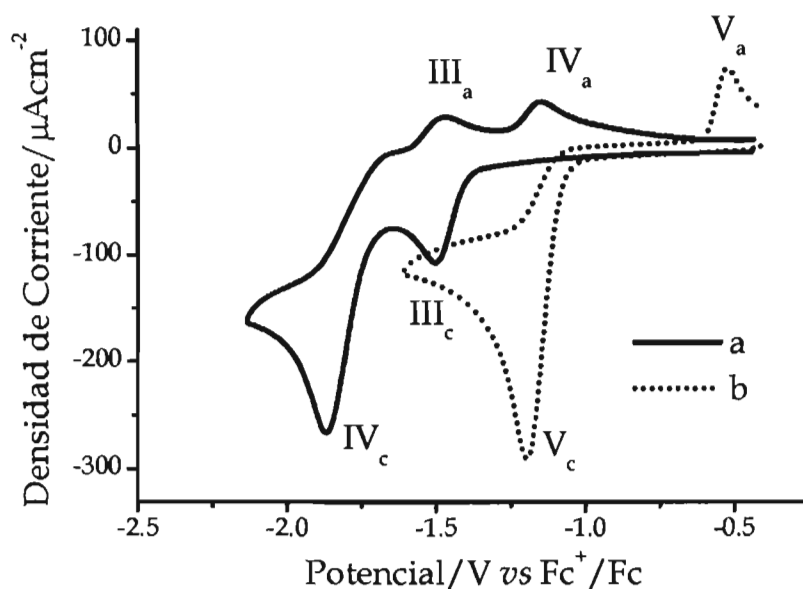


**b) nitro compuestos.**

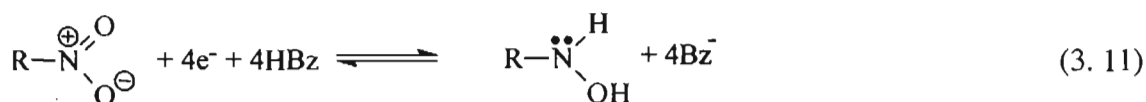
Un comportamiento similar al mostrado por las quinonas se observa en el caso de los compuestos nitro, las NIC en presencia de un sistema amortiguador del nivel de acidez, HBz/TEABz, pierde el comportamiento voltamperométrico típico de los compuestos nitro en medios apróticos, por lo que las ondas III<sub>c</sub> y IV<sub>c</sub> (**Figura 3. 7a**) desaparecen y sólo se observa la onda V<sub>c</sub> (**Figura 3. 7b**). En este punto es importante notar que la presencia de un donador externo de protones puede modificar la estequiometría del proceso de electroreducción de los compuestos nitro. En un medio aprótico, el primer pico de reducción de estos compuestos se ha relacionado a la formación del radical-anión nitro (sistema  $R - NO_2 / R - NO_2^{\bullet -}$ , onda III<sub>c</sub>, ecuación (3. 1)). Este anión radical es una especie básica que puede tomar un protón de aditivos capaces de donar protones (HBz) y formar un radical neutro ( $R - NO_2H^{\bullet}$ ) que puede reducirse a potenciales menos negativos que los correspondientes a  $R - NO_2$ , en forma similar a lo que ocurre para la electroreducción de las quinonas. De esta manera, los subsecuentes pasos de electroreducción se llevan a cabo en el mismo potencial que el correspondiente a la reducción de  $R - NO_2H^{\bullet}$ . Lo anterior explica la desaparición de las ondas III<sub>c</sub> y IV<sub>c</sub> que se fusionan para formar un solo proceso de reducción (onda V<sub>c</sub>) en el que el proceso global de electroreducción correspondería a un sistema definido por el proceso  $R - NO_2 / R - NHOH$  (ecuación (3. 11)).

En caso de que el HBz no hubiera sido capaz de protonar al anión radical nitro, se observaría que la adición del donador externo de protones no modificaría la reversibilidad de la onda III<sub>c</sub>, sino que solamente se presentaría un corrimiento de los valores de potencial de pico catódico hacia valores menos negativos, en forma análoga a lo observado para las quinonas en presencia de donadores muy débiles de protones.

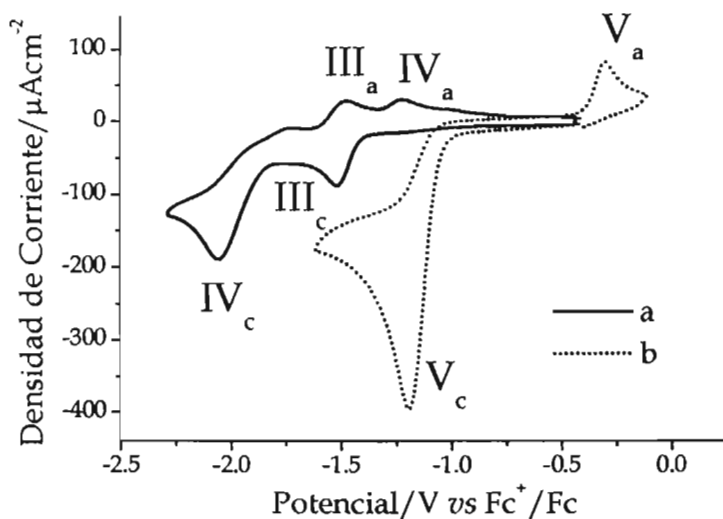
[116]



**Figura 3. 7.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *o*-NIC 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM BzTEA + 50 mM HBz. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.



Al igual que en el caso de las quinonas, la corriente de reducción de los compuestos nitro en presencia de HBz/BzTEA, se debe tomar con cuidado, ya que la relación de corrientes entre el pico IIIc y Vc debería ser cercano a 4, para cumplir con la estequiometría de la reacción (3. 11). Sin embargo esta relación de corrientes es más cercana al valor de tres, tomando en cuenta la alta concentración de HBz con respecto a la concentración del compuesto nitro (1:50), esta baja relación de corrientes implicaría que la acidez del HBz es insuficiente para hacer independiente el proceso de electroreducción de la cantidad del donador de protones. La relación de corrientes si se acerca al valor de cuatro, cuando se modifica el donador de protones a uno con mayor acidez, HSal (Figura 3. 8).



**Figura 3. 8.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *m*-NIC 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM SalTEA + 50 mM HSal. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

Para los compuestos nitro sin donadores internos de protones, al igual que para las quinonas, la presencia de un donador externo de protones no sólo modifica el proceso de electroreducción, sino que también modifica la energética de este proceso desplazando los potenciales rédox a valores menos negativos, haciendo más fácil la transferencia electrónica.

### 3.1.3. Efecto de los sustituyentes.

Es importante recordar que, si bien los efectos de los cambios en el medio electrolítico son importantes, también lo son los cambios estructurales que pueden modificar tanto las propiedades rédox de la fracción electroactiva de las moléculas orgánicas como las propiedades ácido-base de los derivados electrogenerados. En esta sección se propone un nuevo enfoque para interpretar las correlaciones tipo Hammett-Zuman (ecuación (3. 12)), con la finalidad de poder evaluar de forma simultánea el efecto de los cambios de sustituyentes sobre las propiedades antes mencionadas. Es importante hacer notar que la ecuación de Hammett-Zuman no contempla un intercepto, sin embargo aquí se le ha agregado para establecer una diferencia con la ecuación original.

En este caso es importante recordar que generalmente para sistemas reversibles y rápidos se informa el potencial de media onda ( $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$ ); sin embargo, más

adelante en este trabajo se llevarán a cabo comparaciones con los potenciales de reducción de sistemas irreversibles, por lo que sólo se informarán los potenciales de pico catódico y pico anódico.

$$\Delta E_{pc} = E_{pc(R_2=X)} - E_{pc(R_2=H)} = \rho_{\pi} \sigma_x - a \quad (3. 12)$$

Para este tipo de correlaciones, es importante analizar tanto la magnitud de la constante  $\rho_{\pi}$  como de la intersección  $a$ . En relación con esto último, es importante ser muy cuidadosos con las comparaciones que se hacen del efecto de los sustituyentes, ya que estas comparaciones sólo son estrictamente válidas cuando se trata del mismo proceso de electroreducción.

Para las PQOMe, los valores de potencial de pico catódico en medio aprótico para la primera onda de electroreducción ( $I_c$ ) mostraron ser sensibles al efecto de los sustituyentes y variaron entre -1,096 y -1,223 V. A partir de estos valores se calculó la magnitud  $\Delta E_{pc}$  (ecuación (3. 12), donde  $E_{pc(R_2=X)}$  es el potencial de pico catódico del compuesto sustituido y  $E_{pc(R_2=H)}$  es el potencial de pico catódico del compuesto padre). Estos valores correlacionaron con las respectivas constantes sigma *para-* de Hammett ( $\sigma_p$ ) y exhibieron una tendencia lineal (**Tabla 3.3**).

**Tabla 3. 1.** Valores de  $E_{pc}$  y  $\Delta E_p$  de PQOMes y PQOHs, para el primer y segundo picos de reducción.

Compuesto	$E_{pcl}^a/V$			$E_{pcl}^a/V$		$\Delta E_{pI}/V$		$\Delta E_{pII}/V$		
	Aprótico	BzNa, $\approx 1$ mM	HBz, 2mM/ BzNa, $\approx 1$ mM	Aprótico	BzNa/ $\approx 1$ mM	Aprótico	BzNa	HBz, 2mM/ BzNa, $\approx 1$ mM	Aprótico	BzNa/ $\approx 1$ mM
MeOPZ	-1,113	<sup>b</sup>	-0,938	-1,635	<sup>b</sup>	0,068	<sup>b</sup>	0,697	0,079	<sup>b</sup>
<i>p</i> -MeOPQOMe	-1,223	-1,223	-1,074	-1,731	-1,692	0,060	0,069	0,771	0,065	0,074
<i>p</i> -MePQOMe	-1,216	-1,215	-1,071	-1,762	-1,688	0,069	0,064	0,768	0,073	0,076
PQOMe	-1,197	-1,184	-1,057	-1,714	-1,672	0,070	0,066	0,795	0,063	0,068
<i>p</i> -BrPQOMe	-1,165	-1,171	-1,000	-1,646	-1,696	0,069	0,066	0,719	0,072	0,071
<i>p</i> -CNPQOMe	-1,096	-1,107	-0,980	-1,594	-1,627	0,076	0,073	0,699	0,062	0,073
PZ	-0,926	-0,939	-1,105	-1,720	-1,689	0,315	0,334	0,399	0,071	
<i>p</i> -MeOPQOH	-1,096	-1,107	-1,110	-1,900	-1,736	0,494	0,616	0,641	0,113	
<i>p</i> -MePQOH	-1,062	-1,096	-1,095	-1,910	-1,800	0,437	0,567	0,598	0,101	
PQOH	-1,015	-1,076	-1,084	-1,808	-1,651	0,478	0,507	0,554	0,075	
<i>p</i> -BrPQOH	-1,011	-1,054	-1,055	-1,731	-1,621	0,449	0,512	0,511	0,146	
<i>p</i> -CNPQOH	-0,925	-0,983	-1,017	-1,745	-1,611	0,317	0,349	0,464	0,162	

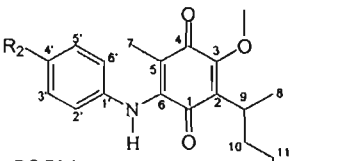
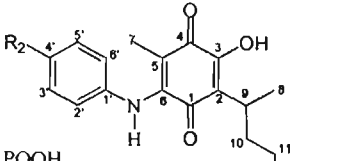
<sup>a</sup> Medidos por voltamperometría cíclica en un electrodo de carbon vítreo (7 mm<sup>2</sup>) vs el par Fc<sup>+</sup>/Fc. <sup>b</sup> Inestable en el medio electrolítico.

**Tabla 3. 2.** Valores de  $i_{pa}/i_{pc}$  y  $i_{pc}v^{-1/2}C^{-1}$  de PQOMes y PQOHs, para el primer y segundo picos de reducción.

Compuesto	$i_{pa}/i_{pc}$ (I) <sup>a</sup>			$i_{pa}/i_{pc}$ (II) <sup>a</sup>		$i_{pc}v^{-1/2}C^{-1}$ (I) <sup>a</sup>			$i_{pc}v^{-1/2}C^{-1}$ (II) <sup>a</sup>	
	Aprótico	BzNa, ≈1 mM	HBz, 2mM/ BzNa, ≈1 mM	Aprótico	BzNa/ ≈1 mM	Aprótico	BzNa	HBz, 2mM/ BzNa, ≈1 mM	Aprótico	BzNa/ ≈1 mM
MeOPZ	1.03	<sup>b</sup>	0.207	1.06	<sup>b</sup>	34.13	<sup>b</sup>	107.0	25.46	<sup>b</sup>
<i>p</i> -MeOPQOMe	1.16	1.03	0.177	1.05	1.06	44.35	43.72	126.6	31.65	22.31
<i>p</i> -MePQOMe	0.84	0.71	0.264	0.94	0.93	51.68	58.41	114.8	45.61	39.84
PQOMe	0.81	0.92	0.174	1.01	1.14	62.58	60.94	99.50	48.94	47.23
<i>p</i> -BrPQOMe	0.80	0.78	0.227	1.18	1.11	31.36	68.10	64.23	16.78	36.64
<i>p</i> -CNPQOMe	1.02	0.70	0.287	1.15	1.21	48.39	53.32	116.3	35.62	35.72
PZ	0.48	0.11	0.22	1.12	<sup>d</sup>	51.9	48.6	90.0	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>
<i>p</i> -MeOPQOH	0.21	0.24	0.26	1.09	<sup>d</sup>	41.0	57.9	102.7	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>
<i>p</i> -MePQOH	0.25	0.27	0.36	1.07	<sup>d</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>
PQOH	0.44	0.32	0.21	0.86	<sup>d</sup>	27.6	46.3	100.5	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>
<i>p</i> -BrPQOH	0.27	0.31	0.18	1.20	<sup>d</sup>	33.1	46.4	86.3	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>
<i>p</i> -CNPQOH	0.61	0.21	0.53	0.23	<sup>d</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Medidos por voltamperometría cíclica a 0,1 Vs<sup>-1</sup>, electrodo de carbón vítreo (7 mm<sup>2</sup>) vs Fc<sup>+/0</sup>/Fc <sup>b</sup> Inestable en el medio electrolítico. <sup>c</sup> Los valores cambian con la velocidad de barrido de potencial. <sup>d</sup> El pico correspondiente no está lo suficientemente definido como para proporcionar datos confiables.

**Tabla 3.3.** Relaciones tipo Hammett-Zuman para PQOH (2-(1,5-dimetil-4-hexenil) -3- hidroxil -5- metil -6- [4'-(R<sub>2</sub>-fenil) amino]-1,4-benzoquinonas), y PQOMe, (2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metoxi-5-metil-6-[4'-(R<sub>2</sub>-fenil) amino]-1,4-benzoquinonas)

Tipo de Molécula	Relaciones Tipo Hammett-Zuman			Medio
	$\Delta E_{pc} = \rho_{\pi}\sigma_p + a$			
	$\rho_{\pi}$ (V)	$a$ (V)	$r$ (n=5)	
 PQOMe	0,147	-0,0005	0,9814	Aprótico
	0,112	-0,0107	0,9161	HBz/BzNa
R <sub>2</sub> = -MeO, -Me, -H, -Br, -CN				
 PQOH	0,171	-0,0218	0,9505	Aprótico
	0,133	-0,0012	0,9851	BzNa Saturado
	0,104	-0,0196	0,9223	HBz/BzNa
	0,204	-0,0026	0,8977	Fenolato
R <sub>2</sub> = -MeO, -Me, -H, -Br, -CN				

El valor de la intersección cercano a cero (Tabla 3.3.), indica que esta expresión es consistente con las relaciones de Hammett-Zuman, por lo que el sistema es sensible al efecto electrónico de los sustituyentes y está libre de la interferencia de



otro tipo de interacciones, tales como reacciones químicas acopladas al proceso de transferencia de electrones.

Por otro lado, la presencia de interacciones intermoleculares provocadas por la presencia de un donador externo de protones, modifica el comportamiento de las relaciones tipo Hammett-Zuman. Aunque se conserva el comportamiento lineal de los valores de  $\Delta E_{pc}$  con las  $\sigma_p$  (**Tabla 3.3.**), el valor de la intersección se aleja del valor de cero observado en medio aprótico. Lo anterior se debe a que en medio aprótico, el potencial del pico  $I_c$  depende únicamente de la contribución de transferencia de carga (reacción (3. 6)). Sin embargo, en un medio que contiene un donador externo de protones (HBz/Bz), el potencial de pico también está asociado a los procesos de protonación (reacciones (3. 7) y (3. 9)) de los intermediarios electrogenerados, mismos que a su vez ven modificadas sus propiedades ácido-base por el efecto de los sustituyentes.

Se puede establecer que los valores del potencial redox de la onda  $I_c$  en presencia de un donador externo de protones dependen de las constantes de acidez tanto del anión radical semiquinona como la del donador de protones. Por lo tanto la constante de acidez  $K_{HQH^+/HQ^-}$  también depende del efecto de los sustituyentes.

De esta forma, se explicaría las diferencias entre los valores de  $\rho_{\pi}$  de 0,147 V en medio aprótico y de 0,112 V para el sistema con HBz/Bz.

En resumen, se observó que la adición de donadores externos de protones en el medio electrolítico, modifica sustancialmente el proceso de electroreducción de los compuestos orgánicos, pasando de un proceso en el que se forma el anión radical correspondiente, tanto de las quinonas como de los compuestos nitro ( $Q/Q^{\cdot-}$  y  $R-NO_2/R-NO_2^{\cdot-}$ ) a un sistema en el que se forman la hidroquinona vía dos electrones y dos protones ( $Q/QH_2$ ) y la hidroxilamina correspondiente vía la adición de cuatro electrones y cuatro protones ( $R-NO_2/R-NHOH$ ). Además de modificarse el proceso global de electroreducción, también se modifican los requerimientos energéticos para la primera transferencia de electrones en ambos sistemas.

Una vez que se ha estudiado la forma en la que el proceso de electroreducción, tanto de quinonas como de compuestos nitro se ve modificado por la presencia de un donador externo de protones, a continuación se estudiará la forma de como un donador interno de protones interviene en los sistemas de intercambio de electrones de estos mismos compuestos. De la misma manera, se analizará como compiten los donadores internos de protones con la presencia de donadores externos de protones, así de cómo se modifica el comportamiento electroquímico de estos compuestos en presencia de

diferentes aditivos básicos, que se agregan con la finalidad de poder modificar el proceso global de electroreducción de estos mismos compuestos.

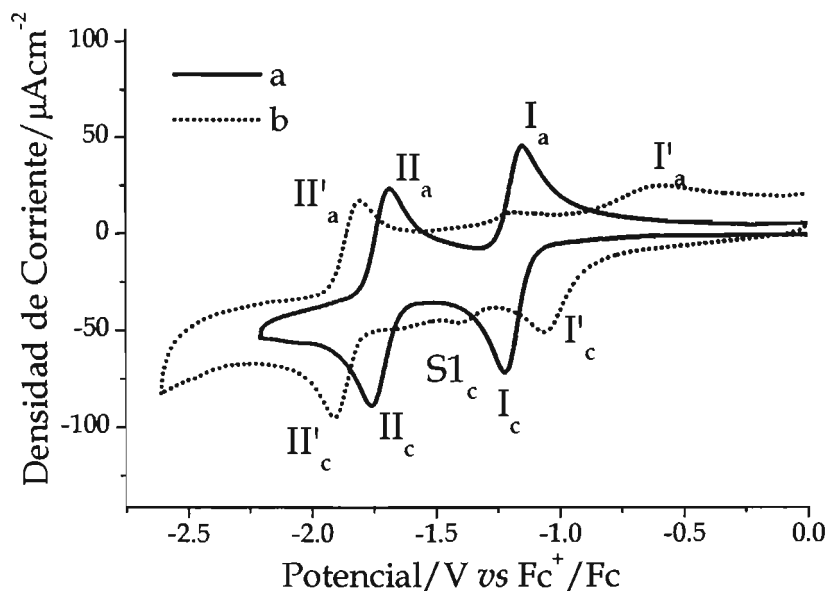
### 3.2. Influencia de los donadores internos de protones.

De la misma forma que se modifica por la adición de donadores externos de protones, el comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos se ve modificado por la presencia de grupos donadores de protones, en la estructura de los mismos. En este punto hay que tomar en cuenta que la acidez de los grupos donadores de protones también va a estar afectada por la influencia de los sustituyentes, por lo que este fenómeno también tiene que tomarse en cuenta en el análisis del comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos.

#### a) quinonas.

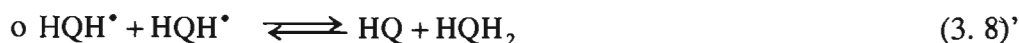
Esto se puede apreciar en el cambio observado para las PQOMe cuando el grupo metoxilo de la posición C(3) se sustituye por un grupo hidróxilo (PQOH, **Tabla 2. 1**). A diferencia de la serie de las PQOMe, los compuestos PQOH presentan un comportamiento voltamperométrico alejado del típico de las quinonas en medio aprótico (**Figura 3. 7b**). En este caso se observan por medio del compuesto *p*-MePQOH (**Figura 3. 9a**), dos sistemas de electroreducción; el primero de ellos ( $I'_c$ ) presenta características de una transferencia irreversible o lenta de electrones, como lo indican los altos valores de  $\Delta E_p$  (mayores de 0,3 V; **Tabla 3.1**), pero los valores de  $i_{pa}/i_{pc}$  (**Tabla 3. 2**) alejados de la unidad indican que hay reacciones químicas acopladas

a los procesos rédox, así como la dependencia de los valores de potencial de pico catódico con la velocidad de barrido. Describir pico II'c



**Figura 3. 9.** Voltamperograma cíclico típico para 1 mM de a) MePQOH y b) MePQOMe en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ .

Un comportamiento electroquímico similar al mostrado por las PQOH, se observó en la electroreducción de quinonas en presencia de donadores de protones, así como en quinonas que contienen protones ácidos en su estructura [107,108,109]. Para este último tipo de compuestos, con grupos funcionales ácidos, como el grupo  $-\text{OH}$  en la posición C(3) de las PQOH, se ha descrito un proceso de electroreducción que consiste en una serie de transferencias consecutivas de electrones y protones.



En este esquema de reacciones sólo una molécula de PQOH es utilizada en las transferencias de electrones (ecuaciones (3.6) y (3.8)) y dos moléculas en las reacciones de autoprotónación (ecuaciones (3.13) y (3.14)). Aquí es importante mencionar que la semiquinona radical neutro formada en la reacción (3.13) también puede sufrir una transferencia homogénea de electrones (ecuación (3.8)'), no obstante, en nuestras condiciones de trabajo no se puede hacer una distinción entre el proceso homogéneo (que puede ser tipo DISP1 o DISP2) y el proceso heterogéneo (un proceso del tipo ECE). Este fenómeno disminuye la cantidad de quinona transformada en hidroquinona, esto explicaría la disminución en los valores de función corriente (Tabla 3.2) y de corriente de pico catódico de la onda  $I_c'$  ( $i_{pc}'$ , **Figura 3.9**) con respecto a los valores del pico  $I_c$  de las PQOMe.

Los potenciales de pico catódico de la primera onda de las PQOH ( $I_c'$ ) son menos negativos que aquéllos correspondientes a la primera onda de las PQOMe ( $I_c$ ),  
 José Antonio Bautista Martínez 75

tomando en cuenta que la diferencia de potencial impuesta en los experimentos electroquímicos, es en esencia un indicativo de la cantidad de energía necesaria para que se lleven a cabo las reacciones de transferencia de electrones. Se puede establecer que la primera transferencia de electrones de la electroreducción de las PQOH es energéticamente menos demandante que la primera transferencia de electrones de las PQOMe. Esto se debe principalmente a un decremento de la densidad electrónica del sistema PQOH, causado por la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo  $-OH$  de la posición C(3) del anillo quinoide [55] y el grupo carbonilo adyacente C(4)-O(4). Este puente de hidrógeno debe estabilizar al anión radical semiquinona de las PQOH, sin embargo la interacción puede llegar a ser lo suficientemente fuerte como para que se lleve a cabo la transferencia del protón a través del puente de hidrógeno. Esta transferencia de protones es una de las reacciones químicas acopladas a la transferencia de electrones.

Un fenómeno similar se observa en quinonas  $\alpha$ -fenólicas [110,111,112]; sin embargo en este tipo de moléculas no existe una transferencia directa de protones. Esto se debe principalmente a la diferencia en la fuerza ácida entre el hidrógeno del grupo  $\alpha$ -hidroxílico, presente en las PQOH, y el hidrógeno perteneciente al grupo  $\alpha$ -fenólico, ya que este último no es lo suficientemente ácido para protonar al anión radical formado en la primera transferencia de electrones.

Entre los picos de electroreducción  $I_c'$  y  $II_c'$  de las PQOH se pueden observar un hombro ( $SI_c$ ) que también se ha observado en la electroreducción de quinonas con una estructura similar a la de las PQOH y que se ha asociado con la reducción de especies homoconjugadas de quinonas, en esencia complejos de puentes de hidrógeno. [36,113,114]

De los intermediarios formados en la serie de reacciones (3. 6), (3. 13), (3. 8) y (3. 14) se puede sugerir que a los potenciales más negativos a los cuales aparece la segunda onda de electroreducción de las PQOH ( $II_c'$ ), de características de transferencia reversible de electrones (**Tabla 3.1.** y **Tabla 3. 2**), la única especie electroactiva que puede existir en la interfase es la base conjugada de estas moléculas ( $PQO^-$ ), la que por simplicidad se llamará perezonato ( $Q^-$ ). En este trabajo se sugiere que el segundo proceso de transferencia de electrones observado para las PQOH corresponde a la reducción de este intermediario por medio de la siguiente reacción (3. 16).

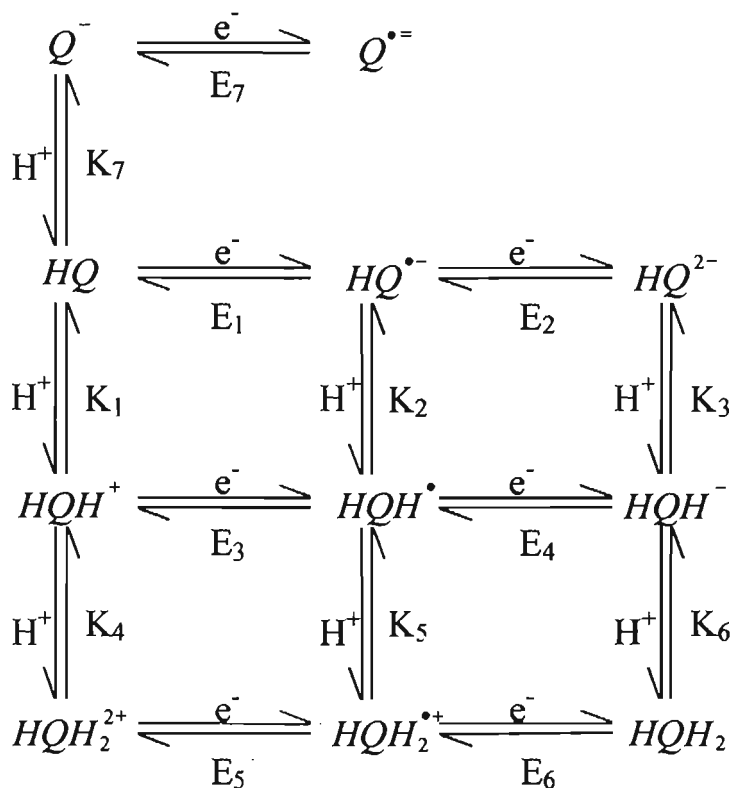


Existe controversia acerca de la identificación del proceso electroquímico asociado con la reducción de la base conjugada de las  $\alpha$ -hidroxiquinonas [36, 56, 113, 114]. Experimentos de resonancia de spin electrónico realizados *in situ* para electrólisis de este tipo de quinonas llevados a cabo al potencial correspondiente a la



reducción de la base conjugada, apoyan la posibilidad de una transferencia monoeléctrica en el proceso de electroreducción [115].

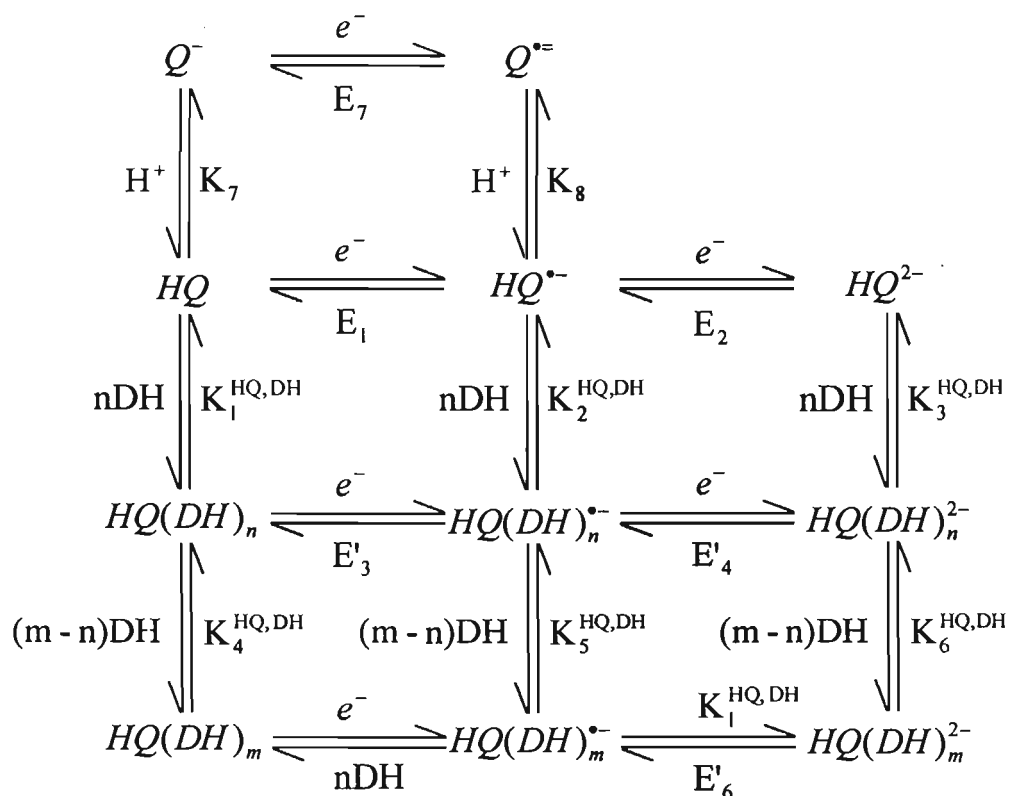
La producción de este intermediario se puede describir por medio de un paso químico ( $K_7$ ) y uno electroquímico ( $E_7$ ) adicionados al tradicional esquema cuadrado para la electroreducción de las quinonas (**Figura 3. 10**) que se ha modificado para incluir a especies de quinonas que contengan donadores internos de protones en su estructura.



**Figura 3. 10.** Esquema cuadrado de la electroreducción de las quinonas, modificado para tomar en cuenta quinonas con donadores internos de protones.

Una transferencia de electrones adicional al proceso ( $E_7$ ) es posible si se da la protonación del dianión radical ( $Q^{\cdot-}$ ) formado en la reacción (3. 16), que resultaría en la formación de la semiquinona anión radical ( $HQ^{\cdot-}$ ) que puede reintegrarse al esquema cuadrado de las quinonas (**Figura 3. 11**). Cabe señalar, que si las condiciones de nivel de acidez del medio electrolítico no permiten la protonación del dianión radical, se observará una onda reversible ( $\Pi'_c$ , **Figura 3. 9b**) posterior a la primera onda de electroreducción de las  $\alpha$ -hidroxiquinonas ( $I'_c$ , **Figura 3. 9b**). Por el contrario si las condiciones de acidez del medio electrolítico permiten, al mismo tiempo, la formación de la base conjugada de las  $\alpha$ -hidroxiquinonas (por medio del proceso químico  $K_7$ ) y la protonación, exclusivamente, de la especie más básica  $Q^{\cdot-}$  (por medio del proceso químico  $K_8$ ) la onda  $\Pi'_c$ , perdería su carácter reversible (este aspecto de la electroreducción de  $Q^{\cdot-}$  se discutirá más adelante). Estas reacciones químicas y electroquímicas pueden incluirse en el esquema cuadrado de las quinonas (**Figura 3. 11**). Este esquema también debe modificarse para tomar en cuenta la interacción de donadores débiles de protones con los otros derivados electrogenerados de la quinonas por medio de la formación de complejos de puentes de hidrógeno [116].

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



**Figura 3. 11.** Esquema cuadrado de las quinonas modificado para tomar en cuenta las interacciones con donadores débiles de protones.

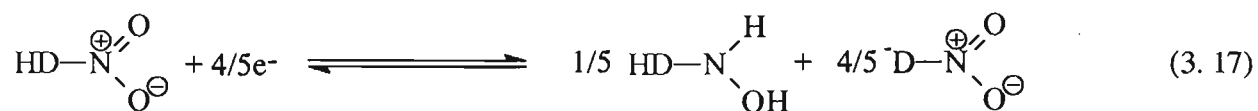
En este punto se debe enfatizar que la segunda onda de reducción de las quinonas que contienen un hidrógeno  $\alpha$ -hidroxílico no ha sido ampliamente abordada en la literatura, debido principalmente a que el estudio electroquímico de las quinonas con donadores internos de protones se ha centrado generalmente en la primera transferencia de electrones. [49]

**b) nitro compuestos.**

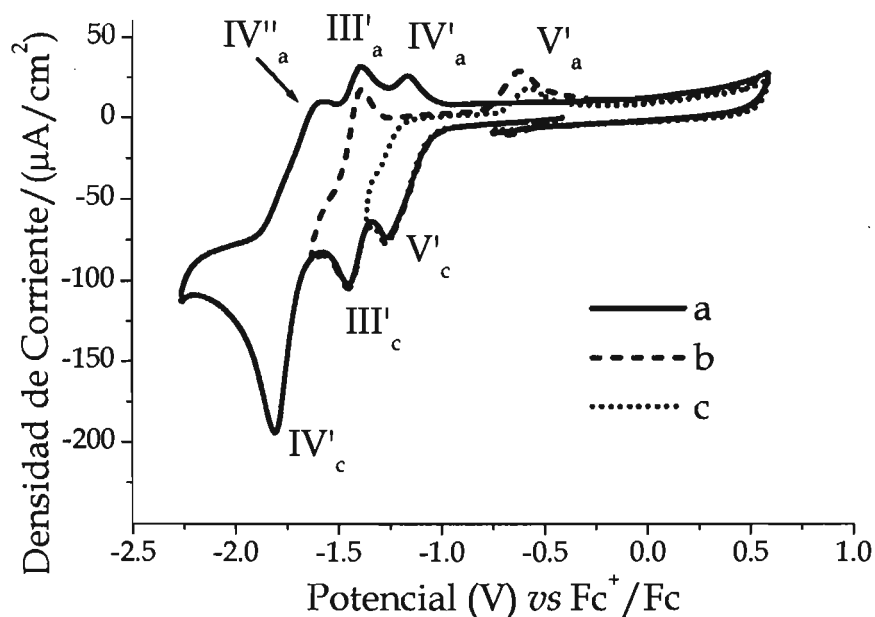
Al igual que para las PQOH, las nitrogabacinaamidas (NG) presentan un comportamiento electroquímico diferente y más complicado al típico mostrado por las moléculas que carecen de donadores internos de protones. En este caso, las NG en medio aprótico (**Figura 3. 12**), ejemplificado por la *o*-NG, muestran tres ondas de electroreducción, una de ellas con características de transferencia rápida y reversible de electrones ( $\text{III}_c'$ ), así como una onda con características de transferencia irreversible de electrones ( $\text{IV}_c'$ ), estas ondas son similares a las mostradas por los compuestos nitro que carecen de grupos donadores de protones en su estructura. Al mismo tiempo se puede apreciar una nueva onda de electroreducción ( $\text{V}_c'$ ) a potenciales menos negativos que los correspondientes para la onda  $\text{III}_c'$ . Al cambiar el sentido del barrido de potencial en diferentes valores de  $E_\lambda$ , se pudo establecer la relación de las ondas de electroreducción ( $\text{III}_c'$ ,  $\text{IV}_c'$  y  $\text{V}_c'$ ) con las respectivas ondas de oxidación ( $\text{III}_a'$ ,  $\text{IV}_a'$ ,  $\text{IV}_a''$  y  $\text{V}_a'$ ) como se ilustra en la **Figura 3. 12**. Es importante mencionar que cuando se modifica el  $E_\lambda$  a valores de potencial entre 1,7 y 2,3  $E_\lambda$  V, se pudo observar la aparición simultánea de las ondas  $\text{IV}_a'$  y  $\text{IV}_a''$ .

Esta nueva onda ( $\text{V}_c'$ ) se debe ciertamente a la presencia de un grupo donador de protones en la estructura de las NG. En este caso la onda  $\text{V}_c'$  puede estar asociada a una serie de transferencias de electrones acopladas a transferencias de protones que se

describe por medio de la reacción global (3. 17) que es similar a otras antes propuestas [78,117].



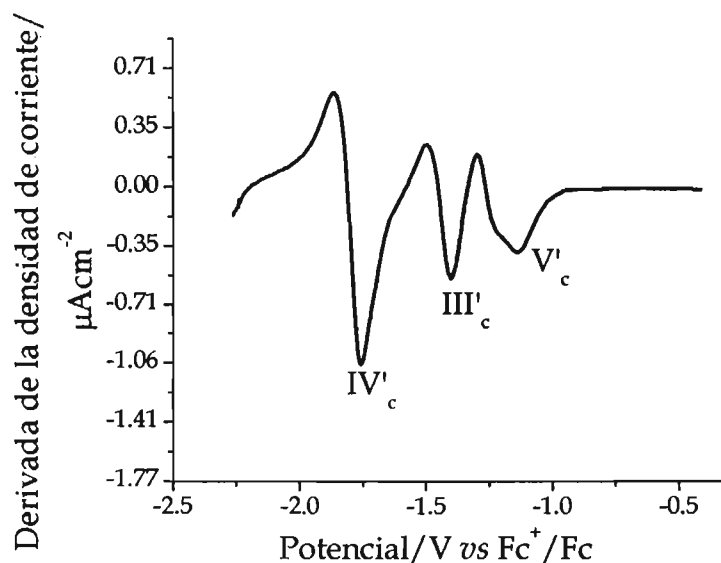
Cuando una solución conteniendo 1 mM de NG se sometió a una electrólisis exhaustiva a potencial controlado (en -1,35 V) los datos coulombimétricos establecieron una estequiometría de 0,76 equivalentes de electrón, lo cual es un valor muy cercano al valor teórico de 4/5 de electrón, propuesto en la reacción anterior.



**Figura 3. 12.** Voltamperograma cíclico típico para *o*-NG 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo a)  $E_{\lambda 1} = -2,3$  V; b)  $E_{\lambda 2} = -1,7$  V y c)  $E_{\lambda 3} = -1,3$  V. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1$   $Vs^{-1}$ .

El voltamperograma cíclico de las NG muestra que el pico de reducción  $V'_c$  presenta una pequeña curvatura antes del potencial de pico catódico, lo que sugiere que se trata de la superposición de al menos dos ondas de reducción. Cuando se obtuvo la primera derivada del voltamperograma cíclico de las NG con respecto a la corriente, se pudo comprobar que la forma de la onda  $V'_c$  corresponde a dos procesos de electroreducción que ocurren a potenciales muy cercanos, como se ha informado con anterioridad en la literatura. En este sistema se presenta, una cuarta onda de reducción a potenciales más negativos que  $-2,3$  V pero ésta no se incluye en el presente trabajo ya

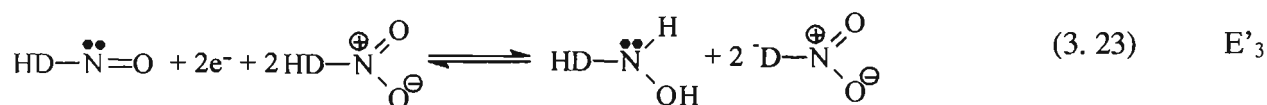
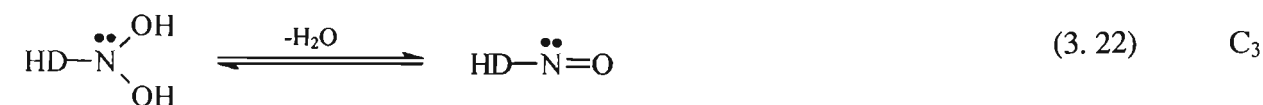
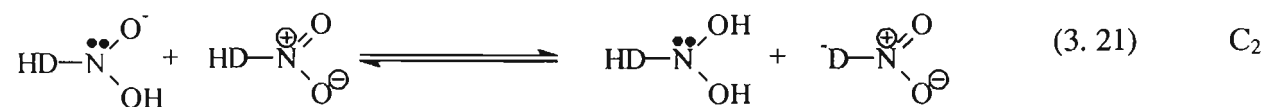
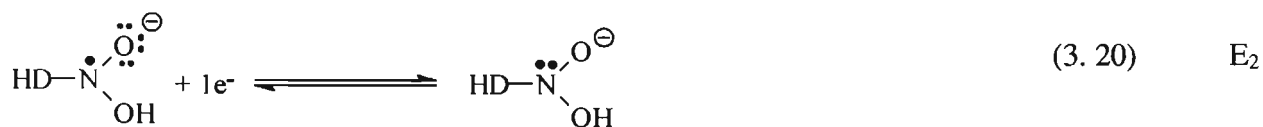
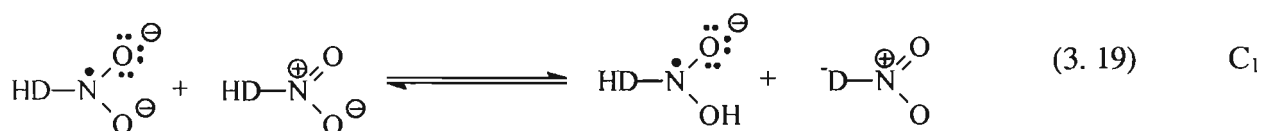
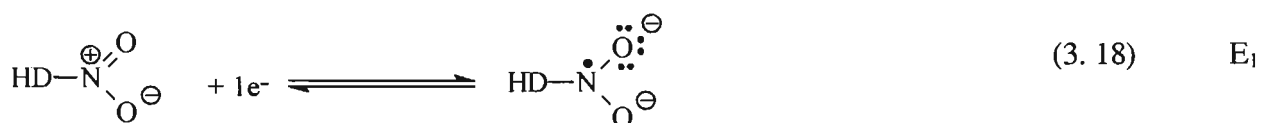
que corresponde a la reducción de la doble unión de las NG (**Tabla 2. 2**), la cual no es de interés en el enfoque de esta investigación. Un hecho interesante que vale la pena remarcar es que el potencial de pico catódico de la onda III<sub>c</sub>' varía hacia potenciales menos negativos cuando la posición del grupo nitro cambia de la posición *orto*- a la *meta*- y a la *para*- de la estructura principal del compuesto, (valores de potencial -1,6 V; -1,526 V y -1,464 V respectivamente).



**Figura 3. 13.** Primera derivada del barrido catódico del voltamperograma cíclico típico para *o*-NG 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

De acuerdo con la información voltamperométrica de las NG (compuesto nitro de la forma HD-NO<sub>2</sub>) y en concordancia con los mecanismos informados para este tipo de compuestos, es posible establecer que la onda V<sub>c</sub>' corresponde a la electrorreducción del grupo nitro en presencia de un donador interno de protones. En este caso, existen

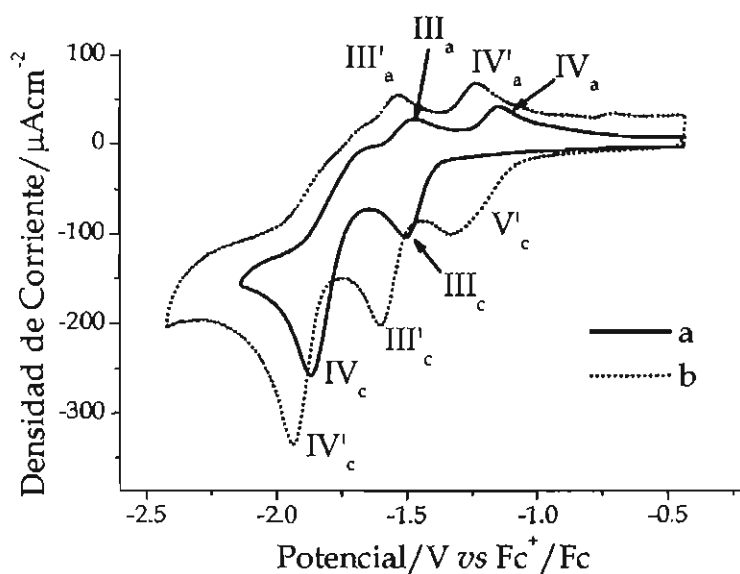
en la estructura de las NG dos grupos funcionales que pueden actuar como donadores de protones, estos son el grupo carboxilo o el grupo amida CO-NH (Tabla 2. 2). Sin embargo, este último también se encuentra en la estructura química de las NIC (Tabla 2. 2), y el comportamiento electroquímico de éstas revela que este grupo funcional carece de propiedades ácidas apreciables en el medio de trabajo. Debido a lo anterior, se puede establecer que el donador de protones en las NG es el grupo carboxilo. Tomando en cuenta lo antes mencionado, el proceso de electroreducción de las NG se puede describir por medio del siguiente esquema de electroreducción:





Así pues, el potencial de reducción al cual se lleva a cabo la reacción (3. 23) de la reducción del compuesto nitroso, ocurre a potenciales menos negativos que el correspondiente a la primera transferencia de electrones de los compuestos nitro, reacción (3. 18), y debido a ésto el proceso de reducción del derivado nitroso tiene lugar en la misma onda voltamperométrica ( $V_c'$ ) en forma del proceso global (3. 17).

Cuando se compara el comportamiento electroquímico de las NG con respecto a las NIC (**Figura 3. 14**), se puede apreciar que la estequiometría del proceso electroquímico es diferente al que se presenta en los compuestos nitro libres de donadores internos de protones, debido a que en forma similar a lo que sucede en el caso de la reducción de quinonas, aquí sólo una molécula de HD-NO<sub>2</sub> se reduce, mientras que cuatro moléculas funcionan como donadores de protones en la reacciones de protonación intramolecular (ecuaciones (3. 19), (3. 21) y (3. 23)). Este hecho aumenta de manera importante la concentración interfacial de la base conjugada de las NG (la especie <sup>-</sup>D-NO<sub>2</sub>) que es resultado de las reacciones de autoprotónación. De acuerdo con lo anterior, el pico de electroreducción  $V_c'$  corresponde a la transformación del compuesto nitro hasta la correspondiente hidroxilamina, mientras que el pico anódico ( $V_a'$ ) corresponde a la oxidación de la hidroxilamina al compuesto nitroso.



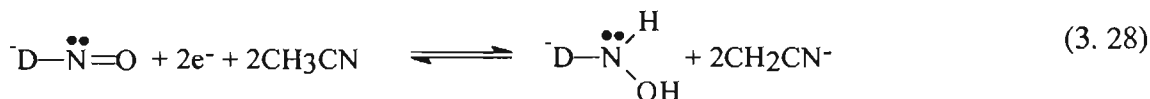
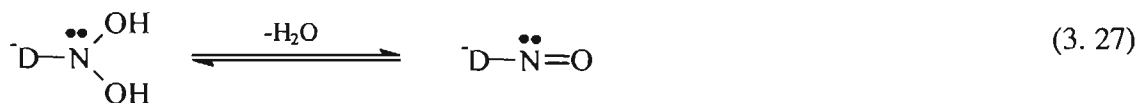
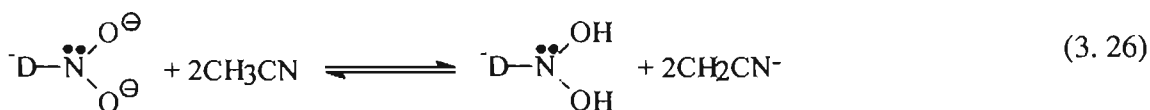
**Figura 3. 14.** Voltamperogramas cíclicos típico para a) *o*-NIC y b) *o*-NG 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

La respuesta electroquímica de los compuestos nitro que contienen un donador interno de protones en su estructura ha sido ampliamente estudiado en la literatura [117]; no obstante, la presencia de las ondas de electroreducción adicionales, como III<sub>c</sub>' y IV<sub>c</sub>' han sido escasamente mencionadas. Esto posiblemente debido a que estas ondas de electroreducción aparecen a potenciales más negativos y en algunos casos su presencia sólo se menciona [78] y se ha descrito que corresponden a la reducción de la base conjugada de los compuestos nitro que se forman a partir de las reacciones de autoprotonación. En este trabajo de investigación se propone el siguiente esquema de reducción.

La presencia del pico III<sub>c</sub>' con características de transferencia rápida y reversible de electrones, puede estar asociado con la reducción del grupo nitro de las NG desprotonadas (<sup>-</sup>D-NO<sub>2</sub>) vía la adición de un electrón (reacción (3. 24))



El dianión altamente reactivo que se produce en esta reacción no se protona en la interfase, por lo que genera un pico reversible de oxidación (III<sub>a</sub>') cuando el barrido de potencial se invierte después del pico III<sub>c</sub>'. Este dianión puede sufrir un nuevo proceso de reducción, pico IV<sub>c</sub>', a potenciales más negativos y que se puede describir por medio de la siguiente secuencia de reacciones.

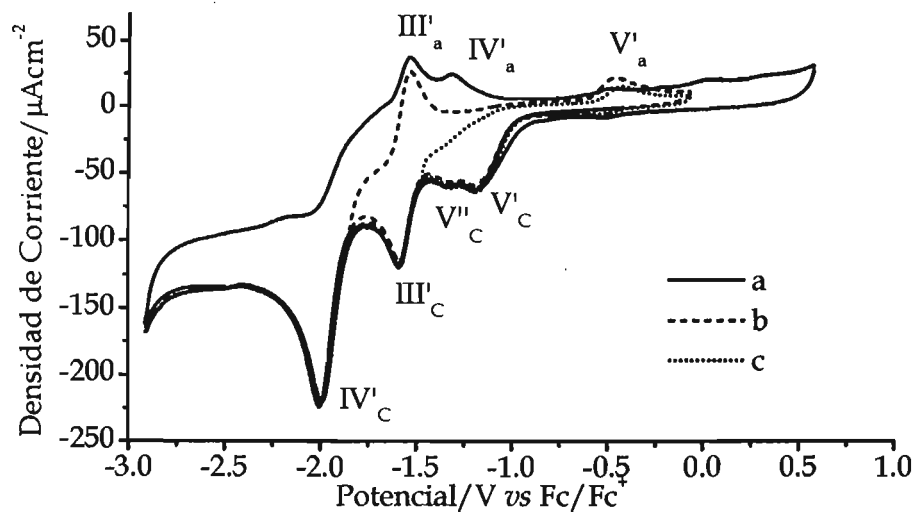


A través de la reacción (3. 25) se produce un intermediario altamente básico, este trianion inmediatamente puede tomar un protón de las moléculas del disolvente (ecuación (3. 26)). En este marco, los picos de oxidación  $\text{III}_a'$  y  $\text{IV}_a'$  corresponden a la oxidación de especies químicas producidas en el esquema de reacciones (3. 25) a (3. 28). El esquema antes mencionado se analizará más adelante por medio de la adición de aditivos ácidos y básicos.

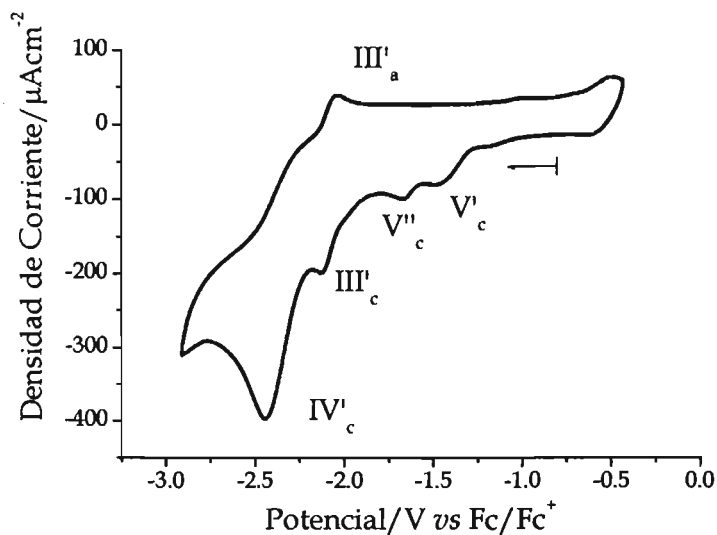
Es muy importante resaltar que para que se presente el comportamiento anteriormente descrito es esencial que el grupo electroactivo y el grupo donador de protones de estas moléculas no estén directamente conjugados, como se puede observar cuando se comparan los voltamperogramas de compuestos más sencillos que contengan las funciones carboxílico y nitro en su estructura. En este caso se puede analizar el comportamiento electroquímico de los ácidos *orto*- y *para*-nitrobenzóicos. El ácido *para*-nitrobenzóico (**Figura 3. 15**) presenta esencialmente las mismas ondas de electroreducción que se observan para las NG, las ondas correspondientes a los procesos de electroreducción en los que se forman el anión radical nitro (ecuación (3. 24)) y la correspondiente hidroxilamina (ecuaciones (3. 25) a (3. 28)) a partir de la base conjugada de estos compuestos, los cuales son similares a las observadas en otros compuestos nitro. Sin embargo, para la onda  $V_c'$ , que debe corresponder a la reducción del grupo nitro por medio de reacciones de autoprotónación, se observa claramente que está compuesta por al menos dos ondas de electroreducción traslapadas (**Figura 3. 15**),

tal como se había sugerido para el caso de la misma onda de electroreducción de las NG.

Además, este comportamiento también se puede observar cuando el grupo donador de protones es un ácido más débil, como en el caso del *p*-nitrofenol (**Figura 3. 16**), donde se puede apreciar un perfil voltamperométrico muy similar al obtenido para el ácido *p*-nitrobenzónico, aunque en este caso la onda correspondiente a la formación del anión radical del grupo nitro, (**Figura 3. 16**, pico III'<sub>c</sub>) está menos definida con respecto a las ondas observadas en aquellos compuestos que poseen grupos donadores de protones más fuertes (**Figura 3. 12** y **Figura 3. 15**). En este caso la onda V<sub>c</sub>' también se muestra como una onda compuesta. Este comportamiento sólo se observa en disolventes extremadamente secos y puros, ya que la presencia de pequeñas trazas de impurezas ácidas provoca que sólo se observe una sola onda de electroreducción y que no se pueda observar la onda correspondiente a la formación del anión radical nitro, a menos que el medio electrolítico se sature con una base adecuada [78].

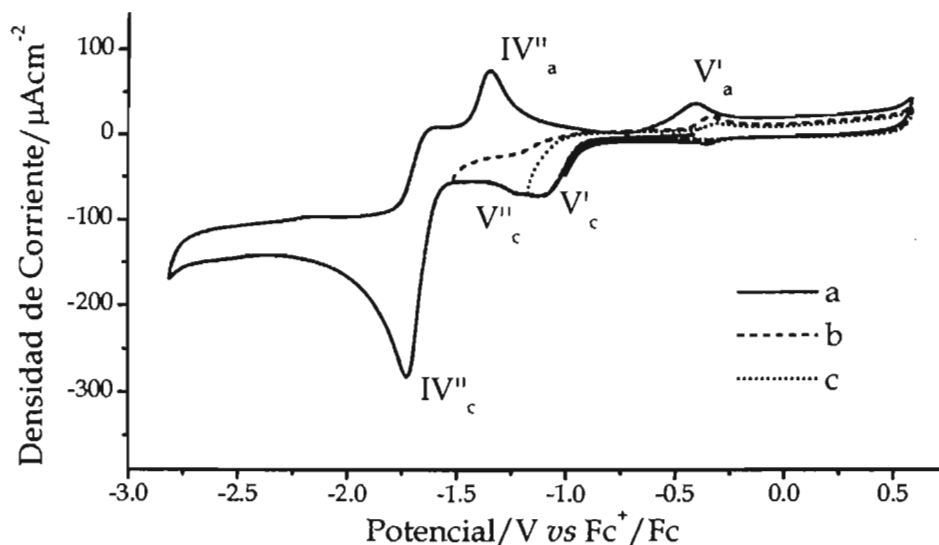


**Figura 3. 15.** Voltamperograma cíclico típico para el ácido *p*-nitrobenzónico 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo.  $E_{\lambda 1}=-3,0$  V; b)  $E_{\lambda 2}=-1,83$  V y c)  $E_{\lambda 3}=-1,45$  V. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

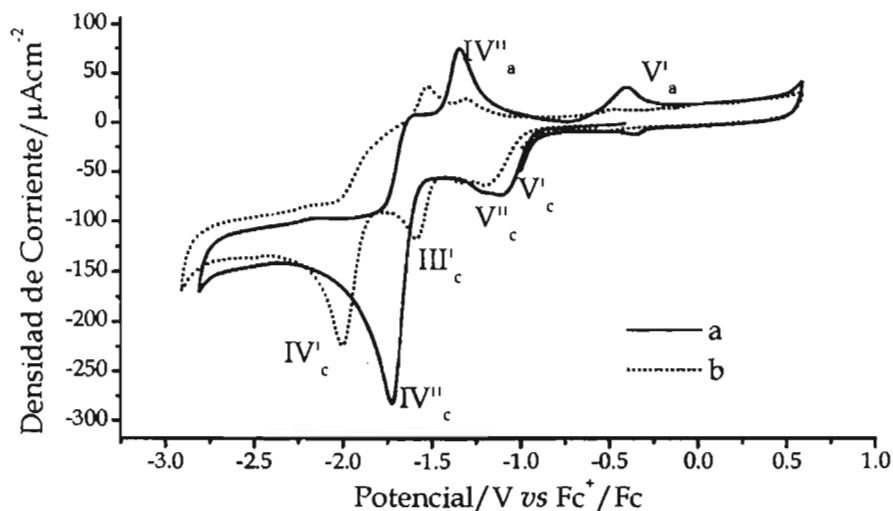


**Figura 3. 16.** Voltamperograma cíclico típico para el *p*-nitrofenol 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

Este comportamiento voltamperométrico presentado por las NG (**Figura 3. 12**) y el ácido *p*-nitrobenzónico (**Figura 3. 15**) cambia cuando la interacción del grupo electroactivo con el grupo donador de protones, cambia de procesos de tipo intermoleculares (NG y ácido *p*-nitrobenzónico), a una interacción intramolecular, como en el caso del ácido *orto*-nitrobenzónico (**Figura 3. 17**). Se puede observar que el voltamperograma cíclico del ácido *o*-nitrobenzónico no muestra la onda de electroreducción correspondiente a la formación del anión radical nitro proveniente de la reducción de la base conjugada (III'<sub>c</sub>), además que la onda de electroreducción IV'<sub>c</sub>'', posee una magnitud de densidad de corriente ostensiblemente mayor que la onda (IV'<sub>c</sub>) en el ácido *p*-nitrobenzónico (**Figura 3. 15**). Este tipo de comportamiento se atribuye a una reacción intramolecular por medio de la cual el grupo nitro y el carboxilato correspondiente reaccionan entre sí y por lo tanto evitan que ese pueda reducirse para formar el anión radical nitro de la base conjugada. Esto explicaría a su vez el hecho de que la onda IV'<sub>c</sub>'' del ácido *o*-nitrobenzónico (**Figura 3. 18a**) tenga un valor de densidad de corriente muy diferente a la correspondiente a la onda IV'<sub>c</sub>' del ácido *p*-nitrobenzónico (**Figura 3. 18b**), ya que en realidad se trata de procesos electroquímicos diferentes.



**Figura 3. 17.** Voltamperograma cíclico típico para el ácido *o*-nitrobenzónico 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. a)  $E_{\lambda 1} = -2,80$  V; b)  $E_{\lambda 2} = -1,50$  V y c)  $E_{\lambda 3} = -1,18$  V Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1$   $Vs^{-1}$ .



**Figura 3. 18.** Voltamperogramas cíclicos típicos para a) ácido *o*-nitrobenzónico y b) ácido *p*-nitrobenzónico 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1$   $Vs^{-1}$ .



Por otro lado, como se ha mencionado con anterioridad, los potenciales del pico III<sub>c</sub>' varían con relación a la posición del grupo nitro en la estructura de las NG. Estas variaciones no corresponden al efecto electrónico de la posición del sustituyente, debido a que las posiciones *orto* y *para* son equivalentes. Sin embargo, los desplazamientos de potencial indican la presencia de factores adicionales a los puramente electrónicos. Este comportamiento puede estar asociado con el hecho de que, con el propósito de evitar interactuar con los protones olefínicos, el grupo nitro en la posición *orto* se acomodaría fuera del plano del anillo aromático modificando la influencia electrónica del grupo amida conjugado. Así, se pueden realizar estudios teóricos con la finalidad de confirmar esta posibilidad.

### 3.2.1. Influencia de los sustituyentes.

A partir de los resultados voltamperométricos de las PQOH se puede establecer la influencia de las interacciones intramoleculares en las correlaciones tipo Hammett-Zuman. Estos resultados mostraron que las PQOH son sensibles al efecto de los sustituyentes (los potenciales de pico catódico se desplazaron en el intervalo de 0,925 a 1,096 V). Esto indica que en el sistema existe una importante influencia de los sustituyentes sobre el proceso de electroreducción de las quinonas estudiadas. El valor de  $\rho_{\pi}$  (0,171 V, **Tabla 3.3**) y el significativo valor de la intersección (0,0218 V)

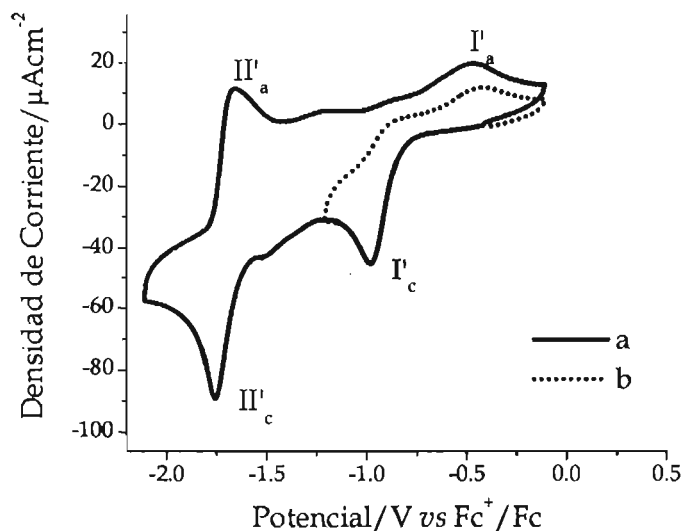
muestran que las transferencias de electrones y protones en estas moléculas se ven favorecidas por una disminución en la densidad electrónica del grupo electroactivo.

Se puede observar que el potencial de reducción del grupo electroactivo depende ahora no sólo de las propiedades básicas de los derivados electrogenerados, sino también de la acidez del grupo donador de protones en la estructura de las PQOH, misma que se ve afectada por la influencia electrónica de los sustituyentes.

Al igual que para el caso de la electroreducción de los compuestos orgánicos en presencia de donadores externos de protones, la presencia de un donador interno de protones modifica el comportamiento voltamperométrico tanto de quinonas como de compuestos nitro, con respecto al comportamiento mostrado en ausencia de donadores de protones. En este caso, se puede observar la reducción de las correspondientes bases conjugadas, para formar especies aniónicas altamente reactivas. Junto con lo anterior, también se ha observado que existen otro tipo de interacciones que afectan los potenciales de electroreducción de los compuestos orgánicos, en la siguiente sección se analizará brevemente el efecto, sobre las propiedades electroquímicas de las PQOH, de la presencia de una doble unión en C(12)-C(13), que no es electroactiva ni presenta propiedades ácido-base en las condiciones de trabajo y sin embargo modifica el comportamiento electroquímico de las PQOH.

### 3.2.2. Influencia de grupos funcionales no electroactivos o ácidos.

Dentro de la química de las perezonas, compuestos de los que se derivan las PQOH, un aspecto interesante es la formación de los pitpizoles, compuestos orgánicos producto de la interacción del anillo quinoide con el doble enlace. Esto da pie a pensar en la existencia de un proceso atractivo entre la doble unión y el anillo de la quinona. Por la flexibilidad del segmento C(2)-C(9)-C(10)-C(11)-C(12) (**Tabla 2. 1**) el doble enlace C(12)-C(13) puede colocarse por encima del anillo quinoide. Esto provocaría un aumento en la densidad electrónica del anillo quinoide y por lo tanto un desplazamiento de los potenciales de reducción hacia valores más negativos. Con la finalidad de poder corroborar esta interacción se eliminó el doble enlace C(12)-C(13) por medio de la hidrogenación. El comportamiento de las PQOH no se ve modificado en lo general y se puede observar el mismo perfil voltamperométrico que en aquellas que no están hidrogenadas (**Figura 3. 19**), esto es, un proceso irreversible de transferencia de electrones ( $I'_c$ ) seguido de un pico de electroreducción con características de transferencia reversible y rápida de electrones ( $II'_c$ ). De la misma forma en estos compuestos hidrogenados también se puede observar el hombro ubicado entre los picos  $I'_c$  y  $II'_c$  que como se ha mencionado anteriormente, se encuentra asociado a la electroreducción de especies homoconjugadas de quinona.



**Figura 3. 19.** Voltamperograma cíclico típico para 1 mM de *p*-BrPQOH hidrogenada para a)  $E_{\lambda 1} = -2,1$  V; y b)  $E_{\lambda 2} = -1,1$  V en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1$  Vs<sup>-1</sup>.

Junto con el comportamiento anterior se puede observar que los valores de potencial correspondientes a la onda de electroreducción  $I'_c$  se encuentran desplazados hacia valores menos negativos en comparación con los obtenidos para los compuestos no hidrogenados (Tabla 3. 4). Lo anterior comprobaría que la doble unión de las PQOH si interviene en el proceso de electroreducción de estas quinonas, pero no modifica el mecanismo por medio del cual ésta se lleva a cabo. Al disminuir el potencial de reducción de las PQOH en ausencia de la doble unión C(12)-C(13) se puede establecer que la presencia de ésta aumenta la densidad electrónica del anillo quinoide. Esto implicaría que el anillo de las quinonas ejerce un efecto atractivo sobre

la doble unión, lo cual se ha comprobado por medio de cálculos teóricos, que dan como resultados que la geometría de las PQOH es más estable cuando la cadena C(2)-C(9)-C(10)-C(11)-C(12) se coloca por encima o por debajo del anillo de la quinona.

**Tabla 3. 4.** Comparación de los potenciales del primer pico de electroreducción de las PQOH hidrogenadas con respecto a las PQOH sin hidrogenar.

Compuestos	Sigma de Hammett	$E_{pc1}$ PQOH hidrogenadas	$E_{pc1}$ PQOH
<i>p</i> -OMePQOH	-0.27	-1,046	-1,096
<i>p</i> -MePQOH	-0.17	-1,040	-1,062
<i>p</i> -BrPQOH	0.23	-0,966	-1,011
<i>p</i> -AcPQOH	0.5	-0,954	
<i>p</i> -CNPQOH	0.66	-0,931	-0,925
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> PQOH	0.78	-0,938	

En este capítulo se ha estudiado el efecto de la presencia de donadores internos de protones en la estructura, tanto de quinonas como de nitro compuestos. A continuación se analizará el efecto que tiene sobre el comportamiento voltamperométrico de estos compuestos la presencia de diferentes tipos de aditivos básicos y ácidos, al igual que sistemas amortiguadores del nivel de acidez. Lo anterior con la finalidad de poder modificar los procesos de reducción electroquímica de los compuestos aquí estudiados.

### 3.3. Competencia entre las interacciones intra- e intermoleculares.

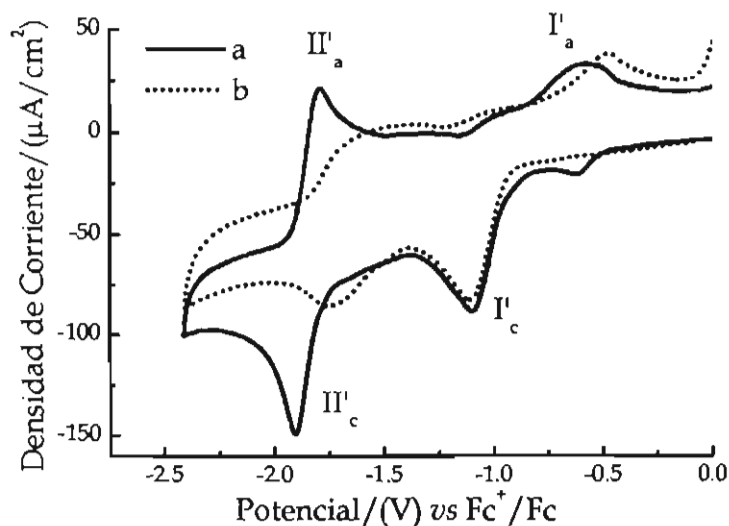
#### 3.3.1. Presencia de aditivos Básicos.

Una de las opciones que se tienen para el control de las interacciones intramoleculares de protonación es la adición de aditivos básicos al medio electrolítico. Para el caso de las PQOH se utilizaron dos aditivos con diferentes fuerzas básicas, NaBz y TEAPhen. En el estudio de los nitro compuestos se utilizaron las mismas bases, solamente se sustituyó el NaBz por la correspondiente sal de tetraetilamonio TEABz.

##### a) quinonas.

La adición de benzoato de sodio (BzNa) saturando el medio electrolítico (con una concentración aproximada de 1 mM) ocasiona un pequeño cambio en el comportamiento voltamperométrico del primer pico de reducción de las PQOH, ejemplificado por medio de la *p*-MeOPQOH (**Figura 3. 20b**), con respecto al observado en medio aprótico (**Figura 3. 20a**). Este cambio se observa principalmente en la segunda onda de electroreducción ( $\text{II}'_c$ ), mientras que la primera onda ( $\text{I}'_c$ ) no tiene cambios apreciables. Sin embargo, los valores de los potenciales de pico catódico para la onda de electroreducción  $\text{I}'_c$  se desplazan hacia valores más negativos (por ejemplo la PQOH pasa de -1,015V en medio aprótico a -1,076 V en un medio saturado

de NaBz, (Tabla 3.1.). Lo anterior es importante debido a que, a pesar de que no se observa un cambio importante en el comportamiento electroquímico de las PQOH, se hace evidente un efecto directo en las propiedades electrónicas del grupo electroactivo. La presencia del pico de electroreducción  $I_c'$  indica que el BzNa no es lo suficientemente básico como para desprotonar a las PQOH. No obstante, éste puede actuar como un aceptor de puentes de hidrógeno y entrar en competencia con el carbonilo C(4)-O(4) por el protón del grupo -OH de la posición C(3) del anillo quinoide, lo cual incrementaría la densidad electrónica en el carbonilo y provocaría un desplazamiento en los valores de potencial de la onda  $I_c'$ .



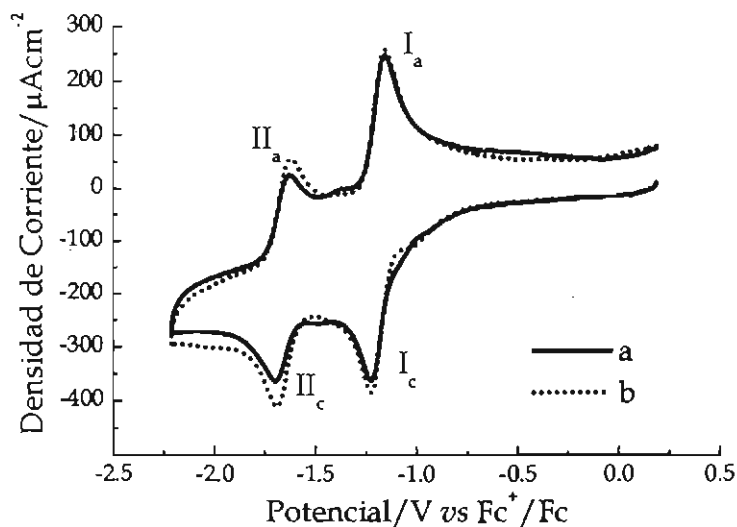
**Figura 3. 20.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-MeOPQH 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + BzNa saturado. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1  $Vs^{-1}$ .

Los valores de  $\Delta E_p$  (mayores de 0,3 V; **Tabla 3.1.**), la dependencia del potencial de reducción  $I'_c$  con respecto a la velocidad de barrido y la relación de corrientes  $i_{pa}/i_{pc}$  diferente de la unidad (**Tabla 3. 1**), permiten establecer que la onda  $I'_c$  se mantiene como un sistema electroquímico irreversible. El hecho que la onda  $I'_c$  se siga observando en presencia de BzNa, indica que esta base no es lo suficientemente fuerte como para controlar los procesos de autoprotónación que tienen lugar en el mecanismo de electrorreducción de las PQOH. La pérdida de reversibilidad de la onda  $\Pi'_c$  se puede deber al hecho que el NaBz es muy higroscópico, y al exponerse al medio ambiente forma inmediatamente HBz. Un pequeño contenido de HBz en el medio electrolítico puede reaccionar con el dianión radical formado en  $\Pi'_c$  provocando con ello la pérdida de reversibilidad de esta onda.

Por otro lado, las PQOMe ejemplificadas por la *p*-MeOPQOMe en la **Figura 3. 21**, que carecen de protones ácidos en su estructura, no se ven afectadas por la presencia de una base en el medio electrolítico, y la posición y forma de las respectivas ondas de electrorreducción no se ve afectada (**Figura 3. 21**). Otro aspecto que refuerza la afirmación anterior es el hecho de que no hay diferencias visibles en las gráficas de función corriente con respecto al logaritmo de la velocidad de barrido que se obtienen en presencia y en ausencia de BzNa, lo cual indicaría que se tiene el mismo proceso de electrorreducción. Además, el comportamiento constante de los valores de la función

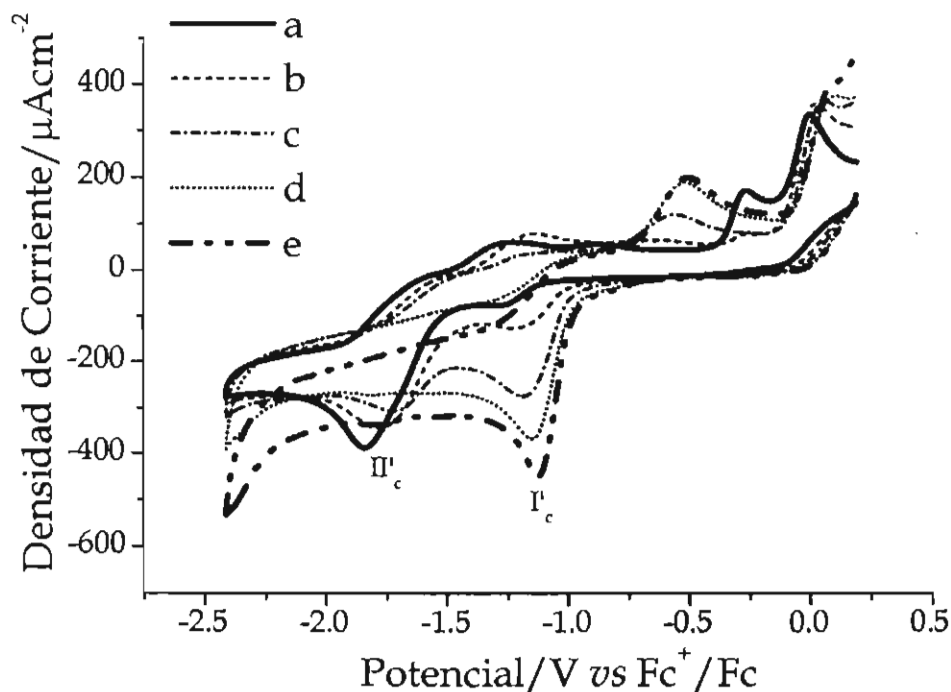


corriente indica que las reacciones de transferencia de electrones están controladas por difusión y que no hay complicaciones cinéticas.



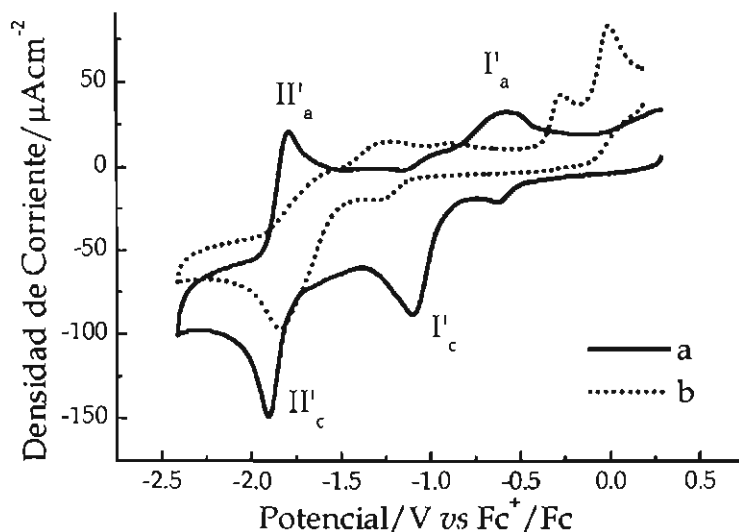
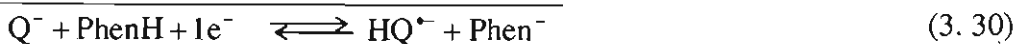
**Figura 3. 21.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-MeOPQOMe 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + BzNa saturado. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 V s<sup>-1</sup>.

El comportamiento anteriormente descrito para las PQOH, ejemplificado por *p*-MeOPQOH, cambia sustancialmente cuando se adiciona al medio electrolítico una base más fuerte que el NaBz ( $pK_a=20,7$ ), como lo es el fenolato de tetraetilamonio (TEAPhen,  $pK_a=26,5$ ; **Figura 3. 22a**). En presencia de esta base, las PQOH sólo presentan la segunda onda de electroreducción (II<sub>c</sub>') que corresponde a la reducción de la base conjugada de las PQOH, el perezonato PQO<sup>-</sup> como se ha propuesto en la sección anterior. Esta base conjugada se reduce por medio de un proceso de transferencia de electrones definido por la ecuación (3. 16).



**Figura 3. 22.** Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM *p*-MeOPQOH en 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo y 2 mM de TEAPhen en presencia de diferentes concentraciones de HBz a) 0 mM; b) 0,8 mM; c) 1,6 mM; d) 2,4 mM y e) 3,2 mM. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

Sin embargo, en el medio de TEAPhen (**Figura 3. 23b**), la onda II<sub>c</sub>' pierde el carácter reversible que muestra en medio aprótico (**Figura 3. 23a**). Esto se debe a que en la formación del perezonato también se obtiene fenol (PhenH) en el medio electrolítico. Si bien el PhenH no tiene la capacidad de protonar a la especie PQO<sup>-</sup>, sí es capaz de protonar al dianión radical producido por la reducción de ésta, de acuerdo al siguiente esquema de reducción:



**Figura 3. 23** Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM *p*-MeOPQOH en a) 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo y b) 2 mM de TEAPhen. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad barrido de 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

Estas reacciones implican que la reducción del perezonato, que se lleva a cabo en la onda II<sub>c</sub>' , se puede observar tanto en medio aprótico como en presencia de un medio electrolítico fuertemente básico, pero en este último, la reacción de transferencia de electrones está acoplada con una reacción de transferencia de protones, como se había propuesto en el esquema modificado para la reducción de quinonas (**Figura 3. 1**).

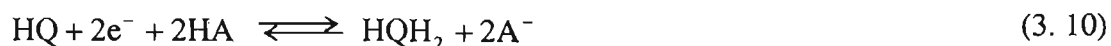
La presencia de un aditivo básico provoca un mayor requerimiento energético para la reducción de las PQOH, al contrario de lo que ocasiona la presencia de un aditivo ácido. De igual manera, la estequiometría de los procesos de electroreducción se modifica, pasando de una relación de 2/3 de mol de electrón por cada mol de quinona reducida en medio aprótico a una relación de 1 mol de electrón por quinona en medio básico, esto de acuerdo con las estequiometrías propuestas para los diferentes esquemas de electroreducción propuestos.

Con la finalidad de establecer si existe un sistema reversible de transferencia de protones entre el grupo  $-OH$  de las PQOH y la base fuerte utilizada, se modificó el nivel de acidez del medio electrolítico mediante la adición de ácido benzóico (HBz). La **Figura 3. 22** muestra el cambio en el comportamiento voltamperométrico de las PQOH cuando se pasa de un medio que contiene 2 mM de TEAPhen a otros en el que se tienen diferentes concentraciones de HBz, por medio de adiciones de una solución de HBz 1 M, hasta llegar a una concentración final de 3,2 mM.

En esta figura, se puede observar la desaparición gradual de la onda  $II_c'$  mientras que al mismo tiempo aparece la onda  $I_c'$ . Otro cambio que se puede apreciar cuando se pasa de un medio básico a uno ácido, es el cambio de color de las disoluciones de PQOH, por ejemplo para la *p*-MeOPQOH las disoluciones en medio

aprótico son de color púrpura intenso, pero en un medio básico se tornan color lila. Estos cambios crómicos son reversibles ya que cuando se cambia de un medio básico a un medio ácido, se regeneran los colores originales.

De acuerdo con la información obtenida, se puede establecer que es posible dirigir el proceso de electroreducción de las PQOH para pasar de un mecanismo descrito por la reacción global (3. 30) a otro que se define por medio de la reacción (3. 10).



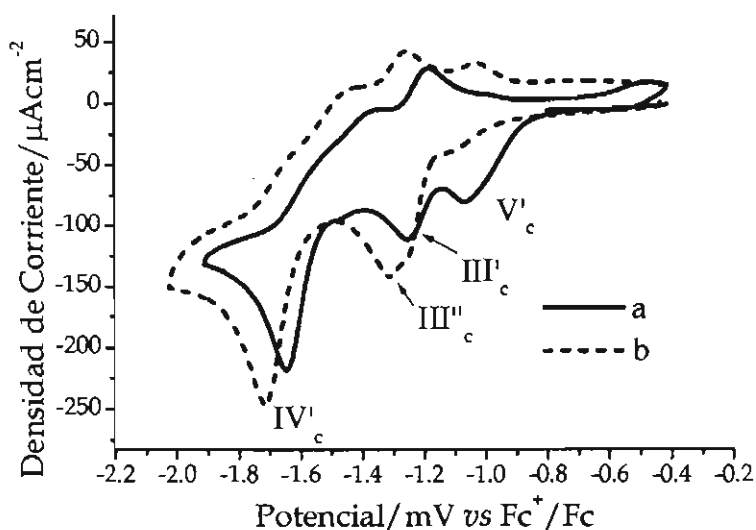
En el proceso rédox que se da en medio básico, el único donador de protones presente en el medio electrolítico es el PhenH, que se considera un donador débil de protones. Precisamente por esto, el dianión radical formado en la reacción (3. 16) es una especie química lo suficientemente básica como para tomar un protón del PhenH. En este mismo medio la semiquinona anión radical producida por la protonación del dianión radical, no es lo suficientemente básica como para tomar un protón del fenol, como se ha informado con anterioridad [116]. Sin embargo, el fenol puede actuar, como un donador de puentes de hidrógeno bajo las condiciones del medio electrolítico que se presentan en un medio básico. De acuerdo con estas observaciones los esquemas tradicionales de intercambio de protones y electrones (**Figura 1. 3**) para las

quinonas deben modificarse (**Figura 3. 11**). Aunque las condiciones experimentales consideradas en este trabajo, en cuanto a las relaciones de concentración PhenH/Quinona, no son adecuadas para permitir la asociación de fenol con los intermediarios de la reducción de las quinonas, estas interacciones tipo complejos de puentes de hidrógeno ya han sido descritas [116].

#### **b) nitro compuestos.**

Debido a la complejidad en el proceso de electroreducción de los compuestos nitro se requirió, al igual que para las PQOH, la adición de aditivos básicos con la finalidad de controlar las interacciones intramoleculares de transferencia de protones. El comportamiento voltamperométrico de las NG no mostró modificaciones perceptibles a bajas concentraciones de benzoato, una base débil utilizada. Cuando la concentración de benzoato se incrementó empleando una sal de tetraetilamonio soluble en acetonitrilo, hasta una concentración de 50 mM (**Figura 3. 24**), se puede observar que el benzoato no es una base lo suficientemente fuerte como para inhibir completamente la interferencia de las reacciones de autoprotónación en la formación del anión radical nitro, como lo indica la presencia de la onda III<sub>c</sub>'' que tiene características de una transferencia irreversible de electrones. Esto significa que la basicidad del benzoato no es lo suficientemente fuerte como para sustraer el protón ácido de las NG. El comportamiento electroquímico mostrado por las NG,

ejemplificado por la *o*-NG (Figura 3. 24), muestra que en presencia de TEABz, las ondas III<sub>c</sub>' y IV<sub>c</sub>' observadas en medio aprótico (Figura 3. 24a) se desplazan y forman una sola onda compuesta (III<sub>c</sub>''). La onda IV<sub>c</sub>' se desplaza a valores más negativos de potencial. Los valores de potencial de pico catódico también son dependientes de la posición del grupo nitro en el anillo aromático de las NG.



**Figura 3. 24.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM TEABz. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

Una de las diferencias más significativas entre el comportamiento de las NG en medio aprótico (Figura 3. 24a) y en presencia de TEABz (Figura 3. 24b) es la mayor magnitud de corriente del pico III<sub>c</sub>' en relación con la corriente del pico III<sub>c</sub>''. Además, III<sub>c</sub>' es una onda compuesta, lo que se hace más evidente para la *o*-NG que para los

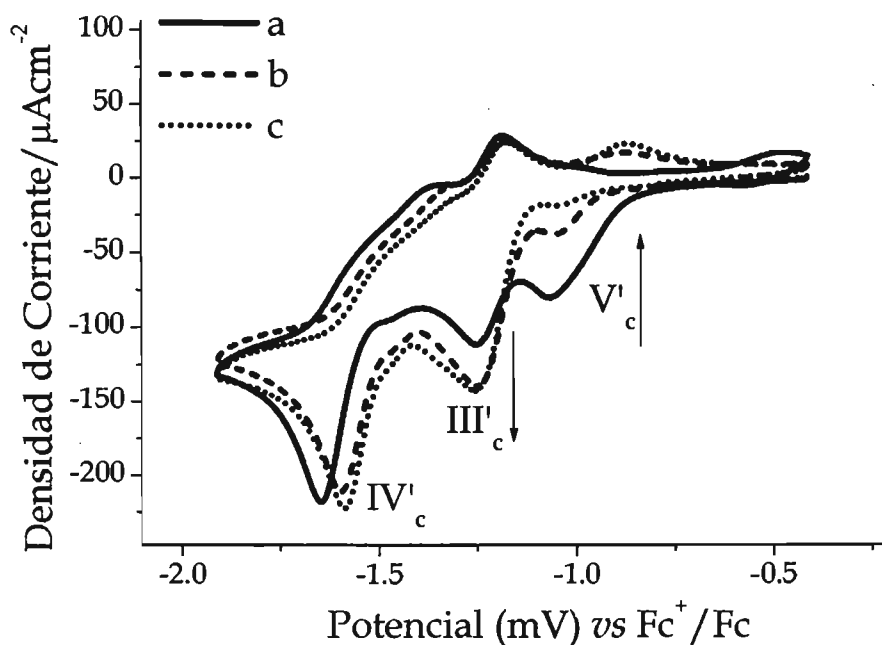
derivados *m*- y *p*-NG. Adicionalmente, en presencia de TEABz, la relación normal de las corrientes de los picos III<sub>c</sub>' y IV<sub>c</sub>' que en ausencia de donadores internos de protones en medio aprótico (1:2,2) no se recupera y esta relación es prácticamente de 1:1. Esto indica que el proceso de electroreducción involucrado en el pico III<sub>c</sub>' es mucho más complejo que el observado en el pico III<sub>c</sub>'. En este caso, para el proceso de electroreducción en un medio electrolítico con TEABz, la presencia del aditivo básico puede inhibir algunos de los procesos de transferencia de protones que tienen lugar durante los procesos de transferencia de electrones, esto puede facilitar la distinción entre dos diferentes procesos de transferencia de carga que tienen lugar en valores de potencial muy cercanos.

Por otro lado, en la **Figura 3. 25** se pueden observar los voltamperogramas obtenidos para 1 mM de NG en presencia de diferentes cantidades de una base fuerte, TEAPhen. La **Figura 3. 25c** muestra el voltamperograma resultante cuando se ha agregado una concentración de 2 mM de TEAPhen.

La onda de electroreducción V<sub>c</sub>' desaparece gradualmente con el aumento de la concentración de TEAPhen cuando se pasa de 0 a 2 mM, mientras que la corriente asociada con el pico III<sub>c</sub>' se eleva. Este incremento confirma la suposición de que este pico corresponde a la reducción de la especie desprotonada de las NG vía un electrón



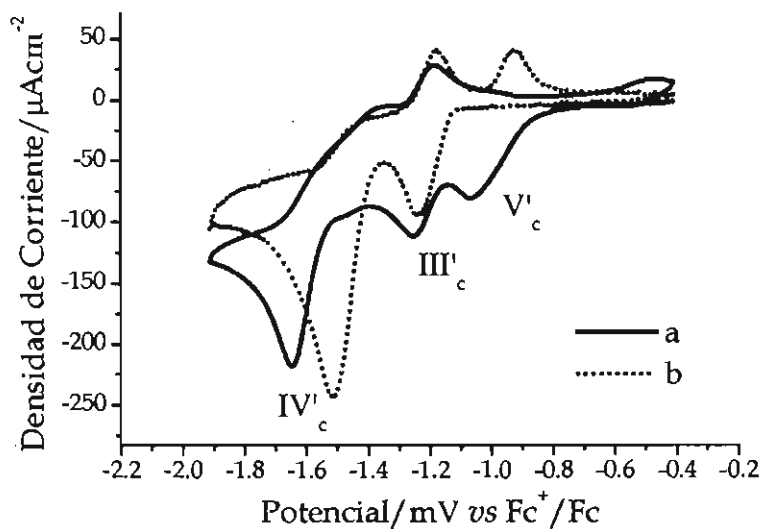
(ecuación (3. 24)). Sin embargo, para estas concentraciones de TEAPhen no se modifica sustancialmente la corriente asociada al pico de reducción  $IV'_c$ .



**Figura 3. 25.** Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM *p*-NG en 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo en presencia de diferentes concentraciones de TEAPhen a) 0 mM; b) 1 mM y c) 2 mM. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad barrido de  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ .

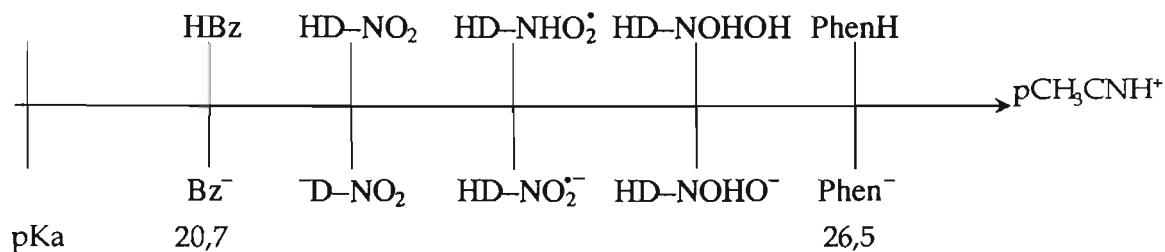
Sólo a altas concentraciones de TEAPhen (50 mM) el comportamiento electroquímico de las NG, ejemplificado por la *p*-NG (**Figura 3. 26**), recupera la forma típica de los compuestos nitro sin donadores internos de protones en medio aprótico, por ejemplo, el presentado por el nitrobenzeno o por las NIC.

Los picos de electroreducción  $\text{III}'_c$  y  $\text{IV}'_c$  se desplazan a valores de potencial menos negativos (**Figura 3. 26b**) con respecto a aquellos obtenidos en ausencia de TEAPhen (**Figura 3. 26a**). Este desplazamiento positivo es más significativo para el pico  $\text{IV}'_c$ . En este caso el potencial de pico catódico  $E_{\text{pcIII}'_c}$  en presencia de 50 mM de TEAPhen también dependen de la posición del grupo nitro en el anillo aromático de las NG, pasando de valores de -1,512; -1,445 y -1,414 V para las posiciones *orto*-, *meta*- y *para*- respectivamente. Simultáneamente es posible observar que la relación de corrientes de las NG ( $i_{\text{pcIII}'_c}/i_{\text{pcIV}'_c}=2,27$ ) en un medio electrolítico básico es muy similar al obtenido para el nitrobenzono ( $i_{\text{pcIII}'_c}/i_{\text{pcIV}'_c}=2,24$ ) y para las NIC ( $i_{\text{pcIII}'_c}/i_{\text{pcIV}'_c}=2,18$ ) en medio aprótico.



**Figura 3. 26.** Voltamperogramas cíclicos típicos de 1 mM *p*-NG en 0,1 M TFBTEA en acetonitrilo en presencia de diferentes concentraciones de TEAPhen a) 0 mM y b) 50 mM. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

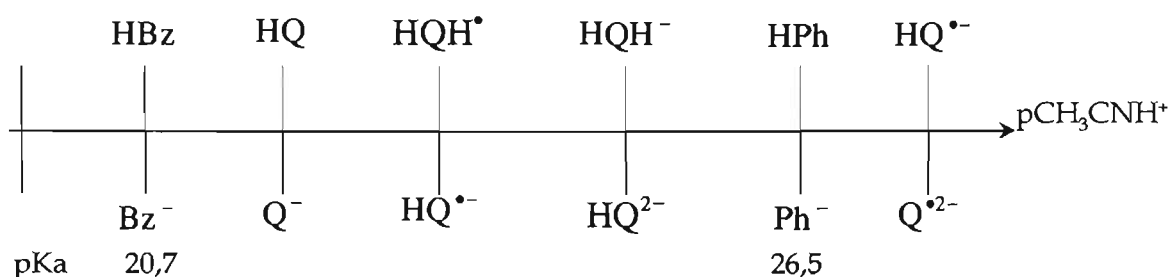
Cuando se compara el comportamiento electroquímico de las NG en presencia tanto de TEABz como de TEAPhen, es posible proponer una escala de nivel de acidez en acetonitrilo que se describe en la **Figura 3. 27**. El par HD-NO<sub>2</sub>/D-NO<sub>2</sub> corresponde a las formas protonada y desprotonada de las NG y su constante de acidez ( $K_a$ ) se sitúa en el intervalo entre 20,7 y 26,5; estos valores corresponden a los valores de  $pK_a$  de los pares HBz/Bz y PhenH/Phen, y que ya toman en cuenta los equilibrios de homoconjugación para este tipo de sistemas ácido-base, ya que de acuerdo con las relaciones de concentración (fuerza iónica cercana a 0,2 M), estos equilibrios no pueden despreciarse. Esto va de acuerdo con los valores de  $pK_a$  informados en la literatura para compuestos similares, como por ejemplo el ácido butanóico ( $pK_a = 22,7$ ) [118].



**Figura 3. 27.** Escala de acidez en acetonitrilo para los compuestos nitro considerados en este trabajo. Las constantes de acidez ( $K_a$ ) de los pares ácido benzoico (HBz)/benzoato (Bz<sup>-</sup>) y fenol (PhenH)/Fenolato (Phen<sup>-</sup>) se obtuvieron de la literatura [118]. HD-NO<sub>2</sub> corresponde a las NG.

De la misma forma que para los compuestos nitro, a partir del análisis del comportamiento electroquímico de las PQOH en presencia de los aditivos básicos, es

posible proponer también una escala de nivel de acidez en la que se han colocado los diferentes intermediarios electrogenerados en la reducción de las quinonas (**Figura 3. 28**). Aquí, se colocaron los pares  $HQ/Q^-$ ,  $HQH^*/HQ^{\bullet-}$  y  $HQH^-/HQ^{2-}$  en correspondencia con el orden creciente de basicidad que se espera para las especies de quinonas y sus derivados en el esquema cuadrado de intercambio de protones y electrones (**Figura 1. 3**).



**Figura 3. 28.** Escala de acidez en acetoniitrilo para las quinonas consideradas en este trabajo. Las constantes de acidez ( $K_a$ ) de los pares ácido benzóico (HBz)/benzoato ( $Bz^-$ ) y fenol (PhenH)/Fenolato ( $Phen^-$ ) se obtuvieron de la literatura [118]. HQ corresponde a las PQOH.

### 3.3.2. Influencia de los sustituyentes.

A pesar de que el comportamiento voltamperométrico de las PQOH en un medio electrolítico saturado con BzNa sugiere que el mecanismo de electroreducción que se presenta en el pico  $I_c'$  no se modifica, el valor de la constante de reacción ( $\rho_\pi$ ) muestra que el efecto de los procesos de protonación en la reducción de las quinonas sobre las funciones tipo Hammett-Zuman disminuye considerablemente, pasando de un

valor de 0,171 V en medio aprótico a un valor de 0,131 V en un medio saturado de BzNa, que se acompaña a su vez con una disminución en el valor de la intersección ( $a$ ) hacia un valor de 0,0012 V (**Tabla 3.3.**).

Aunque la presencia de una base como el BzNa, que no es lo suficientemente fuerte como para extraer el protón de las PQOH, ésta puede competir con el carbonilo C(4)-O(4) por el hidrógeno del grupo -OH de la posición C(3) del anillo quinoide y actuar como un aceptor de puentes de hidrógeno. Esto provocaría un aumento en la densidad electrónica del sistema quinoide en presencia de la base. Una consecuencia de esto es que la capacidad del nitrógeno del grupo amino para transmitir el efecto de los sustituyentes disminuye sensiblemente, por lo que la pendiente de las gráficas de  $\Delta E_{pc}$  versus las correspondientes  $\sigma_p$  de Hammett obtenida en presencia de BzNa es menor (**Tabla 3.3.**) como se puede observar en las funciones tipo Hammett-Zuman obtenidas para este nivel de acidez.

### **3.3.3. Comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos en presencia de sistemas amortiguadores del nivel de acidez.**

Uno de los principales objetivos de este trabajo de investigación es establecer la influencia de los cambios en el nivel de acidez del medio electrolítico sobre el comportamiento de electroreducción de compuestos orgánicos. Principalmente, se

utilizaron pares ácido-base dentro del intervalo básico de la escala de acidez del acetonitrilo utilizado como disolvente (la escala de acidez del acetonitrilo abarca 33 unidades de  $p\text{CH}_3\text{CNH}^+$ ), que no se ha estudiado ampliamente en la literatura. Los pares ácido-base elegidos fueron el fenol/fenolato (PhenH/TEAPhen,  $pK_a=26,5$ ) y ácido benzoico/benzoato (HBz/TEABz,  $pK_a=20,7$ ). En este caso las constantes de acidez corresponden a los valores determinados en acetonitrilo y para el desarrollo de los medios amortiguadores se utilizaron los ácidos puros y las sales correspondientes.

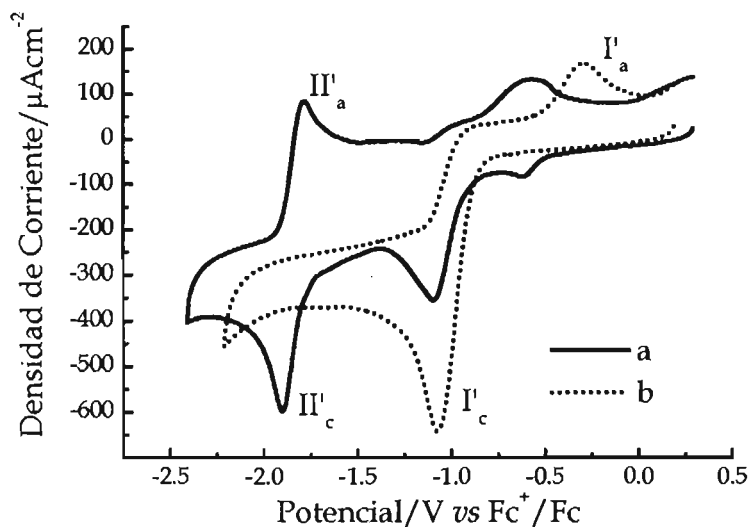
**a) quinonas.**

Como se puede observar, la adición de un donador externo de protones en el medio electrolítico (HBz + NaBz), provoca la desaparición de la onda  $\text{II}_c'$  que se presenta en la electroreducción de las PQOH en medio aprótico. Por otro lado el pico de reducción  $\text{I}_c'$  incrementa la magnitud de su valor de corriente catódica, ejemplificado en la **Figura 3. 29** por la *p*-MeOPQOH. Otro fenómeno que se puede observar es el hecho que los potenciales de reducción del pico  $\text{I}_c'$  se desplazan ligeramente hacia valores de potencial más negativos.

La falta de un desplazamiento significativo de los potenciales de reducción de la onda  $\text{I}_c'$ , en presencia de HBZ, con respecto a los correspondientes valores de potencial en medio aprótico, indicarían que el proceso de electroreducción de las

PQOH en presencia de un sistema donador de protones solamente se ve modificado en la estequiometría del proceso de electroreducción, pero el mecanismo por el cual éste se lleva a cabo y el requerimiento energético del proceso de transferencia de electrones, son esencialmente los mismos para el medio aprótico y el medio en presencia del sistema HBz/Bz<sup>-</sup>.

En este tipo de reacciones, no se consumen moléculas de la quinona (PQOH) en los procesos de protonación. Lo anterior produce un incremento en la magnitud de la corriente catódica del pico I<sub>c</sub>' y la completa desaparición de la onda II<sub>c</sub>' que corresponde a la reducción del perezonato (PQO<sup>-</sup>) que se genera en las reacciones de autoprotónación (ecuaciones (3. 13) y (3. 14)). Uno de los puntos más notables del comportamiento electroquímico de las PQOH en presencia de un sistema amortiguador del nivel de acidez (HBz/Bz<sup>-</sup>), es el hecho que la presencia de un donador externo de protones prácticamente no modifica la cantidad de energía necesaria para que tenga lugar el primer proceso de transferencia de electrones. Sin embargo, en el caso de las PQOMe, la presencia de un donador de protones modifica, al mismo tiempo, tanto el requerimiento energético como el mecanismo del proceso de electroreducción.



**Figura 3. 29.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-MeOPQOH 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM HBz + BzNa saturado. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 V s<sup>-1</sup>.

### b) nitro compuestos.

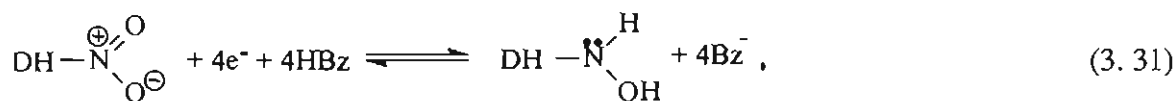
Al igual que en el caso de las quinonas, la presencia de aditivos ácidos afecta el comportamiento voltamperométrico de los compuestos nitro, modificando los procesos de protonación acoplados a la transferencia de electrones. Aunque la presencia de una base puede en parte controlar los procesos de autoprotónación, no se puede asegurar que se trate de un sistema amortiguado en su nivel de acidez. Esto, como ya se ha mencionado, sólo es posible cuando se encuentran en el medio de trabajo tanto la base como el ácido del mismo par (HA/A<sup>-</sup>). Con esta finalidad también se llevaron a cabo

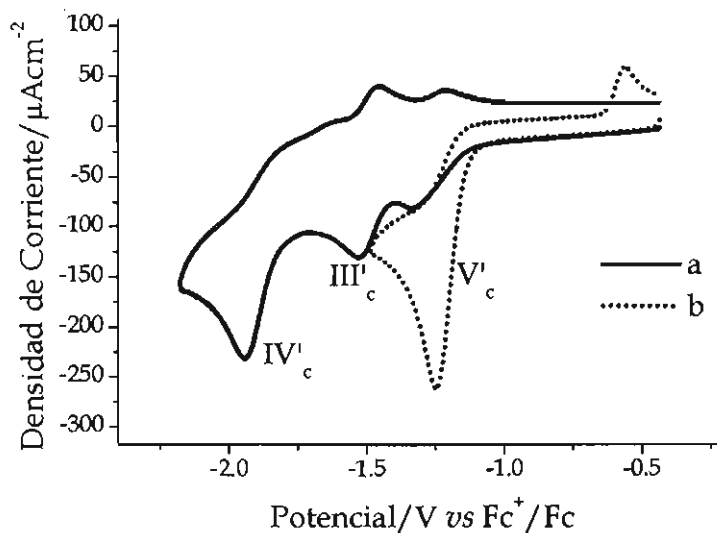


experimentos voltamperométricos para las NG en presencia de sistemas amortiguadores del nivel de acidez.

En primera instancia, se analizó el comportamiento de las NG en presencia del sistema amortiguador HBz/Bz<sup>-</sup>. En este sistema se puede observar que las NG sólo muestran un pico de reducción (V<sub>c</sub>) con características de una transferencia irreversible de electrones. Aquí, el potencial de reducción de las NG también depende de la posición del grupo nitro en el anillo aromático, siendo el valor más negativo el correspondiente a la *o*-NG (-1,291 V) y el menos negativo el valor de *p*-NG (-1,19 V). En la zona anódica se puede observar un pequeño pico de oxidación que se asocia a las especies producidas en el pico V<sub>c</sub>'.

Cuando se modifica el nivel de acidez del medio electrolítico por medio de la adición del sistema amortiguador, sólo se puede observar el pico de reducción V<sub>c</sub>. Esto indicaría, que este pico correspondería a la electroreducción del grupo nitro a través de un esquema de electroreducción, en el que se tiene la participación de un donador externo de protones (ecuación (3. 31)). Este comportamiento se puede predecir a partir de la **Figura 3. 27**.





**Figura 3. 30.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *m*-NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM BzTEA + 50 mM HBz. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

La ruta de electroreducción propuesta se confirmó por medio de una electrólisis exhaustiva a potencial controlado (se impuso un valor de potencial de -1,4 V) para una solución 1 mM de *p*-NG en presencia del sistema HBz/Bz<sup>-</sup>, las mediciones coulombimétricas establecieron una estequiometría cercana a cuatro electrones para el proceso de electroreducción de las NG (3,87 mol de e<sup>-</sup> por mol de NG).

Cuando se compara el comportamiento electroquímico de las NG en un medio electrolítico en el que el nivel de acidez inhibe la participación de las reacciones de autoprotonación, medio de TEAPhen (**Figura 3. 31**), con el que se observa en un

medio donde las reacciones de protonación intermoleculares predominan sobre las reacciones de protonación intramoleculares, medio de HBz/Bz<sup>-</sup> (Figura 3. 31), se puede observar que la relación de corrientes entre los picos III<sub>c</sub>' y V<sub>c</sub>' es de aproximadamente 1:4. Lo anterior implica un cambio en el proceso de electroreducción, donde se pasa de un sistema donde se produce el anión radical nitro, ecuación (3. 24), a otro proceso que se puede describir por medio de la ecuación (3. 31).

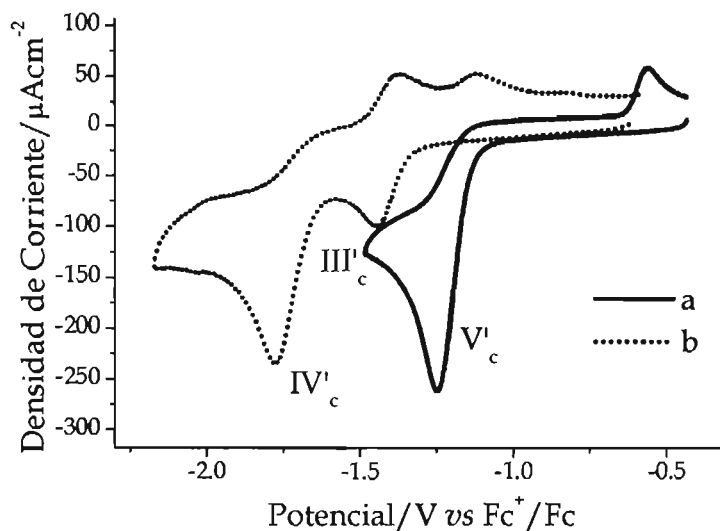
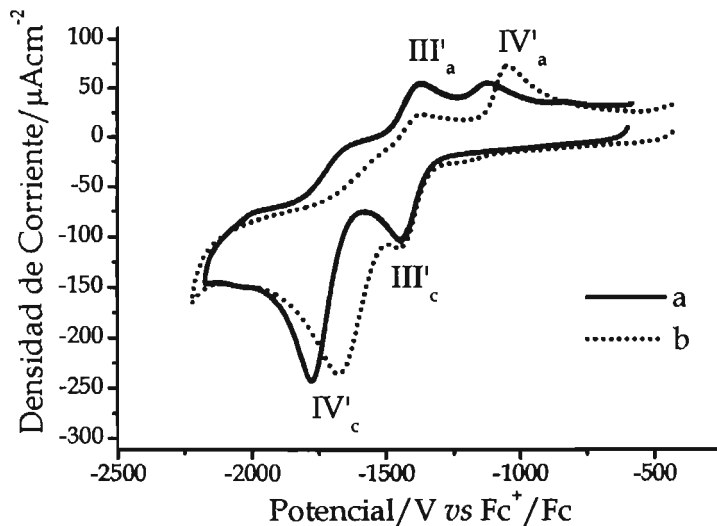


Figura 3. 31. Voltamperogramas cíclicos típicos para *m*-NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM BzTEA + 50 mM HBz; y b) TFBTEA 0,1 M + 50 mM TEAPhen en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>.

La adición del ácido conjugado correspondiente (PhenH) a las soluciones de NG que contienen 50 mM TEAPhen, sólo provoca un ligero cambio en el comportamiento electroquímico de estas moléculas (Figura 3. 32).



**Figura 3. 32.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *m*-NG 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 50 mM TEAPhen; y b) TFBTEA 0,1 M + 50 mM TEAPhen + 50 mM PhenH en acetonitrilo. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido 0,1 Vs<sup>-1</sup>

Uno de los cambios más perceptibles es un notable desplazamiento de la onda IV<sub>c</sub>' hacia valores menos negativos de potencial, mientras que el pico de electroreducción III<sub>c</sub>' prácticamente no sufre ninguna modificación en sus valores de potencial. Este fenómeno provoca que los picos III<sub>c</sub>' y IV<sub>c</sub>' se traslapen para el caso de los derivados *orto*- y *para*-. La falta de desplazamiento del pico III<sub>c</sub>' con respecto a la adición de PhenH al medio electrolítico indica que la acidez del PhenH no es lo suficientemente alta como para protonar al anión radical nitro ( $\text{D-NO}_2^-$ , ecuación (3.24)), como se puede apreciar en la **Figura 3. 27**. No obstante, la acidez del PhenH si es suficiente para modificar el mecanismo de electroreducción de la transformación del

dianión radical nitro a la hidroxilamina correspondiente (ecuaciones (3. 25) a (3. 28)) por medio de la protonación de los intermediarios asociados con las ecuaciones (3. 25) a (3. 28). De estos resultados, es posible colocar los pares (HD-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/D-NO<sub>2</sub>) y (HD-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/HD-NO<sub>2</sub>H<sup>+</sup>) dentro de la escala de nivel de acidez en acetonitrilo que se muestra en la **Figura 3. 27**.

#### 3.3.4. Efecto de los sustituyentes.

En esta sección, se determinó la influencia de la presencia de un donador externo de protones en las correlaciones tipo Hammett-Zuman que se obtuvieron para las PQOH. Se observó un mayor efecto en presencia del sistema HBz/Bz<sup>-</sup>, que provee al medio de un donador débil de protones, que el que se obtiene en los medios electrolíticos antes analizados. En este sistema, el donador de protones interactúa primero con el nitrógeno de la anilina presente en la estructura de las PQOH, que es una base más fuerte que los carbonilos de la quinona. Entonces esta interacción comprometería el par libre de electrones del nitrógeno, que es el responsable de la transmisión del efecto de los sustituyentes en este tipo de moléculas. Lo anterior tiene un efecto visible en la disminución de los valores de las constantes de reacción  $\rho_{\pi}$  de las correlaciones tipo Hammett-Zuman con un valor de 0,171 V en medio aprótico a un valor de 0,104 V en un medio de HBz/Bz<sup>-</sup> para las PQOH. En esta correlación (**Tabla 3.3**), se puede observar que la adición de un donador de protones al medio electrolítico

modifica a las reacciones de protonación y provoca que el valor de la intersección  $a$  se aleje del valor cero (0,019 V, **Tabla 3.3.**), que es lo contrario a lo observado en presencia de aditivos básicos, en cuya presencia las correlaciones tipo Hammett-Zuman generan valores de  $a$  cercanos a cero (0,0012 V en presencia de  $Bz^-$  y 0,0026 V en presencia de TEAPhen, **Tabla 3.3.**). Por otro lado, este desplazamiento es más pequeño que el provocado por la presencia de reacciones de autoprotónación (0,0218 V en medio aprótico, **Tabla 3.3.**). Sin embargo, a pesar de los diferentes procesos de electroreducción involucrados en los medios apróticos y de  $HBz/Bz^-$  para las PQOH es posible establecer que la disminución significativa del valor de la constante  $\rho_\pi$  está relacionada con la interacción del donador externo de protones con el nitrógeno de la anilina presente en la estructura de las PQOH.

Como se ha mencionado con anterioridad, en presencia de TEAPhen la correlación tipo Hammett-Zuman presenta un valor de intercepto muy pequeño (0,0026), este valor es consecuencia de la ausencia de procesos de protonación durante la reducción de la base conjugada de las PQOH. Asimismo, para este medio, se obtuvo un valor de  $\rho_\pi$  (0,204 V) mucho mayor al que se puede observar en medio aprótico (0,171 V), medio saturado de  $BzNa$  (0,133 V) y en presencia del sistema  $HBz/Bz^-$  (0,104 V).

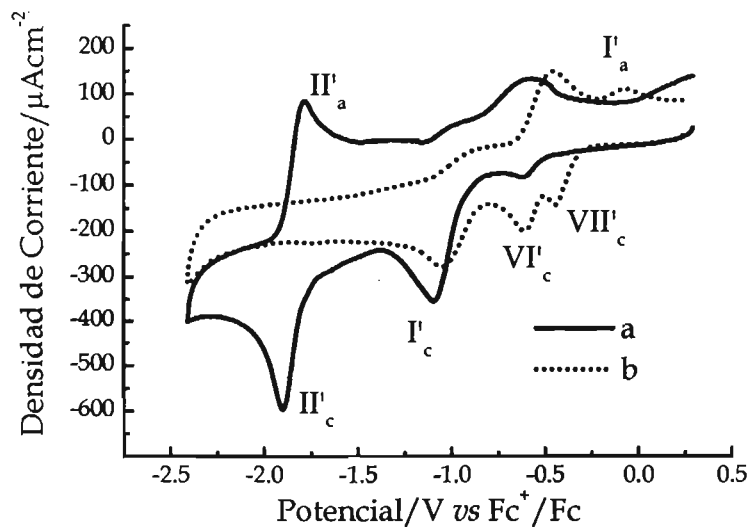
### 3.4. Influencia de la presencia de ácidos fuertes en la electroquímica de quinonas.

El gran valor de  $\rho_{\pi}$  indicaría, por lo tanto, que el proceso de electroreducción del  $\text{PQO}^{-}$  es muy sensible al efecto electrónico de los sustituyentes. Como ésta es una especie desprotonada con una carga formal en el oxígeno O(3), se tiene un aumento significativo en la densidad electrónica del anillo de quinona, que afectaría principalmente al segmento O(1)-C(1)-C(2)-C(3)-O(3). En este caso, un sustituyente electrodonador incrementaría considerablemente la densidad electrónica sobre el anillo de la quinona, haciendo al compuesto energéticamente más inestable que el correspondiente  $\text{PQO}^{-}$  no sustituido y por lo tanto mucho más difícil de reducir electroquímicamente. Por el contrario, la presencia de grupos electroattractores ocasionaría una disminución de la densidad electrónica del anillo quinoide, haciéndolo energéticamente más estable que en el caso anterior. Debido a que el efecto de los sustituyentes es muy importante en el proceso de estabilización o inestabilidad de las  $\text{PQO}^{-}$ , y que este efecto influye considerablemente en el proceso de electroreducción.

Al igual que en el caso de los procesos de electroreducción en presencia de donadores externos de protones, se debe tener mucho cuidado cuando se comparan los valores de las constantes de reacción  $\rho_{\pi}$ , debido a que se tienen diferentes mecanismos de electroreducción que se presentan en los diversos medios electrolíticos estudiados.

Por otro lado, el comportamiento voltamperométrico antes discutido se ve modificado cuando se cambia el donador externo de protones de un ácido débil (HBz) a un ácido fuerte ( $\text{HClO}_4$ ), ésto se ejemplifica aquí por medio de la *p*-MeOPQOMe. En este caso, las PQOH muestran que la adición de un ácido fuerte provoca no sólo la desaparición de la onda de electroreducción  $\text{II}_c'$ , sino también una disminución en el valor de la corriente asociada al pico  $\text{I}_c'$  y la aparición de dos nuevas ondas de electroreducción ( $\text{VI}_c'$  y  $\text{VII}_c'$ ). Estas últimas se observan a valores de potencial menos negativos que los correspondientes a la onda  $\text{I}_c'$  y se deben a la reducción de especies de quinona protonadas, antes de que se den los procesos de transferencia de electrones. El hecho de que se observen las señales  $\text{I}_c'$ ,  $\text{VI}_c'$  y  $\text{VII}_c'$  indica la existencia simultánea de especies de quinona en diferentes grados de protonación, debido a la baja relación de concentraciones de quinona y ácido perclórico ( $[\text{HClO}_4]/[\text{HQ}]$ ).

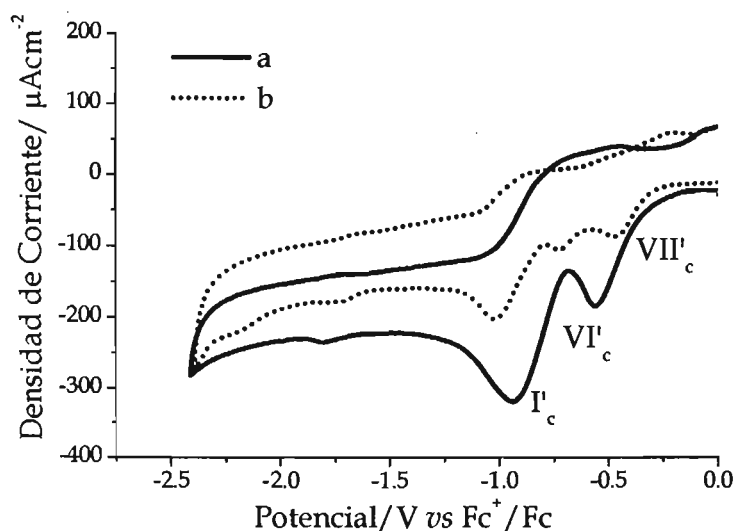




**Figura 3. 33.** Voltamperogramas cíclicos típicos para *p*-MeOPQOMe 1 mM en a) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo; y b) TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 0,6 mM HClO<sub>4</sub>. Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido, 0,1 V s<sup>-1</sup>.

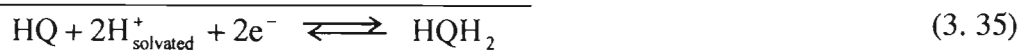
La presencia de dos ondas de electroreducción que preceden al pico I<sub>c</sub>' sugiere la existencia de especies de quinona mono y diprotonadas. Sin embargo, se ha determinado que se requiere de medios electrolíticos extremadamente ácidos para lograr una segunda protonación en las quinonas [119]. La segunda protonación de las PQOH puede deberse a la protonación del grupo amino presente en la posición C(5) del anillo quinoide. El grupo amino es marcadamente más básico que los carbonilos presentes en el sistema quinona y su presencia permite la formación de especies diprotonadas de la quinona. Esto se puede apoyar en el hecho de que cuando se compara el comportamiento electroquímico de la perezona (PZ) con respecto al mostrado por las PQOH, la PZ no tiene en su estructura el grupo amino en la posición

C(5) y bajo las mismas condiciones de nivel de acidez, solamente muestra una onda de electroreducción previa a la onda  $I_c'$  (Figura 3. 34).



**Figura 3. 34.** Voltamperogramas cíclicos típicos para a) PZ y b) PQOH 1 mM en TFBTEA 0,1 M en acetonitrilo + 0,6 mM  $\text{HClO}_4$ . Carbón vítreo como electrodo de trabajo. Velocidad de barrido  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ .

La presencia del grupo amino puede ayudar a estabilizar a las especies diprotonadas, sin embargo también se ha encontrado evidencia de quinonas diprotonadas que no contienen nitrógenos en su estructura, como es el caso de las hidroxinaftoquinonas [37], donde el anillo aromático unido al sistema quinona favorece también la estabilización de las especies diprotonadas. De acuerdo con los resultados voltamperométricos se puede establecer que la onda  $VI_c'$  corresponde a la reducción de la quinona monoprotonada a través del siguiente esquema del electroreducción.



Por otro lado, la protonación del grupo amino provoca una disminución en la transmisión de densidad electrónica del anillo aromático hacia el anillo de la quinona, lo que origina que el potencial de reducción de la quinona protonada se desplace hacia valores de potencial menos negativos (pico VII<sub>c</sub>').



## 4. CONCLUSIONES

#### 4. Conclusiones.

La principal aportación de este trabajo de investigación ha resultado en el desarrollo de una estrategia de estudio del comportamiento electroquímico de compuestos orgánicos, quinonas y compuestos nitro aromáticos, en el que se combina el estudio del efecto de los sustituyentes con la modificación del nivel de acidez del medio electrolítico. En este caso, se modificó la reactividad de los intermediarios electrogenerados por medio de los cambios en el nivel de acidez del medio electrolítico y de las propiedades ácido-base de estos mismos intermediarios.

De esta manera, se pudo establecer que la presencia de sistemas donadores de protones, tanto internos como externos, modifica el mecanismo de electroreducción de los compuestos orgánicos. Esta presencia disminuye el requerimiento energético necesario para poder llevar a cabo la primera transferencia de electrones, tanto para quinonas como para nitro compuestos, con respecto al comportamiento observado en ausencia de estos donadores. Una de las diferencias más notables entre los donadores externos e internos de protones, radica en que los primeros facilitan la electroreducción de todas las moléculas estudiadas, mientras que la presencia de donadores internos de protones disminuye la eficiencia de electroreducción; En este último caso, en las quinonas, sólo una de cada tres moléculas participa en los procesos de transferencia de electrones y las otras dos funcionan como donadores de protones;

mientras que en los compuestos nitro, se reduce únicamente una molécula de cada cinco.

La presencia de aditivos básicos y ácidos permitió la modificación de los procesos de autoprotónación. En las quinonas, la presencia de la base fuerte TEAPhen (fenolato de tetraetilamonio), permitió observar únicamente el proceso de electroreducción que da lugar a la formación de un dianión radical semiquinona. Por otro lado, esta misma base permitió recuperar el comportamiento típico de reducción de los compuestos nitro en condiciones apróticas, por medio de la electroreducción de la base conjugada del compuesto nitro correspondiente. Uno de los puntos más destacados, es que se demostró la importancia de tomar en cuenta la concentración del aditivo básico. En los nitro compuestos, una concentración 2mM de TEAPhen fue suficiente para inhibir las reacciones de autoprotónación de las nitrogabacinamidas NG; sin embargo la forma de los picos de reducción, anchos y achatados, indica que el proceso de electroreducción depende de la difusión de este aditivo, mientras que cuando la concentración del TEAPhen se aumenta a 50 mM, el proceso de electroreducción deja de depender de la difusión del TEAPhen, y las ondas de reducción se observan finas y bien definidas. Esto indica la importancia de no sólo adicionar bases con la fuerza necesaria para sustraer los protones de los compuestos orgánicos, sino también que es necesario “amortiguar” por concentración la cantidad de los aditivos básicos con respecto a la concentración de la especie electroactiva.

La presencia de los sistemas amortiguadores del nivel de acidez en acetonitrilo también ha permitido modificar los procesos de electroreducción de los compuestos orgánicos, mediante la estabilización de los diversos intermediarios electrogenerados en los procesos de reducción de los mismos. Como una consecuencia de los resultados de esta investigación se ha podido proponer las respectivas escalas de nivel de acidez para los intermediarios electrogenerados en la reducción de quinonas y de compuestos nitro.

Una de las aportaciones más relevantes de este trabajo, radica en una nueva interpretación de las correlaciones tipo Hammett-Zuman, en las que se pudo establecer que la magnitud de la ordenada al origen ( $a$ ) es proporcional a la magnitud de las reacciones químicas acopladas a los procesos de transferencia de electrones. Lo anterior, junto con el análisis del parámetro  $\rho_\pi$  que cuantifica el efecto de los sustituyentes sobre las propiedades electroquímicas de los compuestos orgánicos, ha proporcionado una importante herramienta para la predicción de la reactividad de los compuestos orgánicos que pueden ser utilizados como fármacos.

El mecanismo de electroreducción de los compuestos orgánicos involucra diferentes especies con propiedades ácido-base que se forman en la interfase electrodo-disolución, lo que provoca una gran modificación en el nivel de acidez de ésta.

Entonces, el comportamiento electroquímico de los compuestos orgánicos no depende sólo de la difusión de las especies electroactivas, sino también de la difusión de los compuestos con propiedades básicas y ácidas en la disolución, lo que complica el análisis de los voltamperogramas cíclicos. Con base en lo anterior, se sugiere utilizar el conocimiento existente del amortiguamiento en sistemas acuosos, para proponer el uso de sistemas amortiguadores en medios no acuosos, con el fin de controlar el nivel de acidez en la interfase. De acuerdo con el conocimiento actual en el campo, este tipo de estrategias no se han utilizado ampliamente en los trabajos informados en la literatura.



#### **4.1. Perspectivas del Trabajo.**

La realización de la presente investigación ha dejado muchas perspectivas para la continuidad de esta la línea de trabajo, entre ellas, se encuentra el uso de los conocimientos aquí generados para poder aplicarlos en el entendimiento de los procesos rédox que se llevan a cabo en medios biológicos, como pueden ser los procesos metabólicos que están involucrados en diversos padecimientos neurodegenerativos. Así como en la predicción de la reactividad de los compuestos orgánicos de interés farmacológico.

Conjuntamente con lo anterior, se pueden realizar comparaciones del comportamiento electroquímico, en medios de nivel de acidez controlado en acetonitrilo, de diferentes compuestos orgánicos con actividad biológica probada, con el comportamiento electroquímico mostrado en sistemas biológicos, como muestras de sangre o de otros fluidos biológicos. Esta comparación se haría con la finalidad de poder establecer con exactitud, el nivel de acidez en acetonitrilo que corresponde o es equivalente al de los medios biológicos, con la finalidad de poder realizar mejores correlaciones entre las propiedades rédox y la actividad biológica.

Por otro lado, el conocimiento generado en este trabajo puede aplicarse a los procesos de electrosíntesis orgánica, mediante la estabilización de los diferentes

intermediarios generados en la electroreducción de los compuestos orgánicos, de manera que se favorezca la producción de moléculas de interés.



# 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

**5. Referencias Bibliográficas.**

- 
- (1) a) Monks, T.J.; Hanzlik, R.P.; Cohen, G.M.; Ross, D.; Graham, D.G. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2. b) Fox, M.A.; Olive, S. *Science* **1979**, *205*, 582. c) Pryor, W.A.; Hales, B.J.; Premivic, P.I.; Church, D.F. *Science* **1982**, *220*, 425. d) Sebrell, W. H.; Harris, R. S. *The Vitamins, Chemistry, Physiology, Pathology*, Vol. 2, Academic Press Inc., NY, **1954**. e) Hoover, J. R. E.; Dag, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4148. f) Rich, S. In Torgeson, D.C. Ed. *Fungicides, An Advanced Treatise*. Academic Press, New York, **1969**. g) Clark, N.G. *Pestic. Sci.* **1985**, *16*, 23.
- (2) Lin, A.J.; Cosby, L.A.; Sartorelli, A.C. *Cancer Chemother. Rep. Part 2.* **1974**, *4*, 23-25.
- (3) a) Oeriu, I.; Benesch, H. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1962**, *44*, 91. b) Oeriu, I. *Biokhimiya Bull. Soc. Chim. Biol.* **1963**, *28*, 380.
- (4) Prescott, B. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 181.
- (5) Silver, R. F.; Holmes, H. L. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 1859.
- (6) Hodnett, E. M.; Wongwiechintana, C.; Dunn, W. J.; Marrs, P. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 570.
- (7) López, J.N.C.; Johnson, A.W.; Grove, J. F.; Bulhoes, M. S. *Cienc. Cult.(Sao Paulo)* **1977**, *29*, 1145.

- (8) U.S. Rubber Co., British Patent 862 489 (1959). Takeda Chemical Industry Co. Ltd, Japanese Patent 18 520 (1963). Ube Industries Ltd. Japanese Patent 126 725 (1979). Shell Internationale Research Maatschappij B. V., British Patent 1 314 881 (1973).
- (9) Clark, N. G. *Pestic. Sci.* **1985**, *16*, 23.
- (10) Morton, R.A., Ed., *Biochemistry of Quinones*, Academic Press, New York, N.Y., **1965**.
- (11) a) Bentley, R.; Campbell, I. M. In Patai, S. Ed. *The Chemistry of Quinoid Compounds*. London. John Wiley & Sons: **1974**, 683-736. b) Nohl, H.; Jordan, W.; Youngman, R. J. *Adv. Free Radical Biol. Med.* **1986**, *2*, 211.
- (12) Chambers, J.Q. *Electrochemistry of Quinones* in *The Chemistry of Quinonoid Compounds*. Vol II. Ed. Patai, S. and Rappoport, Z. John Wiley and Sons ltd. 1988. Chapter 12.
- (13) Arroyo, A.; Navarro, F.; Gómez-Díaz, C.; Crane, F.I.; Alcaín, F.J.; Navas, P. and Villalba, J.M. *J. Bioenerg. Biomembran.* **2000**, *32*, 199.
- (14) Tiede, D.M.; Utsching, L.; Hanson, D.K. and Gallo, D.M. *Photosyn. Research* **1998**, *55*, 267.
- (15) Gonzalez, F.J. and Kimura, S. *Mutation Research* **2001**, *477*, 79.
- (16) Millar, K.P. and Ramos, K.S. *Drug Metab. Review* **2001**, *33*, 1.

- 
- (17) Kassahun, K.; Pearson, P.G.; Tang, W.; Mc Intosh, I.; Leung, K.; Elmore, C.; Dean, D.; Wang, R.; Doss, G. and Baillie, T.A. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 62.
- (18) Huang, S.-T.; Kuo, H.-S.; Hsiao, Ch.-L. and Lin, Y.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1947.
- (19) Prokof'eva, N.; Utkina, N.K.; Chaikina, E.L. and Makarchenko, A.E. *Comparative Biochem. Physiol. Part B* **2004**, *139*, 169.
- (20) Singh, S.B.; Ondeyka, J.G.; Tsipouras, N.; Ruby, C.; Sardana, V.; Schulman, M.; Sanchez, M.; Pelaez, P.; Stahlhut, M.W.; Munshi, S.; Olsen, D.B. and Lingham, R.B. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2004**, *324*, 108.
- (21) Gilbert and Colton. *Reactive Oxygen Species in Biological Systems*. Ed. Kluwer Academia/Plenum Publishers, **1999**, New York. Cap1-4, 8, 11,13.
- (22) Pogrebnyaya, V.L.; Usov, A.P.; Baranov, A.V. and Nesterenko, A.I. *Zh. Prikl. Khim.* **1975**, *48*, 1004. (Traducción al inglés)
- (23) Babior, B.M. *Environ. Health Perspect.* **1994**, *102*, 53.
- (24) Meter, KM.; Kim Young-Guen, K.; Hun-Taeg, C. and Young-Myeong, K. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2002**, *962*, 42.
- (25) Rice-Evans, C. and Burdon, R. *Prog. Lipid. Res.* **1993**, *32*, 71.
- (26) Brinkworth, R. I. and Fairlie, D.P. *Biochim. Biophys. Acta, Protein Structure and Molecular Enzymology* **1995**, *1253*, 5.

- (27) Schrebler, R.; Araya, R.; Arratia, A.; Ciampi, D.B.; Hoffmann, M.E. and Durán, N. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1987**, *17*, 523.
- (28) Bachur, N.R.; Gordon, S.L. and Gee, M.V. *Cancer Research* **1978**, 1745.
- (29) Goulart, M. O. F.; Zani, C.L.; Tonholo, J.; Freitas, L.R.; de Abreu, F. C.; Oliveira, A.B.; Raslan, D. S.; Starling, S. and Chiari, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2043.
- (30) Howland, J.L. *Biochim. Biophys. Acta* **1963**, *73*, 665.
- (31) Ashnagar, A.; Bruce, J. M.; Dutton, P.L. and Prince, R.C. *Biochim. Biophys. Acta* **1984**, *801*, 351.
- (32) Rao, G.M.; Lown, J.W. and Plambeck, J.A. *J. Electrochem. Soc.* **1978**, *125*, 540.
- (33) Zani, C.L.; Chiari, E.; Krettli, A.U.; Murta, S.M.F.; Cunningham, M.L.; Fairlamb, A.H. and Romanha, A.J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 2185.
- (34) Malta, V.R.S.; Pinto, A.V.; Molfetta, F.A.; Honório, K.M.; de Simone, C.A.; Pereira, M.A.; Santos, R.H.A. and da Silva, A.B.F. *J. Mol. Structure* **2003**, *634*, 271.
- (35) Crawford, P. W.; Carlos, E.; Ellegood, J.C.; Cheng, C. C.; Dong, Q.; Liu, D.F. and Luo, Y. L. *Electrochim. Acta* **1996**, *41*, 2399.

- (36) Itoh, S.; Kawakami, H. and Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7271.
- (37) Ferraz, P.A.L.; de Abreu, F.C.; Pinto, A.V.; Glezer, V.; Tonholo, J. and Goulart, M.O.F. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *507*, 275.
- (38) Eiggins, B.; Chambers, J. Q. *J. Electrochem. Soc.* **1970**, *117*, 186
- (39) a) Russel, C.; Jaenicke, W. *J. Electroanal. Chem.* **1986**, *199*, 139. b) Russel, C.; Jaenicke, W. *Z. Phys. Chem.* **1984**, *139*, 97.
- (40) Bard, A.J.; Faulkner, L.R. *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*. Ed. John Wiley & Sons Inc. USA, **1980**.
- (41) Zuman, P. *Substituent Effects in Organic Polarography*, Plenum Press, New York, New York, **1967**.
- (42) Gupta, N.; Linschitz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6384.
- (43) Uno, B.; Okumura, N.; Goto, M.; Kano, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1448.
- (44) Gómez, M.; González, F. J.; González, I. *Electroanalysis* **2003**, *15*, 635.
- (45) Gómez, M.; González, F. J.; González, I. *J. Electrochem. Soc.* **2003**, *150*, E527.
- (46) Bautista-Martínez, J.A.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 4239.
- (47) Hodnett, E. M.; Wongwiechintana, C. and Dunn, W. J.; Marrs, P. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 570.



- (48) Gómez, M.; González, I.; González, F.J.; Vargas, R.; Garza, J. *Electrochem. Commun.* **2003**, *5*, 12.
- (49) González, F.J. *Electroanalysis* **1998**, *10*, 638.
- (50) González, F. J.; Aceves, J. M.; Miranda, R. and González, I., *J. Electroanal. Chem.*, **1991**, *310*, 293.
- (51) Eggins, B. R. and Chambers, J. Q. *J. Electrochem. Soc.* **1970**, *117*, 186.
- (52) Ortiz, J.L.; Delgado, J.; Baeza, A.; González, I.; Sanabria, R. and Miranda, R. *J. Electroanal. Chem.* **1996**, *411*, 103.
- (53) a) Oeriu, I.; Benesch, H. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1962**, *44*, 91. b) Oeriu, I. *Biokhimiya Bull. Soc. Chim. Biol.* **1963**, *28*, 380.
- (54) Prescott, B. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 181.
- (55) Aguilar-Martínez, M.; Bautista-Martínez, J.A.; Macías-Ruvalcaba, N.; González, I.; Tovar, E.; Marín del Alizal, T.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8349.
- (56) a) Aguilar-Martínez, M.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macías-Ruvalcaba, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3684. b) Coi, N.; Russell, K.C.; Alvarez, J.C.; Fider, A. *Tetrahedron Letters* **2000**, 1515. c) Cosimelli, B.; Spinelli, D.; Costanzo, F.; Tonelli, D.; Lamartina, L.; Concetta Sarvà, M.; Seeber, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1857.

- (57) Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Eriksson, L.A.; Salahub, D.R. in *Modern Density Functional Theory. A Tool for Chemistry, Seminar*, J.M.; Politzer P., Eds. Elsevier, Amsterdam, **1995**.
- (58) Hammett, L.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96.
- (59) Zuman, P. *Collect. Czech. Chem Comm.* **1954**, *19*, 599.
- (60) Abreu, F. C.; Tonholo, J.; Bottecchia, O.; Zani, C. L. and Goulard, M. O. F. *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *462*, 195.
- (61) Mason, R. P. and Holtzman, J. L. *Biochemistry.* **1975**, *14*, 1626.
- (62) Özkan, S. A.; Özkan, Y. and Sentürk, K. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1998**, *17*, 299.
- (63) Dumanovic, D.; Perkucin, S. and Volke, J. *Talanta.* **1971**, *18*, 675.
- (64) Dumanovic, D. and Ciric, J. *Talanta.* **1973**, *20*, 525.
- (65) Zuman, P.; Fijalek, Z.; Dumanovic, D. and Suznjevic, D. *Electroanalysis.* **1992**, *4*, 783.
- (66) Edwards, D. I. *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31*, 9.
- (67) Nuñez-Vergara, L.J.; Squella, J.A.; Aldunate, J.; Letelier, M.E.; Bollo, S.; Repetto, Y.; Morello, A. and Spencer, P.L. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1997**, *43*, 151.

- (68) Kasting, B., "Free Radicals in Organic Polarography. Nitro and Nitroso Compounds" from Progress in Polarography, vol. 3 Ed. P. Zuman, L. Meites and I. M. Kolthoff, p. 259. John Wiley and Sons, Inc. New York (1972).
- (69) Lund, H., *Cathodic Reduction of Nitro. and Related Compounds. In Organic Electrochemistry*, Ed. H. Lund and M. Baizer, p. 411. M. Dekker Inc. New York 3rd edition (1990).
- (70) Pezattini, G. and Guidelli, R. *J. Electroanal. Chem.* **1979**, *102*, 205.
- (71) Zuman, P. and Fijalek, Z. *J. Electroanal. Chem.* **1990**, *296*, 583.
- (72) Smith, W. H. and Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5203.
- (73) Amatore, C.; Capobianco G.; Farnia, G.; Sandoná, G.; Saveant, J. M.; Severin, M. G. and Vianello, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1815.
- (74) Kastening, B. and Holleck, L. *J. Electroanal. Chem.* **1970**, *27*, 355.
- (75) de Silva, J. A. F.; Munno, N. and Strojny, N. *J. Pharm. Sci.* **1970**, *59*, 201.
- (76) a) Barety, D.; Resibois, B.; Vergoten, G. and Moschetto, Y. *J. Electroanal. Chem.* **1984**, *162*, 335. b) Cosimelli, B.; Spinelli, D.; Costanzo, F.; Tonelli, D.; Lamartina, L.; Concetta-Sarva, M. and Seeber, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1857. c) Núñez-Vergara, L.J.; Bollo, S.; Álvarez, A.; Blázquez, M. and Squella, J.A. *J. Electroanal. Chem.* **1993**, *345*, 129. d) Núñez-Vergara, L.J.; García, F.; Domínguez, M.; De la Fuente, J. and Squella, J.A. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, *381*, 215. e) Olea-Azar, C.;

- 
- Rigol, C.; Mendizábal, F.; Morello, A.; Maya, J.D.; Moncada, C.; Cabrera, E.; di Maio, R.; González, M. and Cerecetto, H. *Free Radical Res.* **2003**, *37*, 993.
- (77) Baizer, M. M., Lund, H. (Eds). *Organic Electrochemistry*. Ed. M. Dekker, 1991, New York.
- (78) Baeza, A., Ortiz, J. L. and González, I. *J. Electroanal. Chem.* **1997**, *429*, 121.
- (79) Frontana-Uribe, B. A., and Moinet, C. *Rev. Soc. Quim. Mex.* **1999**, *43*, 113.
- (80) Baeza, J. A: Tesis de Grado, Doctor en Ciencias Químicas (Química Analítica). Facultad de Química, UNAM. **1997**.
- (81) Popovych, O., Tomkins, R. P. T. *Nonaqueous Solution Chemistry*. Ed. John Wiley & Sons. **1981**. USA.
- (82) Kolthoff, I.M. *Anal. Chem.* **1974**, *46*, 1992.
- (83) Kolthoff, I.M.; Bruckenstein, S.; Chantooni Jr., M.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3927.
- (84) Coetzee, J.F. and Padmanabhan, G.R. *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 1708.
- (85) Coetzee, J.F. and Padmanabhan, G.R. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3193.
- (86) Kinugasa, M.; Kishi, K. and Ikeda, S. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 1914.
- (87) Kolthoff, I.M. and Chantooni Jr., M.K. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 2270.

- (88) Davis, M.M. *Brønsted Acid-Base Behavior in Inert Organic Solvents in The Chemistry of Nonaqueous Solvents*. Vol. 3. Academic Press, INC. USA, 1970.
- (89) Magoński, J. *Anal. Chem.* **1999**, 384, 27.
- (90) Barrón, D.; Buti, S. and Barbosa, J. *Anal. Chim. Acta* **2000**, 403, 349.
- (91) Barrón, D. and Barbosa, J. *Anal. Chim. Acta* **2000**, 403, 339.
- (92) Barbosa, J.; Barrón, D. and Butí, S. *Anal. Chim. Acta* **1999**, 389, 31.
- (93) Magoński, J. *Anal. Chim. Acta* **1999**, 384, 27.
- (94) Magoński, J. and Rajzer, B. *J.Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **2000**, 6, 1181.
- (95) Magoński, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 2743.
- (96) Wróbel, R. and Chmurzyński, L. *Anal. Chim. Acta* **2000**, 405, 303.
- (97) Agustin-Nowacka, D. and Chmurzyński, L. *Anal. Chim. Acta* **1999**, 381, 215.
- (98) Chmurzyński, L.; Liwo, A. and Barczyński, P. *Anal. Chim. Acta* **1996**, 335, 147.
- (99) Espinosa, S.; Bosch, E. and Roses, M. *Anal. Chem.* **2000**, 72, 5193.
- (100) Bosch, E.; Espinosa, S. and Roses, M. *J.Chromat. A* **1998**, 824, 137.
- (101) Bosch, E.; Fonrodona, G.; Rafols, C. and Roses, M. *Anal. Chim. Acta* **1997**, 349, 367.
- (102) Leito, I.; Kaljurand, I.; Koppel, I.A.; Yagupolskii, L.M. and Vlasov, V. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7868.

- (103) Kurtoğlu, M.; Birbiçer, N.; Kimyonşen, Ü. and Serin, S. *Dyes and Pigments* **1999**, *41*, 143.
- (104) Kolthoff, I.M. and Chantooni Jr., M.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4428.
- (105) Ayala Schiaffino, B.N. Tesis de Licenciatura. Ingeniera Química. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacan. **1996**.
- (106) Goulart, M.O.F.; Lima, N.M.F.; Santa' Ana, A.E.G.; Ferraz, P.A.L.; Cavalcanti, J.C.M.; Falkowski, P.; Ossowski, T. and Liwo, A. *J. Electroanal. Chem.* **566** (2004) 25.
- (107) Kim, H.-S.; Chung, T.D. and Kim, H. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *498*, 209.
- (108) González, F. J.; Aceves, J. M.; Miranda, R. and González, I. *J. Electroanal. Chem.* **1991**, *310*, 293.
- (109) Edwards, T. G. and Grinter, R. *Trans. Faraday Soc.* **1968**, *69*, 1070.
- (110) Weiss, H.; Friedrich, T.; Hofhaus, G. and Preis, D. *European J. Biochem.* **1991**, *197*, 563.
- (111) Li, C.-Y. and Jenq, J. *Electrochim. Acta* **1991**, *36*, 269.
- (112) Crawford, P. W.; Gross, J.; Lawson, K.; Cheng, C. C.; Dong, Q.; Liu, D.F.; Luo, Y. L.; Szczepankiewicz, B. G. and Heathcock, C. H. *J. Electrochem. Soc.* **1997**, *144*, 3710.

- (113) Goulart, M.O.F.; Lima, N.M.F.; Santa' Ana, A.E.G.; Ferraz, P.A.L.; Cavalcanti, J.C.M.; Falkowski, P.; Ossowski, T.; Liwo, A. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *566*, 25.
- (114) Salas, M.; Gómez, M.; González, F.J. and Gordillo, B. *J. Electroanal. Chem.* **2003** *543*, 73.
- (115) Frontana, C.; Frontana, B. and González, I. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *49*, 3412.
- (116) Macías-Ruvalcaba, N.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. *J. Electrochem. Soc.* **2004**, *151*, E110.
- (117) Farnia, G.; Roque da Silva, A. and Vianello, E. *J. Electroanal. Chem.* **1974**, *57*, 191-202.
- (118) Izutsu, K. *Acid-Base Dissociation Constants in Dipolar Aprotic Solvents*. IUPAC Chemical Data Series No. 35. Blackwell Scientific Publications. **1990**.
- (119) Pekmez, K.; Can, M. and Yildiz, A. *Electrochim. Acta* **1993**, *38*, 607.

## ANEXO.

Publicaciones producto de este trabajo de investigación.



# Influence of the acidity level change in aprotic media on the voltammetric behavior of nitrogabacinamamides

J.A. Bautista-Martínez<sup>a</sup>, I. González<sup>b,1</sup>, M. Aguilar-Martínez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Mexico

<sup>b</sup> Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Apartado Postal 55-534, 09340 México D.F., Mexico

Received 8 January 2004; received in revised form 26 February 2004; accepted 1 March 2004

Available online 6 May 2004

## Abstract

This work presents a comparative voltammetric study of *o*-, *m*- and *p*-nitrogabacinamamides (*N*-[3(*X*-nitrophenyl)-(2*E*)-propenyl]-4-aminobutanoic acids), NG, in acetonitrile. These compounds, a HDR-NO<sub>2</sub> nitro compounds type, display three reduction waves, two of them are waves similar to those appearing in the reduction of the nitro compounds lacking a proton donor group and one new wave at less negative potentials, associated with the nitro-to-hydroxylamine reduction through a self-protonation reaction. Experiments were carried out in the presence of different chemical species giving an acidity level control by homogeneous buffer systems. The presence of tetraethylammonium phenolate achieves complete inhibition of self-protonation reactions, thus recovering the behavior established by (-DR-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/-DR-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>) system. When the conjugated acid of the above mentioned base is added to the acetonitrile solution, where the acidity level was controlled by the phenol/phenolate system (acidity level buffer), only the second electroreduction wave (-DR-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>/HDR-NHOH) shows to be affected by the presence of phenol in the electrolytic medium and displaces towards less negative potential values. On the other hand, in the benzoic acid (HBz)/benzoate (Bz<sup>-</sup>) medium, the electrochemical behavior of these nitro compounds changes completely passing from (-DR-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/-DR-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>) system to (HDR-NO<sub>2</sub> + 4HBz/HDR-NHOH + 4Bz<sup>-</sup>) type system, in which both the stoichiometry of the electroreduction process and the energetic requirement for its realization are changed. The comparison of the different voltammetric behavior in the presence of the different acidic and basic additives allowed constructing an acidity level scale where the different acid base couples of the intermediaries of the NG electroreduction were placed. This kind of scale allows choosing the chemical conditions necessary to drive the pathway of the electrochemical transformation of nitro compounds.

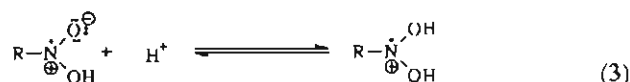
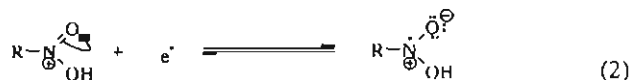
© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Nitro compounds; Self-protonation; Voltammetry; Radical anion; Acidity level control; Nitro propenamides

## 1. Introduction

An important number of pharmacological active compounds have a nitro aromatic group in their molecular structures, which explains their biological activities [1,2]. Due to the ability of these drugs to be reduced at the nitro group, they are metabolized to the corresponding amines via nitro radical anion, nitroso intermediates and hydroxylamine. Nevertheless, it is known that biological activity of nitro compounds is not due to the final products of reduction, but to the formation of intermediates, possibly free radicals [3].

The processes of reduction of nitro compounds can become very complex, since the nitro group is able to accept up to six electrons for its complete reduction to the corresponding amine [4,5], like it has been observed in the electrochemical reduction of nitroimidazoles [6].



\* Corresponding author. Tel.: +52-55-5622-3771;

fax: +52-55-5616-2010.

E-mail address: marthaa@servidor.unam.mx (M. Aguilar-Martínez).

<sup>1</sup> ISE member.

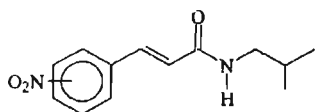
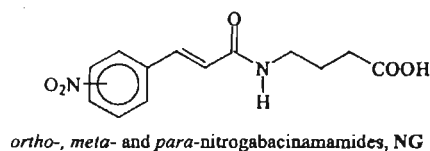
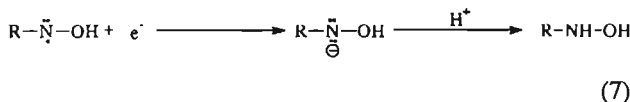
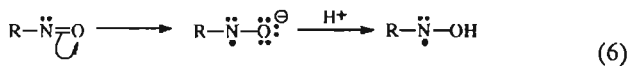
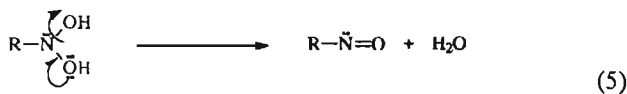
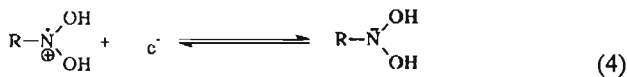


Fig. 1. Structures of nitro compounds studied in the present work.



One of the possible routes of action of nitro compounds is the interaction of the nitro radical anion with DNA chains of the anaerobic organisms that oxidizes them and releases thymidine phosphate, causing the destabilization and damage of the double DNA helix [7,8]. In aprotic media the radical anion formation has been evidenced by different techniques [9].

The reduction of these compounds was found to be greatly dependent upon the nature of the reaction media and the structure of the nitro compound. Saveant and coworkers [10] have studied the system of *o*-nitrophenol in aprotic medium without control of pH, finding complications in the electrochemical reactions due to the presence of self-protonation reactions. These reactions provoke a destabilization of the radical anion ( $\text{R}-\text{NO}_2^{\cdot-}$ ) giving a multi-step nitro compound reduction to produce finally the corresponding hydroxylamine. Several electrochemical studies were carried out in protic media, where the reduction of nitro compounds displayed one or two waves of reduction, depending on the conditions of the electrolytic media. The first wave has been assigned to the reduction of nitro group via four electrons and four protons to give rise to the formation of the corresponding hydroxylamine. The second wave represents the reduction via two electrons of the hydroxylamine giving rise to the formation of the corresponding amine [11].

In this work, the electrochemical behavior of the nitrogabacinamamides (*N*-[3(*X*-nitrophenyl)-(E)-propenyl]-4-aminobutanoic acids) NG (Fig. 1), molecules with potential biological activity, is discussed. Due to the presence of the carboxylic moiety in these molecules, the self-protonation

process during the reduction of nitro groups could affect the reactivity of these molecules. In order to control this reactivity, two strategies are followed: firstly, modifying the structure of these compounds (nitroisobutylcinamamides, *N*-(2-methylpropyl)-3-(*X*-nitrophenyl)-(2E)-propenamides) NIC (Fig. 1) and secondly, by adding different external proton donors.

## 2. Experimental

### 2.1. Electrochemical procedure

#### 2.1.1. Solvent and supporting electrolyte

Acetonitrile (AN) (Aldrich) was dried overnight with  $\text{CaCl}_2$  (Merck) and purified by distillation on  $\text{P}_2\text{O}_5$  (Merck) under vacuum. Traces of water in the solvent were eliminated by contact with a 3 Å molecular sieve (Merck) in the dark. The absence of the characteristic  $-\text{OH}$  bands in the IR spectra confirmed the complete elimination of water traces. Tetraethylammonium tetrafluoroborate ( $\text{Et}_4\text{NBF}_4$ ) (Fluka) was dried under vacuum at 60 °C.

#### 2.1.2. Electrodes, apparatus and instrumentation

Cyclic voltammetry measurements were carried out in a conventional three-electrode cell at controlled temperature of 25 °C in acetonitrile as solvent and tetraethylammonium tetrafluoroborate as supporting electrolyte; tetraethylammonium phenolate/phenol and tetraethylammonium benzoate/benzoic acid systems were used as acidity level buffer media. Tetraethylammonium salts were prepared with equimolar quantities of phenol or benzoic acid and 0.1 M tetraethylammonium hydroxide. For cyclic voltammetry experiments, different quantities of tetraethylammonium salts were added to the electrolytic medium. One millimolar nitrogabacinamamides (NG) and nitroisobutylcinamamides (NIC) in the electrolytic medium were used. NG and NIC were obtained according to previously reported methods [12]. In order to establish the correct stoichiometry of the reactions pathways here proposed, coulometric experiments were carry out with 5 ml solutions of 1 mM NG and NIC in a low volume cell with separate compartments for anodic and cathodic solutions, the exhaustive electrolysis was followed by cyclic voltammetry. A polished glassy carbon disk electrode (7 mm<sup>2</sup>) was used as a working electrode. Before measurements, this electrode was cleaned and polished with 0.05 μm alumina (Buehler), wiped with a tissue, and sonicated in distilled water for 2–4 min. The reference electrode was an aqueous calomel electrode placed on a Luggin capillary containing the electrolytic medium. All potentials were determined under the same conditions to obtain a consistent data set. In order to establish a reference system with the experimental conditions of our particular system, the redox potentials reported in this paper refer to the ferrocinium/ferrocene ( $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ) couple, as recommended by IUPAC [13]. In this case, the potential for this

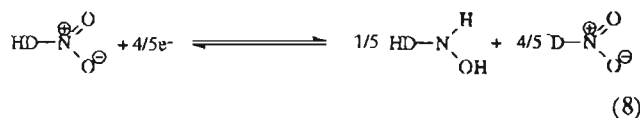
redox couple, determined by voltammetric studies, was 412 mV versus SCE.

At lower concentrations of electroactive species, the capacitive current precluded acceptable evaluation of current peaks. Voltammetric curves were recorded using a PGS 100 AUTOLAB Electrochemical Analyzer interfaced with a personal computer. Measurements were made over a potential range between 250 and –2500 mV with a sweep rate from 50 to 9000 mV s<sup>-1</sup>. Coulometric measurements were carried out in a BAS Epsilon model of Bioanalytical Systems. Before the experiments, solutions were purged with nitrogen, which was presaturated with the appropriate solvent containing 3 Å sieves.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Electrochemical behavior of nitrogabacinamides

Cyclic voltammograms of NG (Fig. 2) display a different behavior from the typical nitro compounds in aprotic media [9]. In Fig. 2 three reduction waves appear, a fast electron-transfer system II'<sub>c</sub> (–1447 mV) and III'<sub>c</sub> (–1829 mV) were observed for *o*-NG and are similar to those of the reduction of nitro compounds without a proton donor group and a new wave at less negative potential, peak I'<sub>c</sub> (–1291 mV). This new wave, I'<sub>c</sub>, is certainly due to the presence of a proton donor group in the structure of *o*-NG. In this case, peak I'<sub>c</sub> could be associated with the global reaction (8) similar to that previously proposed [14,15].



When a solution containing 1 mM NG was submitted to an exhaustive electrolysis at an imposed potential (–1350 mV),

the coulometric data established a stoichiometry of 0.76 electron equivalent, this value was closed to the theoretical 4/5 e<sup>-</sup> proposed by Eq. (8).

The cyclic voltammogram shows that the reduction peak (I'<sub>c</sub>) in –1291 mV, is very wide and flat, suggesting an overlap of at least two reduction peaks. A fourth reduction peak appears at potentials more negative than –2300 mV (not shown), corresponding to the reduction of the double bond of NG; however, this peak is not of interest in this work. The cathodic peak potentials associated with the nitro group change to less negative potentials when the position of the nitro substituent in the main molecule changes from *ortho*-, to *meta*- and *para*-positions (–1600, –1526 and –1464, respectively).

The dependence of the cathodic peak potentials I'<sub>c</sub> and II'<sub>c</sub> on the scan rate is remarkable, giving rise to the overlapping of both waves at scan rates above 800 mV s<sup>-1</sup> impeding the suitable reading of the current for wave II'<sub>a</sub>.

In agreement with voltammetric findings of NG (HD-NO<sub>2</sub>) and according with the mechanism reported for the reduction of this type of molecules, it is possible to establish that wave I'<sub>c</sub> corresponds to the electroreduction of the nitro group in the presence of an internal proton donor. In this case, the internal proton donor could be the carboxylic group or the CO–NH group present in the molecule (Fig. 1). The above would result from the following electroreduction scheme:

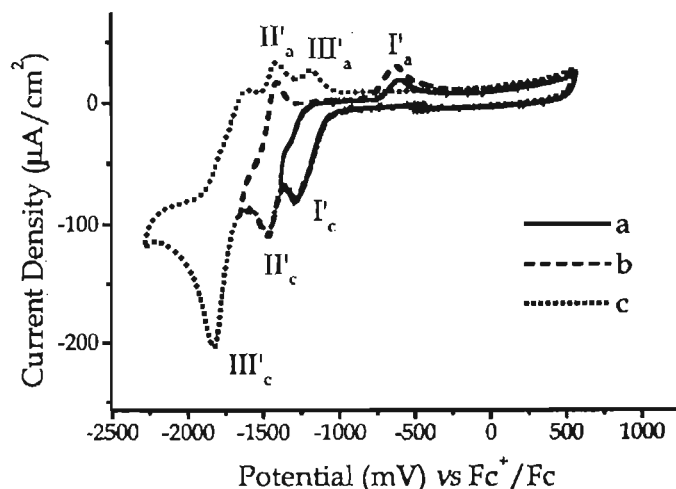
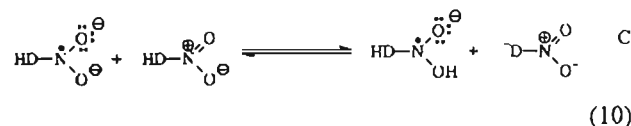
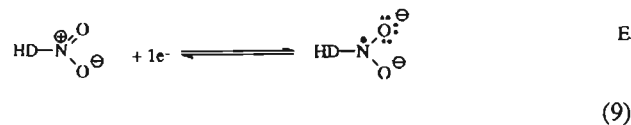
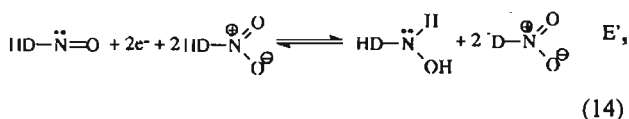
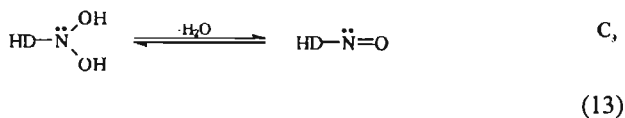
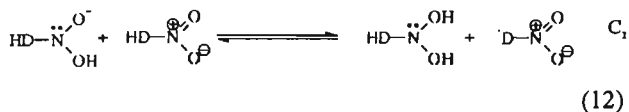
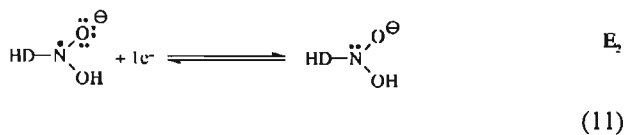


Fig. 2. Typical cyclic voltammogram obtained on a glassy carbon electrode for 1 mM *o*-NG in 0.1 M TEATFB in acetonitrile. The switching potential was inverted at different values: (a)  $E_{\lambda 1} = -1300$  mV; (b)  $E_{\lambda 2} = -1700$  mV and (c)  $E_{\lambda 3} = -2300$  mV. Scan rate 100 mV s<sup>-1</sup>.



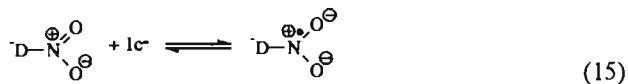
where  $E'_3$  corresponds to a sequence of electrochemical-chemical reactions similar to that of the above-described reactions.

In this case the reduction potential ( $E'_3$ ) of the nitroso compound (Eq. (14)) is more positive than the corresponding to the nitro compound ( $E_1$ ), [10] and due to this, the reduction process of the nitroso compound takes place at the same cathodic wave. Global reduction process in wave  $I'_c$  would be described by reaction (8). The electrochemical stoichiometry is different from that presented by nitro compounds free of internal proton donors, because only one molecule of HD-NO<sub>2</sub> is reduced; meanwhile four molecules of HD-NO<sub>2</sub> are involved in the intra-protonation reactions via either carboxylate or <sup>-</sup>N-CO, present in the molecule of electrochemical intermediaries. This fact gives rise to that an important interfacial concentration of the conjugated base (<sup>-</sup>D-NO<sub>2</sub>) resulting from the self-protonation reactions  $C_1$ ,  $C_2$  and reactions involved in  $E'_3$ . Thus, the peak  $I'_c$  corresponds to the reduction of the nitro compound to hydroxylamine (Eqs. (9)–(14)), meanwhile, the anodic peak ( $III'_a$ ) associated to this transformation could be identified with the oxidation of hydroxylamine to nitroso compound (inverse to the Eq. (14)) as other authors have reported [16]. When a second scan was performed, the reversibility of the oxidation–reduction process for the hydroxylamine was evidenced.

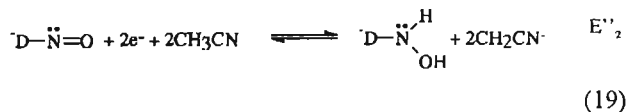
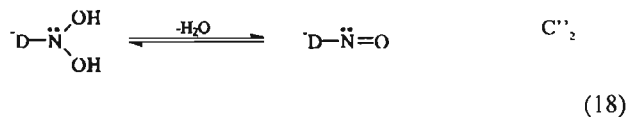
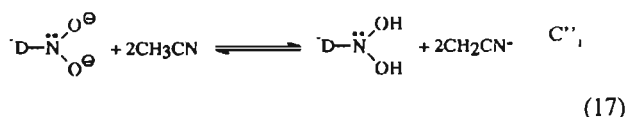
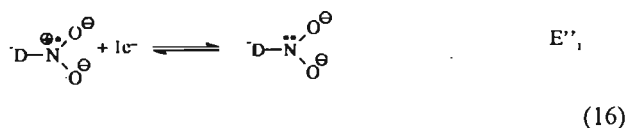
Electrochemical response of nitro compounds containing a proton donor in their structure has been widely discussed in the literature, [14]. However, the presence of further cathodic processes, such as  $II'_c$  and  $III'_c$  has been scarcely considered. This is probably because these peaks appear at more negative potentials; in some cases, their presence is only mentioned [15] and it has been ascribed to the reduction of the conjugated base, because of intra acid–base reactions. In this work, it is proposed the following reaction scheme.

The presence of reduction peak  $II'_c$ , with the characteristics of a fast electron transfer, can be associated with

the reduction of the nitro group of the deprotonated NG (<sup>-</sup>D-NO<sub>2</sub>) via one-electron (reaction (15)).



This very highly reactive dianion is not protonated in the interface, generating a reversible oxidation peak  $II'_a$ , when the switching potential was inverted after peak  $II'_c$ . This dianion can be reduced at a more negative potential through the following scheme of reactions, in wave  $III'_c$ .



Very highly basic intermediaries were produced through Eq. (16). This trianion immediately takes protons from the solvent through Eq. (17). In this way, the anodic peak  $II'_a$  and  $III'_a$  in Fig. 2 must correspond to the oxidation processes of the chemical species formed in the scheme reaction (15) to (19). The above scheme reaction (15) to (19) will be analyzed through the addition of the acid and basic additives (see further).

A relation between the potential of wave  $II'_c$  and the position of the nitro group was obtained. The values of these potentials are –1608, –1533 and –1447 mV for *ortho*-, *meta*- and *para*-positions, respectively. However, this variation does not correspond to the electronic effect of the substituents position, because *ortho*- and *para*-positions are equivalent. Therefore, the potential displacement indicates the presence of additional factors to those purely electronic. This behavior could be associated with the fact that, in order to avoid interactions with the olefinic proton, the nitro group in *ortho*-position would be outside the aromatic ring plane modifying the electronic influence of the conjugated amide group. In this case, theoretical studies will be carried out to determine this possibility.

### 3.1.1. Nitroisobutylcinamamides

In order to identify the group that is the actual internal proton donor in the NG, the voltammetric behavior of the ni-

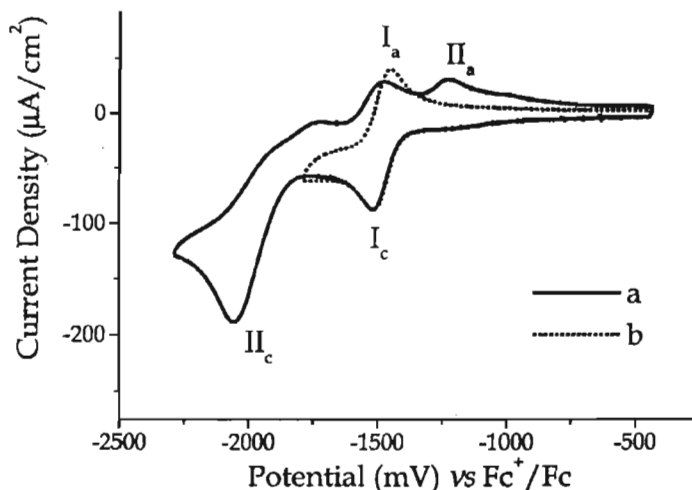


Fig. 3. Typical cyclic voltammogram obtained on a glassy carbon electrode for 1 mM *m*-NIC in 0.1 M TEATFB in acetonitrile. The switching potential was inverted at different values: (a)  $E_{\lambda 1} = -2300$  mV and (b)  $E_{\lambda 2} = -1790$  mV. Scan rate  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .

troisobutylcinamamides (NIC) (Fig. 3) was discussed. NIC have an aliphatic chain at the amidic nitrogen instead of the 3-propionic acid radical as the NG have (Fig. 1). The voltamperometric behavior of NIC is similar between them and to that reported to nitro compounds without an internal proton donor [9]. That is mean, the reversibility of the first reduction peak  $I_c$  (Fig. 3a) associated to the transformation of the nitro group to the anion radical, shows that the electrochemical transformation is performed in aprotic conditions. Peaks  $I_a$  and  $II_a$  correspond to the reaction  $R-\text{NO}_2^{\bullet-}/R-\text{NO}_2$  and  $R-\text{NHOH}/R-\text{N}=\text{O}$ , respectively [16b]. From the comparison between the voltammetric behavior depicted in Figs. 2a and 3a it was possible to discard the  $-\text{NHCO}-$  group as the internal proton donor in NG because this group is present in both molecules.

In order to confirm the pathway proposed for the NG electrochemical transformation, we propose two strategies: subtraction of the acid proton in the NG molecules, by adding basic compounds (tetraethylammonium benzoate (TEABz) and tetraethylammonium phenolate (TEAPhen)); or, by adding a proton donor (benzoic acid (HBz) and phenol (HPhen)) which could avoid the self-protonation reaction. Because not available data of acidity constants of NG in acetonitrile, two compounds with different acidity capacities were used.

### 3.2. Influence of basic additives in the voltammetric behavior of nitrogabacinamamides

#### 3.2.1. Influence of the addition of tetraethylammonium benzoate (TEABz)

Cyclic voltammetry studies for 1 mM NG were carried out in the presence of different quantities of TEABz in acetonitrile; yet, significant changes were observed only at high concentrations of this compound (50 mM concentration, Fig. 4b). Fig. 4b shows that TEABz is not a

sufficiently strong base as to completely inhibit the interference of protonation reactions in the formation of nitro radical anion, as indicated by the presence of wave  $II'_c$  with the characteristics of an irreversible transfer. This means that the basicity of the benzoate is not strong enough to subtract the acid proton from NG. The corresponding voltammogram of *p*-nitrogabacinamide shows that in the presence of TEABz (Fig. 4b), waves  $II'_c$  and  $I'_c$  observed in aprotic medium (Fig. 4a), displace and form one single composed wave ( $II''_c$ ). The wave  $III'_c$  displaces at more negative potential values. The peak potentials in the presence of TEABz, are also depending of the nitro group position in NG.

One of the most significant differences between Fig. 4a and b is a greater current of the cathodic peak  $II''_c$  in relation to the  $I'_c$  cathodic peak current. Furthermore, the wave  $II''_c$  is a composed wave, being this fact more evident for *o*-NG (not shown) than for *m*- and *p*-isomers. Additionally, in the presence of TEABz, the normal ratio of peaks  $II'_c$  and  $III'_c$ , observed for nitro compounds in the absence of an internal proton donor in aprotic medium (1:2.2) (Fig. 3a), is not recovered and the obtained ratio is practically 1:1. This indicates that the electroreduction process involved in peak  $II''_c$  is more complex than that present in peak  $II'_c$  (Fig. 4b). In this case, for the electroreduction process appearing in TEABz medium, the presence of the basic additive may inhibit some of the proton-transfer reactions taking place during electron transfers. This may facilitate the distinction between two charge transfer processes taking place at very close potentials.

On the other hand, it is possible to observe in the acidity level scale in acetonitrile (Fig. 6) that TEABz can not deprotonate carboxylic acids i.e. the butanoic acid (the most nearly value  $\text{p}K_a = 22.7$  available for carboxylic acid that resembles to NG). Due to the above mentioned, the addition of TEABz cannot control the self-protonation reactions.

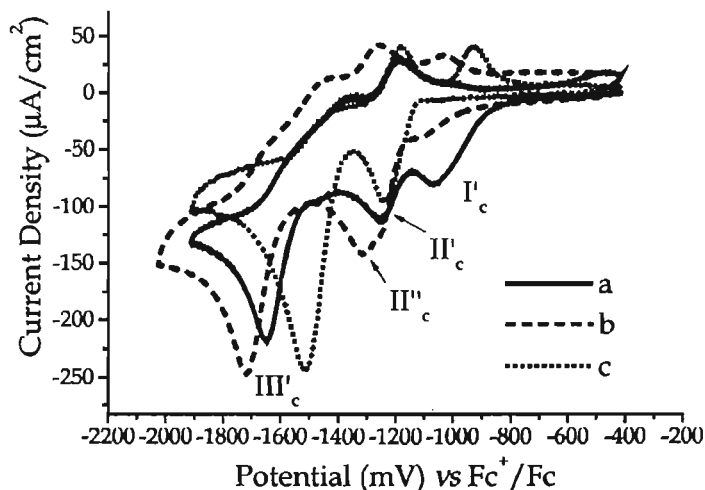


Fig. 4. Typical cyclic voltamperograms obtained on a glassy carbon electrode for 1 mM *p*-NG in 0.1 M TEATFB in acetonitrile in the presence of different basic additives: (a) without basic additives; (b) 50 mM TEABz and (c) 50 mM TEAPhen. Scan rate 100 mVs<sup>-1</sup>.

### 3.2.2. Influence of the addition of tetraethylammonium phenolate (TEAPhen)

Fig. 5 shows the typical voltammograms obtained for 1 mM NG in the presence of different quantities of a stronger base, TEAPhen. Fig. 4c shows the voltammogram resulting when a higher concentration of TEAPhen was added.

The electroreduction wave I<sub>c</sub> gradually disappears with the increase of TEAPhen concentration from 0 to 2 mM (Fig. 5), whereas the current associated with peak II<sub>c</sub> increases. This increase confirms the assumption that the peak (II<sub>c</sub>) corresponds to the reduction of the deprotonated species of NG via one-electron (reaction E<sup>'</sup>1). For this TEAPhen concentration the current peak III<sub>c</sub> does not modify significantly.

Only at higher TEAPhen concentrations (50 mM), the electrochemical behavior of *p*-NG (Fig. 4c) evolves that

typical of nitro compounds with no proton donor groups (i.e. nitrobenzene), [15,16] or nitroisobutylcinamide (Fig. 3a).

Peaks II<sub>c</sub> and III<sub>c</sub> are less negative (Fig. 4c) than those obtained in the absence of tetraethylammonium phenolate (Fig. 4a). The positive displacement is more significant for peak III<sub>c</sub> (Fig. 4c). Peak potential  $E_{pcII'}$  in the presence of 50 mM TEAPhen depends on the nitro group position in the aromatic ring, having values of -1512, -1445 and -1414 mV for *ortho*-, *meta*- and *para*-positions, respectively. Simultaneously, it is possible to observe that the current ratio ( $i_{pcIII'}/i_{pcII'} = 2.27$ ) of *p*-nitrogabacinamide in basic media is very similar to that obtained for nitrobenzene ( $i_{pcII}/i_{pcI} = 2.24$ ) [16] and NIC ( $i_{pcII}/i_{pcI} = 2.18$ ) in aprotic media.

Comparing the electrochemical behavior of NG in presence of the TEABz and TEAPhen, it is possible to propose

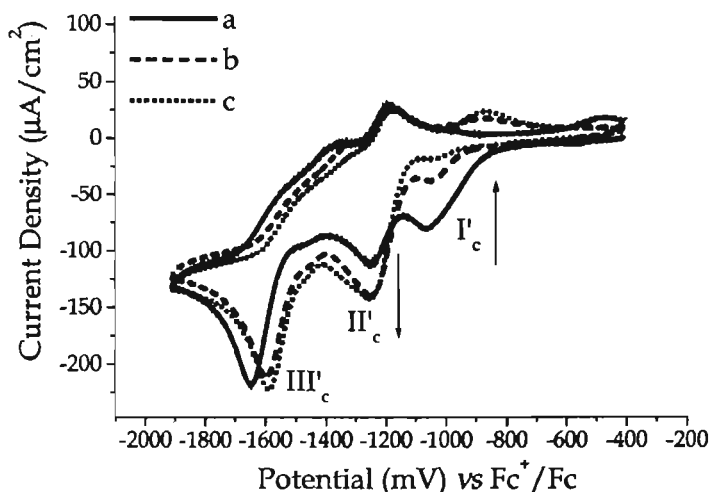


Fig. 5. Typical cyclic voltammograms obtained on a glassy carbon electrode for 1 mM *p*-NG in 0.1 M TEATFB in acetonitrile, in the presence of different TEAPhen concentrations: (a) 0 mM; (b) 1 mM and (c) 2 mM. Scan rate 100 mVs<sup>-1</sup>.

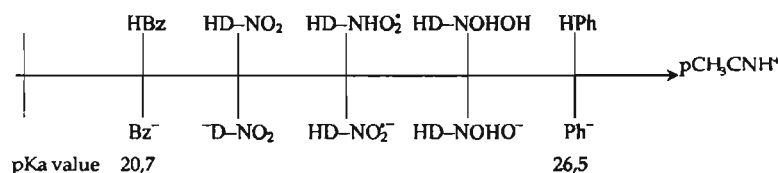


Fig. 6. Acidity level scale in acetonitrile for the compounds considered in this work. The benzoic acid (HBz)/benzoate ( $Bz^-$ ) and phenol (HPhen)/phenolate ( $Ph^-$ ) acidity constants ( $K_a$ ) values were obtained from the literature [18]. HD- $NO_2$  corresponds to NG.

the acidity scale in acetonitrile depicted in Fig. 6. The couple HD- $NO_2^-/D-NO_2^-$  corresponds to NG and deprotonated NG and its acidity constant ( $K_a$ ) was placed in the interval between 20.7 and 26.5. This is in accordance with the  $pK_a$  value reported in acetonitrile in the literature for a similar compound (butanoic acid,  $pK_a = 22.7$ ) [17].

The nitro reduction mechanism involves different acid–base species formed at the interface, giving rise to a great modification of the acidity level on it. Thus, the voltammetric behavior could depend not only on the diffusion of the electroactive species, but also on the acidic and basic compounds present in the solution, complicating the cyclic voltammogram analysis. Based on the knowledge of buffer systems in aqueous solvents, we propose the utilization of buffer systems in non-aqueous solvent, in order to control the acidity level at the interface. To our knowledge, this strategy has been scarcely considered in the literature.

### 3.3. Influence of the acidity level change in the electrochemical behavior of nitro compounds

One of the main objectives of this work is to establish the influence of the acidity level change in electrolytic media on the electrochemical behavior of nitro compounds. For this reason, several buffer systems in acetonitrile were

used. In the first instance, acid–base pairs were used in the basic range (Fig. 6) of the solvent acidity scale (0–33 to acetonitrile [18]), which has been insufficiently studied. The acid–base pairs chosen were: phenol/phenolate ( $pK_a = 26.5$ ) and benzoic acid/benzoate ( $pK_a = 20.7$ ). All acidity constants correspond to values in acetonitrile [18]. In the development of this buffer, pure acids and the corresponding tetraethylammonium salts were used.

#### 3.3.1. Buffer system phenol/phenolate

The addition of a conjugated acid (phenol 50 mM, HPhen) to the previous solution containing nitroguanabacinamides with 50 mM TEAPhen causes a slight modification in the voltammetric behavior (Fig. 7b).

A noticeable displacement of peak  $III'_c$  towards less negative potential values is observed, whereas peak  $II'_c$ , (Fig. 7b), practically does not undergo any displacement. This phenomenon caused that waves  $III'_c$  and  $II'_c$  were overlapped for the case of *para*- and *ortho*-derivatives (not shown). The non-variability of the peak  $II'_c$  with the addition of phenol, indicates that the acidity of phenol is not strong enough to protonate the radical anion ( $^{\cdot-}D-NO_2^{\cdot-}$ ), (see Fig. 6). Meanwhile, the acidity of phenol is enough to modify the transformation of the radical dianion to hydroxylamine (Eqs. (16)–(19)) through the protonation of the intermediaries associated to the Eqs. (16)–(19). From these re-

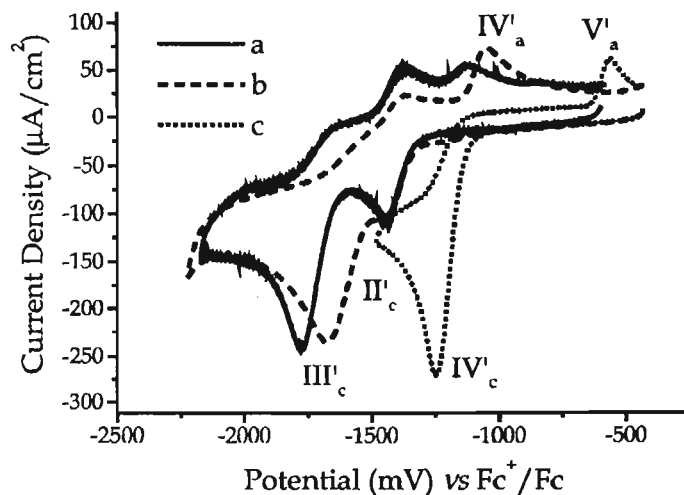


Fig. 7. Typical cyclic voltammograms obtained on a glassy carbon electrode for 1mM *m*-NG in 0.1M TEATFB in acetonitrile under different media conditions: (a) 50mM TEAPhen; (b) 50mM HPhen and 50mM TEAPhen and (c) 50mM HBz and 50mM TEABz. Scan rate  $100\text{ mV s}^{-1}$ .

sults, it is possible to place the couples (HD-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/D-NO<sub>2</sub>) and (HD-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>/HD-NO<sub>2</sub><sup>\*</sup>) in the acidity level scale on Fig. 6.

It is important to note that the new oxidation peak (IV'<sub>a</sub>, Fig. 7b) appearing at less negative potentials, corresponds to the oxidation of hydroxylamine formed in III'<sub>c</sub> to the nitroso compound (Eq. (19)) in according to the other papers [9b]. It is important to note that this equation involves different chemical species than that associated to the same transformation in a non-buffered solution (Eq. (14)).

### 3.3.2. Acidity level buffer system of benzoic acid/benzoate

Like in the case of the phenol/phenolate system, the only presence of the base may control a part of the protonation processes in the electroreduction of nitro groups. Yet, it cannot be considered that the level of acidity of the working medium is buffered. This is only possible if both acid and base of the buffer system are present in the working medium. For this reason, voltammetric studies corresponding to the electroreduction of nitro compounds in HBz/TEABz medium were carried out as well.

In the presence of the above-mentioned system (Fig. 7c) the voltammetric curves of NG display just one reduction peak (IV<sub>c</sub>) with the characteristics of an irreversible electron-transfer process. The peak potential depends on the nitro group position on the aromatic ring corresponding to *p*-NG the least negative (-1190 mV), and that of *o*-NG the most negative (-1291 mV). In the anodic zone, a small oxidation peak was observed (V<sub>a</sub>), associated to peak IV'<sub>c</sub>.

Upon modifying the acidity level of the electrolytic medium with the addition of HBz, only the electroreduction wave (IV<sub>c</sub>) was observed. It indicates that this peak corresponds to the nitro group electroreduction through a scheme of reactions with the participation of an external proton donor (Eq. (20)), coupled to electron-transfer reactions. This behavior also implies that the acidity of benzoic acid is enough to protonate all the intermediaries associated to the total transformation represented by Eq. (20), (the pathway of this transformation is similar to that of Eqs. (9)–(14) where the donor proton is HBz instead of NG. This behavior can be predicted from the Fig. 6.



This pathway was confirmed by exhaustive electrolysis (at imposed potential of -1400 mV) of 1 mM *p*-NG solution in the presence of the benzoic acid; the coulometric measurements established a stoichiometry near to four electrons (3.87).

The comparison of cyclic voltammograms of NG, obtained in a system free of interference of self-protonation reactions (TEA/Phen medium, Fig. 4c), with those obtained in the presence of an external proton donor (Fig. 7c) showed that the current ratio between peaks II'<sub>c</sub> and IV'<sub>c</sub> approaches to the 1:4 ratio. This would represent the change in the elec-

troreduction process, from the formation of a nitro dianion radical (Eq. (15)) to a process described by Eq. (20).

## 4. Conclusions

In this work, a clear correlation has been found between the electrochemical behavior of nitro compounds and the nature of the working electrolytic medium. Furthermore, the presence of the homogeneous buffer systems of the acidity level in electrolytic media, has been established as significant help to control electroreduction processes of these compounds, modifying both the energetic requirements of reactions and the stoichiometry of such systems. In aprotic medium, the electrochemical behavior of nitroisobutylinamamides was the typical of nitro compounds in aprotic medium, that is, two reduction peaks corresponding to the systems (R-NO<sub>2</sub>/R-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>) for the first peak and (R-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>/R-NHOH) for the second peak. On the other hand, nitrogabacinamamides, which contain an internal proton donor, exhibited different voltammetric behavior. For these compounds, three electroreduction waves are observed, the first and the third with the characteristics of irreversible electron transfer, and the second, typical of a reversible and fast electron transfer. When basic additives were added, it was proven that the first wave corresponds to the nitro group reduction coupled to self-protonation reactions in (HD-NO<sub>2</sub>/1/5HD-NHOH + 4/5<sup>-</sup>D-NO<sub>2</sub>) system. In the presence of tetraethylammonium benzoate, it was not possible to completely control self-protonation reactions since the behavior of nitro compounds is not totally recovered in the absence of internal or external proton donors. Yet, with tetraethylammonium phenolate, the behavior exhibited by nitro compounds in aprotic medium is recovered, that is, two electroreduction waves corresponding to (R-NO<sub>2</sub>/R-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>) and (R-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>/R-NHOH) processes were observed. The addition of conjugated acids of these bases modified the voltammetric behavior of said compounds. In the phenol/phenolate system, only the second electroreduction wave is affected by the presence of conjugated acid and displaces toward less negative potential values. On the other hand, the benzoic acid/benzoate buffer system modifies completely the voltammetric behavior of these compounds, passing from (HD-NO<sub>2</sub>/HD-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>) process to another controlled by the equilibrium (HD-NO<sub>2</sub> + 4HBz/ HD-NHOH + 4Bz<sup>-</sup>). This latter not only modifies the stoichiometry of the electroreduction process, but also the energetic requirements, since the potentials at which it takes place displaces toward less negative values. The comparison of the different voltammetric behavior in the presence of the different acidic and basic additives allowed constructing an acidity level scale where the different acid base couples of the intermediaries of the NG electroreduction were placed. This kind of scales allows choosing the chemical conditions necessary to drive the pathway of the electrochemical transformation of nitro compounds.



## Acknowledgements

We are grateful to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for the financial support given as grant 40702-Q and fellowships to JABM. JABM is also grateful to DGEP for a complementary fellowship.

## References

- [1] F.C. Abreu, J. Tonholo, O. Bottecchia, C.L. Zani, M.O.F. Goulart, *J. Electroanal. Chem.* 462 (1999) 195.
- [2] R.P. Mason, J.L. Holtzman, *Biochemistry* 14 (1975) 626.
- [3] S.A. Özkan, Y. Özkan, K. Sentürk, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17 (1998) 299.
- [4] D. Dumanovic, S. Perkucin, J. Volke, *Talanta* 18 (1971) 675.
- [5] D. Dumanovic, J. Ciric, *Talanta* 20 (1973) 525.
- [6] P. Zuman, Z. Fijalek, D. Dumanovic, D. Suznjevic, *Electroanalysis* 4 (1992) 783.
- [7] X. Du, C. Guo, E. Hansell, P.S. Doyle, C.R. Caffrey, T.P. Holler, J.H. McKerrow, F.E. Cohen, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 2695.
- [8] M.H. Livertoux, P. Lagrange, A. Minn, *Brain Res.* 725 (1996) 207.
- [9] (a) D. Baret, B. Resibois, G. Vergoten, Y. Moschetto, *J. Electroanal. Chem.* 162 (1984) 335;  
(b) B. Cosimelli, D. Spinelli, F. Costanzo, D. Tonelli, L. Lamartina, M. Concetta-Sarva, R. Seeber, *Tetrahedron* 57 (2001) 1857;  
(c) L.J. Núñez-Vergara, S. Bollo, A. Álvarez, M. Blázquez, J.A. Squella, *J. Electroanal. Chem.* 345 (1993) 129;  
(d) L.J. Núñez-Vergara, F. García, M. Domínguez, J. De la Fuente, J.A. Squella, *J. Electroanal. Chem.* 381 (1995) 215;  
(e) C. Olea-Azar, C. Rigol, F. Mendizábal, A. Morello, J.D. Maya, C. Moncada, E. Cabrera, R. di Maio, M. González, H. Cerecetto, *Free Radic. Res.* 37 (2003) 993.
- [10] C. Amatore, G. Campobianco, G. Farnia, G. Sandorá, J.M. Saveant, M.G. Severin, E. Vianello, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1815.
- [11] J.A.F. de Silva, N. Mundo, N. Strojny, *J. Pharm. Sci.* 59 (1970) 201.
- [12] M. Elliot, A.W. Farnham, N.F. Janes, D.M. Johnson, D.A. Pulman, *Pestic. Sci.* 18 (1987) 191.
- [13] G. Gritzner, J. Kůta, *Pure Appl. Chem.* 4 (1984) 462.
- [14] G. Farnia, A. Roque da Silva, E. Vianello, *J. Electroanal. Chem.* 57 (1974) 191.
- [15] A. Baeza, J.L. Ortiz, I. González, *J. Electroanal. Chem.* 429 (1997) 121.
- [16] (a) G. Farnia, G. Mengoli, E. Vianello, *J. Electroanal. Chem.* 50 (1974) 73;  
(b) A.J. Fry, *Electrochemistry of nitro compounds*, in: *The Chemistry of Functional Groups: Supplement F*, Wiley, New York, 1982.
- [17] K. Izutsu, *Acid-base dissociation constants in dipolar aprotic solvents*, IUPAC Chemical Data Series No. 35, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1990.
- [18] O. Popovich, R.P.T. Tomkins, *Nonaqueous Solution Chemistry*, Wiley, New York, 1981.



# Correlation of voltammetric behavior of $\alpha$ -hydroxy and $\alpha$ -methoxy quinones with the change of acidity level in acetonitrile

J.A. Bautista-Martínez<sup>a</sup>, I. González<sup>b</sup>, M. Aguilar-Martínez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Mexico

<sup>b</sup> Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Apartado postal 55-534, 09340 México D.F., Mexico

Received 10 October 2003; received in revised form 7 February 2004; accepted 7 February 2004

Available online 23 September 2004

## Abstract

A family of quinones containing an  $\alpha$ -hydroxy group, anilinoperezones (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl) amine]-1,4-benzoquinones, PQOHs), was studied electrochemically and compared with its methylated derivatives (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl) amine]-1,4-benzoquinones, PQOMes). The supporting electrolyte was acetonitrile + 0.1 mol L<sup>-1</sup> Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> in the absence and the presence of different proton sources (benzoic acid, perchloric acid) and base (sodium benzoate and tetraethylammonium phenolate, TEAPhen). The comparative study was carried out to determine the influence of the internal proton donors and external proton sources in the electrodic mechanism of reduction, related mainly to the first electron transfer.

PQOHs are reduced more easily than PQOMes, which exhibit electrochemical behavior typical of quinones; for PQOHs, however, a lower stoichiometry of electron transfer is observed, caused by the presence of a self-protonation mechanism. The addition of a proton donor modifies only the stoichiometry of the PQOH electroreduction process, without changing the reduction potential. On the contrary, the presence of a basic additive, such as TEAPhen, removes the hydroxylic proton and, consequently, makes the reduction more difficult, as expected.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:**  $\alpha$ -Hydroxy and  $\alpha$ -methoxy quinones; Quinone radical-anion; Acidity level control; Voltammetric behavior

## 1. Introduction

Quinones are one of the most studied and most important functional groups in a number of biological systems due to the vital role they play in the biochemistry of living beings, especially in electron transport chains, such as breathing [1,2] and photosynthesis [3,4], although they can also act as inhibitors of electron transfer [5]. For these reasons, quinones have a wide range of biological activities, such as their capacity to

act as decoupling agents of oxidative phosphorylation [6]; intercalating agents of the DNA double helix [7]; bioreductive alkylating agents of biomolecules [8]; and promoters, under aerobic conditions, of reactive oxygen radical formation through a redox cycle [9]. In addition, compounds containing a quinone group are efficient in inhibiting the growth of bacteria [10], fungi [11,12] and, parasites [6]. This implies that the redox chemistry of quinones is closely related to their biological activities, which themselves are directly affected by acid-basic properties of quinone, semiquinone and hydroquinone species.

A great number of quinones, present in nature and having different biological activities [13,14], contain acid hydrogens and in some cases are more active than those

\* Corresponding author. Tel.: +52 55 5622 3771; fax: +52 55 5616 2010.

E-mail address: [marthaa@servidor.unam.mx](mailto:marthaa@servidor.unam.mx) (M. Aguilar-Martínez).

not containing such acid hydrogens [13,14]. Some anticancer drugs, such as adriamycin, daunorubicin, streptonigrin, and their analogs, are  $\alpha$ -phenolic quinones; lapachol, meanwhile, is an  $\alpha$ -hydroxy quinone [15,16]. Studies on the corresponding methoxy and acetoxy quinones [15] indicate that the internal hydrogen bond in  $\alpha$ -phenolic quinones contributes to the semiquinone stabilization. This is probably due to an increase in delocalization arising from the hydroxy hydrogen interchange between two neighboring oxygen atoms. Methylation of one or several  $\alpha$ -phenolic groups of these anticancer agents results in a significant decrease in their anti-tumor activity [6,17,18]. Some  $\alpha$ -hydroxy-naphthoquinones were found to have greater trypanocidal activity than quinones not containing  $-\text{OH}$  groups [16,19,20]. Hydroxy derivatives of antineoplastic furanquinones are capable of intramolecular hydrogen bonding, exhibiting more positive values of the half-wave potential ( $E_{1/2}$ ) and are generally more active than their unsubstituted counterparts [21].

The relationship of the electrochemical parameters and the biological activity of important quinones (i.e. 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones and pyrroloquinolinequinone), considering the modification of the medium acidity level was recently reported [22,23].

For this reason, the quinone-hydroquinone system has been broadly used as a model for studying redox mechanisms of biologically interesting compounds [24,25] as well as an example of reversible and fast electrochemical systems (Eqs. (1) and (2)) [26–28]



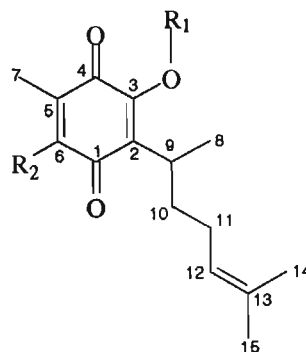
It has been determined that the electrochemical behavior of quinones is strongly influenced by the surrounding environmental conditions [29–31]. The reversibility of the quinone/hydroquinone system is sensitive to the presence of both internal and external proton donors [32–35]. On the other hand, it has been observed that hydrogen-bond donor molecules affect the energetic requirements of processes wherein the interchange of electrons takes place, but not the redox process reversibility [35–37]. Regarding the presence of both internal or external proton donors and hydrogen-bond donors, the magnitude of their effect on the electrochemical behavior of quinones depends upon the acidity constant values ( $\text{p}K_{\text{a}}$ ) of not only the quinone but also of its electrogenerated intermediaries and the acid additives present in the electrolytic medium [32–35]. However, when both the proton donor and the basicity of quinones are sufficient to modify the hydrogen bond toward direct protonation, the energetics and the reversibility of the quinone transformation are modified. On the other hand, electrochemical studies of  $\alpha$ -hydroxy-quinones have been generally carried out in aque-

ous media, at acidity levels near to pH 7, which present physiological conditions which reproduce natural biological activity. However, some biological electron-transfer processes take place in the lipid phase [38]. Thus, it is important to determine the electrochemical behavior of  $\alpha$ -hydroxy-quinones with different structures in an aprotic medium to simulate non-polar conditions of the cell environment [17,39–41] and under different electrolytic-medium conditions. Accordingly, it is important to continue the electrochemical study of quinoid compounds with different structures and under conditions of different electrolytic media.

In this work, a family of quinones containing an  $\alpha$ -hydroxy group, anilinoperezones (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-[4'-( $\text{R}_2$ -phenyl) amine]-1,4-benzoquinones, PQOHs) (Table 1) was studied electrochemically and compared with its methylated derivatives (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-( $\text{R}_2$ -phenyl) amine]-1,4-benzoquinones, PQOMes) (Table 1) in an electrolytic medium consisting of tetraethylammonium tetrafluoroborate in acetonitrile, under conditions of different acidity levels. The synthesis and characterization of the above compounds have already been reported in previous work [32].

Table 1  
Structure of the quinones studied in the present work

Compound number	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$
PZ	H	H
<i>p</i> -MeOPQOH	H	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{OCH}_3$
<i>p</i> -MePQOH	H	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{CH}_3$
PQOH	H	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$
<i>p</i> -BrPQOH	H	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{Br}$
<i>p</i> -CNPQOH	H	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{CN}$
MeOPZ	$\text{CH}_3$	H
<i>p</i> -MeOPQOMe	$\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{OCH}_3$
<i>p</i> -MePQOMe	$\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{CH}_3$
PQOMe	$\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$
<i>p</i> -BrPQOMe	$\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{Br}$
<i>p</i> -CNPQOMe	$\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-p-\text{CN}$



## 2. Experimental

### 2.1. Electrochemical procedure. Solvent and supporting electrolyte

Acetonitrile (AN) (Aldrich) was dried overnight with  $\text{CaCl}_2$  (Merck) and purified by distillation on  $\text{P}_2\text{O}_5$  (Merck) under vacuum. Traces of water in the solvent were eliminated by contact with 3 Å molecular sieves (Merck) in the dark. The absence of the characteristic  $-\text{OH}$  bands in the IR spectra confirmed the complete elimination of water traces. Tetraethylammonium tetrafluoroborate ( $\text{Et}_4\text{NBF}_4$ ) (Fluka) was dried overnight under vacuum at 60 °C. Perchloric acid ( $\text{HClO}_4$ , 70%), benzoic acid and sodium benzoate were from Aldrich.

### 2.2. Electrodes, apparatus and instrumentation

Cyclic voltammetry measurements were carried out in a conventional three-electrode cell. A polished 7 mm<sup>2</sup> area glassy carbon-disk electrode was used as a working electrode. Prior to measurements, this electrode was cleaned and polished with 0.05 μm alumina (Buehler), wiped with a tissue, and sonicated in distilled water for 2–4 min. A platinum wire served as the counter electrode. The reference electrode was an aqueous, saturated calomel electrode (SCE) isolated from the main cell body by a Luggin tube filled with 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4$  + acetonitrile.

Peak potentials were measured at controlled temperature (25 °C) in acetonitrile solutions using 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4$  as the supporting electrolyte. 1.0 mM PQOHs and PQOMes solutions were used. At lower concentrations of the electroactive species, the capacitive current precluded acceptable evaluation of current peaks. TEA-Phen was prepared with equimolar quantities of phenol and 0.1 M tetraethylammonium hydroxide. For cyclic voltammetric experiments, 2 mM TEA-Phen was added to the electrolytic medium. Voltammetric curves were recorded using a BAS 100B/W electrochemical analyzer from Bioanalytical Systems interfaced with a Gateway 2000 personal computer. Measurements were made over a potential range between 0.25 and  $-2.500$  V with a sweep rate of 0.1–10  $\text{V s}^{-1}$ . Prior to the experiments, solutions were purged with nitrogen, which was presaturated with the appropriate solvent containing 3 Å molecular sieves. All potentials were determined under the same conditions to obtain a consistent data set. In order to establish a reference system with the experimental conditions of our particular system, the redox potentials reported in this paper refer to the ferrocinium/ferrocene ( $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ) pair, as recommended by IUPAC [42]. In this case, the potential for the ferrocinium/ferrocene ( $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ) redox pair, determined by voltamperometric studies, was 0.412 V vs SCE.

## 3. Results and discussion

PQOMes (Table 1) were first studied voltammetrically and showed typical behavior where only the electron transfer was present. Secondly, the voltammetric study of PQOMes was carried out in the presence of a proton donor, benzoic acid (HBz), in order to determine the effect of protonation reactions on electron transfers without the self-protonation reaction taking place. After that, the effect of an acid proton (present as a hydroxyl group in a position  $\alpha$  to the carbonyl in the quinoid ring (PQOH, Table 1)) on the stoichiometric and energetic properties was compared with that observed in PQOME electroreduction in the presence of a proton donor. Finally, in order to control the self-protonation reactions occurring during the PQOH electroreduction, one weak (benzoic acid, HBz) and one strong acid (perchloric acid,  $\text{HClO}_4$ ) were used as acid additives, and one weak (sodium benzoate, NaBz) and one strong base (tetraethylammonium phenolate, TEA-Phen) were used as basic additives.

### 3.1. Effect of the presence of external and internal proton donors

#### 3.1.1. Absence of proton donors

In aprotic medium, the PQOME family exhibits electrochemical behavior typical of quinones in systems in the absence of external and internal proton donors. This behavior is exemplified by the compound PQOME (Fig. 1(a), [43]): two reversible and diffusion controlled waves with fast electron transfer characteristics,  $\Delta E_p$  near to 0.060 V (Table 2),  $j_{pa}/j_{pc}$  approximately 1, and  $j_{pc} \propto \nu^{1/2}$ . This behavior indicates that the  $-\text{NH}$  group present in the structure of PQOME does not show appreciable acidic properties in aprotic media conditions. Electroreduction potentials in the PQOME family for

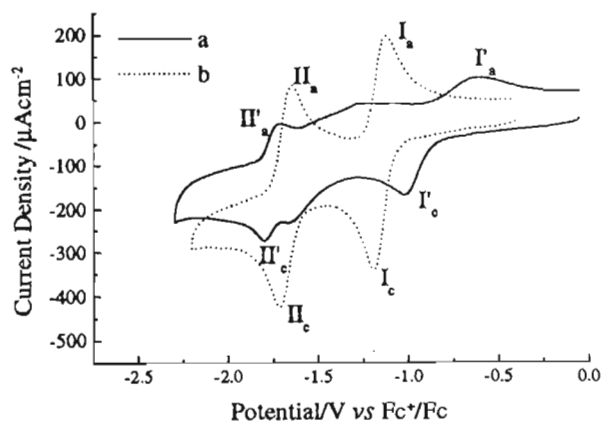


Fig. 1. Typical cyclic voltammogram of 1 mM (a) PQOH and (b) PQOME in 0.1 M TFBTEA + acetonitrile. Glassy carbon as the working electrode. Potential scan rate 0.1  $\text{V s}^{-1}$ .

Table 2  
Values of  $E_{pc}$  and  $\Delta E_p$  of (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-1,4-benzoquinone PQOHs and their (-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine] and -3-methoxy-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine] PQOMe derivatives, for the first and the second electroreduction peaks

Compound	$E_{pc}^a$ (V)		$E_{pcII}^b$ (V)		$\Delta E_{pI}$ (V)		$\Delta E_{pII}$ (V)	
	Aprotic	BzNa $\approx$ 1 mM	Aprotic	NaBz $\approx$ 1 mM	Aprotic	NaBz $\approx$ 1 mM	Aprotic	NaBz $\approx$ 1 mM
MeOPZ	-1.113	-0.938	-1.635	-	0.068	0.697	0.079	-
<i>p</i> -MeOPQOMe	-1.223	-1.074	-1.731	-1.692	0.060	0.069	0.065	0.074
<i>p</i> -MePQOMe	-1.216	-1.071	-1.762	-1.688	0.069	0.064	0.073	0.076
PQOMe	-1.197	-1.057	-1.714	-1.672	0.070	0.066	0.063	0.068
<i>p</i> -BrPQOMe	-1.165	-1.000	-1.646	-1.696	0.069	0.066	0.072	0.071
<i>p</i> -CNPQOMe	-1.096	-1.107	-1.594	-1.627	0.076	0.073	0.062	0.073
PZ	-0.926	-0.939	-1.120	-1.689	0.315	0.334	0.071	-
<i>p</i> -MeOPQOH	-1.096	-1.107	-1.900	-1.736	0.494	0.616	0.113	-
<i>p</i> -MePQOH	-1.062	-1.096	-1.910	-1.800	0.437	0.567	0.101	-
PQOH	-1.015	-1.076	-1.808	-1.651	0.478	0.507	0.075	-
<i>p</i> -BrPQOH	-1.011	-1.054	-1.731	-1.621	0.449	0.512	0.146	-
<i>p</i> -CNPQOH	-0.925	-0.983	-1.745	-1.611	0.317	0.349	0.162	-

<sup>a</sup> Measured by cyclic voltammetry at 0.1 V s<sup>-1</sup>, glassy carbon electrode (7 mm<sup>2</sup>) vs Fc<sup>+/0</sup>/Fc pair.

<sup>b</sup> Unstable in the electrolytic media.

the first wave ( $E_{pcI}$ ) range from  $-1.096$  to  $-1.223$  V (Table 2). The second electroreduction wave ( $E_{pcII}$ ) is present at potential values ranging between  $-1.594$  and  $-1.762$  V (Table 2). In a previous paper [37], the effect of the substituents on the redox properties of these quinones has been analyzed through the Hammett–Zuman relationship. It is important to remember that for fast systems, half-wave potential values  $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$  are generally reported. Our potential values will be further compared with those corresponding to irreversible systems, for which it is impossible to establish a half-wave potential value, so in the present work we report only the peak potential values,  $E_{pc}$  and  $E_{pa}$ .

### 3.1.2. Influence of the external proton donor

In order to study the influence of the intermolecular interactions in the presence of an external proton donor on the reduction mechanism, voltammetric experiments for *p*-MeOPQOMe in the presence of an acidity level buffer system HBz/NaBz were carried out. The intent was to modify its electroreduction process by having a controlled acidity level at the interface.

One of the most obvious changes in the voltammetric behavior of *p*-MeOPQOMe under these conditions is the displacement of the cathodic peak potential value of wave I<sub>c</sub> towards more positive values,  $E_{pcI}$  (Fig. 2(b) and Table 2). This implies a change in the energetic requirements of the first electron transfer, since the presence of an external proton donor allows the protonation of the corresponding anion radical, thus explaining the displacement of potential values. On the other hand, the cathodic peak current density value of wave I<sub>c</sub> ( $j_{pc}$ ) increases with respect to the behavior shown in the absence of acid (Fig. 2(a)), while wave II<sub>c</sub> disappears

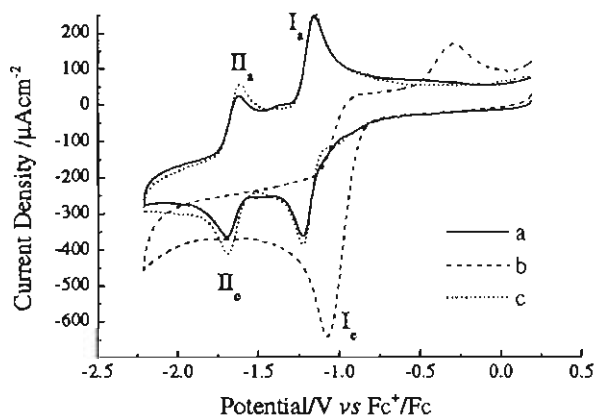
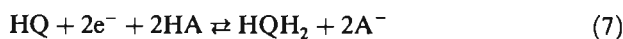
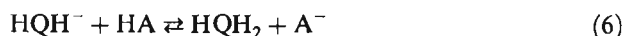


Fig. 2. Typical cyclic voltammogram of 1 mM *p*-MeOPQOMe in (a) 0.1 M TFBTEA + acetonitrile; (b) 0.1 M TFBTEA + acetonitrile + 2 mM HBz + NaBz (saturated) and (c) 0.1 M TFBTEA + acetonitrile + NaBz (saturated). Glassy carbon as the working electrode. Potential scan rate 0.1 V s<sup>-1</sup> [43].

(Fig. 2(b)). The peak current increase corresponds to the change from a one-electron process resulting in anion radical formation (Eq. (1)) to another, wherein the corresponding hydroquinone is generated via the reduction of two electrons and two protons (Eqs. (3)–(6)), overall Eq. (7)). Therefore, for *p*-MeOPQOMe, there is a change in both the electroreduction process and the energetic requirement necessary for the electron transfer processes to take place



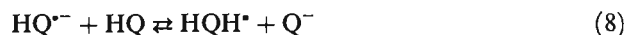
where HA corresponds to an external proton donor and HQ represents (because this scheme is intended to be general) a quinone, either containing an acid proton, or not.

### 3.1.3. Influence of the internal proton donor

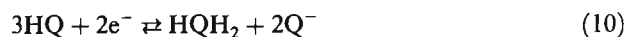
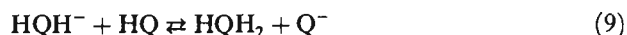
PQOHs were studied in an aprotic medium to determine the effect of the presence of an internal proton donor and thereby, of intramolecular interactions on the electrochemical behavior of quinones. Unlike the PQOMe series, PQOH compounds contain an acid proton in the C<sub>3</sub> position on the quinoid ring, whose presence results in behavior far from that typical of quinones in aprotic media. This behavior is exemplified by compound *p*-MeOPQOH (Fig. 1(b)). Two electroreduction systems are observed, the first (I'<sub>c</sub>) being irreversible with ΔE<sub>p</sub> values above 0.3 V (Table 2) and *j*<sub>pa</sub>/*j*<sub>pc</sub> ratios smaller than or equal to 0.6 in all cases. The second electroreduction wave of PQOHs (II'<sub>c</sub>) exhibits characteristics of a reversible electron transfer. The high ΔE<sub>p</sub> values observed for peak I'<sub>c</sub> suggest irreversibility in the system due to chemical reactions coupled to the electron transfer or to kinetic complications. The *j*<sub>pa</sub>/*j*<sub>pc</sub> ratio values and E<sub>pc</sub> ∝ ν prove the presence of chemical reactions coupled to the electron transfer. Between the reduction peaks I'<sub>c</sub> and II'<sub>c</sub>, it is possible to observe the presence of ill defined shoulders, which were associated with the reduction of the quinone homoconjugated species (hydrogen-bonded complexes) [22,44,45].

Electrochemical behavior similar to that of PQOH compounds has been observed in the electrochemical reduction of quinones in the presence of proton donors, as well as in quinones containing acid protons [36,46,47]. For these latter compounds, having functional groups with acid characteristics, such as a –OH group in the C<sub>3</sub> position in PQOHs, the quinone reduc-

tion has been described through a series of consecutive proton and electron transfer reactions [48]



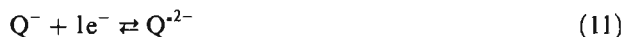
or



Thus, we may conclude that the first electroreduction wave of *p*-MeOPQOH (I'<sub>c</sub>) corresponds to the overall reaction (10) where the quinone is reduced via two electrons per each three molecules of PQOH to produce the corresponding hydroquinone and its conjugated base, perezonate Q<sup>−</sup>. In these reactions, only one molecule of the quinone is used in the redox reactions (reactions (3) and (5)), and two molecules are used in the protonation reactions (reactions (8) and (9)). The semiquinone neutral radical formed in reaction (8) could also receive the second electron transfer through a homogeneous reaction (reaction (5')), no distinction between homogeneous and heterogeneous process is made here. This phenomenon decreases the amount of quinone transformed into hydroquinone, thus explaining the decrease in current function values and the I'<sub>c</sub> peak current of *p*-MeOPQOH (1.16 A cm<sup>3</sup> V<sup>−1/2</sup> s<sup>−1/2</sup> mol<sup>−1</sup>) as compared to that of *p*-MeOPQOMe (0.21 A cm<sup>3</sup> V<sup>−1/2</sup> s<sup>−1/2</sup> mol<sup>−1</sup>, Fig. 1). The cathodic peak potentials for the first PQOH waves (I'<sub>c</sub>) are less negative than those corresponding to PQOMes (Table 2) indicating that in an aprotic medium the first electron transfer in the PQOH reduction (Eq. (3)) is energetically less demanding than the first electron transfer of PQOMes (Eq. (1)). This is due to a decrease in the electronic density of the PQOH system, caused by intramolecular hydrogen bonding between the –OH group in the C<sub>3</sub> position on the quinoid ring and the adjacent carbonyl group C<sub>4</sub>–O<sub>4</sub>. This should stabilize the anion radicals of PQOHs, but the interaction is so strong that anion radical protonation takes place. This protonation is one of the coupled chemical reactions in the electroreduction process of PQOH compounds. This effect has also been observed in α-phenolic quinones [38–40]; however, there is no direct proton transfer occurring in this kind of quinone. This is due to the difference in the acidic strength between a hydrogen belonging to an α-hydroxy group and a hydrogen belonging to an α-phenolic group, the latter not being acidic enough to protonate the anion radical formed by the first electron transfer.

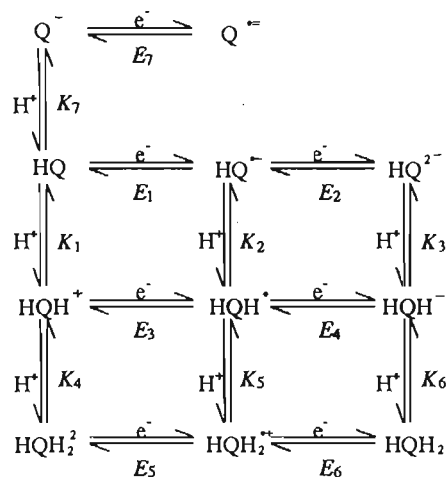
In a previous paper [43], the effect of the substituents on the first cathodic peak of these PQOH compounds has been analyzed through the Hammett–Zuman type relationship.

The intermediaries formed in a series of reactions ((3),(5), (8) and (9)) suggest that at negative potentials, where the second reduction wave appears ( $\Pi'_c$ ,  $-1.720$  to  $-1.910$  V), the only species that may appear at the electrode interface is the perezonate ( $Q^-$ ) formed in self-protonation reactions (reactions (8) and (9)). We have suggested that the second electroreduction process observed in the PQOH series corresponds to the reduction of this intermediary (Eq. (11)) [32].

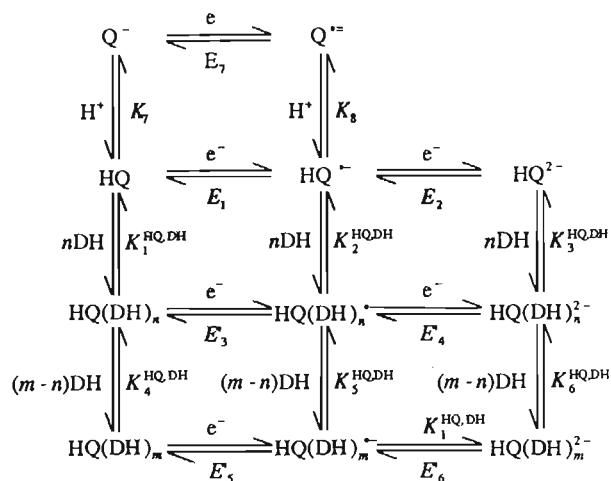


There is a controversy about the identification of the electrochemical process associated with the reduction of the conjugated base of the  $\alpha$ -hydroxy quinones [22,32,44,49]. The in situ electronic spin resonance (ESR) results of the electrolysis of these quinones at the applied potential corresponding to the anion reduction process support a monoelectronic transfer in the reduction [50]. The production of this intermediate is described through the chemical ( $K_7$ ) and electrochemical ( $E_7$ ) steps added to the traditional quinones square scheme (Scheme 1) modified to include quinone species with internal proton donors.

A second electron transfer in this kind of intermediate is possible in the case of the protonation of the dianion radical ( $Q^{2-}$ ) formed in reaction (11), to give a semiquinone species ( $HQ^{\cdot-}$ ) that can be integrated into the square scheme of quinones (Scheme 2). It is important to note that these processes require acidity conditions that allow, at the same time, the formation of  $Q^-$  ( $K_7$ ) and protonates only the more basic species  $Q^{2-}$  ( $K_8$ ). These electrochemical and chemical reactions have been



Scheme 1. Quinone square scheme modified to take into account quinones with internal proton donors.



Scheme 2. Quinone square scheme modified to take into account interactions with weak proton donors.

included in Scheme 2. The interaction of the weak proton donor with other quinone derivatives is related to the hydrogen bonded complexes (Scheme 2) [51].

At this point, it should be emphasized that the second reduction peak of quinones containing an  $\alpha$ -hydroxy hydrogen has not been widely reported in the literature because electrochemical studies have generally focused on the first reduction process.

### 3.2. Competition of intramolecular and intermolecular reactions

#### 3.2.1. Presence of acid additives

Subsequently in this work, we intended to control the self-protonation reactions through the presence of an external proton donor in order to observe the influence of intermolecular interactions in systems presenting self-protonation reactions. As shown in Fig. 3(b), the presence of an external proton donor (HBz) gives rise to the disappearance of wave  $\Pi'_c$  and an increase in the reduction peak current of wave  $I'_c$  for *p*-MeOPQOH. It can also be observed that the cathodic peak potential values are displaced slightly due to the increase in  $j_{pc}$  values. The lack of displacement toward more positive potentials in this medium proves that the electroreduction process of *p*-MeOPQOH is controlled by chemical reactions coupled to electron transfer in aprotic medium. The addition of a proton donor modifies only the stoichiometry of the electroreduction process, but the mechanism by which it takes place and the energetic requirements necessary for its realization, are mainly the same.

In this kind of reaction, quinone molecules are not consumed in protonation reactions. This results in an increase of the cathodic peak current and a disappearance of the redox wave corresponding to the electrochemical

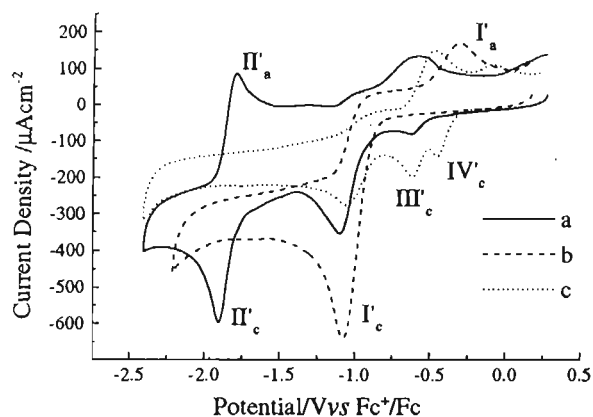
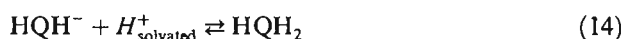


Fig. 3. Typical cyclic voltammogram of 1 mM *p*-MeOPQOH in (a) 0.1 M TFBTEA + acetonitrile; (b) 0.1 M TFBTEA + acetonitrile + 2 mM HBz + NaBz (saturated) and (c) 0.1 M TFBTEA + acetonitrile + 0.6 mM HClO<sub>4</sub>. Glassy carbon as the working electrode. Potential scan rate 0.1 V s<sup>-1</sup>.

reduction of perezonate (in *p*-MeOPQOH). It is noteworthy that despite the change in the stoichiometry of the electroreduction process of *p*-MeOPQOH, the presence of a proton donor practically does not modify the amount of energy necessary for the first electroreduction process to take place. However, in *p*-MeOPQOMe, the presence of this proton donor does modify the said energetic requirements and, at the same time, the electroreduction mechanism.

On the other hand, the above behavior is modified when the proton donor is changed from a weak acid (HBz) to a strong acid (HClO<sub>4</sub>). In such a case, *p*-MeOPQOH shows (Fig. 3(c)) that the addition of a strong acid gives rise not only to the disappearance of the II'c signal, but also to a decrease in the current of wave I'c and the appearance of two electroreduction waves (III'c and IV'c). These latter occur prior to the reduction peak I'c and correspond to the reduction of quinone species protonated before the electron-transfer processes. The peaks I'c, III'c and IV'c indicate the simultaneous presence of different protonated quinones, due to the low ratio of HClO<sub>4</sub>/quinone



The presence of two waves prior to peak I'c suggests the existence of monoprotonated and diprotonated quinone species. However, it has been determined that extremely

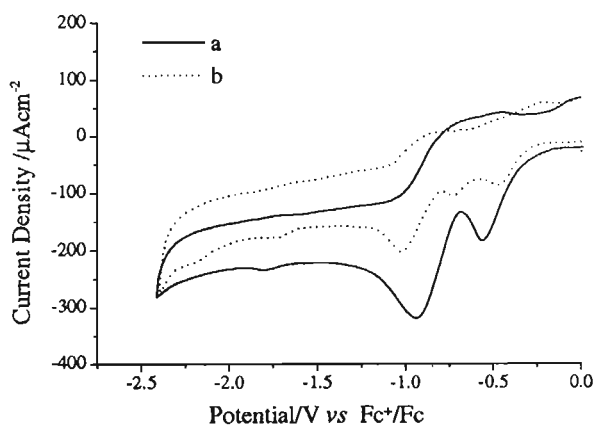


Fig. 4. Typical cyclic voltammogram of 1 mM (a) PZ and (b) PQOH in 0.1 M TFBTEA + acetonitrile + 0.6 mM HClO<sub>4</sub>. Glassy carbon as the working electrode. Potential scan rate 0.1 V s<sup>-1</sup>.

acid media are required to achieve the second protonation of quinones [52]. This second protonation of *p*-MeOPQOH could be due to the protonation of an amino group present at the C<sub>5</sub> position of the quinoid ring. This group is markedly more basic than quinone carbonyls and its presence allows the existence of diprotonated species. A comparison of the electrochemical behavior of *p*-MeOPQOH and perezone (PZ, Table 1) should support this. PZ has no amino group on the C<sub>5</sub>, and under the same conditions in the electrolytic medium, exhibits only one electroreduction wave prior to peak I'c (Fig. 4) [52,52]. The presence of the amino group helps to stabilize the diprotonated species; however, evidence was found of diprotonation in non-nitrogenated quinones, i.e. hydroxynaphthoquinones [23] where the aromatic ring bonded to the quinone system allowed the stabilization of the diprotonated species. Peak III'c corresponds to the reduction of monoprotonated quinone through the pathway described by Eqs. (12)–(14). Meanwhile, the protonation of the amine group provokes a decrease in the transmission of electronic density from the aromatic ring to the quinone ring, causing that the reduction of the protonated quinone to be displaced to less negative potentials (peak IV'c) [52,53].

### 3.2.2. Presence of basic additives

Another option to control self-protonation reactions of *p*-MeOPQOH was to compare its electrochemical behavior in the presence of two basic additives with different basic strengths. The electrochemical behavior of *p*-MeOPQOH in a sodium benzoate (NaBz) saturated medium (approximately 1 mM) does not cause substantial changes as compared with those exhibited in aprotic medium. However,  $E_{\text{pcI}'}$  values are displaced toward



more negative values (Table 2). This is important because, even though there is no change in the *p*-MeOPQOH electroreduction process, a direct effect on the electronic properties of the electroactive group is clearly visible. Sodium benzoate is not basic enough to deprotonate PQOH compounds. It can, however, act as a hydrogen-bond acceptor and can be in competition with the carbonyl C<sub>4</sub>-O<sub>4</sub> for the proton of the -OH group at C<sub>3</sub>, thereby increasing the electronic density on this carbonyl and giving rise to displacement of the  $E_{pc}$  potential values.

The values of  $\Delta E_p$  (Table 2), the dependence of  $E_{pc}$  on  $v$  (not shown), and  $j_{pa}/j_{pc}$  ratios different from unity allow us to state that the wave I'<sub>c</sub> remains an irreversible electrochemical system. This wave is always present in the presence of NaBz, thus indicating that this base is not strong enough to control self-protonation processes in the reduction of PQOH compounds.

Since *p*-MeOPQOMe has no acid protons in its structure, the presence of a base in the electrolytic medium does not affect the shape and position of the corresponding electroreduction waves (Fig. 2). Another aspect proving the above statements is the fact that there are no visible differences in current function diagrams obtained in the absence and the presence of NaBz (Fig. 2(c)), thus indicating the same electroreduction process. Moreover, the constant current function behavior indicates that electron-transfer reactions are controlled by diffusion and have no kinetic complications.

The above behavior for *p*-MeOPQOH changes substantially with the use of a strong base, such as TEAphen (Fig. 5(a)), since then, only the second electroreduction wave (II'<sub>c</sub>), corresponding to the reduction of *p*-MeOPQOH conjugated base, appears. This conjugated base, the perezonate (*p*-MeOPQO<sup>-</sup>), is reduced via a one-electron process, following reaction (11).

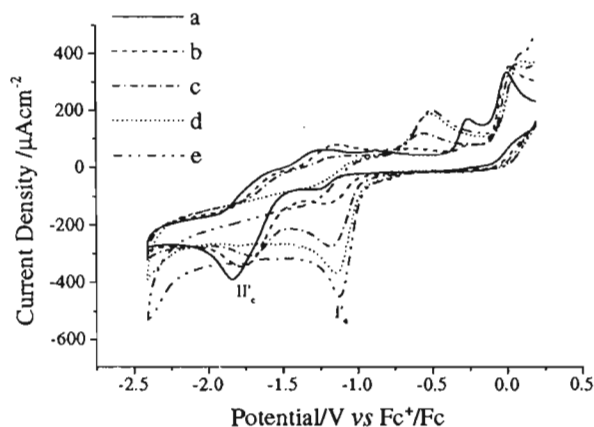
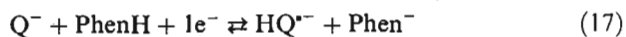
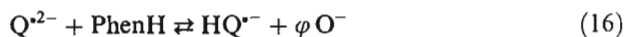


Fig. 5. Typical cyclic voltammogram of 1mM *p*-MeOPQOH in 0.1 M TFBTEA + acetonitrile and 2 mM TEAphen in the presence of different concentrations of HBz (a) 0 mM; (b) 0.8 mM; (c) 1.6 mM; (d) 2.4 mM and (e) 3.2 mM. Glassy carbon as the working electrode. Potential scan rate 0.1 V s<sup>-1</sup>.

However, in a TEAphen medium, the wave II'<sub>c</sub> (Fig. 5(a)) loses its reversible character (Fig. 3, peak II'<sub>c</sub>). The perezonate formation reaction also produces phenol (PhenH), which is not able to protonate the perezonate again but is certainly able to react with the dianion radical formed during the previous perezonate reduction reaction, following the sequence:



The above reactions imply that wave II'<sub>c</sub> exhibits perezonate reduction in both aprotic and strongly basic media, but in the latter, such reduction is coupled to proton-transfer reactions. The presence of a basic additive causes a greater energetic requirement for the *p*-MeOPQOH reduction unlike that caused by the presence of an acid additive. Likewise, the reaction stoichiometry is modified from 2/3 mol of electron per quinone to just 1 mol of electron per quinone, according to the stoichiometry described by the different pathways proposed.

In order to determine whether there is a reversible system of proton interchange between the -OH group of *p*-MeOPQOH and the strong base used, the acidity level of TEAphen medium was modified by adding benzoic acid. Fig. 5 shows the change of the voltammetric behavior of *p*-MeOPQOH, from a medium containing 2 mM FTEA to that containing benzoic acid at a concentration of 8.84 mM, in the electrolytic dissolution.

Figs. 5(b)–(e) show the disappearance of wave II'<sub>c</sub> concurrently with the appearance of wave I'<sub>c</sub>. Another variation that may be observed when changing the medium from basic to acidic is the color modification of PQOH dissolution; for instance, *p*-MeOPQOH is a deep purple color in aprotic medium, but turns lilac in basic media. These color changes are reversible, since on changing from an acidic to a basic medium, the original color is recovered.

Therefore, the electroreduction process of PQOH systems can be directed at will from the overall reaction (17) to a mechanism described by the global reaction (7). In redox processes in basic medium, the only proton donor present is phenol, which is considered a weak proton donor. Notwithstanding this, the dianion radical formed in reaction (11) is a species basic enough to take a proton from phenol (Eq. (16)). In the same medium, the semiquinone anion radical, formed by the dianion radical protonation, is not basic enough to take a proton from phenol, as has already been observed [51]. However, phenol can act as a hydrogen-bond donor and under such conditions, schemes of proton and electron interchanges have to be modified in order to observe this

phenomenon. The experimental conditions considered here (phenol/quinone) are not adequate for the association of quinone intermediates with phenol by hydrogen bonding. This kind of interaction has been described in another paper [51].

#### 4. Conclusions

In this work, a family of quinones containing an  $\alpha$ -hydroxy group, anilineperezones (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl) amine]-1,4-benzoquinones, PQOHs), was studied electrochemically and compared with the methylated derivatives (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl) amine]-1,4-benzoquinones, PQOMes). The PQOMes present behavior typical of quinones in aprotic medium: two fast electrochemical systems with  $\Delta E_p$  near 0.060 V and a  $j_{pa}/j_{pc}$  ratio equal to 1. Such behavior is modified by intermolecular interaction of acid additives. The presence of a system that buffers the acidity level, benzoic acid/sodium benzoate (HBz/NaBz), modifies the electroreduction process of the quinone system from a monoelectronic (HQ/HQ<sup>•-</sup>) to a bielectronic mechanism (HQ/HQH<sub>2</sub>), coupled to proton-transfer reactions via an external proton donor. This change in the electroreduction process not only modifies the final stoichiometry, but also the energetic requirements of the reaction, simplifying the electron interchange in the presence of an external proton donor. On the other hand, the presence of an internal proton donor group, the -OH group in PQOHs, also modifies the energetic requirement of the electrode reaction, making it more similar to that occurring in the presence of an external proton donor. However, this is a less efficient electrochemical system, since the process (HQ/HQH<sub>2</sub>) turns into the process (HQ/1/3HQH<sub>2</sub> + 2/3Q<sup>-</sup>). The presence of a stronger proton donor generates the appearance of quinone species protonated before the electroreduction processes. This results in a greater decrease in reduction efficiency of HQ species. The presence of a weak base (NaBz) does not affect the electroreduction process of PQOHs, appearing in the reduction peak I<sub>c</sub>, but it does affect the values of PQOH reduction potentials and therefore, the energetic requirements needed for the reduction to occur. On the contrary, PQOMes, which have no acid proton in their structure, do not exhibit visible changes in their voltammetric behavior in the presence of a weak base. On the other hand, the presence of a strong base, TEAPhen, modifies the voltammetric behavior of PQOHs substantially, causing the disappearance of the first electroreduction wave of these quinones, and giving only peak II<sub>c</sub>. This suggests that the electroreduction process occurring in this wave is the reduction of the conjugated base of PQOH in a Q<sup>-</sup>/Q<sup>2-</sup> process.

#### Acknowledgements

We are grateful to the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for financial support given as Grant Nos. 28016-E and 40702-Q and a fellowship to J.A.B.M. J.A.B.M. is also grateful to DGEP for a complementary fellowship. We also thank the Instituto de Química, UNAM for facilitating this work.

#### References

- [1] R.A. Morton (Ed.), *Biochemistry of Quinones*, Academic Press, New York, 1965.
- [2] W.A. Cramer, D.B. Knaff, in: C.R. Cantor (Ed.), *Energy Transduction in Biological Membranes*, Springer, New York, 1990 (Chapter 4).
- [3] A.J. Swalow, in: B.L. Trumpower (Ed.), *Function of Quinones in Energy Conserving Systems*, Academic Press, New York, 1982, p. 66 (Chapter 3).
- [4] B.L. Trumpower, *J. Biol. Chem.* 256 (1990) 11409.
- [5] J.L. Vennerstrom, J.W. Eaton, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1269.
- [6] J.L. Howland, *Biochim. Biophys. Acta* 73 (1963) 665.
- [7] W.D. Wilson, R.L. Jones, *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, vol. 18, Academic Press, New York, 1981, p. 177.
- [8] H.W. Moore, J.O. Karlsson, *Recent Advances in Phytochemistry*, vol. 20, Plenum Press, New York, 1986, p. 263.
- [9] T.J. Monks, P. Hanzlik, G.M. Cohen, D. Ross, D.G. Graham, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112 (1992) 2.
- [10] J.R.E. Hoover, A.R. Dag, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 4148.
- [11] S. Rich, in: D.C. Torgeson (Ed.), *Fungicides, An Advanced Treatise*, Academic Press, New York, 1969.
- [12] N.G. Clark, *Pestic. Sci.* 16 (1985) 23.
- [13] R.I. Brinkworth, D.P. Fairlie, *Biochim. Biophys. Acta: Protein Structure and Molecular Enzymology* 1253 (1995) 5.
- [14] R. Schrebler, R. Araya, A. Arratia, D.B. Ciampi, M.E. Hoffmann, N. Durán, *Bioelectrochem. Bioenerg.* 17 (1987) 523.
- [15] N.R. Bachur, S.L. Gordon, M.V. Gee, *Cancer Res.* (1978) 1745.
- [16] M.O.F. Goulart, C.L. Zani, J. Tonholo, L.R. Freitas, F.C. de Abreu, A.B. Oliveira, D.S. Raslan, S. Starling, E. Chiari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7 (1997) 2043.
- [17] A. Ashnagar, J.M. Bruce, P.L. Dutton, R.C. Prince, *Biochim. Biophys. Acta* 801 (1984) 351.
- [18] G.M. Rao, J.W. Lown, J.A. Plambeck, *J. Electrochem. Soc.* 125 (1978) 540.
- [19] C.L. Zani, E. Chiari, A.U. Krettli, S.M.F. Murta, M.L. Cunningham, A.H. Fairlamb, A.J. Romanha, *Bioorg. Med. Chem.* 5 (1997) 2185.
- [20] V.R.S. Malta, A.V. Pinto, F.A. Molfetta, K.M. Honório, C.A. de Simone, M.A. Pereira, R.H.A. Santos, A.B.F. da Silva, *J. Mol. Struct.* 634 (2003) 271.
- [21] P.W. Crawford, E. Carlos, J.C. Ellegood, C.C. Cheng, Q. Dong, D.F. Liu, Y.L. Luo, *Electrochim. Acta* 41 (1996) 2399.
- [22] S. Itoh, H. Kawakami, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 7271.
- [23] P.A.L. Ferraz, F.C. de Abreu, A.V. Pinto, V. Glezer, J. Tonholo, M.O.F. Goulart, *J. Electroanal. Chem.* 507 (2001) 275.
- [24] H.W. Moore, *Science* 197 (1977) 527.
- [25] R.L. Blankespoor, D.L. Schutt, M.B. Tubergen, R.L. De Jong, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2059.
- [26] J. Bessard, G. Cauquis, D. Serve, *Electrochim. Acta* 25 (1980) 1187.
- [27] B. Uno, N. Okumura, M. Goto, K. Kano, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1448.

- [28] M.W. Lehmann, D.H. Evans, *J. Phys. Chem. B* 105 (2001) 8877.
- [29] J.Q. Chambers, in: S. Patai, Z. Rappoport (Eds.), *Electrochemistry of Quinones, The Chemistry of Quinonoid Compounds*, vol. II, Wiley, Chichester, 1988 (Chapter 12).
- [30] A.J. Bard, L.R. Faulkner, *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*, Wiley, USA, 1980.
- [31] D. Evans, E. Laviron, *J. Electroanal. Chem.* 208 (1986) 357.
- [32] M. Aguilar-Martínez, J.A. Bautista-Martínez, N. Macías-Ruvalcaba, I. González, E. Tovar, T. Marín del Alizal, O. Collera, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 6384.
- [33] M. Aguilar-Martínez, N. Macías-Ruvalcaba, I. González, *Rev. Soc. Quím. Mex.* 44 (2000) 74.
- [34] J.L. Ortiz, J. Delgado, A. Baeza, I. González, R. Sanabria, R. Miranda, *J. Electroanal. Chem.* 411 (1996) 103.
- [35] N. Gupta, H. Linshitz, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 6384.
- [36] H.-S. Kim, T.D. Chung, H. Kim, *J. Electroanal. Chem.* 498 (2001) 209.
- [37] V. Glezer, B. Turovska, J. Stradins, J. Freimanis, *Electrochim. Acta* 35 (1990) 1933.
- [38] H. Weiss, T. Friedrich, G. Hofhaus, D. Preis, *Eur. J. Biochem.* 197 (1991) 563.
- [39] C.-Y. Li, J. Jenq, *Electrochim. Acta* 36 (1991) 269.
- [40] P.W. Crawford, J. Gross, K. Lawson, C.C. Cheng, Q. Dong, D.F. Liu, Y.L. Luo, B.G. Szczepankiewicz, C.H. Heathcock, *J. Electrochem. Soc.* 144 (1997) 3710.
- [41] D. Jeziorek, T. Ossowski, A. Liwo, D. Dyl, M. Nowacka, W. WoŹnycki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1997) 229.
- [42] G. Gritzner, J. Kůta, *Pure Appl. Chem.* 4 (1984) 462.
- [43] J.A. Bautista-Martínez, I. González, M. Aguilar-Martínez, *Electrochim. Acta* 48 (2003) 4239.
- [44] M.O.F. Goulart, N.M.F. Lima, A.E.G. Santa' Ana, P.A.L. Ferraz, J.C.M. Cavalcanti, P. Falkowski, T. Ossowski, A. Liwo, *J. Electroanal. Chem.* 566 (2004) 25.
- [45] M. Salas, M. Gómez, F.J. González, B. Gordillo, *J. Electroanal. Chem.* 543 (2003) 73.
- [46] F.J. González, J.M. Aceves, R. Miranda, I. González, *J. Electroanal. Chem.* 310 (1991) 293.
- [47] T.G. Edwards, R. Grinter, *Trans. Faraday Soc.* 69 (1968) 1070.
- [48] B.R. Eggins, J.Q. Chambers, *J. Electrochem. Soc.* 117 (1970) 186.
- [49] F.J. González, *Electroanalysis* 10 (1998) 638.
- [50] C. Frontana, B. Frontana, I. González, *J. Electroanal. Chem.* (in press).
- [51] N. Macías-Ruvalcaba, I. González, M. Aguilar-Martínez, *J. Electrochem. Soc.* 151 (2004) E110.
- [52] K. Pekmez, M. Can, A. Yıldız, *Electrochim. Acta* 38 (1993) 607.
- [53] M. Gómez, I. González, F.J. González, R. Vargas, J. Garza, *Electrochem. Commun.* 5 (2003) 12.



PERGAMON

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Electrochimica Acta 48 (2003) 4239–4244

ELECTROCHIMICA

Acta

www.elsevier.com/locate/electacta

# Influence of acidity level in acetonitrile on Hammett–Zuman type correlations on the reduction of $\alpha$ -hydroxyquinones

J.A. Bautista-Martínez<sup>a</sup>, I. González<sup>b,1</sup>, M. Aguilar-Martínez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., Mexico

<sup>b</sup> Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Apartado Postal 55-534, 09340 México, D.F., Mexico

Received 25 February 2003; received in revised form 10 June 2003; accepted 11 June 2003

## Abstract

In this work the voltammetric study in acetonitrile was carried out of a quinones family containing  $\alpha$ -hydroxy group, anilineperezones (APZs; 2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine]-1,4-benzoquinones) as well as their comparison with their methylated derivatives (APZms; 2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine]-1,4-benzoquinones) where R<sub>2</sub> is MeO, Me, H, Br and CN. Through a systemic study that modified the type of electron transfer coupled reactions of the two quinoid systems, linear Hammett–Zuman type variations were found,  $\Delta E_{pc} = E_{pc}(R_2 = X) - E_{pc}(R_2 = H) = \rho_{\pi} \sigma_p + a$ , with  $a \neq 0$ . Therefore, we suggest that the Hammett–Zuman equation simultaneously considers the substituent effect, not only in the electron transfer but also in chemically coupled reactions. Furthermore, we suggest that the magnitude of  $a$  of Hammett–Zuman type correlations shows the presence of chemical reactions coupled to the electron transfer, so that  $a$  apparently depends on the substituent effect on this type of reactions.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Acidity level; Quinone; Electrochemistry; Hammett–Zuman correlations

## 1. Introduction

It is known that biological activity of many molecules, as well as of their electrogenerated derivatives, mainly radical anions, depends on their redox and acid–base properties [1]. These properties may be modified by the presence of donor/acceptor substituents of electronic density. It is noteworthy that these substituents can modify both the redox processes that take place in the electroactive group and the acidity of proton-donor/acceptor groups present in the same molecule [2]. This type of interactions modify the correlations between the cathodic or anodic peak potential differences and the respective sigma constants of Hammett [2,3].

Systematic studies of the substituent effect generally use the Hammett equation (Eq. (1)).

$$\log \frac{K_a^{X-C_6H_4COOH}}{K_a^{C_6H_5COOH}} = \sigma_x \rho \quad (1)$$

where  $K_a^{X-C_6H_4COOH}$  and  $K_a^{C_6H_5COOH}$  are acidity constants of the substituted benzoic acid (with a substituent X) and unsubstituted benzoic acid, respectively. ( $\sigma_x$ ) is the substituent constant and a measure of its effect on the benzoic acid acidity. The proportionality constant ( $\rho$ ) is a measure of sensitivity of a particular reaction with regard to the change of substituent. The Hammett–Zuman equation (Eq. (2)) [4] is the application of Hammett equation to electrochemical parameters, which relates the electronic effect of substituents ( $\sigma_x$ ) to redox potentials ( $E_p$ ) in the following manner:

$$\Delta E_{1/2} = \rho_{\pi} \sigma_x \quad (2)$$

where  $\Delta E_{1/2} = E_{1/2X} - E_{1/2H}$ ,  $E_{1/2H}$  is the half potential peak of the parent compound and  $E_{1/2X}$  is the half potential peak of the compound containing a substituent X. It has to be emphasized that for the strict implementation of Hammett–Zuman equation, the intercept of this equation must have the value of zero. This is experimentally observed, where the electron transfer is not complicated by coupled chemical reactions, proton transfer or the formation of complexes, where the intercepts of these correlations are very small [5,6]. However, in different studies of the substituent effect on electrochemical properties

\* Corresponding author. Tel.: +52-55-5622-3771;

fax: +52-55-5616-2010.

E-mail address: martha@servidor.unam.mx (M. Aguilar-Martínez).

<sup>1</sup> ISE member.

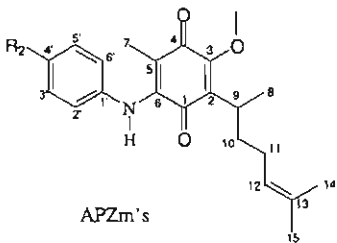
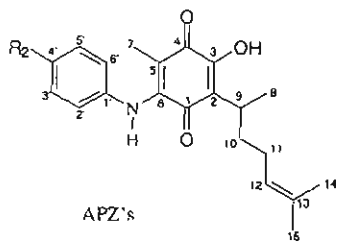
of the compounds, such as phenylthiyl [7], 1,2-dihydroxy anthraquinone [8], dihydroxynaphthacenequinones [9] and anthraquinone radicals, substituted with the formation of ionic pairs [10], the Hammett–Zuman correlations shown a significant intercept [7–10]. This behavior not only involves changes of the  $\rho_{\pi}$  slope values of these correlations, but may also give rise to displacements of the intercept values which can even result in nonlinear correlations of  $E_{pc}$  values with regard to Hammett's  $\sigma_x$  [11]. This is due to the different manners the influence of substituents can affect the characteristics typical of electroactive groups and of the proton-donor groups. It is important to note, that in the above-mentioned references, the authors plotted  $E_{pc}$  data versus Hammett's  $\sigma_p$  values, obviously the straight line obtained have an intercept different to zero; however, from the corresponding  $E_{pc}$  values, it is possible to calculate  $\Delta E_{pc} = E_{pc}(R = X) - E_{pc}(R = H)$  versus  $\sigma_x$  relationships (not shown), and even, with this mathematical manipulation, the intercept value is different from zero.

In order to establish the cases in which the intercepts of Hammett–Zuman type correlations are other than zero and possibly related to the properties of molecules to be studied (i.e. acidity of electrogenerated intermediaries or the rate of coupled chemical reactions), a systemic study of certain type of quinones was carried out. The elec-

trochemical study was performed of a quinones family containing an  $\alpha$ -hydroxy group, anilineperezones (APZs; 2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine]-1,4-benzoquinones), as well as their comparison with their methylated derivatives (APZms; 2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine]-1,4-benzoquinones) (Table 1) in an electrolytic medium of tetraethylammonium tetrafluoroborate (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) in acetonitrile. With the purpose of increasingly presenting the influence of inter- and intramolecular interactions, the APZms are first studied alone and then in the presence of a HBz/NaBz buffer to establish the influence of the external protonation; afterwards, the APZs are studied to analyze the effect of intramolecular reactions and finally, the influence of both inter- and intramolecular interactions in Hammett–Zuman type correlations followed by the study of APZs in the presence of a HBz/NaBz buffer and a strong phenolate base. The electrochemical studies of this kind of compounds are generally carried out in aqueous media, at acidity levels near to pH = 7, which are proper physiological conditions to reproduce the natural biological activity. Yet, some biological processes of electron transfer take place in lipidic phase [12]. Therefore, it is important to establish the electrochemical behavior of such compounds in an aprotic medium in order to simulate the non-polar conditions of cellular environment [13,14]. The synthesis

Table 1

Hammett–Zuman type relationships to (APZs; 2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine]-1,4-benzoquinones), and (APZms; 2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine]-1,4-benzoquinones)

Molecule	Hammett–Zuman type relationships			Medium	
	$\Delta E_{pc} = E_{pc}(R_2 = X) - E_{pc}(R_2 = H) = \rho_{\pi} \sigma_p + a$				
	$\rho_{\pi}$ (mV)	$a$ (mV)	$r^2$ ( $n = 5$ )		
 APZm's	$R_2 = \text{MeO, Me, H, Br and CN}$	147	-0.5	0.9814	Aprotic
			112	-10.7	0.9161
 APZ's	$R_2 = \text{MeO, Me, H, Br and CN}$	171	-21.8	0.9505	Aprotic
		133	-1.2	0.9851	NaBz saturated
		104	-19.6	0.9223	HBz/NaBz
		204	-2.6	0.8977	Phenolate

<sup>a</sup>  $r$  corresponds to the correlation coefficient of the mean square linear fitting.

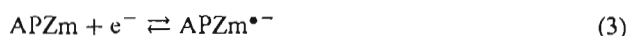
and characterization of the above-mentioned compounds have been reported in a previous work [5].

## 2. Results and discussion

### 2.1. Electrochemistry

The here-determined redox potentials of anilineperezones, APZs and APZms, were measured by cyclic voltammetry at controlled temperature of 25 °C using a glassy carbon electrode in acetonitrile as solvent and tetraethylammonium tetrafluoroborate as supporting electrolyte. The voltammograms were recorded over the potential range from 250 to -2500 mV versus ferrocinium/ferrocene ( $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ) at scan rates ranging from 100 to 10,000  $\text{mV s}^{-1}$ . As in many cases, the systems are irreversible, this work takes into account the values of cathodic peak potential instead of half-potentials.

Fig. 1 shows the typical voltammograms of APZms exemplified by *p*-MeO-APZm. In aprotic medium (Fig. 1a) two electroreduction waves are observed,  $I_c$  and  $II_c$ , with reversible electron transfer characteristics. These waves are related to the formation of semiquinone radical anion in the wave  $I_c$  (Eq. (3)) and hydroquinone dianion in the wave  $II_c$  (Eq. (4)).



In the presence of a buffer system HBz/NaBz (Fig. 1b) the disappearance of the wave  $II_c$  can be observed accompanied by the displacement of the wave  $I_c$  at less negative potentials ( $I'_c$ ) and an increase in the magnitude of the cathodic peak current. In this case, the electroreduction process takes place through a reduction system in the presence of an external proton donor (Eq. (5)).

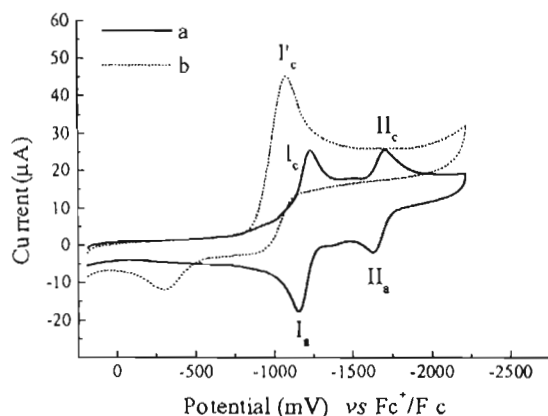
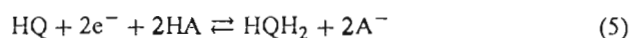


Fig. 1. Typical cyclic voltammograms of 1 mM *p*-MeO-APZm obtained in glassy carbon electrode ( $7 \text{ mm}^2$ ), scan rate  $100 \text{ mV s}^{-1}$  in (a) 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{acetonitrile}$  and (b) 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{acetonitrile}$  + 2 mM HBz + NaBz saturated.

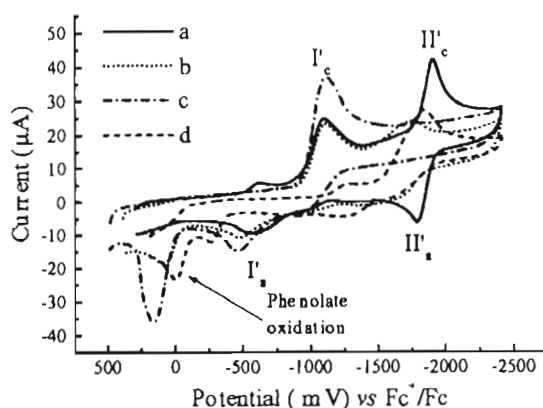
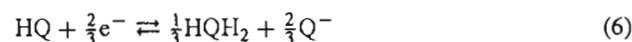


Fig. 2. Typical cyclic voltammograms of 1 mM *p*-MeO-APZ obtained in glassy carbon electrode ( $7 \text{ mm}^2$ ), scan rate  $100 \text{ mV s}^{-1}$  in (a) 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{acetonitrile}$ , (b) 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{acetonitrile}$  + NaBz saturated, (c) 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{acetonitrile}$  + 2 mM HBz + NaBz saturated and (d) 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{acetonitrile}$  + 2 mM  $\text{Me}_4\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$ .

here HQ represents a quinone that may have or not an acid proton in its structure.

On the other hand, Fig. 2 shows the typical voltammetric behavior of the APZs through *p*-MeO-APZ. In aprotic medium (Fig. 2a), the APZs show the presence of two electroreduction waves, first of which ( $I'_c$ ) has irreversible electron transfer characteristics, whereas the second is reversible ( $II'_c$ ) at more negative potentials. Taking into account that the group  $-\text{OH}$  at position  $\text{C}_3$  of the quinoid ring may act as internal proton donor, the reduction process takes place through a mechanism described in the Eq. (6).



In the presence of the acidity level buffering system HBz/NaBz (Fig. 2c), the wave  $II'_c$  disappears whereas the  $I'_c$  increases the magnitude of its cathodic current. The presence of the buffer system changes the electroreduction process passing from a mechanism described by Eq. (6) where an internal proton donor is present to another expressed by Eq. (5) in which there is an external proton donor. In the presence of NaBz (Fig. 2b), visible modifications of only the wave  $II'_c$  can be observed, whereas the wave  $I'_c$  remains practically unchanged.

In the presence of tetraethylammonium phenolate (Fig. 2d), the APZs only present the electroreduction wave  $II'_c$  corresponding to the reduction via electron of the conjugated base of APZs. A more deeply study of the influence of the acidity level on the APZms and APZs behavior is reported elsewhere [6].

### 2.2. Effect of substituents and the acidity level of electrolytic medium on the electrochemical behavior (Hammett–Zuman type correlations)

In these studies, it is important to analyze the magnitudes of both the  $\rho_\pi$  constant and the intercept. In this latter,

care must be taken when comparing the substituent effect, since Hammett–Zuman relations are only comparable between each other when there is the same electroreduction process.

For APZms, the cathodic peak potential values in aprotic medium for the first electroreduction peak ( $I'_c$ ) showed to be sensitive to the substituent effect and varied within the interval between  $-1096$  and  $-1223$  mV. From these values,  $\Delta E_{pc}$  was evaluated as  $\Delta E_{pc} = E_{pc}(R = X) - E_{pc}(R = H)$ . The  $\Delta E_{pc}$  values were correlated with the respective Hammett substituent *para*-constants ( $\sigma_p$ ) and exhibited a linear tendency whose fit is shown in Table 1.

The intercept value close to zero (Table 1), indicates that this expression is consistent with Hammett–Zuman type equation, thus showing that the system is sensitive to the electronic effect of substituents and free from interference of other types of interactions.

With the aim of establishing the influence of intermolecular reactions in Hammett–Zuman type correlations, the behavior of APZms was studied in the presence of the HBz/NaBz buffer. In this system, a linear variation of the  $\Delta E_{pc} = E_{pc}(R = X) - E_{pc}(R = H)$  of the cathodic peak potential ( $E_{pc}$ ) was also found with regard to Hammett  $\sigma_p$  (Table 1). Here the intercept is not zero as observed in aprotic medium (Table 1). This is because in aprotic medium, the peak potential only has the contribution of the charge transfer (Eq. (3)). Whereas in the case of HBz/NaBz medium, the peak potential is associated with protonation processes (Eq. (5)), that are themselves modified by the substituent effect.

If the equilibrium relation (Eq. (7)) that establishes the redox potential value of the wave  $I_c$  in the presence of a proton donor is analyzed, it can be observed that the potential of this wave also depends on the acidity constants of both the radical anion and the proton donor. The acidity constant  $K_{\text{HQH}^\bullet/\text{HQ}^{\bullet-}}$  also depends on the substituents.

$$E_{\text{HQ}/\text{HQ}^{\bullet-}} = E_{\text{HQ}/\text{HQ}^{\bullet-}}^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{K_{\text{HA}/\text{A}^-}}{K_{\text{HQH}^\bullet/\text{HQ}^{\bullet-}}} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[\text{HQ}][\text{HA}]}{[\text{HQH}^\bullet][\text{A}^-]} \quad (7)$$

Likewise, this explains the difference between the  $\rho_\pi$  values of 147 mV, for the aprotic medium, and 112 mV for the system with HBz/NaBz.

To study the influence of intramolecular reactions in Hammett–Zuman type correlations, the voltammetric study of APZs was carried out. These showed to be sensitive also to the substituent effect (potential displacements between  $-925$  and  $-1096$  mV). The above is deduced due to linear variation of  $\Delta E_{pc}$  with regard to Hammett  $\sigma_p$  whose relationship is described in Table 1.

It indicates that in this system there is an important influence of substituents on the electroreduction processes of the quinones studied. The high value of  $\rho_\pi$  (171 mV) and the significant intercept (21.8 mV) show that the electron and

proton transfer in these molecules is favored by the diminution of electronic density of the electroactive group. As seen above, when analyzing the equilibrium relation for this system (Eq. (8)) the substituent effect can be observed in both the basicity of the formed radical anion ( $\text{HQ}^{\bullet-}$ ) and the acidity of proton-donor group ( $\text{OH}^-$  in  $\text{C}_3$ , in the same quinone) as well as in the distribution of electronic density in the quinoid ring.

$$E_{\text{HQ}/\text{HQ}^{\bullet-}} = E_{\text{HQ}/\text{HQ}^{\bullet-}}^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{K_{\text{HQ}/\text{Q}^-}}{K_{\text{HQH}^\bullet/\text{HQ}^{\bullet-}}} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[\text{HQ}]^2}{[\text{HQH}^\bullet][\text{Q}^-]} \quad (8)$$

In order to control the intramolecular protonation reactions, the APZs were studied in the presence of different chemical species with different acid–base properties (NaBz, HBz and tetraethylammonium phenolate). In spite of not being strong enough to withdraw the proton from the APZs, NaBz can compete with the carbonyl adjacent to the  $-\text{OH}$  group for its proton, since it can act as hydrogen bond acceptor. This makes the charge density over carbonyl oxygen  $\text{C}_4-\text{O}_4$  become greater in the presence of the base. Consequently, the capacity of aniline nitrogen to transmit the substituent effect would be diminished, thus corresponding to the decrease of  $\Delta E_{pc}$  curve slope versus  $\sigma_p$  for APZs in a sodium benzoate saturated medium (Table 1). This can be observed in Hammett–Zuman type function determined for this acidity level (Table 1). In this case, the potential values ( $E_{pc}'$ ) ranged from  $-983$  to  $-1107$  mV.

It is noteworthy that despite the voltammetric behavior of APZs in NaBz saturated medium suggests that the reduction mechanism, in peak  $I'_c$ , is not modified, the  $\rho_\pi$  determined at this level of acidity (Table 1) shows that the protonation process effect on the Hammett–Zuman type relation diminishes considerably (from 171 mV in aprotic medium to 133 mV in the presence of NaBz, accompanied by a diminution in the intercept value,  $-1.2$  mV).

A greater effect is observed in a more acidic medium, such as HBz/NaBz system, which provides a weak proton donor to the electrolytic medium. This system must interact first with aniline nitrogen, a stronger base than the quinone carbonyl group, and thus compromises the pair of free nitrogen electrons that transmit the substituent effect in these molecules [6]. This has a visible effect on the diminution in the value of  $\rho_\pi$ , 104, in Hammett–Zuman type relation for APZs in the presence of a proton donor, HBz/NaBz (Table 1). In this correlation (Table 1), it is observed that the addition of HBz to the medium modifies protonation reactions giving rise to an increase in the intercept ( $-19.6$  mV) of the Hammett–Zuman type correlation (Table 1). However, this displacement is smaller than that caused by self-protonation processes ( $-21.8$  mV, Table 1, APZs in aprotic media). Despite different reduction processes involved in aprotic and HBz/NaBz for APZs, the significant decrease in  $\rho_\pi$  might be suggested to be due to

the proton-donor interaction with the nitrogen of the aniline group from APZs.

Table I also shows the  $\Delta E_{pc}$  of the wave II'<sub>c</sub>, obtained for APZs reduction in the presence of tetraethylammonium phenolate ( $E_{pcII'}$  values between -1654 and -1840 mV). This correlation shows a very small intercept (-2.6), proving the absence of proton transfer processes during perezonate reduction. Likewise, in this case, there is a greater slope ( $\rho_{\pi} = 204$  mV) than that corresponding to APZs in aprotic medium ( $\rho_{\pi} = 171$  mV), saturated with NaBz ( $\rho_{\pi} = 133$  mV) and in a HBz/NaBz system ( $\rho_{\pi} = 104$  mV).

Therefore, the high value of  $\rho_{\pi}$  indicates that the electroreduction process of perezonate is very sensitive to the substituent effect. As it is a deprotonated species with a negative formal charge in O<sub>3</sub>, this gives rise to a significant increase in the electronic density of the quinoid ring, principally affecting the O<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-O<sub>3</sub> segment.

An electron-donor substituent would increase considerably the electronic density over the quinoid ring making it energetically more unstable than the unsubstituted perezonate and therefore, more difficult for electrochemical reduction. On the contrary, an electro-attractor substituent would diminish the electronic density over the quinoid ring making the system energetically more stable than in the previous case. Since the substituent effect is so important for perezonate stabilization or destabilization, it is clear that this effect influences considerably the electroreduction process. As in the case of electroreduction processes, in the presence of an external proton, care must be taken when comparing the values of slopes of these charts with the above-mentioned  $\rho_{\pi}$  values. This is due to different mechanisms through which the electrochemical reactions take place.

### 3. Conclusions

The Hammett-Zuman equation has always been used to describe the substituent effect on redox properties of a mono-electronic pair. However, in some works this relation has been used for electrochemical reactions where coupled chemical reactions take place as well. Yet, to our knowledge, little has been discussed about the influence of these reactions on the Hammett slopes ( $\rho_{\pi}$ ) and even less about the intercept other than zero reported in these works. Through a systematic study that modifies the type of electron transfer coupled reactions of the systems, we suggest in this work that Hammett constants simultaneously consider the substituent effect, not only in the electron transfer, but also in the coupled chemical reactions. Furthermore, we suggest that the magnitude of intercepts of Hammett-Zuman type correlations shows the presence of chemical reactions coupled to electron transfer and apparently depends on the substituent effect on this kind of reactions.

## 4. Experimental

### 4.1. Electrochemical procedure

#### 4.1.1. Solvent and supporting electrolyte

Acetonitrile (AN) (Aldrich) was dried overnight with CaCl<sub>2</sub> (Merck) and purified by distillation on P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (Merck) under vacuum. Traces of water in the solvent were eliminated by contact with a 3 Å molecular sieve (Merck) in the dark. The absence of the characteristic -OH bands in the IR spectra confirmed the completed elimination of water traces. Tetraethylammonium tetrafluoroborate (Fluka) was dried under vacuum at 60 °C.

### 4.2. Electrodes, apparatus and instrumentation

Cyclic voltammetry measurements were carried out in a conventional three-electrode cell. A polished glassy 7 mm<sup>2</sup> area carbon-disk electrode was used as a working electrode. Before measurements, this electrode was cleaned and polished with 0.05 μm alumina (Buehler), wiped with a tissue, and sonicated in distilled water for 2–4 min. A platinum wire served as the counter electrode. The reference electrode was an aqueous saturated calomel electrode (SCE) isolated from the main cell body by a Luggin tube filled with 0.1 M Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>/acetonitrile.

Peak potentials were measured at controlled temperature (25 °C) in acetonitrile solutions using 0.1 M Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> as the supporting electrolyte. One millimolar APZs and APZms solutions were used. At lower concentrations of the electroactive species, the capacitive current precluded acceptable evaluation of current peaks. Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> was prepared with equimolar quantities of phenol and 0.1 M tetramethylammonium hydroxide. For cyclic voltammetric experiments, 2 mM Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> was added to the electrolytic medium. Voltammetric curves were recorded using a BAS 100B/W Electrochemical Analyzer of Bioanalytical Systems interfaced with a Gateway 2000 personal computer. Measurements were made over a potential range between 250 and -2500 mV with a sweep rate of 50–9000 mV s<sup>-1</sup>. Before the experiments, solutions were purged with nitrogen, which was pre-saturated with the appropriate solvent containing 3 Å sieves. All potentials were determined under the same conditions to obtain a consistent data set. In order to establish a reference system with the experimental conditions of our particular system, the redox potentials reported in this paper refer to the Fc<sup>+</sup>/Fc pair, as recommended by IUPAC [15]. In this case, the potential for the Fc<sup>+</sup>/Fc redox pair, determined by voltamperometric studies, was 412 mV versus SCE.

### Acknowledgements

We are grateful to the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for financial support given as grants



no. 28016-E and 40702-Q and fellowships to JABM. JABM is also grateful to DGEP for a complementary fellowship. We also thank to Instituto de Química, UNAM for facilitating this work.

## References

- [1] (a) F.C. de Abreu, F.S. de Paula, A.F. dos Santos, A.E.G. Sant'Ana, M.V. de Almeida, E.T. Cesar, M.N. Trindade, M.O.F. Goulart, *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 659;  
(b) W.R. Wilson, R.F. Anderson, W.A. Denny, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 23.
- [2] J.Q. Chambers, in: S. Patai, Z. Rappoport (Eds.), *Electrochemistry of Quinones. The Chemistry of Quinonoid Compounds*, vol. II, Wiley, New York, 1988 (Chapter 12).
- [3] (a) A.J. Bard, L.R. Faulkner, *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*, Wiley, New York, USA, 1980;  
(b) D. Evans, E. Laviron, *J. Electroanal. Chem.* 208 (1986) 357.
- [4] P. Zuman, *Substituent Effects in Organic Polarography*, Plenum Press, New York, 1967.
- [5] M. Aguilar-Martínez, J.A. Bautista-Martínez, N. Macías-Ruvalcaba, I. González, E. Tovar, T. Marín del Alizal, O. Collera, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 8349.
- [6] (a) M. Aguilar-Martínez, G. Cuevas, M. Jiménez-Estrada, I. González, B. Lotina-Hennsen, N. Macías-Ruvalcaba, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 3684;  
(b) N. Coi, K.C. Russell, J.C. Alvarez, A. Fider, *Tetrahedron Lett.* (2000) 1515;  
(c) B. Cosimelli, D. Spinelli, F. Costanzo, D. Tonelli, L. Lamartina, M. Concetta Sarvà, R. Seeber, *Tetrahedron* 57 (2001) 1857.
- [7] A. Godsk Larsen, A. Hjarbaek Holm, M. Roberson, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 1723.
- [8] G.A. Qureshi, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 90 (1981) 223.
- [9] C.-Y. Li, M.L. Caspar, D.W. Dixon, *Electrochim. Acta* 25 (1980) 1135.
- [10] B. Kwiatck, M.K. Kalinowski, *Monatshefte Chemie* 118 (1987) 733.
- [11] Ch.S. Reddy, E.V. Sundaram, *Tetrahedron* 45 (1989) 2109.
- [12] H. Weiss, T. Friedrich, G. Hofhaus, D. Preis, *Eur. J. Biochem.* 197 (1991) 563.
- [13] A. Ashnagar, J.M. Bruce, P.L. Dutton, R.C. Prince, *Biochim. Biophys. Acta* 801 (1984) 351.
- [14] (a) C.-Y. Li, J. Jenq, *Electrochim. Acta* 36 (1991) 269;  
(b) P.W. Crawford, J. Gross, K. Lawson, C.C. Cheng, Q. Dong, D.F. Liu, Y.L. Luo, B.G. Szczepankiewicz, C.H. Heathcock, *J. Electrochem. Soc.* 144 (1997) 3710;  
(c) D. Jeziorek, T. Ossowski, A. Liwo, D. Dyl, M. Nowacka, W. Woznicki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1997) 229.
- [15] G. Gritzner, J. Kůta, *Pure Appl. Chem.* 4 (1984) 462.

# Review: Hydrogen Bond and Protonation as Modifying Factors of the Quinone Reactivity

M. Aguilar-Martínez<sup>1\*</sup>, N.A. Macías-Ruvalcaba<sup>1</sup>, J.A. Bautista-Martínez<sup>1</sup>, M. Gómez<sup>2</sup>, F.J. González<sup>3</sup> and I. González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F., México; <sup>2</sup>Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química, Apartado postal 55-534, 09340 México D.F., México and Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional No 2508 Apdo. Postal 14-740, C. P. 07360, México, D. F., México.

**Abstract:** The redox chemistry of different quinones is focused to understand how the reduction products can be stabilized by supramolecular interactions or how they can react through different proton transfer mechanisms. This reactivity depends not only on the electronic properties of the substituents, but also on different structural effects related to the formation of intra and intermolecular hydrogen bonds. In order to explore a wider spectrum for covalent and non-covalent interactions, several proton donors and substituted quinone structures have been tested in two aprotic solvents as dimethyl sulfoxide and acetonitrile. The presence of an amino group between the quinone system and a substituted aromatic ring, allows the smooth transmission of the substituent electronic effect provoking a gradual modification of the quinone redox and basicity properties. It has been shown, in  $\alpha$ -phenolic-naphthoquinones, that intramolecular hydrogen bond association stabilizes both electrogenerated radical-anion and dianion, which modifies the reactivity of both intermediaries. Regarding the presence of external hydrogen-bond donors, it has been proposed that the stoichiometry and thermodynamics of the intermolecular hydrogen bond association process can be related to: the basicity properties of the quinone and the acidity constant values of both electroreduced quinone intermediaries and proton donor species. In the same way, the number of  $\alpha$ -hydrogens contained in the quinone nucleus and the geometry of the association complexes involving the intermediaries are both related to their stability, which alternatively is totally modified when direct protonation reactions appear in the reaction pathways. The self-protonation reactions of quinones ( $\alpha$ -hydroxy quinones) afford a very illustrative example to do this kind of modifications. From the examples discussed here, it was concluded that the different strategies reviewed could allow tuning the reactivity of a specific quinone system, in order to test and to predict new molecules for biological applications.

## INTRODUCTION

The quinones are a special type of unsaturated  $\alpha,\beta$ -ketones, which have been widely studied in chemistry and biochemistry [1-5]. These compounds occur in several natural contexts [1] and as pollutants [1,2]. Depending on the molecular structure, some quinones can be used as vitamins or drugs [3,4,5]. They form an important class of toxic metabolites and paradoxically, can be either, potentially carcinogenic or effective anticancer agents [6]. It has been recognized that some quinones may play an important role in cellular defense since they effectively inhibit growth of bacteria, [3] fungi, [5] or parasites [7]. Furthermore, compounds containing quinoid structures present a wide variety of biological activities, such as anti-tuberculars, [8] anti-malarials, [9] anti-bacterials, [10] anti-tumor agents, [11] larvicides, [12] molluscicides, [12] herbicides, [13] and fungicides [14]. The quinones are also found in all respiring animal and plant cells where they develop important functions as components in cellular respiration [15] and photosynthesis [16]. In these processes, the quinone participate as electron carriers in the oxidative phosphorylation process that occurs in the mitochondrial

membrane, where the ATP formation is thermodynamically favored as a consequence of the electrons transferred by the quinones and other molecules, from the NADH to molecular oxygen [17]. The biological activity of quinoid compounds is reported to be due to the redox chemistry of the quinone system [1,15]. This has motivated a great number of electrochemical studies, focused principally, to understand the different factors determining the stability and reactivity of the electrogenerated reduced species [18].

The reduction products of quinones (Q) are essentially a radical-anion ( $Q^{\cdot-}$ ) and a dianion ( $Q^{2-}$ ), which are respectively, called semiquinone and quinone dianion [19]. In the case of quinones not substituted by acidic groups, in aprotic solvents the electrochemical reduction occurs following two reversible or two quasireversible consecutive electron transfer steps [20]. Under these conditions, the generated radical-anion and the dianion are stable and both can be directly detected on the reverse scan in cyclic voltammetry experiments. The stability or reactivity of these intermediates depends basically on the quinone electronic properties, which alternatively can be microscopically described by the Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) energy or empirically by the Hammett  $\sigma_x$  constant [21,22]. Both, stability and reactivity can be modified by adding different electron-releasing or electron-withdrawing substituents to the quinone system [22]. In this framework, it has been recognized that the higher is the LUMO energy of

\*Address correspondence to this author at the Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F., México; Tel: / Fax: +(52) 55 56223771; E-mail: martha@servidor.unam.mx

the quinone, the higher is the redox potential and the higher is the nucleophilic power of the reduced species. Although the substituent effects are important to determine the redox potential and consequently the stability or reactivity of the intermediates, also other factors are important to regulate these properties. Between these factors, it is possible to identify for example; supramolecular interactions through hydrogen bonding and proton transfer reactions [23,24,25,26].

When the reaction media contains weak hydrogen bond donors, it has been observed interactions with the semiquinone and the dianion to form association complexes [23-26]. Because of the thermodynamic stabilization of these complexes, the reversibility of the voltammetric waves is not lost and a modification in the standard potential of the redox couples  $Q/Q^{\cdot-}$  and  $Q^{\cdot-}/Q^{2-}$  toward less cathodic values has been observed [18,23]. Generally, this modification is much more important in the case of the second wave, corresponding to the formation of the dianion, than in the case of the first wave [23-27]. It has been demonstrated that this effect is particularly important when two or more hydrogen bonds occur simultaneously between the quinone and the weakly acid compound [18,26].

When the reduction process is carried out in the presence of some proton donors, the anionic intermediates reactivity is modified in such a way that the quinone is transformed into the corresponding hydroquinone ( $QH_2$ ) following a two-electron and two-proton transfer mechanism [11,18,28]. In the case of quinones possessing acid groups into the same quinone structure, the protonation of the intermediates is generally carried out through self-protonation reactions [29]. Contrasting with the association mechanisms above described, these protonation mechanisms occur at the level of a chemically irreversible voltammetric wave whose reduction potential will be modified also toward less cathodic potentials depending on the value of the protonation rate constants.

As it can be appreciated, different structural factors and media conditions influence the stability or reactivity of the quinone reduction products. Consequently, in the present work, the redox chemistry of different quinones is focused to understand how the reduction products can be stabilized by supramolecular interactions or how they can react through different proton transfer mechanisms. In order to explore a wider spectrum for covalent and non-covalent interactions, two aprotic solvents were used: dimethyl sulfoxide (DMSO) and acetonitrile (AN).

## 1. EFFECT OF THE SUBSTITUENTS ON THE QUINONE REACTIVITY

### 1.1. Resonance and Electronic Effects of the Substituents on the Quinone Reactivity

The quinones reactivity depends directly on their chemical structure. To study the influence of the structural effects on the reactivity of the organic compounds, polarographic and voltammetric methods have been very useful. It has been shown, that structural changes can affect the polarographic and voltammetric curves in various ways. They may cause shifts in the half-wave potentials, or may result in changes in the mechanism, reversibility, or in the rate of the electrode process. In this section, we focused on

the modification of the quinone reactivity, due to the effect of the substituents, and detected through changes in the half-wave potentials. It is known, that an important way to modify the half-wave potentials of the organic compounds, is through the substitution of different electron-releasing or electron-withdrawing groups. It has been observed that when the substituent is either directly on the quinone system [22] or it has a direct resonant effect on the quinone system, the withdrawing or releasing effects of the substituents are very important in affecting the redox properties of the quinone system, either facilitating or interfering with the charge transfer to the quinone. However, when gradual changes of the redox properties are required, molecules of the type quinone-X-substituted phenyl have been suggested, [8, 9, 30, 31, 38] with X being a heteroatom. In this kind of molecules, the presence of the heteroatom allows modulation of the substituents effect on the electronic properties of the quinone system. In section 2 we show that the presence of inter- and intra-molecular hydrogen-bonds are also important ways to modify the half-wave potentials without cause changes in the electrochemical mechanism.

The substituent effects on the redox potentials have been correlated through the Hammett-Zuman equation (Eq. 1), which relates the electronic effect of the substituents (through the Hammett  $\sigma_x$  constant values to half-wave potentials ( $E_{1/2}$ ) (Eq. 1) [22].

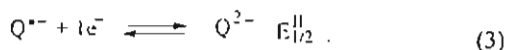
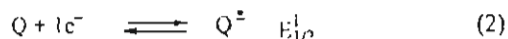
$$\Delta E_{1/2} = \rho_x \sigma_x \quad (1)$$

Where  $\Delta E_{1/2}$  is the difference in half-wave potentials between the substituted quinone and the parent reference compound. In the Hammett-Zuman context, the slope of (Eq. 1), corresponds to the reaction constant  $\rho_x$ , which is characteristic of a given reaction and denotes the sensitivity of the reaction to the electronic effects of the various substituent groups. It has been emphasized that for the strict implementation of Hammett-Zuman equation, the intercept of this equation must have a zero value. This is experimentally observed, where the electron transfer is not complicated by coupled chemical reactions, proton transfer or the formation of complexes [30, 31].

### 1.2. Direct Effect

In order to show the influence of substituents directly bounded on the quinone ring, three different benzoquinones were studied. The 1,4-benzoquinone (BQ), which was the parent compound, the tetrachloro-1,4-benzoquinone (TCQ), where the electron-withdrawing chlorine atoms provokes a diminution of the electron density and basicity on the quinone system and the tetramethyl-1,4-benzoquinone (DQ), where the electron-releasing methyl groups cause the opposite effect increasing the electron density and therefore the basicity of the quinone and their redox intermediates [23].

In DMSO solutions, all molecules studied show the typical electrochemical behavior of quinones, which proceed in two one-electron diffusion stages, (Fig. (1)), the first belonging to the reversible reduction of Q to  $Q^{\cdot-}$  and the second to the reduction of  $Q^{\cdot-}$  to  $Q^{2-}$  (Eqs. 2-3), [18] where  $E_{1/2}^I$  and  $E_{1/2}^{II}$  represent the half-wave potentials for the  $Q/Q^{\cdot-}$  and  $Q^{\cdot-}/Q^{2-}$  redox couples respectively.



The half-wave potentials ( $E_{1/2}$ ), obtained from the cyclic voltammograms at  $0.1 \text{ Vs}^{-1}$ , as  $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$ , show that there is a relationship between the magnitude of  $E_{1/2}$  potentials and the quinone basicity. In the case of TCQ both half-wave potentials ( $E_{1/2}^I = 0.36$  and  $E_{1/2}^{II} = -1.17 \text{ V}$ ) are less negative than those of BQ ( $E_{1/2}^I = -0.84$  and  $E_{1/2}^{II} = -1.66 \text{ V}$ ); meanwhile those for DQ ( $E_{1/2}^I = -1.17$  and  $E_{1/2}^{II} = -1.96 \text{ V}$ ) occur at more negative potentials. All redox potentials reported in this paper refer to the ferrocinium/ferrocene ( $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ) pair [32]. To establish a quantitative measure of the substituent effect over the electrochemical reduction of the unsubstituted BQ system the  $\Delta E_{1/2}$  potentials of waves I and II were correlated using the Hammett-Zuman equation, as shown in (Eqs. 4-5). The value of the slope in (Eqs. 4-5) ( $\rho_x$  constant values) indicates that the direct substitution on the quinone ring provokes a great modification of the quinone reactivity, associated to the reduction potential.

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave I}) = 0.51 \text{ V } \Sigma \sigma_p - 0.3 \quad (n = 3, r^2 = 0.99) \quad (4)$$

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave II}) = 0.50 \text{ V } \Sigma \sigma_p - 1.1 \quad (n = 3, r^2 = 0.99) \quad (5)$$

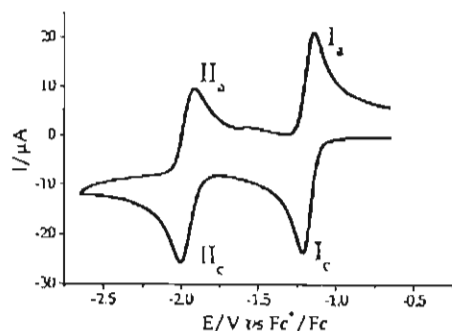


Fig. (1). Typical cyclic voltammograms obtained for a solution of tetramethyl-1,4-benzoquinone in  $0.2 \text{ M Bu}_4\text{NPF}_6/\text{DMSO}$ . Glassy carbon electrode as a working electrode ( $7 \text{ mm}^2$ ). Potential scan rate  $0.1 \text{ Vs}^{-1}$ .

Besides the substitution of electron-releasing or electron-withdrawing substituents, another way to modify the redox potentials on the quinone system is through changes in the electronic density of the molecule. This effect is shown by a series of quinones in which the number of aromatic rings was systematically increased: BQ, 1,4-naphthoquinone (NQ), phenyl-1,4-benzoquinone (PBQ), anthraquinone (ANQ), naphthacenequinone (NcQ) (Fig. (2)). In DMSO solution, all these quinones also show a two one-electron reduction reversible voltammetric waves. From the experimental half-wave potentials, it is observed that as the number of aromatic rings increases, the  $E_{1/2}$  potentials of both waves are negatively shifted. This behavior is contrary to that observed for usual organic substances (e.g. polyacenes, polynuclear  $\alpha$ -

quinones,  $p$ -diazocenes), which generally undergo a more easy reduction as the  $\pi$ -electron system increases in size. B. Uno *et al.* [33] have discussed this exceptional behavior for the aromatic polynuclear  $p$ -quinones through a theoretical analysis considering LUMO and HOMO calculations. These phenomena seem to be mainly due to the characteristic topological nature of the aromatic  $p$ -quinone series, which may be determined by the number of  $\pi$ -atomic orbitals and  $\pi$ -electrons and by the orbital symmetry arising from the molecular symmetry and shape. Since Hammett  $\sigma_x$  constants are not available for these kind of structural modifications, to establish a quantitative relationship, we correlated the  $E_{1/2}$  potentials with the LUMO energy level ( $E_{\text{LUMO}}$ ). LUMO is a theoretical parameter also associated with the electronic properties of the molecules (Eq. 6). For these molecules, the  $E_{\text{LUMO}}$  energies were calculated by the PM3 semiempirical method [26]. The LUMO calculations take in account the specific interactions present in this kind of molecules.

$$E_{1/2}(\text{wave I}) = -1.1256 E_{\text{LUMO}}(\text{eV}) - 2.8074 \quad (n = 9, r^2 = 0.98) \quad (6)$$

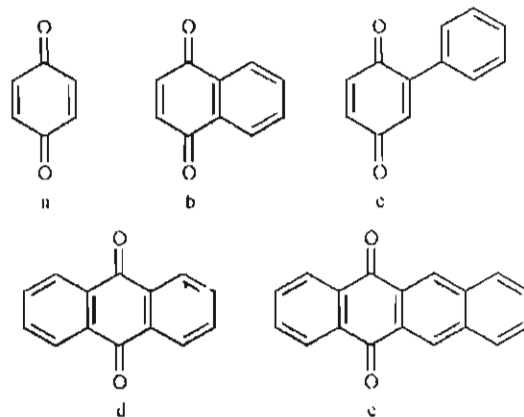
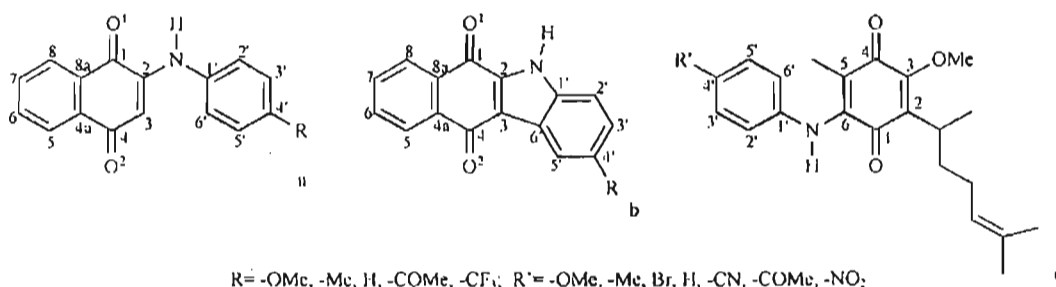


Fig. (2). Molecular structures of: a) 1,4-benzoquinone (BQ), b) 1,4-naphthoquinone (NQ), c) phenyl-1,4-benzoquinone (PBQ), d) anthraquinone (ANQ), e) naphthacenequinone (NcQ).

(Eq. 6) shows that the  $E_{1/2}$  potentials for the transformation of  $Q$  to  $Q^{\cdot-}$  varies linearly with the  $E_{\text{LUMO}}$ . This suggests that the LUMO energy level could be considered an index of the facility of the molecule to accept electrons. Negative values of the slope in (Eq. 6), indicate that when the LUMO energy level increases, the facility of reduction of the quinone molecule decreases. This behavior is essentially attributed to the increase of the electronic density on the quinone system due to the delocalization of the  $\pi$  electrons of the aromatic rings attached to it. In agreement with this, the energetic of the second reduction step would be associated with the SOMO (Single Occupied Molecular Orbital) of the radical-anions and the electronic repulsion in the SOMO. In our work, SOMO energy values were not determined, and this is the reason because the relationship with the half-wave potentials of the second wave is not considered.

### 1.3. Indirect Effect

The indirect effect of the substituents on the voltammetric behavior of quinones, is exemplified by the electroreduction of substituted 2-[( $R$ -phenyl)amine]-1,4-



**Fig. (3).** Molecular structures of: a) 2-[(R-phenyl) amine]-1, 4-naphthalenediones (PANs), b) 5H-benzo[b]carbazole-6, 11-diones (BCDs), and c) 2-(1, 5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl) amine] -1, 4-benzoquinones (APZms).

naphthalenediones (PANs), 5H-benzo[b]carbazole-6,11-diones (BCDs) and 2-(1, 5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R<sub>2</sub>-phenyl)amine] -1, 4-benzoquinones (APZms) (Fig. (3)) In the three series, the heteroatom N allows the modulation of the transmission of the substituents electronic effect to the quinone system [30, 31a].

Half-wave potentials of these compounds were measured using cyclic voltammetry in anhydrous acetonitrile (AN). The typical voltammetric behavior of quinones, similar to that shown in (Fig. (1)), was also observed for these quinones. The presence of the two reversible reduction waves indicates that the hydrogen atom bonded to the amino group do not participate in any proton transfer with the quinone intermediaries [34]. A good linear Hammett-Zuman ( $E_{1/2}$  vs  $\sigma_p$ ) relationship, [30, 31a] was also obtained for the three series of compounds (Eqs. 7-12). It is important to observe that in all cases, the linear correlation ( $r^2$  values) for the second wave is lesser than that observed for wave I, because we have considered  $\sigma_x$  values instead of  $\sigma_x^-$ . For the correct assess of the effect of the substituents on the  $Q^{\cdot-}/Q^{2-}$  electron transfer, the  $\sigma_x^-$  constants for radical-anions should be used [35]. However as suggested by Hammett  $\sigma$  values can be used as an approximation [36].

For the PAN series:

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave I}) = 0.12 \text{ V } \sigma_p + 7.5 \quad (n = 5, r^2 = 0.95) \quad (7)$$

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave II}) = 0.28 \text{ V } \sigma_p + 32.9 \quad (n = 5, r^2 = 0.93) \quad (8)$$

For the BCD series:

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave I}) = 0.19 \text{ V } \sigma_p + 18.4 \quad (n = 5, r^2 = 0.96) \quad (9)$$

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave II}) = 0.80 \text{ V } \sigma_p + 2.3 \quad (n = 5, r^2 = 0.93) \quad (10)$$

For the APZm series:

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave I}) = 0.15 \text{ V } \sigma_p - 0.021 \quad (n = 5, r^2 = 0.98) \quad (11)$$

$$\Delta E_{1/2}(\text{wave II}) = 0.16 \text{ V } \sigma_p - 0.003 \quad (n = 5, r^2 = 0.84) \quad (12)$$

The values of the slope in (Eqs. 7-12), indicates that even when there is no direct conjugation between substituent group and the quinone system in any of the three series of compounds, electrochemical reduction of the quinone system is sensitive to the electronic perturbation of the substituents. These findings were also supported by the

spectrophotometric measurements, where  $\lambda_{\text{max}}$  varies linearly with Hammett  $\sigma_x$  constants. [30,31]. The positive values of the slopes illustrate that electron-withdrawing substituents facilitate the reduction of the quinone. (Eqs. 7 and 8) show that for the PAN series, the reduction of Q to Q<sup>•-</sup> (wave I) is less susceptible to the substituents effect than the reduction of Q<sup>•-</sup> to Q<sup>2-</sup> (wave II) is (slope values = 0.12 and 0.28 V respectively). Also for the APZm system, a greater susceptibility to the substituents effect was found for the second wave (slope values = 0.15 and 0.16 V respectively) (Eqs. 11-12). Surprisingly, for BCDs was observed that the first wave is more susceptible to the substituents effect than the second wave (slope values = 0.19 and 0.80 V, respectively) (Eqs. 9-10), suggesting that the ordering of the two successive one-electron reductions in BCDs is opposite to that in PANs and APZms.

It is important to note that for the PANs, BCDs and APZms, the  $\rho_x$  constant values (Eqs. 7-12) are lower than that obtained for the directly substituted benzoquinones (Eqs. 4-5). This behavior shows that effectively the presence of the amino group between the quinone system and the substituted aromatic ring allows the smooth transmission of the electronic effect provoking a gradual modification of the quinone redox properties.

#### 1.4. Substituent Effect on the Redox Center Induction

It has been described that the biological activity of quinoid compounds depends not only on the ability of the quinone system to accept electrons, but also on the site of electron acceptance within the quinone itself [37]. Therefore, determining acceptance sites could provide valuable

information of the mechanisms of biological activity and aid in designing new molecules with greater and more efficient biological activity than those currently available. In this section we show that the Hammett-Zuman relationships can be used on determining the favored site of electron acceptance within an asymmetrically substituted-*p*-quinone.

From the resonant hybrids for the PAN, BCD, and APZm systems (Fig. (4)), is evident that the lone pair on the nitrogen atom of the substituted aniline, is displaced to the C<sub>4</sub>-O<sub>2</sub> carbonyl group. This electronic behavior suggests that the more susceptible reduction wave to the substituent effect should correspond to the reduction of the carbonyl C<sub>4</sub>-O<sub>2</sub>. To corroborate this hypothesis, we performed the complete optimization of the molecular geometry of some PAN, BCD, and APZm model compounds (Fig. (5)) [30,31a,38]. These studies were performed within the framework of the Density Functional Theory, [39] using the B3LYP hybrid functional with a double  $\xi$  split valence basis set. The analysis of the bond distances, Wiberg Bond Indexes (WBI), densities ( $\rho$ ) and Laplacians of the critical points ( $\nabla^2\rho$ ) confirms that in the three series of compounds, the effect of the substituents is mainly on the C<sub>4</sub>-O<sub>2</sub> carbonyl as shown in (Fig. (4)).

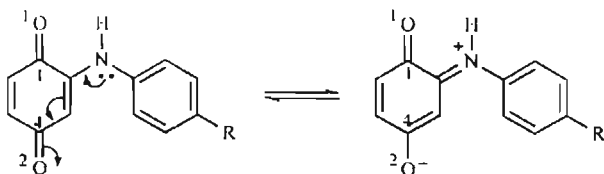


Fig. (4). Resonance hybrids showing delocalization of the lone pair on the nitrogen atom in 2-aniline-1, 4-benzoquinone as model compound of PAN, BCD, and APZm.

On the other hand,  $\nabla^2\rho$  and the natural charges for the C-O bonds indicate that for the BCDs, the first reduction wave corresponds to the C<sub>4</sub>-O<sub>2</sub> carbonyl, while in the PAN series, the first one-electron transfer occurred at C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub> carbonyl. Natural Bond Orbital (NBO) analysis showed that in all the BCDs, the LUMO is located at C<sub>4</sub>, whereas for the PANs,

the LUMO is found at C<sub>1</sub> [31a]. The good linear relationships between the LUMO energy level ( $E_{\text{LUMO}}$ ) and the  $E_{1/2}$  potentials for the first reduction wave (Eqs. 13 and 14) confirms the fact that in these molecules, the first electron addition occurs at the LUMO. Furthermore, these results show that the presence of intramolecular hydrogen bonds (Fig. (5)) play an important role in determining the acceptance site of the first electron in the electrochemical reduction of the quinone system.

These results explain the fact that reduction of the C<sub>4</sub>-O<sub>2</sub> carbonyl (voltammetric wave II in the PANs and voltammetric wave I in the BCDs) is more susceptible to the effect of the substituent groups than is the reduction of the C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub> carbonyl (wave I in the PANs and wave II in the BCDs).

On the other hand, according to theoretical calculations for APZms model compound, [30] the displacement of the unshared nitrogen electrons mainly modifies the electron density of the C<sub>1</sub>-N-C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>4</sub>-O<sub>4</sub> segment (Fig. (5)) and has less effect on the electron density of the C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub> bond. For the APZms system, greater susceptibility of the second wave to the substitution effect indicates that this wave corresponds to the reduction of carbonyl C<sub>4</sub>-O<sub>4</sub>. Natural charges show that C<sub>1</sub> is more positive than C<sub>4</sub>; nevertheless, the LUMO orbital is located at C<sub>4</sub>. Thus, the electrochemical transfer in which the quinone takes part is controlled by the natural charge distribution of the quinones rather than their orbital energies, since the first wave belongs to the reduction of the carbonyl, C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub>.

The theoretical studies together with the Hammett Zuman relationships constitute a very useful tool to identify the acceptance site of the first electron transfer on the asymmetric quinone. In these kinds of systems, the intramolecular hydrogen bond (Fig. (5)) is the main contribution to determine this site. This prediction has important implications about how a reduced species can be stabilized by a non-covalent interaction and opens the possibility to extend these studies for the case of intermolecular interactions with external proton donors.

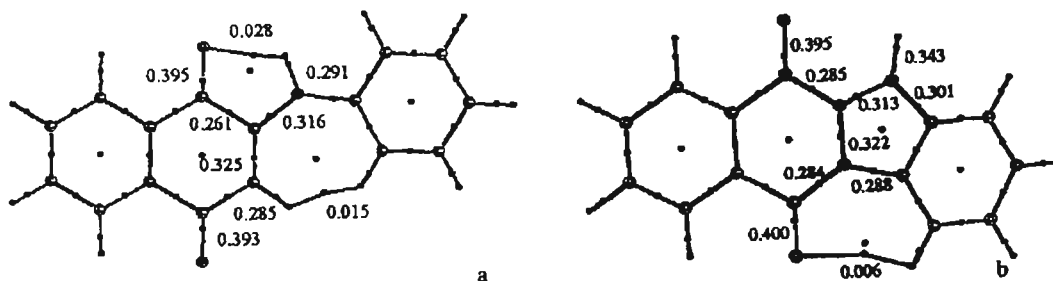


Fig. (5). Bond and Ring Critical Points in the density of Quinones: a) PAN and b) BCD. The values were obtained into the frame of the topological Theory of Atoms in Molecules at B3LYP/6-31G(d,p) level [38].

For the BCD series:

$$E_{1/2}(\text{wave I}) = -475E_{\text{LUMO}}(\text{eV}) - 2518 \quad (n = 5, r^2 = 0.98) \quad (13)$$

For the PAN series:

$$E_{1/2}(\text{wave I}) = -173E_{\text{LUMO}}(\text{eV}) - 1708 \quad (n = 5, r^2 = 0.96) \quad (14)$$

## 2. ANION AND DIANION STABILIZATION BY HYDROGEN BONDING INTERACTION

Several quinones containing acidic hydrogens in their structure are biologically more active than those lacking acidic hydrogens [40]. For example, some hydroxynaphthoquinones were found to have higher trypanocidal activity than quinones lacking the -OH group [41]. Measurements of the corresponding methoxy and acetoxyquinones [42] indicate that internal hydrogen bonding in the hydroxyquinones contributes to the stabilization of semiquinone, probably because of increased delocalization arising from the exchange of hydroxyl hydrogen between the two neighboring oxygen atoms. Anticancer drugs such as adriamycin, daunorubicin, streptonigrin, lapachol and their analogs, contain quinones with hydroxyl groups [43]. Methylation of one or both of the hydroxyl groups in the anticancer agent, daunomycin, results in a significant diminution of antitumor efficacy [42]. This could be due to a greater difficulty in semiquinone formation resulting from the obstruction of hydroxyl groups by methylation [44,45].

Owing to the importance of quinone redox potentials in biological activity, this section is focused to analyze the modification of the redox properties of the quinones by the intra and inter molecular hydrogen bonding.

### 2.1. Intramolecular Hydrogen Bonding Interactions

The effect of acidic hydrogens on the reactivity of quinones is exemplified in this work, with a series of three  $\alpha$ -phenolic naphthoquinones: NQ, 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (HNQ) and 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (H<sub>2</sub>NQ) (Fig. (6)). (Fig. (7)) shows the voltammetric behavior obtained for the three naphthoquinones studied. The presence of the phenolic groups in the naphthoquinone structure does not affect the reversibility of the two one-electron reduction processes. However, it does modify the following voltammetric parameters: peak potential, potential difference between processes I and II, and diffusion coefficient. The reversibility exhibited by the reduction processes of HNQ and H<sub>2</sub>NQ indicates that phenolic groups are not acid enough as to protonate neither the radical-anion nor the dianion of the quinone [23]. The peak current decrease is directly related to the diminution in the diffusion coefficient of the quinone, which results from the presence of hydroxyl groups that increase the molecular volume, certainly due to the interaction with DMSO molecules. This solvent can act as hydrogen bond acceptor [24,46]. The displacement of the reduction potentials toward less negative values shows that hydroxylated molecules are easier to reduce than non-hydroxylated quinones. This behavior results from the presence of hydroxyls that may form inter- or intramolecular hydrogen bonds with the carbonyl oxygens stabilizing the negative charge of their reduction products [23].

Half-wave potentials for the reduction process of the three naphthoquinones are reported in (Table 1). NQ reduction potentials were taken as reference and compared with those of the monohydroxy (HNQ) and dihydroxy molecules (H<sub>2</sub>NQ). It was established that the presence of a phenolic group in HNQ affects more the second reduction process whose variation at  $E_{1/2}$  is 0.29 V, whereas the potential for the first reduction process of HNQ varies just

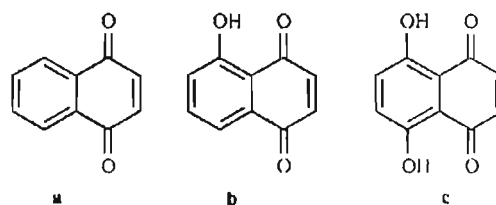


Fig. (6). Molecular structures of: a) naphthoquinone (NQ), b) 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (HNQ) and. c) 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (H<sub>2</sub>NQ). Molecular structures of: a) naphthoquinone (NQ), b) 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (HNQ) and. c) 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (H<sub>2</sub>NQ).

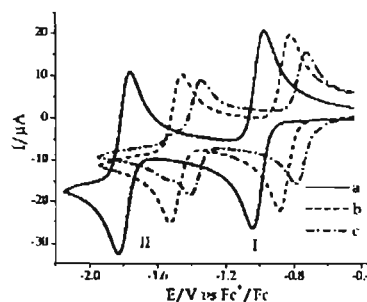


Fig. (7). Typical voltammograms of three different naphthoquinones in 0.2 M Bu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/DMSO: a) NQ, b) HNQ, c) H<sub>2</sub>NQ. Glassy carbon electrode as a working electrode (7 mm<sup>2</sup>). Potential scan rate 0.1 Vs<sup>-1</sup>.

0.15 V with regard to the NQ. When HNQ reduction potentials were compared with those of H<sub>2</sub>NQ (Table), it was possible to confirm that the second phenolic group on quinone reduction causes smaller variations in  $E_{1,2}$  values than those caused by the first phenolic group.

Table 1. Half-wave potentials for the reduction processes of naphthoquinones.

Quinone	$E_{1/2}^I/V$	$E_{1/2}^{II}/V$	$E_{1/2}^I - E_{1/2}^{II}$
NQ	-0.55	-1.32	0.76
HNQ	-0.40	-1.04	0.63
H <sub>2</sub> NQ	-0.31	-0.93	0.62

Based on voltammetric studies in which the concentration of naphthoquinones was varied from  $2 \times 10^{-3}$  to  $2 \times 10^{-2}$  M, peak current and peak potential measurements were independent of naphthoquinone concentration, this suggest that during hydroxy-naphthoquinones reduction only intramolecular hydrogen bonds take place (See Fig. (8)). This behavior shows that the reactivity of the redox system of the quinones can be also modified through intramolecular hydrogen bonding association processes.

### 2.2 Competition between Intra and Inter Molecular Hydrogen Bonding Interactions

When very weak proton donors (e.g. alcohols) are present in the media in which the electroreduction of naphthoquinones is taking place, a competition between

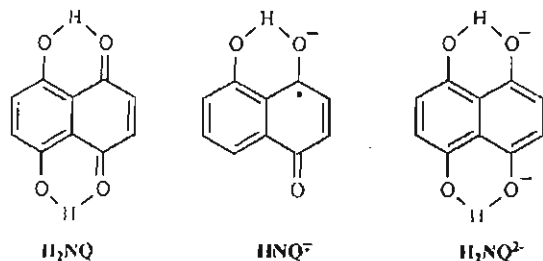


Fig. (8). Possible intramolecular hydrogen bonds taking place during the naphthoquinones electroreduction.

inter- and intra-hydrogen bonding interactions may occur [25,26]. This kind of competition is exemplified through by the voltammetric behavior of HNQ and H<sub>2</sub>NQ in the presence of different concentrations of methanol (MeOH) as a hydrogen-bonding donor. Intermolecular interactions between neutral and negative charged species of naphthoquinone can be ruled out because the relative concentration of these species is very small. Additionally, the hydrogen bonding acceptor solvent DMSO [47], inhibits

hydrogen bonding stabilization of both Q<sup>-</sup> and Q<sup>2-</sup> with MeOH molecules [24,25]. The displacement of the signal I was only slight, whereas that of signal II was much more significant (Fig. (9f-g)).

The determination of hydrogen bonding association constants ( $\beta$ ) for the different successive equilibrium steps is based on the half-wave potential measurements for the quinone redox couples Q/Q<sup>-</sup> and Q<sup>-</sup>/Q<sup>2-</sup> as a function of the proton donor (DH) concentration. This model has been previously described, through two general (Eqs. 15 and 16) which allow to obtain the stoichiometry ( $n$  and  $m$ ) of the association process and the thermodynamic constant ( $K$ ) related to each successive association step [25].

In (Eqs. 15 and 16),  $E_{1/2}^{(1)}$  and  $E_{1/2}^{(2)}$  represent the half-wave potentials for the Q/Q<sup>-</sup> and Q<sup>-</sup>/Q<sup>2-</sup> redox couples, respectively, at a specific proton donor (DH) concentration;  $E_{1/2}^{\circ}$  and  $E_{1/2}^{\circ}$  represent the equilibrium potential for Q/Q<sup>-</sup> and Q<sup>-</sup>/Q<sup>2-</sup> respectively, in the absence of DH and  $\beta_1^{(1)}$  and  $\beta_1^{(2)}$  represent the global constant values for both Q<sup>-</sup> and Q<sup>2-</sup> species interacting respectively with  $i=1,2,\dots,n$  and  $i=1,2,\dots,m$  molecules of DH, and  $\beta_i = K_1 K_2 \dots K_i$ .

$$E_{1/2}^{(1)} = E_{1/2}^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln(1 + \beta_1^{(1)}[\text{DH}] + \beta_2^{(1)}[\text{DH}]^2 + \dots + \beta_n^{(1)}[\text{DH}]^n) \quad (15)$$

$$E_{1/2}^{(2)} = E_{1/2}^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln \left( \frac{(1 + \beta_1^{(2)}[\text{DH}] + \beta_2^{(2)}[\text{DH}]^2 + \dots + \beta_m^{(2)}[\text{DH}]^m)}{(1 + \beta_1^{(1)}[\text{DH}] + \beta_2^{(1)}[\text{DH}]^2 + \dots + \beta_n^{(1)}[\text{DH}]^n)} \right) \quad (16)$$

any intermolecular interaction at low concentrations of quinone. Elsewhere, it has been demonstrated that the intramolecular hydrogen bonding give rise to more stable conformations than in the case of intermolecular conformers [48].

The voltammetric behavior of NQ, HNQ, and H<sub>2</sub>NQ in the presence of other alcohols in DMSO solutions, was similar to that exemplified in (Fig. (9)) for the case of 1,4-naphthoquinone with MeOH. By increasing MeOH concentration, the voltammetric signals I and II move towards less negative potentials which can be explained by

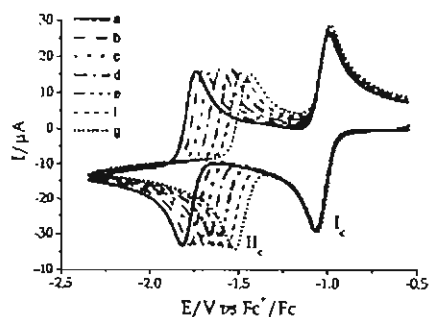


Fig. (9). Typical cyclic voltammograms obtained for a solution of 2mM NQ in 0.2 M n-Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>/DMSO at different MeOH concentrations a) 0.0, b) 15, c) 47, d) 115, e) 253, f) 481, and g) 762 mM. Glassy carbon electrode as a working electrode (7 mm<sup>2</sup>). Potential scan rate 0.1 Vs<sup>-1</sup>.

The evaluation of thermodynamic parameters ( $n$ ,  $m$  and  $\beta_i$ ) related to the association equilibrium occurring with DH between both Q<sup>-</sup> and Q<sup>2-</sup> can be obtained from the non-linear regression of experimental values of  $E_{1/2}$  (Eqs. 15 and 16) as a function of DH concentration [25].

Table 2 shows the overall values of association constants between Q<sup>2-</sup> species of the three naphthoquinones and MeOH. The highest values for association constants were obtained for NQ species and the lowest for H<sub>2</sub>NQ species. In the case of HNQ, the presence of an -OH group in position 5 provokes that the association constant between HNQ<sup>2-</sup> and the first molecule of MeOH ( $\beta_1^{(2)}$  value), be half of the value obtained with NQ<sup>2-</sup> (Table 2). The same behavior is seen in the values of the other association constants, where the presence of -OH makes them to be lower in one order of magnitude. Furthermore, the lowest values of  $\beta_1$ , for the H<sub>2</sub>NQ species indicated that the intramolecular hydrogen bonding was established before the intramolecular association with MeOH. In this case, the first association constant H<sub>2</sub>NQ<sup>2-</sup>(MeOH) has an equivalent value to that of the third partial association constant between NQ<sup>2-</sup> and MeOH.

Another way to compare the effect of intermolecular hydrogen bonding is by using plots of the average ligand number ( $n_{av}$ ) vs  $\log [\text{DH}]/[\text{Q}]$  (Fig (6)). The construction of this kind of plots has been described in a previous work [26]. (Fig. (6)) shows that for these molecules, as the number of possible intramolecular hydrogen bonds increases, the

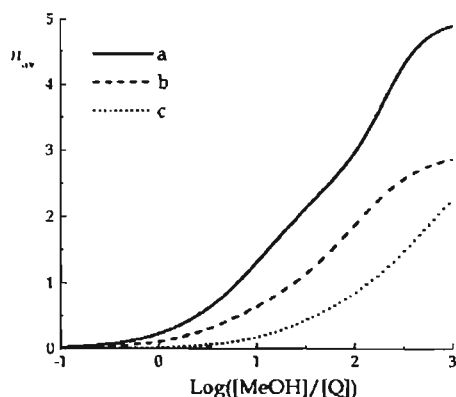


number of MeOH molecules that may associate decreases. At a concentration of 1.0 M MeOH, the  $\text{NQ}^{2-}$  species associate with more than four molecules of MeOH, whilst  $\text{HNQ}^{2-}$  and  $\text{H}_2\text{NQ}^{2-}$  species associate with three and two MeOH molecules, respectively.

These results show that the association via intermolecular hydrogen bonding caused by the presence of weak proton donors in the reaction medium modifies the reactivity of anion radicals and dianions formed by electroreduction of the corresponding quinones. This intermolecular association is dependent upon the proton donor concentration and may be more significant than the intramolecular interaction present in  $\alpha$ -phenolic-naphthoquinones.

**Table 2.** Overall association constants between  $\text{Q}^{2-}$  species and MeOH of different naphthoquinones in 0.2 M  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6/\text{DMSO}$  at 25°C.

$\beta_i^{(2)}(\text{M}^{-m})$	NQ	HNQ	$\text{H}_2\text{NQ}$
$\beta_1^{12}$	$1.25 (\pm 0.09) \times 10^2$	$6.24 (\pm 0.14) \times 10^1$	$10.18 (\pm 0.05)$
$\beta_2^{12}$	$4.7 (\pm 0.3) \times 10^3$	$3.20 (\pm 0.11) \times 10^2$	$9.56 (\pm 0.32)$
$\beta_3^{12}$	$5.25 (\pm 0.15) \times 10^4$	$1.18 (\pm 0.03) \times 10^3$	$6.20 (\pm 0.46)$
$\beta_4^{12}$	$4.1 (\pm 0.7) \times 10^5$		
$\beta_5^{12}$	$2.2 (\pm 0.3) \times 10^5$		
$\beta_1^{(1)}$		$0.48 (\pm 0.03)$	



**Fig. (10).** Average ligand number diagrams for  $\text{Q}^{2-}(\text{MeOH})_m$  species in DMSO for three different naphthoquinones: a) NQ, b) HNQ, and c)  $\text{H}_2\text{NQ}$ .

### 2. 3. Intermolecular Hydrogen Bonding Interactions. Effect of the Quinone Basicity

Since the strength of the intermolecular hydrogen bonding interaction is directly related to both the proton availability of the proton donor (acidity) and the electronegativity of the acceptor, therefore these interactions may be changed by modifying the quinone basicity. There are two ways to modify the quinone basicity. In the first one, the basicity is strongly changed when protons of the quinoid ring are substituted with electron-withdrawing or electron-releasing functional groups [26]. In the second, the basicity is slightly modified by functional groups that buffer the effect of the substituents [50]. This latter is achieved when protons of the quinoid ring are substituted by X-Phenyl-R,

where X is an heteroatom, as N, S, in which chemical modification takes place on the phenyl ring, thus making that the effect exercised on carbonyls be smaller.

#### 2.3.1 Strong Basicity Modification. Benzoquinones

The effect of the quinone basicity on the hydrogen-bonding association process between  $\text{Q}^{2-}$  and DH (MeOH and ethylene glycol) was studied by using three quinones with different chemical structures and basicity [26]. BQ, which was used as reference ( $\text{pK}_a(\text{HBQ}^-) = 26.2$ , in DMSO); [49] TCQ, where the electron-withdrawing chlorine atoms provoke a decrease in the basicity of the molecule ( $\text{pK}_a(\text{HTCQ}^-) = 17.6$ , in DMSO); [49] and finally, DQ, in which

the electron-releasing methyl groups ( $\text{pK}_a(\text{HDQ}^-) = 27.1$ , in DMSO) increase the quinone basicity [49].

The values of half-wave potentials for the two successive voltammetric signals as a function of DH concentration were fitted according to the successive equilibria model (Eqs. 15 and 16), obtaining the values of association constants between  $\text{Q}^{2-}$  with MeOH and ethylene glycol, respectively. From  $\beta_i$  values, the corresponding plots of the average number of ligands were constructed (Fig. (11)). These plots show that the dianion of TCQ is less basic and consequently, associated in a smaller proportion than the dianion of the other quinones. For example, for a ratio of  $[\text{DH}]/[\text{TCQ}] = 500$ , the dianion  $\text{TCQ}^{2-}$  is only associated with three molecules of MeOH (Fig. (11A)) or three molecules of ethylene glycol (Fig. (11B)); this is the half of the maximum number of molecules that are associated with  $\text{BQ}^{2-}$  at the same concentration ratio.

It is observed that for stoichiometries lower than four and with both alcohols, the association process for the most basic quinone DQ (Fig. (11)) is more quantitative than that with BQ (Fig. (11)). This difference could be related to the different quinone basicity; however, the small magnitude of this difference may be related to the steric hindrance of the four methyl groups. This assumption is supported by the fact that for higher stoichiometries, the association process seems to be similar for both quinones.

#### 2.3.2 Weak Basicity Modification. Aminoquinones

Quinone basicity was modulated by modifying the delocalization degree of the lone pair of electrons a -NH group in the  $\alpha$ -position to one of the carbonyls. For example, BCD and PAN molecules were studied in AN. For PAN system, 2-[(4'-methoxyphenyl)amine]-1,4-naphthalenedione (*p*-MeOPAN) and 2-[(4'-(trifluoro methyl)phenyl)amine]-

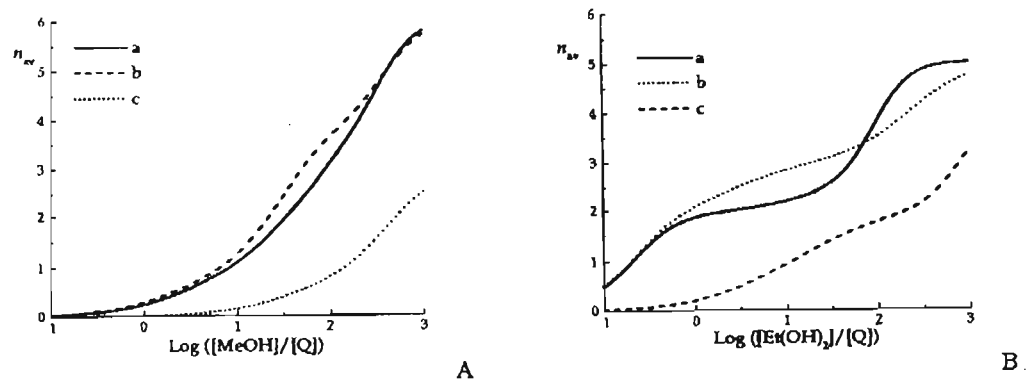


Fig. (11). Average ligand number ( $n_{av}$ ) diagram for the different species formed during the association of different quinone dianions ( $Q^{2-}$ ) with A) MeOH and B) ethylene glycol. The diagrams were traced using the equilibrium constants. Q was: a) DQ, b) BQ, and c) TQ.

1,4-naphthalenedione (*p*-CF<sub>3</sub>PAN) molecules were additionally studied, since according to prior experience, [31a] the transmission of the electronic effect of the substituents through a -NH- group allows more gradual changes in the electronic properties of the quinone system. A more basic quinone [2,5-di( $\alpha$ -methylbenzylamine)-1,4-benzoquinone (DMeBABQ)], [50] was also considered in this study. According to previous results, the order of basicity of these molecules is BCD < *p*-CF<sub>3</sub>PAN < PAN < *p*-MeOPAN < DMeBABQ [51].

The analysis of the association process of PANs and BCD and DMeBABQ, [50] with ethanol (EtOH) in AN was performed from the variation of voltammetric parameters of the different quinones with the EtOH concentration. The strategy was similar to that described above. From this analysis, thermodynamic parameters ( $n$ ,  $m$  and  $\beta$ ) related to the successive association equilibrium occurring with EtOH between both  $Q^{\cdot-}$  and  $Q^{2-}$  can be obtained. From the obtained  $\beta$  values, the average number of ligands was evaluated as a function of EtOH quinone ratio (Fig. (12)).

(Fig. (12A)) shows plots of the average number of molecules of EtOH hydrogen bonded to  $Q^{\cdot-}$  species as a function of [EtOH]/[Q] ratio. (Fig. (12B)) shows that the association process of EtOH with  $Q^{2-}$  is more quantitative than that with  $Q^{\cdot-}$ . The plots on (Fig. (12B)) show that for

the DMeBABQ (curve e), a smaller concentration of EtOH is required for the association process carries out, while for BCD (curve a) an important excess of EtOH is necessary for this process occurs. This provokes that the dianion of less basic quinones is associated in a smaller proportion than that of more basic quinones. For example, for a [EtOH]/[Q] ratio of 1000, the dianion of BCD is associated with three molecules of EtOH, this is the half of the maximum number of molecules that are associated with the dianion of DMeBABQ at the same concentration ratio.

For PAN molecules, the effect of quinone basicity on the hydrogen bonding association process of  $Q^{2-}$  and EtOH is only evident for *p*-MeOPAN in relation to PAN. For [EtOH]/[Q] ratio of 1000, *p*-MeOPAN accepts until five molecules of EtOH, while PAN accepts only four (Fig. (12B), curves d and c, respectively). In the case of *p*-CF<sub>3</sub>PAN, the least basic quinone of PAN series, the association process of *p*-CF<sub>3</sub>PAN for stoichiometries lower than two is observed to be very similar to that of PAN; however, for stoichiometries greater than two, a more quantitative process is observed for *p*-CF<sub>3</sub>PAN than for PAN (Fig. (12B), curves b and c, respectively). Furthermore, for [EtOH]/[Q] ratios > 1000 the  $n_{av}$  value for *p*-CF<sub>3</sub>PAN (~6) is even greater than that observed for *p*-MeOPAN (5.0)(Fig. (12B), b-d). This apparent anomalous effect could be associated, with the

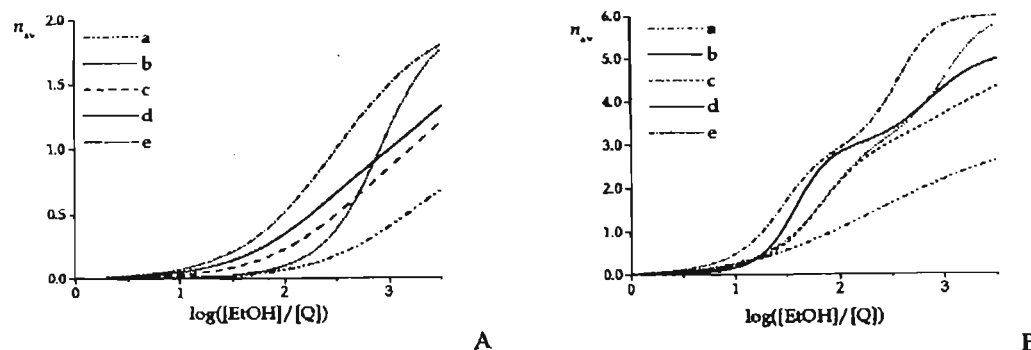


Fig. (12). Average ligand number ( $n_{av}$ ) diagram for the different species formed during the association between EtOH and the different electroformed intermediaries: A) semiquinone radical-anion ( $Q^{\cdot-}$ ) and B) dianion hydroquinone ( $Q^{2-}$ ) in AN. Q was: a) BCD, b) *p*-CF<sub>3</sub>PAN, c) PAN, d) *p*-MeOPAN, e) DMeBABQ.

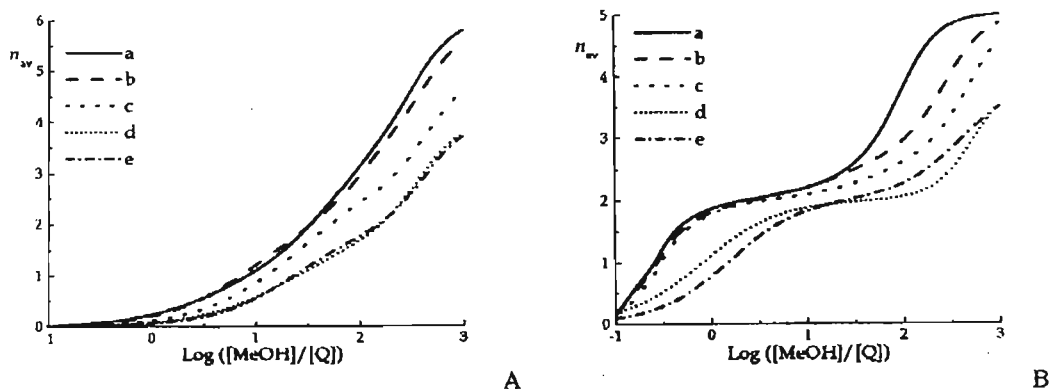


Fig. (13). Average ligands number ( $n_{av}$ ) diagram for the different species formed during the association of different quinone dianions ( $Q^{2-}$ ) with A) MeOH and B) ethylene glycol in DMSO. The diagrams were traced using the equilibrium constants. Q was: a) BQ, b) PBQ, c) NQ, d) AQ, and e) NcQ.

electronegativity of fluor atoms that make it susceptible to form hydrogen bonds with proton donors. Fig. (12B), (curves b-d) shows that for PAN series there is a plateau between  $n_{av}$  values of 2 and 3, indicating that for  $40 < [EtOH]/[Q]$  ratios  $< 400$ , the predominant species are those associated with two and three EtOH molecules ( $Q^{2-}(EtOH)_2$  and  $Q^{2-}(EtOH)_3$  complexes). For DMEBABQ important plateaus are observed for  $n_{av}$  values of two and six showing that  $Q^{2-}(EtOH)_2$  and  $Q^{2-}(EtOH)_6$  are predominant species [26,50].

From the above presented, it is possible to confirm that the extent of the hydrogen bonding is directly related to the quinone basicity, despite the presence of the  $\alpha$ -amino group in the quinone structures.

#### 2.4. Effect of the $\alpha$ -Protons Presence

According to the previous discussion, the stoichiometry and thermodynamics of the association process can be related to the quinone basicity and to steric effects of the substituents attached to the  $\alpha$ -position of the quinone nucleus. In order to study the substituents effect on the quinone nucleus throughout, a series of quinones BQ, NQ, PBQ, ANQ, NcQ (Fig. (2)), with different basicity and different steric environments were considered [52,53]. Although the acidity constants in DMSO of the  $QH^-$  intermediates are unknown for these quinones, a relative order can be established using a correlation between the first experimental half-wave potential (voltammetrically determined in DMSO) and the quinone LUMO energy, calculated in a previous work, by the PM3 semiempirical method [52,53]. This correlation allows to predict the order of basicity by considering that this property is proportionally increased with the LUMO energy (see section 1.1.). Accordingly, the order of basicity for the quinones and their intermediates here studied is  $BQ < PBQ < NQ < AQ < NcQ$ . This order of basicity is essentially attributed to the increase of electronic density on the oxygen atoms of the quinones by the electron-releasing effect of the attached phenyl group or fused aromatic rings [52,53]. That is, the BQ intermediates generated by reduction are less basic than the reduction intermediates of NQ, AQ and NcQ.

The association constants of the different quinone dianion  $Q^{2-}$  with MeOH and ethylene glycol were evaluated. These values were used to construct the  $n_{av}$  diagrams (Fig. (13)).

From the discussion in the previous section, the basicity should be expected to directly affect the association process between  $Q^{2-}$  with DH (MeOH and ethylene glycol). Despite the fact that BQ anions are the least basic intermediates, the association processes with both alcohols are more quantitative (Fig. (13)) than those with other more basic quinone intermediates (Fig. (13)). That is, the values of  $\beta_i$ , which determine the strength of the association, follow a contrary tendency to that expected with increased quinone basicity. Particularly, for high donor/quinone ratio concentrations, the stoichiometry of the association complex is observed to depend on the number of  $\alpha$ -hydrogens contained in the quinone nucleus (Fig. (13), curves a-d). When no  $\alpha$ -hydrogens are contained on the quinone nucleus, the basicity directly determines the extent of the association process (Fig. (13), curves d-e). Thus, this effect should be more important in the determination of the association process than the basicity of dianions. This behavior shows that the strength of the interaction and the stoichiometry of the  $Q^{2-}(DH)_m$  complex increase with the number of  $\alpha$ -hydrogens of the quinone nucleus. Consequently, it can be proposed that  $\alpha$ -hydrogens have an important role in the hydrogen bonding association process. As it has been proposed in the case of the association between the neutral BQ and benzoic acid (HBz), [28,54] the hydroxilic hydrogen of the alcohol interacts with the quinone oxygen, meanwhile the oxygen of the alcohol can interact with the  $\alpha$ -hydrogen of the quinone ring [25].

#### 2.5. Effect of the Proton Donor Acidity

The use of a more acidic additive, such as phenol (PhOH), allows to observe a clear example of the effect of strong hydrogen bonding to the quinone dianion [50]. (Fig. (14)) shows the voltammetric behavior observed after adding PhOH concentrations ranging from 0.1 to 30.5 mM, to AN solutions of 1 mM BCD. The results show that at intermediate potentials between those of the first and the

second waves in aprotic medium, a new reversible reduction system appears (waves  $II_c'$  and  $II_a'$ ), which grows and displaces positively without losing its reversibility with the increase of PhOH concentration. This means that unlike of the addition of EtOH, the hydrogen bond between PhOH and  $Q^{2-}$  is so strong that provokes, even at sub-equimolecular PhOH concentrations, that the second wave be shifted to positive potential values. However, under these conditions, the PhOH concentration is not enough for all molecules of  $Q^{2-}$  to associate with, and therefore the original second wave is still observed (Fig. (14)). This behavior was also observed for the reduction of benzoylpyridinium salts in the presence of diethyl malonate, phenol, and acetic acid as proton donors [55].

Cyclic voltammograms in (Fig. (14)) show that the first reduction wave is not practically modified by the addition of PhOH concentrations ranging between 0.1 and 6.5 mM. This behavior suggests that under these conditions, the corresponding semiquinone radical-anion  $Q^{\cdot-}$  of BCD is not interacting with the PhOH added. Through the addition of alcohols it was demonstrated that the hydrogen bonding association with  $Q^{\cdot-}$  of BCD caused a positive shift of the first reduction wave, however this behavior is only observed at alcohol concentrations approximately 100-fold greater than quinone concentration. Because of this, and considering that PhOH is a stronger acid than the alcohols above mentioned, it is obvious that PhOH has sufficient strength to interact with  $Q^{\cdot-}$  of BCD. Yet, the fact that such interaction is not observed is due to the concentration of PhOH added is only 30-fold greater than the concentration of BCD in the solution.

(Fig. (14)) shows that when the PhOH concentration increases to 30.5 mM, the positive shift of the wave  $II_c'$  is so important that its potential becomes equal to or less negative than the potential of the wave  $I_c$ . When it occurs, the current of this new wave is twice the current observed for the wave  $I_c$  in the absence of PhOH. Under these conditions, it can be said that the BCD reduction follows the pathway described by (Eqs. 2 and 17). This is clear evidence that it is possible to get a two-electron wave without proton transfer.

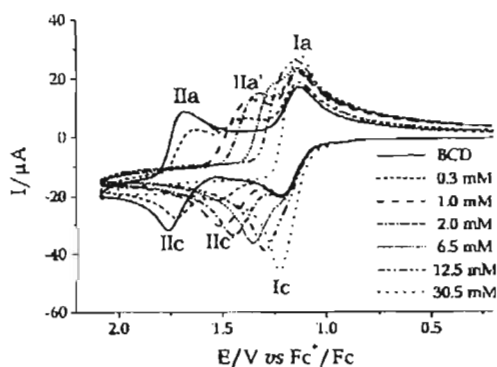
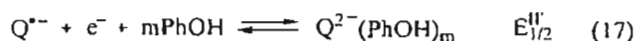
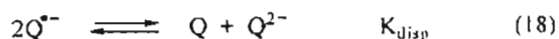


Fig. (14). Typical cyclic voltammograms of 1 mM BCD obtained in the absence and in the presence of different PhOH concentrations (indicated in the figure) in 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{AN}$ . Glassy carbon electrode as a working electrode ( $7 \text{ mm}^2$ ). Potential scan rate  $0.1 \text{ Vs}^{-1}$ .

The phenol addition to a more basic quinone, PAN, also shows the presence of the wave  $II_c'$ , which displaces at less negative potentials as the PhOH concentration increases. Unlike the electrochemical behavior observed for BCD, for PANs, an increase in the current of the wave  $I_c$  is observed. This increase is related to a stronger hydrogen bonding association of phenol with the  $Q^{2-}$  of PAN molecules, that causes a more important diminution in the diffusion-reaction layer of the  $Q^{2-}$  species, giving rise to  $Q^{\cdot-}$  disproportion reaction to be displaced to the right with subsequent regeneration of Q (Eq. 18) [23,56].



## 2.6. Transition from Hydrogen Bonding to Protonation

The phenol addition to another, even more basic quinone, DMeBABQ, causes the emergence of both waves as one single wave, and a loss in the reversibility of the system (Fig. (15)). Such behavior shows that the interaction of the PhOH with the  $Q^{2-}$  and  $Q^{\cdot-}$  species is so strong that it is not possible to differentiate between hydrogen bonding and direct protonation.

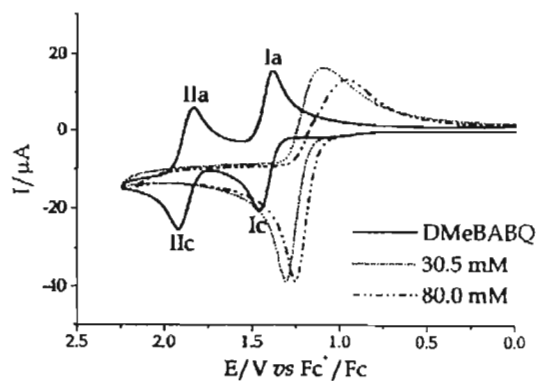


Fig. (15). Typical cyclic voltammograms of 1 mM DMeBABQ in the absence and the presence of different PhOH concentrations (indicated in the figure) in 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{AN}$ . Glassy carbon electrode as a working electrode ( $7 \text{ mm}^2$ ). Potential scan rate  $0.1 \text{ Vs}^{-1}$ .

## 3. ANION AND DIANION PROTONATION BY ACIDIC FUNCTIONAL GROUPS

It has been determined that the electrochemical behavior of quinones is strongly influenced by the surrounding environmental conditions [18,21,57]. The quinone-hydroquinone system reversibility is sensitive to the presence of both internal and external proton donors [30,58,59]. On the other hand, it has been observed that hydrogen-bond donor molecules affect the energetic requirements of processes wherein the interchange of electrons take place, but do not affect the redox process reversibility [23,60]. This can be seen in the displacement of half-wave potentials of quinone redox processes toward less negative potential values. Such effect is more obvious in the behavior of the second peak of quinone electroreduction (corresponding to Eq. 3) than in the first reduction peak (corresponding to Eq. 2), in which this displacement is less evident. Regarding the presence of both internal or external

proton donors and hydrogen-bond donors, the magnitude of their effect on the electrochemical behavior of quinones depends upon acidity constant values ( $pK_a$ ), of the quinone, the electrogenerated intermediaries and the acid additives present in the electrolytic medium [56b]. In this way, it is possible to study the electrochemical behavior of the quinones in different acidic conditions.

### 3.1. Protonation by External Proton Donors

In order to analyze the protonation by external proton donors, the effect of the addition of stronger acid additives, benzoic acid (HBz) and perchloric acid ( $HClO_4$ ) to the voltammetric behavior of the quinones above mentioned was studied.

For all the quinones of the series BCD, PAN and DMeBABQ, it was observed that independently of the quinone basicity, the addition of HBz produces the appearance of a new cathodic peak, localized at potentials less negative than that of the first reduction wave in the absence of HBz. To illustrate this, the voltammetric behavior of compound DMeBABQ is shown in (Fig. (16)). It is observed that the current associated with peak III<sub>c</sub> increases at the expense of the original peak (I<sub>c</sub>), suggesting the intervention of a multielectronic mechanism. At HBz concentrations higher than 3 mM, the current of peak III<sub>c</sub> is 1.5 fold of that of original peak and becomes fully irreversible, showing the presence of an anodic wave around -1.0 V, which was shifted slightly toward positive potentials with increasing HBz concentration. This electrochemical behavior is characteristic of fast protonation of semiquinone  $Q^{\cdot-}$  and the reduction of the more easily reduced  $QH^{\cdot}$  radical at the same potential [19, 61]. Therefore the signal III<sub>c</sub> represents an overall two-electron reduction mechanisms, which can be considered to occur following an ECE or DISP mechanism, [27, 30, 50, 62] and the anodic wave III<sub>a</sub> corresponds to the oxidation of the mono-protonated dianion  $QH^{\cdot-}$ . This mechanism is a particular trajectory in the framework of the electron-proton transfer square scheme typically suggested for this kind of compounds on the basis of scan rate studies [62]. However, it has shown that other trajectories can be induced depending on the acidity of both quinone and proton donors.

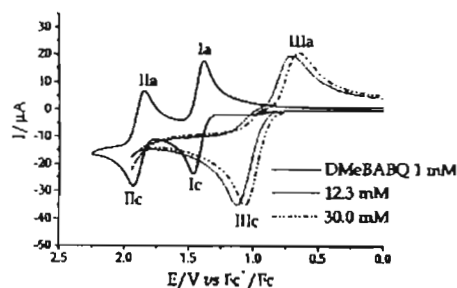


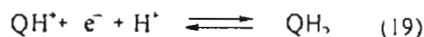
Fig. (16). Typical cyclic voltammograms of 1 mM DMeBABQ in the absence and the presence of different HBz concentrations (indicated in the figure) in 0.1 M  $Et_4NBF_4/AN$ . Glassy carbon electrode as a working electrode ( $7\text{ mm}^2$ ). Potential scan rate  $0.1\text{ Vs}^{-1}$ .

By comparison with the electrochemical behavior in the presence of HBz, in this section it is discussed how the addition of different concentrations of a completely

dissociated acid ( $HClO_4$ ) in AN solution, modified the electrochemical behavior of PAN and BCD. This study allows observing the successive interaction of protons with each of the different species appearing in the  $Q/QH_2$  systems, including the mono- and di-protonation of the neutral quinones, as it is shown below.

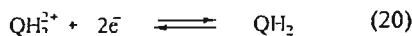
The addition of sub-equimolecular concentrations of  $HClO_4$ , ranging between 0.1 and 1.8 mM, to solutions of BCD in AN, causes the appearance of two new reduction waves (waves IV<sub>c</sub> and V<sub>c</sub>), which are shifted from the potential at which the wave I<sub>c</sub> appears to less negative values by approximately 0.25 and 0.52 V, respectively (Fig. (17a)). In peak V<sub>c</sub> the  $QH^{\cdot}$  species is reduced through a two-electron transfer process generating  $QH_2$ . While in peak IV<sub>c</sub> the Q fraction that does not reach the protonation is reduced following the classic ECE mechanism with "C" being a proton transfer [19,61].

(Fig. (17B)) shows that at  $HClO_4$  concentrations between 2.0 and 3.0 mM, the increase in  $HClO_4$  concentration causes a proportional increase in the current of wave V<sub>c</sub>, with a simultaneous decrease in the current of wave IV<sub>c</sub>, which disappears completely at  $[HClO_4] \geq 3.0\text{ mM}$ . This suggests that under such conditions, all Q in solution is protonated as  $QH^{\cdot}$ , thus indicating that in wave V<sub>c</sub> the  $QH^{\cdot}$  is reduced to  $QH_2$ , (Eq. 19), as proven by the presence of the oxidation wave VI<sub>a</sub>, corresponding to  $QH_2$  oxidation.



Cyclic voltammograms of (Fig. (17c)) show that a greater increase in  $HClO_4$  concentration ranging between 4.0 and 50.5 mM, gives rise not only to an increase in the current of wave V<sub>c</sub>, but also to a notable positive shift in the potential of this wave. It is observed that the positive shift of wave V<sub>c</sub> is also accompanied by the emergence of a new reduction wave (VI<sub>c</sub>), observed as an inflection in the wave V<sub>c</sub>. This wave becomes more evident when the  $HClO_4$  concentration is 6.5 mM. The presence of this new wave at even less negative potentials than the wave V<sub>c</sub>, corresponding to the reduction of  $QH^{\cdot}$ , suggests that under these conditions, the monoprotonated quinone  $QH^{\cdot}$  starts protonating, generating the species  $QH_2^{\cdot+}$ .

Cyclic voltammograms on (Fig. (17d)) show that at  $HClO_4$  concentrations  $\geq 127\text{ mM}$ , the cathodic wave VI<sub>c</sub> no longer displaces as the acid concentration increases and its current magnitude is twice than that observed for the original wave I<sub>c</sub>. This behavior suggests that under such conditions all quinone in the solution is completely protonated as ( $QH_2^{\cdot+}$ ), and the presence of the oxidation wave of  $QH_2$  (wave VI<sub>a</sub>) corroborates that in wave VI<sub>c</sub>, the protonated quinone  $QH_2^{\cdot+}$  is reduced through the (Eq. 20), which is independent of the proton addition as shown experimentally. The presence of a single two-electron reduction wave (VI<sub>c</sub>) suggests that the potential for the  $QH_2^{\cdot+}$  to  $QH_2$  electron transfer, must be equal or greater than that to the  $QH^{\cdot}$  to  $QH_2^{\cdot+}$  electron transfer. This can be explained by the fact that the one electron transfer to  $QH_2^{\cdot+}$  species gives rise to a much more stable species ( $QH_2$ ), than those obtained for the one electron reduction of  $QH^{\cdot}$ .



It has been previously reported that the addition of 1.91 mM perchloric acid to AN solutions of 1.52 mM BQ, provokes only the formation of the mono-protonated  $\text{QH}^+$  species [19]. However, from the voltammetric behavior observed for high  $[\text{HClO}_4]/[\text{Q}]$  ratios ( $> 10^2$ ), it was possible to propose, in this work, the formation of  $\text{QH}_2^{2+}$  species, particularly supported by the presence of a two-electron process (wave VI<sub>c</sub>) and by the independence of both the potential and the current of wave (VI<sub>c</sub>) with the addition of perchloric acid (Fig. (17d)).

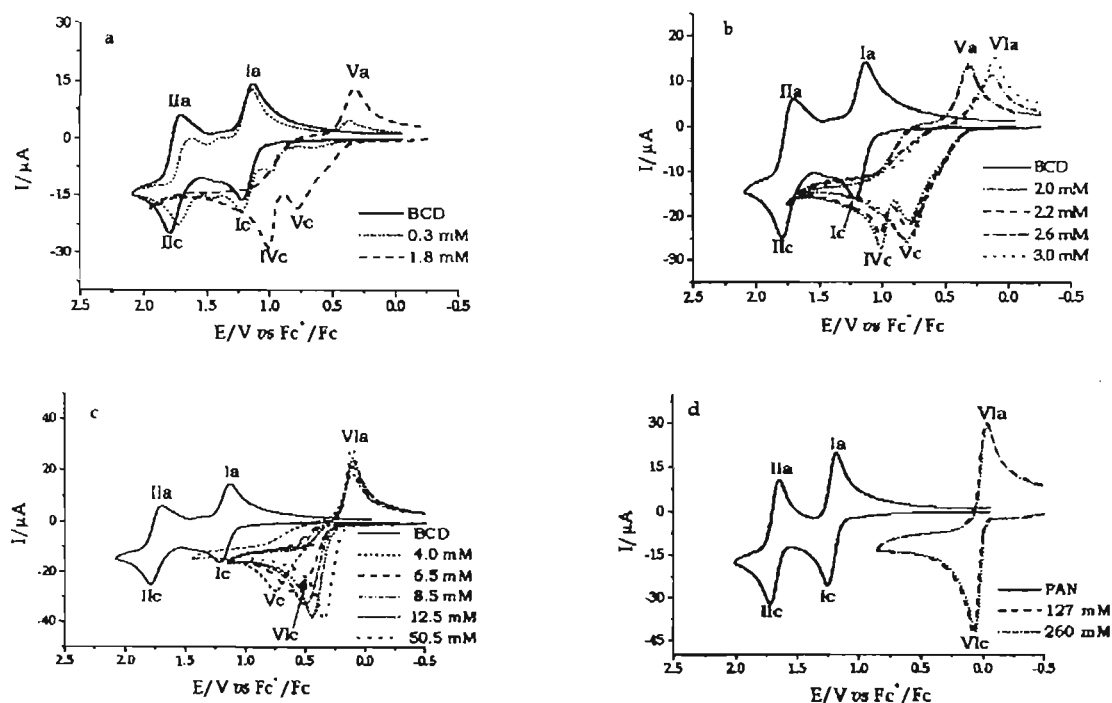


Fig. (17). Typical cyclic voltammograms obtained in the absence and the presence of different  $\text{HClO}_4$  concentrations (indicated in the figure) in 0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{AN}$ . Glassy carbon electrode as a working electrode ( $7 \text{ mm}^2$ ). Potential scan rate  $0.1 \text{ Vs}^{-1}$ . Different quinones (1 mM) were considered: a), b) and c) BCD and d) PAN.

As well as in the case of reduction mechanism of quinones in presence of HBz and  $\text{HClO}_4$ , alternative reaction pathways can be found depending either the acidity strength of the proton donors or the presence of acidic functional groups into the quinone structure itself. In the later case, the quinone could be the electroactive species and the proton donor, and this is the reason to name this kind of reactions as father-son or self-protonation reactions.

#### 4. SELF-PROTONATION

It has been mentioned that the electrochemical reduction of quinones involves two redox processes whose separation in the potential scale depends on the quinone structure. The semiquinone and quinone dianion are the intermediates that can be formed in each one of the redox process. The stability of these intermediates is restrained to the absence of acidic species in the medium. However, when the quinone contains

in its structure an acidic functional group, the intermediates can be protonated according to a well-known self-protonation mechanism.

A typical compound belonging to the K-group vitamin and possessing an acidic functional group is the 2-hydroxy-3-methyl-1,4-naphthoquinone or phthiocol (Fig. (18)) [3,29]. The electrochemical properties of phthiocol and other members of K-group vitamin have been previously studied in aqueous medium at controlled pH [63,64]. It has been proposed that the antihemorrhagic activity of these compounds can be related to their reduction potential, [63,64] which depend on the electron-releasing or electron-withdrawing power of the substituents [31,65]. Thus, it has

been observed that the less active phthiocol is more easily reduced than the more active non-substituted menadione (Fig. (18)) [63,64].

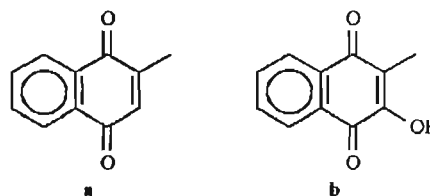
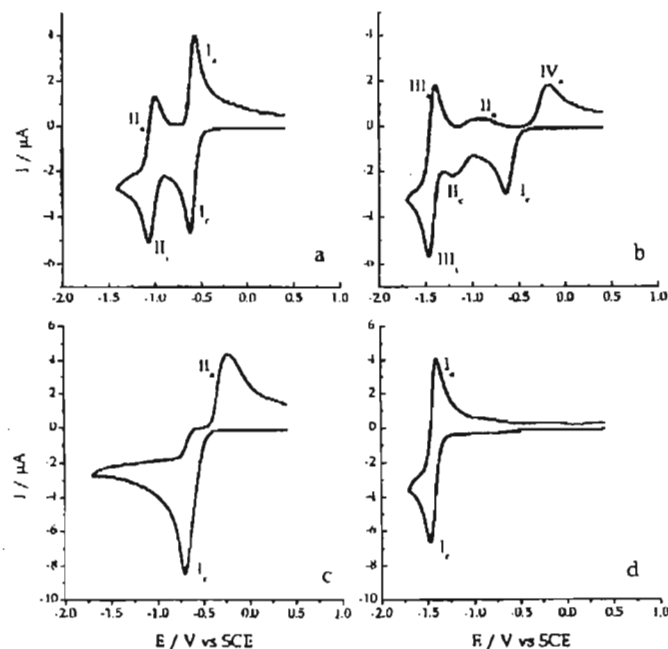


Fig. (18). Chemical structure of: a) menadione and b) phthiocol.

(Fig. (19a)) shows the electrochemical behavior of menadione as an example of an unsubstituted compound, which shows only two consecutive reversible waves (peaks

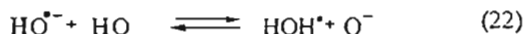
Ic-a and IIc-a). (Fig. (19b)) shows the typical cyclic voltammogram of *phthiocol* (QH) obtained at 0.1 Vs<sup>-1</sup> in DMSO, whose electrochemical behavior is quite different to that observed for *menadione* in similar conditions. It is observed an irreversible voltammetric peak Ic, which is followed by two reversible waves (peaks IIc-a and IIIc-a).

The electronic stoichiometry for the overall mechanism (2/3) is compatible with the apparent electron number calculated from voltammetric and coulometric experiments. Intermediates formed in the sequence of reactions 21-24 suggest that, at the negative potentials of the second wave, the only species that can exist on the electrode

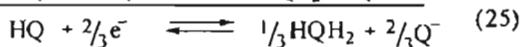
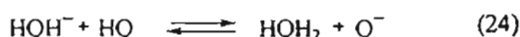


**Fig. (19).** Cyclic voltammograms of 2mM menadione and phthiocol in 0.2 M *n*-Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>/DMSO. a) menadione, b) phthiocol, c) phthiocol in the presence of benzoic acid 28 mM. d) phthiocol 2 mM + Bu<sub>4</sub>NOH 2 mM. Glassy carbon electrode as a working electrode (7 mm<sup>2</sup>). Potential scan rate 0.1 Vs<sup>-1</sup>.

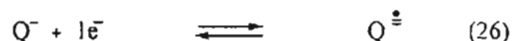
These observations suggest that the phthiocol reduction mechanism involve both electron transfer and protonation reactions. In this case, the molecule of phthiocol, which contains an acidic group (-OH), acts itself as a proton donor and the reaction pathway can be understood in the framework of an ECE-DISP self-protonation mechanism [23,29,30,58,59,66]. The ECE mechanism correspond to the sequence of reactions 21, 22, 23, and 24, and the DISP mechanism correspond to the sequence of reactions 21, 22,23', and 24. Studies with different sweep rate [62] support the occurrence of these mechanism and the study of scan rate stated by Savéant was applied to our quinone systems (i.e. phthiocol, perezones, horminone) [27,29,30,59].



and/or



interface is the deprotonated hydroxyquinone (Q<sup>-</sup>) formed in the self-protonation reactions (Eqs. 22 and 24). It was therefore proposed that the second reduction process observed corresponds to the reduction of this intermediate (Eq. 26).



The formation of deprotonated phthiocol (Q<sup>-</sup>), at the level of peak Ic in (Fig. (19b)), is provided by the reversible reduction wave observed at more negative potentials (peaks IIIc and IIIa). The occurrence of this reaction was confirmed by comparing both peaks IIIc-a showed on (Fig. (19b)) with the one-electron reversible peak obtained from a solution of phthiocol stoichiometrically neutralised with tetrabutylammonium hydroxide (Fig. (19d)) [29].

The transient formation of the protonated dianion (QH<sub>2</sub><sup>2-</sup>) is interpreted by the oxidation peak IVa (Fig. (19b)). This signal is coincident with the peak IIa (Fig. (19c)) when phthiocol is reduced in the presence of an external acid such as benzoic acid. It is important to note that the presence of benzoic acid suppresses the self-protonation reactions and consequently the reversible reduction wave of the deprotonated phthiocol Q<sup>-</sup> was not observed in (Fig. (19c)) [29].

Concerning the reversible broad wave IIc-a in (Fig. (19b)), it can be mentioned that it probably corresponds to the reversible redox process of a complex  $[QH^{2-}, QH_3]$ , which is formed, in the absence of external proton donors, by disproportionation of the protonated dianion  $QH^{2-}$  [67].

From this study, it can be observed that the biologically more active menadione in aprotic medium is reversibly reduced. On the contrary, the less biologically active phthiocol is irreversibly reduced. This difference is related to the stability or reactivity of the semiquinone radical-anion, which alternatively depends on the quinone structure. In this way, it is important to know how the quinone structure influences the stability of the generated anions and how they can be protonated by the parent neutral quinone.

#### 4.1. Influence of the Molecular Structure

The electronic properties of the substituents on the quinone structure can modify both the redox processes that take place in the electroactive group and the acidity of proton donor/acceptor groups present in the molecule [18]. Consequently, the substituents effect plays an important role in the self-protonation reactions. In order to understand these effects, the electrochemical behavior of a series of substituted APZ is discussed. In this series, the inductive effects are indirectly transmitted from the substituted phenyl group through an NH group, toward the quinone nucleus [29] and the comparison between the molecules presenting an acidic group (APZs) and the molecules lacking this acidic group (APZm) was established. The structure of these quinones is depicted in (Fig. (3)) (section 1.2).

(Fig. (20b) shows the electrochemical behavior of *p*-MeAPZ, which is similar to that of other substituted APZ. The voltammetric pattern is quite similar to that obtained in the case of phthiocol and suggest that the proton in the -OH group at the C<sub>3</sub> position, must be responsible of a self-protonation mechanism. The cathodic as well as the anodic peaks in this figure have the same interpretation than in the case of (Fig. (19)). Contrasting with this, when the acidic -OH group is replaced with the -OMe group, the self-protonation reactions are suppressed, and the typical quinone behavior is obtained (Fig. (20a)) [30].

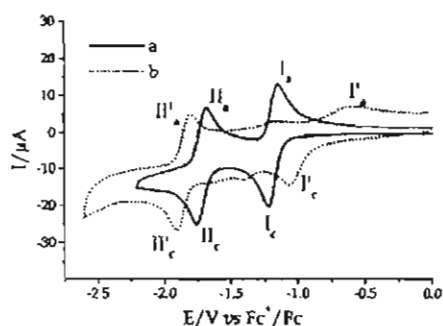


Fig. (20). Typical cyclic voltammograms of 1 mM: a) *p*-McAPZm and b) *p*-McAPZ in 0.1 M  $Et_4NBF_4/AN$ . Glassy carbon electrode as a working electrode (7 mm<sup>2</sup>). Potential scan rate 0.1 Vs<sup>-1</sup>.

To study the influence of the substituents on the self-protonation reduction mechanism, the variation of the cathodic peaks I<sub>c</sub>' and II<sub>c</sub>' were analyzed through the

Hammett-Zuman equation (section 1 and 1.1). The electron transfer coupled with chemical reactions requires a different interpretation of the Hammett-Zuman equation ( $\Delta E_{pc} = \rho_{\pi}\sigma_p + \alpha$ ) where  $\rho_{\pi}$  is associated to the electronic transfer and  $\alpha$  to the proton transfer. (See more details in reference [27]).

$$\Delta E_{pc}(\text{APZm}) = 0.147\sigma_p - 0.0005; (n=5, r=0.9814) \quad (27)$$

$$\Delta E_{pc}(\text{APZ}) = 0.171\sigma_p - 0.0218; (n=5, r=0.9505) \quad (28)$$

The lineal relationship between  $\Delta E_p$  and Hammett sigma values indicates that the self-protonation reactions in APZ, are sensible to the substituents effect. The high value of  $\rho_{\pi}$  (171 mV) and the significant intercept (21.8 mV) show that the diminution of electronic density in the quinoid ring promotes both, the electron transfer and the decrease of the proton transfer process, respectively. Thus, the substituents effect can be observed in both, the basicity of the formed radical-anion ( $HQ^{\cdot-}$ ) and the acidity of proton-donor group OH- in the C<sub>3</sub> position of the quinone. In addition to the substituents effects, the redox and acid-base equilibrium properties of quinones are also modified by controlling the acidity media. The control of pH is important for those compounds where self-protonation reaction can occur since a more acid environment limits the self-protonation reactions.

#### 4.2. Proton Transfer Competition with External Proton Donors

In electrochemistry as well in chemistry, the knowledge of a reaction mechanism is important, because it opens the possibility to carry out a modification in order to direct selectively the reaction toward a specific product. The self-protonation reactions of quinones afford a very illustrative example to do this kind of modifications. First, the yield of the final product is affected by the self-protonation to a maximum value close to 33%, however, by addition of an acidic compound this can be theoretically increased until 100%. As an example, the yield of the final product of the electrochemical reduction of phthiocol has been increased when the reaction is carried out in the presence of carboxylic acids. Indeed, addition of benzoic acid to a phthiocol solution converts the voltammogram showed in (Fig. (19b)) into the voltammogram showed in (Fig. (19e)). Cyclic voltammetry exhibits an irreversible two-electron wave that is followed, on the reverse scan, by an irreversible oxidation wave. This result and the absence of the reversible peak IIIc-a, showed in (Fig. (19b)), let to propose that the self-protonation reactions 22 and 24 have been essentially suppressed. Therefore, it can be proposed that phthiocol is reduced in the presence of benzoic acid following a mechanism whose global contribution is two electrons for each molecule of quinone reduced [18,30,57,59].

This self protonation mechanism modification, by the presence of an external proton donor (HBz) was also observed on the voltammetric behavior of the APZs compounds above discussed, giving rise to the disappearance of wave II<sub>c</sub>' and the increase in the reduction peak current of wave I<sub>c</sub>' for APZs (Fig. (21)). The addition of a proton donor only modifies the stoichiometry of the electroreduction process, but the mechanism due to which it takes place as well as the energetic requirements necessary for its realization are essentially the same.

Alternatively, the above behavior is modified when a proton donor is changed from a weak acid (HBz) to a strong



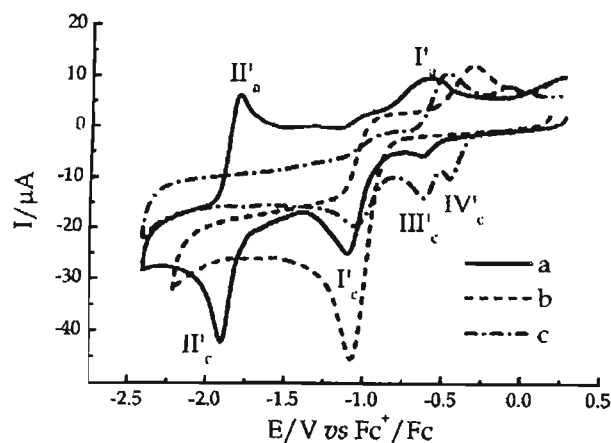
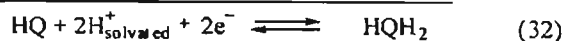
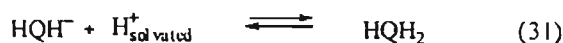
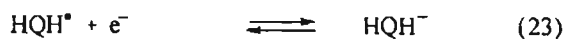
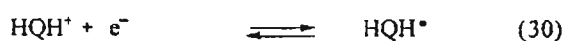
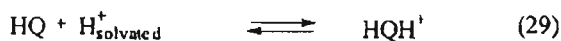


Fig. (21). Typical cyclic voltammperograms of 1 mM p-McOAPZ in a) 0.1 M Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>/AN, b) 0.1 M Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>/AN + 2mM HBz + sat. NaBz and c) 0.1 M Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>/acetonitrilo + 0.6 mM HClO<sub>4</sub>. Glassy carbon electrode as a working electrode (7 mm<sup>2</sup>). Potential scan rate 0.1 Vs<sup>-1</sup>.

acid (HClO<sub>4</sub>). In such a case, APZs show (Fig. (21c)) that the addition of a strong acid gives rise not only to the disappearance of signal II<sub>c</sub>' , but also to a decrease in I<sub>c</sub>' wave current and the appearance of two electroreduction waves (III<sub>c</sub>' and IV<sub>c</sub>'). These latter are prior to the reduction peak I<sub>c</sub>' and would correspond to the reduction of quinone species protonated before electron-transfer processes (reactions 29-31).



The presence of two waves suggests the existence of monoprotonated and diprotonated quinone species. The current associated with peaks IV<sub>c</sub>' , III<sub>c</sub>' , and I<sub>c</sub>' is lower than that of I<sub>c</sub>' , this is due to the distribution of the original amount of quinone, present in solution, between monoprotonated and unprotonated species of APZs. However, it has been determined that extremely acid media (see section 3.1) are required to achieve the second protonation of quinones [65]. This second protonation of APZs, in the ratio H<sup>+</sup>/APZ = 3, could be due to the presence of an amino group at C<sub>5</sub> position of the quinoid ring. The comparison of the electrochemical behavior of APZs and perezzone (PZ) could support this. PZ has not an amino group in the C<sub>5</sub>, and under the same conditions in the electrolytic medium, exhibits only one electroreduction wave prior to peak I<sub>c</sub>' [21,68]. However, PZ is less basic than APZ, thus it is not possible to distinguish the position of the second protonation.

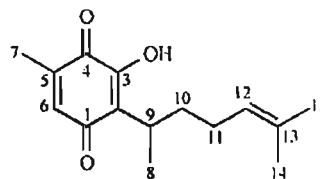


Fig. (22). Molecular Structure of Perezzone.

## CONCLUSIONS

Quinones are a special type of unsaturated  $\alpha,\beta$ -ketones, whose particular biochemical functions are possible due to their redox properties, which alternatively are associated to the stability or reactivity of the related reduced species. The quinone reduction products are essentially a radical-anion and a dianion, which depending on their reactivity in a particular reaction media, can be involved in a wide variety of chemical reactions and non-covalent processes. The knowledge of this reactivity is important, because it opens the possibility to direct selectively the electron transfer steps toward a specific situation, where chemical products or stable intermediates are formed.

The use of different quinones, proton donors and aprotic solvents, as DMSO and AN, allows to show a gradual strategy to modify the reactivity of the quinone systems. This reactivity depends not only on the electronic properties of the substituents, but also on different structural effects related to the formation of intra and intermolecular hydrogen bonds.

When a substituent is directly attached to the quinone nucleus or it has a direct resonant effect, the withdrawing or releasing effects of the substituent is very important in affecting the reactivity of the intermediates, the redox potentials, and the basicity properties of the quinone system. The indirect effect of the substituents can also be considered to modify these properties. Thus, the presence of an amino group between the quinone system and the substituted aromatic ring, allows the smooth transmission of the substituent electronic effect provoking a gradual modification of the quinone redox and basicity properties. Theoretical studies together with the Hammett-Zuman relationships constitute a very useful tool to describe the substituents effect and allow identifying the acceptance site of the first electron transfer for asymmetric quinones. In these kind of systems, the intramolecular hydrogen bond is the main contribution to determine this site. This prediction has important implications about how a reduced species can be stabilized by either intra or intermolecular non-covalent interactions with either internal or external proton donors.

The strength of hydrogen bonding interaction is directly related to the proton availability of the proton donor and to the electro-negativity of the atoms present in the acceptor (quinone and intermediaries). It has been shown, in  $\alpha$ -phenolic-naphthoquinones, that intramolecular hydrogen bond association stabilizes both electrogenerated radical-anion and dianion, which modify the reactivity of both intermediaries evaluated through the displacements of potential toward less negative values.

Regarding the presence of external hydrogen-bond donors, the magnitude of their effect on the electrochemical behavior of quinones depends upon the basicity properties of

the quinone and the acidity constant values ( $pK_a$ ) of both, electroreduced quinone intermediaries and proton donor species present in the electrolytic medium. This intermolecular association is dependent upon the proton donor concentration and may be more significant than the intramolecular interaction present.

From the different cases here analyzed, it has been proposed that the stoichiometry and thermodynamics of the hydrogen bond association process can be related on the number of  $\alpha$ -hydrogens contained in the quinone nucleus. When no  $\alpha$ -hydrogens are contained on the quinone nucleus, its basicity directly determines the extent of the association process. Contrary, when  $\alpha$ -hydrogens are present in the quinone nucleus, they participate in the hydrogen bonding processes determining the geometry and stoichiometry of the association complexes.

The stability of the quinone intermediaries is totally modified when direct protonation reactions appear in the reaction pathways. Such situation can be achieved in the case of strongly basic quinones and strongly acidic proton donors. The occurrence of protonation reactions is related to the reactivity of the semiquinone radical-anion, which depends on the quinone structure. In this way, it is important to know how the quinone structure influences the stability of the generated anions and how they can be protonated by the parent neutral quinone. The self-protonation reactions of quinones afford a very illustrative example to do this kind of modifications, where the two reversible electron transfers have been totally modified by direct protonation. On the other hand, the presence of external proton donors molecules with higher acidity properties provokes this important modifications on the reactivity of quinone systems.

The different strategies reviewed in this paper could allow tuning the reactivity of a specific quinone system, in order to test and to predict new molecules for biological applications.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for the financial support given as grant 40702-Q and fellowships to JABM and MG. JABM is grateful to DGEP, UNAM for a complementary fellowship.

#### ABBREVIATIONS

AN	=	acetonitrile
ANQ	=	anthraquinone
APZ	=	2-(1, 5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-6-[4'-(R <sub>2</sub> -phenyl)amino] -1, 4-benzoquinone
APZms	=	2-(1, 5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-6-[4'-(R <sub>2</sub> -phenyl)amino] -1, 4-benzoquinones
$\beta$	=	hydrogen bonding association constants
BCD	=	5H-benzo[b]carbazole-6,11-diones
BQ	=	1,4-benzoquinone
Bu <sub>4</sub> NOH	=	tetrabutylammonium hydroxide
Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub>	=	tetrabutylammonium hexafluorophosphate
DMeBABQ	=	2,5-di( $\alpha$ -methylbenzylamine)-1,4-benzoquinone
DMSO	=	dimethyl sulfoxide

DQ	=	tetramethyl-1,4-benzoquinone
$E_{1/2}$	=	half-wave potential
ECE	=	electrochemical-chemical-electrochemical mechanism
Et <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	=	tetraethylammonium tetrafluoroborate
Fc <sup>+</sup> /Fc	=	ferrocenium/ferrocene redox pair
HBz	=	benzoic acid
HNQ	=	5-hydroxy-1,4-naphthoquinone
HClO <sub>4</sub>	=	perchloric acid
H <sub>2</sub> NQ	=	5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone
$\nabla^2\rho$	=	Laplacians of the critical points
LUMO	=	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MeOH	=	methanol
$n_{av}$	=	average number of ligands
NBO	=	Natural Bond Orbital
NcQ	=	naphthacenequinone
NQ	=	naphthoquinone
PANs	=	2-[(R-phenyl)amino]-1,4-naphthalenediones
PBQ	=	phenyl-1,4-benzoquinone
PhOH	=	phenol
<i>p</i> -MeOPAN	=	2-[(4'-methoxyphenyl)amino]-1,4-naphthalenedione
<i>p</i> -CF <sub>3</sub> PAN	=	2-[(4'-(trifluoromethyl)phenyl)amino]-1,4-naphthalenedione
PZ	=	perezone
Q	=	quinone
Q <sup>-</sup>	=	semiquinone radical-anion
Q <sup>2-</sup>	=	hydroquinone dianion
QH	=	Quinone with an inner proton donor
QH <sub>2</sub>	=	hydroquinone
$\rho_x$	=	reaction constants for the Hammett-Zuman equation
$\sigma_x$	=	Hammett $\sigma_x$ constant
SOMO	=	Single Occupied Molecular Orbital
TCQ	=	tetrachloro-1,4-benzoquinone
WBI	=	Wiberg Bond Indexes

#### REFERENCES

- Monks, T.J.; Hanzlik, R.P.; Cohen, G.M.; Ross, D.; Graham, D.G. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2.
- Fox, M.A.; Olive, S. *Science* **1979**, *205*, 582.  
b) Pryor, W.A.; Hales, B.J.; Premivic, P.J.; Church, D.F. *Science* **1982**, *220*, 425.
- Sebrell, W. H.; Harris, R. S. *The Vitamins. Chemistry. Physiology. Pathology*, Vol. 2, Academic Press Inc., NY, 1954.
- Hoover, J. R. E.; Dag, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4148.
- Rich, S. In Torgeson, D.C. Ed. *Fungicides. An Advanced Treatise*. Academic Press, New York, 1969.  
b) Clark, N.G. *Pestic. Sci.* **1985**, *16*, 23.
- Lin, A.J.; Cosby, L.A.; Sartorelli, A.C. *Cancer Chemother. Rep. Part 2*. **1974**, *4*, 23-25.
- Howland, J.L. *Biochim. Biophys. Acta* **1963**, *73*, 665.
- Oeriu, I.; Benesch, H. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1962**, *44*, 91.  
b) Oeriu, I. *Biokhimiya Bull. Soc. Chim. Biol.* **1963**, *28*, 380.
- Prescott, B. J. *Med. Chem.* **1969**, *12*, 181.
- Silver, R. F.; Holmes, H. L. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 1859.
- Hodnett, E. M.; Wongwiewhantana, C.; Dunn, W. J.; Marrs, P. J. *Med. Chem.* **1983**, *26*, 570.
- Lopez, J.N.C.; Johnson, A.W.; Grove, J. F.; Bulhoes, M. S. *Cienc. Cult. (Sao Paulo)* **1977**, *29*, 1145.
- U.S. Rubber Co., British Patent 862 489 (1959). Takeda Chemical

- Industry Co. Ltd, Japanese Patent 18 520 (1963). Ube Industries Ltd. Japanese Patent 126 725 (1979). Shell Internationale Research Maatschappij B. V., British Patent 1 314 881 (1973).
- [14] Clark, N. G. *Pestic. Sci.* 1985, 16, 23.
- [15] Morton, R.A., Ed., *Biochemistry of Quinones*, Academic Press, New York, N.Y., 1965.
- [16] Bentley, R.; Campbell, I. M. In Patni, S. Ed. *The Chemistry of Quinoid Compounds*. London. John Wiley & Sons: 1974, 683-736.  
b) Nohi, H.; Jordan, W.; Youngman, R. J. *Adv. Free Radical Biol. Med.* 1986, 2, 211.
- [17] Stryer, L. *Biochemistry*, H. Freeman Company, SF 1981, Ch. 14.
- [18] Chambers, J.Q. *Electrochemistry of Quinones in The Chemistry of Quinonoid Compounds*. Vol II. Ed. Patai, S. and Rappoport, Z. John Wiley and Sons Ltd. 1988. Chapter 12.
- [19] Eggins, B.; Chambers, J. Q. *J. Electrochem. Soc.* 1970, 117, 186
- [20] Russel, C.; Jaenicke, W. *J. Electroanal. Chem.* 1986, 199, 139.  
b) Russel, C.; Jaenicke, W. *Z. Phys. Chem.* 1984, 139, 97.
- [21] Bard, A.J.; Faulkner, L.R. *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*. Ed. John Wiley & Sons Inc. USA, 1980.
- [22] Zuman, P. *Substituent Effects in Organic Polarography*, Plenum Press, New York, New York, 1967.
- [23] Gupta, N.; Linschitz, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6384.
- [24] Uno, B.; Okumura, N.; Goto, M.; Kano, K. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1448.
- [25] Gómez, M.; González, F. J.; González, I. *Electroanalysis* 2003, 15, 635.
- [26] Gómez, M.; González, F. J.; González, I. *J. Electrochem. Soc.* 2003, 150, E527.
- [27] Bautista-Martínez, J.A.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. *Electrochim. Acta* 2003, 48, 4239.
- [28] Gómez, M.; González, I.; González, F.J.; Vargas, R.; Garza, J. *Electrochem. Commun.* 2003, 5, 12.
- [29] González, F.J. *Electroanalysis* 1998, 10, 638.
- [30] Aguilar-Martínez, M.; Bautista-Martínez, J.A.; Macías-Ruvalcaba, N.; González, I.; Tovar, E.; Marín del Alizal, T.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8349.
- [31] Aguilar-Martínez, M.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macías-Ruvalcaba, N. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3684.  
b) Coi, N.; Russell, K.C.; Alvarez, J.C.; Fider, A. *Tetrahedron Letters* 2000, 1515.  
c) Cosimelli, B.; Spinelli, D.; Costanzo, F.; Tonelli, D.; Lamartina, L.; Concetta Sarvá, M.; Sceber, R. *Tetrahedron* 2001, 57, 1857.
- [32] Gritzner, G.; Kuta, J. *Pure Appl. Chem.* 1984, 4, 462.
- [33] Uno, B.; Kano, K.; Konse, T.; Kubota, T.; Matsuzaki, S. and Kuboyama, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 5155.
- [34] Jensen, B.S.; Parker, V.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5211.
- [35] Johnson, C.D. *The Hammett Equation*. Cambridge University Press, 1973.
- [36] Hammett, L.P. *Physical Organic Chemistry*. Mc Graw Hill, New York, 1940.
- [37] Baum, R.M. *Chem. Eng. News* 1981, 19.
- [38] Macías-Ruvalcaba, N.; Cuevas, G.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3673.
- [39] Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Eriksson, L.A.; Salahub, D.R. in *Modern Density Functional Theory. A Tool for Chemistry, Seminar*, J.M.; Politzer P., Eds. Elsevier, Amsterdam, 1995.
- [40] a) Inbaraj, J. J.; Gandhidasan, R.; Murugesan, R. *Free Radical Biol. Med.* 1999, 26, 1072.  
b) Frigaard, N.U.; Tokita, S.; Matsuura, K. *Biochem. Biophys. Acta* 1999, 1413, 108.  
c) Rodríguez Hahn, L.; Esquivel, B.; Sánchez, A.D.; Sánchez, C.; Cardenas, J.; Ramamoorthy, T.P. *Rev. Latinoamer. Quim.* 1989, 20, 105.  
d) Pezzuto, J.M.; Fong, H.H.S.; Farnsworth, N.R.; Che, C.T. *J. Nat. Prod.* 1989, 52, 571.  
e) Inbaraj, J. J.; Krishna, M.C.; Gandhidasan, R.; Murugesan, R. *Biochem. Biophys. Acta* 1999, 1413, 462.
- [41] Goulart, M. O. F.; Zani, C.L.; Tonholo, J.; Freitas, L.R.; de Abreu, F. C.; Oliveira, A.B.; Raslan, D. S.; Sturling, S.; Chiari, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 2043.
- [42] Ashnagar, A.; Bruce, J. M.; Dutton, P.L.; Prince, R.C. *Biochim. Biophys. Acta* 1984, 801, 351.
- [43] Bachur, N.R.; Gordon, S.L.; Gee, M.V. *Cancer Research* 1978, 1745.
- [44] Rao, G.M.; Lown, J.W.; Plambeck, J.A. *J. Electrochem. Soc.* 1978, 125, 534.
- [45] Rao, G.M.; Lown, J.W.; Plambeck, J.A. *J. Electrochem. Soc.* 1978, 125, 540.
- [46] Gutmann, V. *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*. Plenum, New York, 1978.
- [47] Jeffrey G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press: USA, 1997
- [48] a) Gendell J.; Miller Jr W. R.; Fraenkel G. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4369.  
b) Siciro C.; Sanchez A.; Crouigneau P.; Lamy C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1982, 1069.  
c) Schutte C. J. H.; Paul S. O.; Smit R. J. *Mol. Struct.* 1993, 297, 235.
- [49] Cheng, J.-P.; Handoo, K. L.; Xue, J.; Parker, V. D. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5050
- [50] Macías-Ruvalcaba, N.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. *J. Electrochem. Soc.* 2004, 151(3), E110-E118.
- [51] N. Macías-Ruvalcaba, PhD Thesis, UNAM, 2002.
- [52] Kobaric, P.; Chowdhury, S. *Chem. Rev.* 1987, 87, 513.
- [53] Hejnis, T.; Chowdhury, S.; Scott, S. L.; Kobaric, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 400.
- [54] Garza, J.; Vargas, R.; Gómez, M.; González, I.; González, F.J. *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 11161.
- [55] Leventis, N.; Zhang, G.; Rawashdeh, A.-M. M.; Sotiriou-Leventis, C. *Electrochim. Acta* 2003, 48, 2799.
- [56] Umemoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 1058
- [57] Evans, D.; Laviron, E. *J. Electroanal. Chem.* 1986, 208, 357.
- [58] Aguilar-Martínez, M.; Macías-Ruvalcaba, N.; González, I. *Rev. Soc. Quím. Mex.* 2000, 44, 74.
- [59] a) Ortiz, J.L.; Delgado, J.; Bacza, A.; González, I.; Sanabria, R.; Miranda, R. *J. Electroanal. Chem.* 1996, 411, 103.  
b) Bacza, A.; Ortiz, J.L.; Macías-Ruvalcaba, N.; Aguilar-Martínez, M.; González, F.Y.; González, I. *Electrochemistry in Buffered Organic Solvents. Effects of the Acidity Level on the Extension of Total Pathways of the Organic Molecules Transformation*. In "Recent Research Developments in Electrochemistry". Trans World Research Network, S.G. Pandalai Ed. Trivandrum, India. 1998, 1, 85.
- [60] a) Kim, H.-S.; Chung, T.D.; Kim, H. *J. Electroanal. Chem.* 2001, 498, 209.  
b) Glezer, V.; Turovska, B.; Stradins, J.; Freimanis, J. *Electrochim. Acta* 1990, 35, 1933.
- [61] Laviron, E. *J. Electroanal. Chem.* 1986, 208, 357.
- [62] Amatore, C.; Garcil, M.; Saveant, J. M. *J. Electroanal. Chem.* 1983, 1, 147.
- [63] Petrova, S.A.; Kolodyazhny, M.V.; Ksenzhek, O.S. *J. Electroanal. Chem.* 1990, 277, 189.
- [64] Ksenzhek, O. S.; Petrova, S. A.; Kolodyazhny, M. V.; Oleinik, S. V. *Bioelectrochem. Bioenergetics* 1977, 4, 335.
- [65] Li, C.Y.; Caspar, M.L.; Dixon, D.W. *Electrochim Acta* 1980, 25, 1135.
- [66] a) Amatore, C.; Copobianco, G.; Farnia, G.; Sandona, G.; Savéant, J.-M.; Severin, M.G.; Vianello, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1815.  
b) Amatore, C.; Savéant, J.-M. *J. Electroanal. Chem.* 1977, 85, 27.
- [67] Salas, M.; Gomez, M.; González, F.J.; Gordillo, B. *J. Electroanal. Chem.* 2003, 543, 73.
- [68] Pekmez, K.; Can, M.; Yildiz, A. *Electrochim. Acta* 1993, 38, 607.