

Universidad Central de Venezuela
Facultad de Ciencias
Postgrado en Química



Tesis Doctoral

**Síntesis de los sustratos N-óxidos 2-, 3- y 4-
piridincarboxaldehídos y sus respectivas oximas. Estudio
cinético y mecanístico de la reacción de formación de oximas
a partir de los compuestos sintetizados.**

Trabajo de TESIS DOCTORAL presentado ante
la ilustre Universidad Central de Venezuela por el
Lcdo. Irwing Dayniel Mejias para optar al título
de: ***Doctor en Ciencias Mención Química.***

Tutores: Prof. Alberto Malpica
Prof. Gustavo Cabrera

Caracas, junio 2014

RESUMEN

Se realizó el estudio cinético y mecanístico de la reacción de formación de oxima a partir de los sustratos N-óxidos del 2-, 3- y el 4-piridincarboxaldehído, previamente se realizó la síntesis de los compuestos involucrados en dichas reacciones, los cuales se caracterizaron por espectroscopia de RMN- H^1 para corroborar su identidad y pureza, como requerimientos indispensable para realizar el estudio cinético.

La formación de oxima a partir de los N-óxidos del 4-, 3- y el 2-piridincarboxaldehídos, se siguió mediante el monitoreo de la variación de la absorción a una determinada longitud de onda en el espectro UV de soluciones acuosas de dichos sustratos, a 30 °C, fuerza iónica (μ) 0,5 M y en condiciones de pseudo primer orden. La evidencia recabada de los estudios cinéticos sugiere que la reacción de formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos, bajo condiciones ácidas y neutras, ocurre con paso determinante de la velocidad de reacción la deshidratación del intermediario carbinolamínico catalizada por ácidos.

Gráficos de las constantes de velocidad de pseudo primer orden en función de la concentración de amina libre, determinadas a pH cercanos a la neutralidad y moderadamente ácidos, exhiben efectos de saturación por acumulación de la carbinolamina, lo que requiere que el paso lento de la reacción sea la deshidratación del intermediario.

Resumen

Los sustratos son altamente reactivos como lo indica las altas constantes de hidratación que se reportan para estos compuestos ⁽⁷⁾, la naturaleza de nucleófilo atacante: hidroxilamina, el cual posee un alto carácter básico y alto poder nucleofílico, debido a que posee efecto α ⁽²⁷⁾, ambos argumentos sugieren que la adición de esta amina a los sustratos bajo estudio no podría suponer un proceso difícil en la reacción de formación de sus oxima, lo cual se ve reflejado en la alta constante de adición de hidroxilamina obtenida para cada uno de estos sustratos.

Las reacciones están sujetas a catálisis general ácida en todo el rango de pH estudiado con cada uno de los sustratos. Los valores del α de Brønsted obtenido en cada caso se encuentra entre 0,5 y 1, valores que son característicos para este tipo de reacciones cuando el paso lento lo constituye la deshidratación del intermediario ⁽²⁵⁾, valores más bajos se obtienen cuando la catálisis ocurre durante la adición de la amina ⁽²⁶⁾.

El perfil de pH-velocidad para cada sustrato bajo estudio, que resulta de graficar como función del pH el logaritmo de las constantes de segundo orden, corregidas por acumulación y por la influencia del buffer, exhiben en casi todo el rango de pH una línea recta de pendiente -1, en las zonas de pH donde se observa un quiebre, este no se relaciona con cambios en el paso lento de la reacción sino con equilibrios protolíticos que sufren los sustratos, lo que supone la obtención de producto vía dos intermediarios, T_0 y T_1 , según se forme a partir del sustrato libre o protonado respectivamente.

Resumen

En las zonas de pH donde se hace presente la forma protonada de los sustratos, se tiene una especie más reactiva para la adición de la amina, y la deshidratación del intermediario puede llegar a ser extremadamente difícil observándose casos extremos, como en el caso del N-óxido del 2- y 3-piridincarboxaldehído, en los que solo procede la obtención de producto a través del intermediario formado a partir de la forma del sustrato en menor proporción de acuerdo al pH (T_0), lo cual es un fenómeno que ha sido observado antes con otros sustratos ^{(6), (9)} y se atribuye a la dificultad extrema para la protonación del intermediario (T_1), requerida para su deshidratación, y la posibilidad de escogencia de una vía alterna.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	i
ÍNDICE DE FIGURAS	ii
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	35
PARTE EXPERIMENTAL	36
Síntesis de los N-óxidos de 2-, 3- y 4- piridincarboxaldehídos y de sus oximas....	36
i. Protección del 3- y el 2-piridincarboxaldehído.....	37
ii. Oxidación del nitrógeno piridínico del 3- y el 2-piridincarboxaldehído.	39
iii. Desprotección de los acetales de los N-óxidos del 3- y el 2- piridincarboxaldehído.	41
iv. Síntesis de la oxima de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.	44
Estudio cinético y mecanismo de las reacciones da formación de las oximas de los N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos.....	49
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	52
Síntesis de los N-óxidos del 3- y 2- piridincarboxeldehido y oximas de los N- óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos.	52
Protección del 3- y el 2-piridincarboxaldehido.....	52
Síntesis del N-óxido del 3- y el 2-piridincarboxaldehídos protegidos.....	55
Desprotección del N-óxido del 3- y el 2-(dietoximetil)-piridina.	59
Síntesis de la oxima de los N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos.	63
Estudio cinético y mecanismo de las reacciones de formación de oxima de los N- óxidos piridincarboxaldehídos.	68
Formación de oxima a partir del N-óxido 4-piridincarboxaldehído (4-PCNO)..	68
Formación de oxima a partir del N-óxido 3-piridincarboxaldehído (3-PCNO)..	79
Formación de oxima a partir del N-óxido 2-piridincarboxaldehído (2-PCNO)..	89
Discusión general de los resultados cinéticos.	100
CONCLUSIONES	131
REFERENCIAS.....	134
ANEXOS	138

Índice

Anexo 1) Deducción de la ley de velocidad para la reacción de formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.....	139
Anexo 2) Determinación de la expresión para la corrección por hidratación de las constantes de adición de hidroxilamina (K_{ad}^{corr}) a los N-óxidos piridincarboxaldehídos.....	143
Anexo 3) Determinación del factor de corrección de las constantes de velocidad de pseudo primer orden por acumulación de carbinolamina.	145
Anexo 4) Corrección estadística de los pKa y las constantes catalíticas (k'_{HA}) de los buffer empleados.	147
Anexo 5) Métodos cinéticos utilizados en la determinación de las constantes de velocidad de pseudo primer orden (k_{obs}).	149
Anexo 6) Estimación del valor aproximado para el pK_{dis} de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.....	152
Anexo 7) Estimación de las constantes de adición corregidas de los ácidos conjugados de los N-óxidos del 4- y el 3-piridincarboxaldehídos.....	155
Anexo 8) Selección de las longitudes de onda (λ) de trabajo para el estudio cinético de la formación de oxima de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.	158
Anexo 9) Espectros de RMN- H^1 de los compuestos sintetizados para el estudio cinético y mecanismo.	161

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° 1. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}}/ [\text{amina}]_{\text{lb}}$) para la formación de oxima del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído (4-PCNO) a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	69
TABLA N° 2. Constantes catalíticas en función del componente ácido del buffer para la formación de oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).....	76
TABLA N° 3. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}}/ [\text{amina}]_{\text{lb}}$) para la formación de oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído (3-PCNO) a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	80
TABLA N° 4. Constantes catalíticas del componente ácido del buffer para la formación de oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído y del N-óxido 3-piridincarboxaldehído a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).....	87
TABLA N° 5. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}}/ [\text{amina}]_{\text{lb}}$) para la formación de oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído (2-PCNO) a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	90
TABLA N° 6. Constantes catalíticas del componente ácido del buffer para la formación de oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).....	96
TABLA N° 7. Resumen de las constantes de equilibrio y de velocidad para la formación de oxima de los N-óxidos del 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos a 30°C y fuerza iónica 0,5 (KCl).....	123

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Espectro de furfural en agua: (A) antes, (B) 30 – 90 segundos después y (C) dos horas después de la adición de la base nitrogenada indicada.....**3**
- Figura 2.** Efecto del pH en las constantes de velocidad observadas (de pseudo primer orden) en la zona comprendida entre pH 4,5, por debajo del pKa del nucleófilo (hidroxilamina pKa 5,97), y pH 7, en la formación de la oxima de acetona.....**6**
- Figura 3.** Variación del valor de las constantes de velocidad de pseudo primer orden en función del pH. La línea discontinua representa las constantes de velocidad bajo condiciones en las cuales, la deshidratación catalizada por ácido es la etapa determinante de la velocidad de reacción. Los puntos corresponden a los valores experimentales de k_{obs}**8**
- Figura 4.** Constantes de velocidad de pseudo primer orden calculadas a partir de la ecuación de la ley de velocidad con la aproximación del estado estacionario (línea sólida), en la reacción de formación de oxima a partir de acetona. Los puntos sobre la línea son experimentales.....**10**
- Figura 5.** Constantes de velocidad de segundo orden para la formación de semicarbazona a partir del furfural y semicarbacida.....**11**
- Figura 6.** Gráfico idealizado de la dependencia de las constantes de segundo orden con el pH.....**11**
- Figura 7.** Constantes de velocidad de segundo orden para la adición de metoxiamina al p-nitro, p-cloro y p-metoxibenzaldehído, en solución acuosa a 25 °C, en función del pH.....**14**
- Figura 8.** Diagrama idealizado de las contribuciones de los procesos cinéticos determinantes en un perfil pH-velocidad, para la formación de O-metiloxima a partir del p-clorobenzaldehído en diferentes regiones de pH.....**14**
- Figura 9.** Perfiles pH – velocidades observadas en las reacciones de formación de compuestos tipo imina según la reactividad del compuesto carbonílico y la amina. Perfil A

Índice

para sustratos muy poco reactivos y aminas de moderada reactividad, perfil B para sustratos y aminas de reactividad moderada y perfil C para sustratos y aminas muy reactivos.....18

Figura 10. Constantes de velocidad de pseudo primer orden en función de la concentración de amina libre mostrando acumulación de la carbinolamina, en la formación de semicarbazona del ión 4-formil-1-metilpiridínio a 30 °C y pH 4,02.....22

Figura 11. El logaritmo de las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de la semicarbazona del ión 4-formil-1-metil-piridínio muestran un comportamiento lineal, con pendiente de la curva -1.....24

Figura 12. Las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de fenilhidrazona de los iones 2(Δ)-, 3(\circ)- y 4(\bullet)-formil-1-metilpiridínio medidas a 25 °C.....24

Figura 13 y 14. Gráficos de las constantes de velocidad de pseudo primer orden en función de la concentración de amina libre muestran, acumulación de carbinolamina, en la formación de oxima del 2-piridíncarboxaldehído a pH 7,04, y un proceso que se hace independiente de la concentración de amina libre en el caso del 3-piridíncarboxaldehído a pH 1,00.....26

Figura 15. Logaritmo de las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de oxima de 2(\blacklozenge)-, 3($*$)- y 4(\blacklozenge)-piridíncarboxaldehído.....26

Figura 16. Relación logarítmica entre constantes de equilibrio para la adición de hidroxilamina y semicarbacida a una serie de compuestos carbonílicos y w , el logaritmo del cociente de las constantes para la hidratación $\log K_{\text{hid.}}^*/K_{\text{hid.}}$ (sustrato/benzaldehído).....29

Figura 17. Logaritmo de las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de fenilhidrazona de los N-óxidos 2-, 3- y 4-carboxaldehídos respectivamente, a 25 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 M.....31

Índice

Figura 18. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) en función del pH para la reacción de formación de oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).....	70
Figura 19. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído a pH 7,26. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	72
Figura 20. Gráfico de las constantes de segundo en función de la concentración de buffer total fosfato, a pH 6,50 (●) y pH 7,00 (▲), para la formación de oxima del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído, determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).....	75
Figura 21. Gráfico de Brønsted construido empleando las correcciones estadísticas para los valores de pKa y las respectivas constantes catalíticas de los catalizadores generales ácidos empleados, para la formación de oxima del 4-PCNO.....	78
Figura 22. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) en función del pH para la reacción de formación de oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).....	81
Figura 23. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído a pH 5,75 (▲) y 6,75 (●). Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	83
Figura 24. Gráfico de las constantes de segundo orden en función de la concentración de buffer total acético, a pH 4,50 (◆) y pH 5,00 (▲), para la formación de oxima del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído, determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).....	86
Figura 25. Gráfico de Brønsted construido empleando las correcciones estadísticas para los valores de pKa y las respectivas constantes catalíticas de los catalizadores generales ácidos empleados, para la formación de oxima del 3-PCNO.....	88
Figura 26. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) en función del pH para la reacción de formación de oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).....	91

Índice

Figura 27. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído a pH 5,75. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	93
Figura 28. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído a pH 2,50. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	95
Figura 29. Constantes de velocidad de segundo orden graficadas como función de la concentración de ácido general para la formación de la oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído a pH 4,50 (acético) y 3,50 (fórmico). Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	97
Figura 30. Gráfico de Brønsted construido empleando las correcciones estadísticas para los valores de pKa y las respectivas constantes catalíticas de los catalizadores generales ácidos empleados, para la formación de oxima del 2-PCNO.....	99
Figura 31. Grafico del logaritmo de la constante de equilibrio corregida de adición de hidroxilamina a una serie de compuestos carbonílicos en función de $w^{(14)}$, los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos están representados por el marcador (▲).....	104
Figura 32. Inverso de las constantes de velocidad primer orden corregidas por acumulación graficados como función del inverso de la concentración de amina libre para la formación de la oxima del 2-PCNO a pH 2,50. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	111
Figura 33. Inverso de las constantes de velocidad de segundo orden graficadas como función del inverso de la concentración de H_3O^+ para la formación de la oxima del 2-PCNO (●) y del 3-PCNO (▲) a pH bajos (< 2). Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).....	121

ÍNDICE DE ESQUEMAS

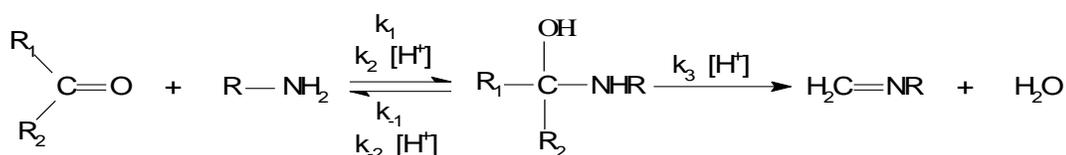
Esquema 1. Mecanismo propuesto para la reacción de compuestos carbonílicos con nucleófilos nitrogenados, como hidroxilamina y semicarbacida, en el cual la formación de producto pasa por la deshidratación catalizada por ácido de un intermediario neutro.....	1
Esquema 2. Mecanismo propuesto para la formación de compuestos tipo imina donde se contempla la formación inicial de un intermediario zwitteriónico, o uno catiónico, que luego son captados en diferentes procesos protolíticos para formar el producto.....	15
Esquema 3. Mecanismo propuesto para la formación de semicarbazona, fenilhidrazona y oxima de los iones 2-, 3- y 4- formil-1-metil-piridinio ⁽⁵⁾	23
Esquema 4. Mecanismo propuesto para la formación de oxima de los sustratos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos ⁽⁶⁾	27
Esquema 5. Proceso de adición de fenilhidracina a los sustratos N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos juntos y sus respectivas constantes.....	30
Esquema 6. Estructuras de resonancia del N-óxido de piridina.....	32
Esquema 7. Comparación estructural entre los intermediarios de adición de hidroxilamina y el de la hidratación del N-óxido 2-piridincarboxaldehído.....	105
Esquema 8. Comparación cualitativa, del cambio de energía libre involucrado en la formación del intermediario, entre los procesos de adición de hidroxilamina e hidratación del N-óxido 2-piridincarboxaldehído.....	107
Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación de oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído cuando la reacción se lleva cabo a pH bajo.....	108
Esquema 10. Estructuras de resonancia de la oxima protonada del N-óxido 4-piridincarboxaldehído.....	113

Índice

Esquema 11. Mecanismo propuesto para la formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4- piridincarboxaledhído.....	115
---	------------

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros estudios realizados sobre la reacción de compuestos carbonílicos con nucleófilos nitrogenados, el mecanismo descrito involucra dos etapas: la adición con o sin catálisis de la base nitrogenada al compuesto carbonílico para la formación de un intermediario tetraédrico carbinolamina, y la deshidratación catalizada por ácido de este intermediario conduciendo al producto. El esquema de reacción es el siguiente:



esquema 1

Esquema 1. Mecanismo propuesto para la reacción de compuestos carbonílicos con nucleófilos nitrogenados, como hidroxilamina y semicarbacida, en el cual la formación de producto pasa por la deshidratación catalizada por ácido de un intermediario neutro.

Donde k_1 es la constante de velocidad para el proceso de adición no catalizado, k_2 es la constante de velocidad para el proceso de adición catalizado por ácido y k_3 es la constante de velocidad para el proceso de deshidratación del intermediario catalizada por ácido.

William P. Jenks en sus estudios sobre el mecanismo de formación de oxima y semicarbazona ⁽¹⁾, fue uno de los principales investigadores en aportar información mecanística concordante con el esquema 1, siguiendo

Introducción

para ello, el cambio en la absorción ultravioleta de soluciones acuosas de compuestos carbonílicos luego de la adición de la base nitrogenada apropiada, a diferentes valores de pH.

De esta forma Jenks logró determinar que a pH neutro las bases nitrogenadas hidroxilamina y semicarbácida reaccionan rápidamente con un número de aldehídos y cetonas formando un compuesto de adición el cual carece de la absorción característica ultravioleta e infrarroja del compuesto carbonílico original, este compuesto en una lenta deshidratación catalizada por ácido forma la oxima o la semicarbazona según fuese el caso.

También determinó que el paso lento de la reacción, la deshidratación del intermediario carbinolamínico, es dependiente del pH y que la adición de la base nitrogenada al carbonilo puede estar sujeta a ambos tipos de catálisis ácida, general y específica, siendo el caso de la semicarbácida como podría esperarse para un nucleófilo débil, mientras que para la adición de una base como hidroxilamina la catálisis ácida es de menor importancia.

La figura a continuación muestra los espectros de soluciones acuosas de furfural diluidas a pH neutro: (A) antes, (B) 30 a 90 segundos después y (C) dos horas después de la adición de hidroxilamina, O-metilhidroxilamina y semicarbácida.

Introducción

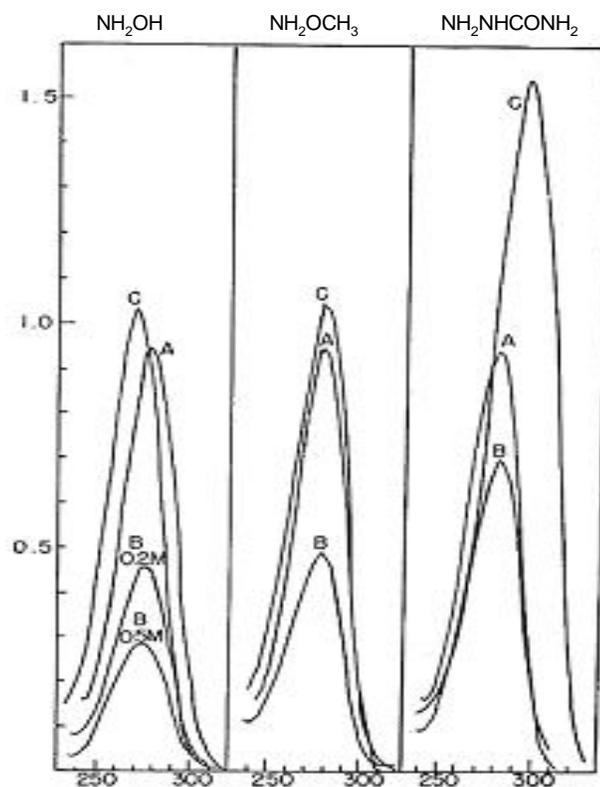


Figura 1. Espectro de furfural en agua: (A) antes, (B) 30 – 90 segundos después y (C) dos horas después de la adición de la base nitrogenada indicada.

Introducción

En cada caso se observa un decrecimiento inicial en la absorción del furfural el cual es proporcional a la cantidad de base añadida y es mayor en el orden semicarbácida < O-metilhidroxilamina < hidroxilamina. Esto es seguido por la lenta aparición de la absorción de la oxima o la semicarbazona en un período de dos horas.

El lapso de tiempo observado entre la disminución de la absorción del furfural y la aparición de la absorción por parte del producto es indicativo de la existencia de un paso intermedio entre reactantes y producto, en el cual se forma una especie que no absorbe en el UV, o por lo menos a esa longitud de onda.

La descripción detallada sobre los efectos del pH en la cinética de la reacción se resume en lo siguiente:

A pH cercanos a la neutralidad, la velocidad de desaparición de las bandas de absorción ultravioleta de los compuestos carbonílicos es más rápida que la velocidad de aparición de las bandas correspondientes al doble enlace carbono – nitrógeno del producto. La velocidad de aparición de estas últimas bandas era acelerada por la adición de pequeñas cantidades de ácido. De lo anterior entonces podía pensarse que la velocidad de desaparición de las bandas del grupo carbonilo para formar el intermediario de adición es rápida, seguida por una lenta deshidratación catalizada por ácido del compuesto carbinolamínico conduciendo al producto.

Introducción

Bajo estas condiciones, la velocidad es dependiente de la concentración en equilibrio del compuesto de adición y la concentración de protones, la constante de la ley de velocidad propuesta para este rango de pH es dada por la ecuación 1:

$$k_{\text{obs}} = k_3 (k_1 / k_{-1}) [\text{RNH}_2] [\text{H}^+] \quad (1)$$

Al representar gráficamente los valores de k_{obs} con respecto a los valores de pH en la zona comprendida entre el pKa del nucleófilo y pH 7, se obtiene la curva como la mostrada en la figura 2.

Si se asume que la ley de velocidad 1 opera por debajo del pKa del nucleófilo, se encuentra que k_{obs} es independiente del pH (figura 3, línea discontinua), es decir, a medida que el pH disminuye la velocidad de deshidratación catalizada por ácido continúa incrementándose, pero la amina comienza a protonarse y la concentración en equilibrio del compuesto de adición disminuye hasta valores de pH por debajo del pKa de la hidroxilamina, en los cuales, estos dos efectos opuestos se compensan y la velocidad calculada comienza a ser independiente del pH.

Introducción

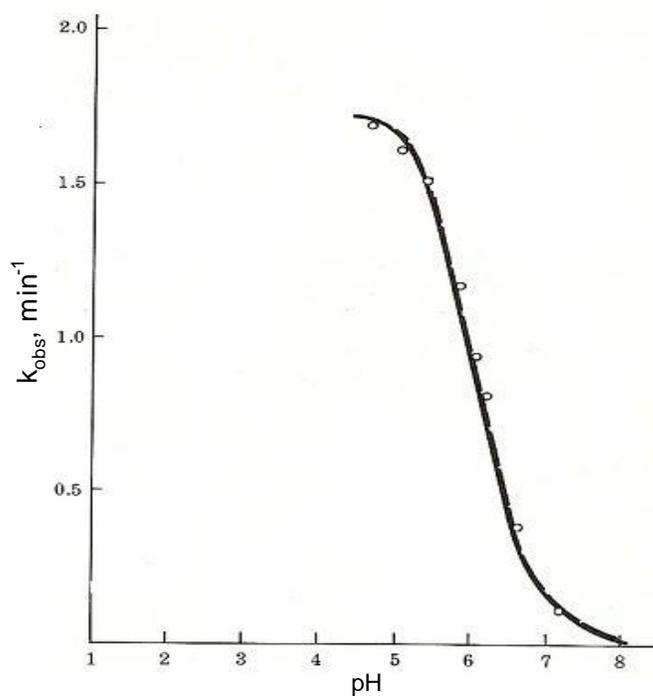


Figura 2. Efecto del pH en las constantes de velocidad observadas (de pseudo primer orden) en la zona comprendida entre pH 4,5, por debajo del pKa del nucleófilo (hidroxilamina pKa 5,97), y pH 7, en la formación de la oxima de acetona.

Introducción

Sin embargo, los valores experimentales de k_{obs} son inferiores a los valores calculados según la ley de velocidad propuesta, tal como se observa en la figura 3.

Esta disminución de las constantes, significaba que otra etapa en la secuencia de reacción debía ser el paso lento. Como la velocidad de deshidratación catalizada por ácido se hace muy rápida, el ataque de la base nitrogenada sobre el aldehído se convierte en la etapa determinante de la velocidad de la reacción.

La ley de velocidad correspondiente a este rango de pH viene dada por la ecuación 2:

$$k_{obs} = k_1 [RNH_2] \quad (2)$$

Donde k_{obs} está en función de la concentración de amina libre, la cual, es menor a medida que el pH disminuye.

A valores de pH aún más bajos, la velocidad se hace independiente del pH. Con el aumento de la concentración de protones, la concentración de amina libre disminuye, por lo tanto, se requiere la asistencia de una catálisis ácida. La disminución en la concentración de amina libre es compensada por el incremento en la velocidad del ataque de la amina en el proceso catalizado por ácido.

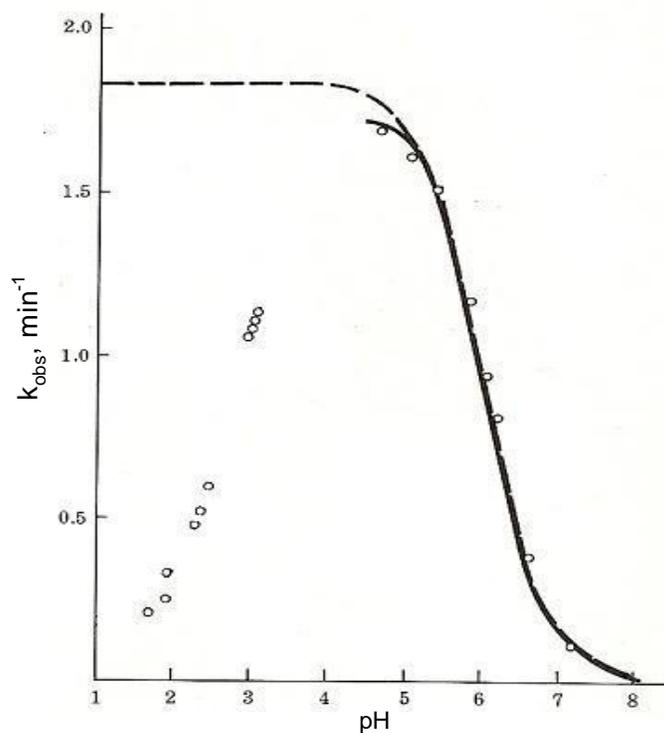


Figura 3. Variación del valor de las constantes de velocidad de pseudo primer orden en función del pH. La línea discontinua representa las constantes de velocidad bajo condiciones en las cuales, la deshidratación catalizada por ácido es la etapa determinante de la velocidad de reacción. Los puntos corresponden a los valores experimentales de k_{obs} .

Introducción

La constante observada de la ley de velocidad descrita para dicha región de pH viene dada por la ecuación 3:

$$k_{\text{obs}} = k_2 [\text{RNH}_2] [\text{H}^+] \quad (3)$$

La constante de la ley de velocidad general válida para todo el rango de pH puede obtenerse al aplicar la aproximación de estado estacionario al intermediario carbinolamínico, ecuación 4:

$$k_{\text{obs}} = (k_3 [\text{H}^+] [\text{RNH}_2] (k_1 + k_2 [\text{H}^+])) / (k_{-1} + k_{-2} [\text{H}^+] + k_3 [\text{H}^+]) \quad (4)$$

La línea sólida de la figura 4, es una línea teórica basada en esta ley de velocidad.

Un mecanismo de dos pasos que involucra cambio de paso lento al variar el pH, también se refleja en las figuras que se obtienen al graficar logaritmos de las constantes de velocidad de segundo orden ($\log (k_{\text{obs}} / [\text{RNH}_2]_{\text{lb}})$, donde $[\text{RNH}_2]_{\text{lb}}$ es la amina libre) con respecto al pH. Los perfiles pH-velocidad correspondientes a este mecanismo (esquema 1) presentan un cambio de pendiente (figura 5). Un gráfico idealizado de este tipo muestra tres diferentes zonas de acuerdo al pH (figura 6).

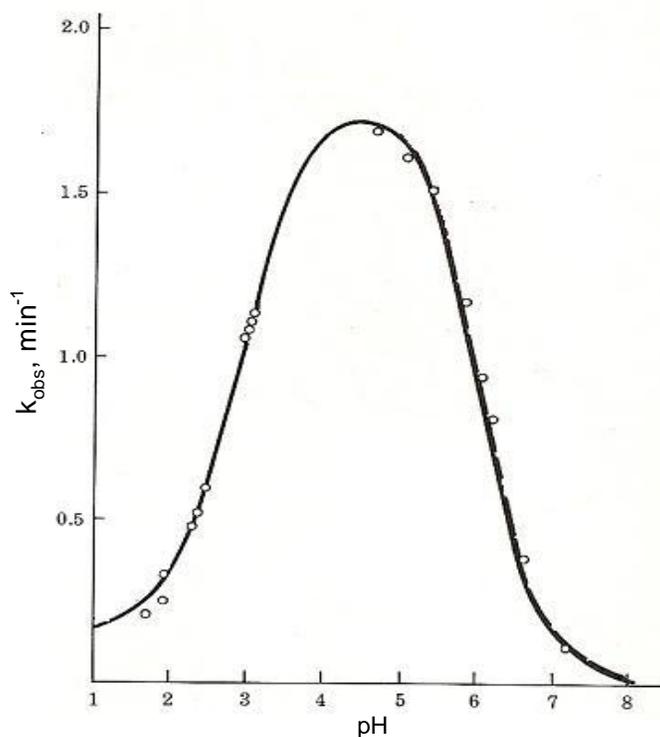


Figura 4. Constantes de velocidad de pseudo primer orden calculadas a partir de la ecuación de la ley de velocidad con la aproximación del estado estacionario (línea sólida), en la reacción de formación de oxima a partir de acetona. Los puntos sobre la línea son experimentales.

Introducción

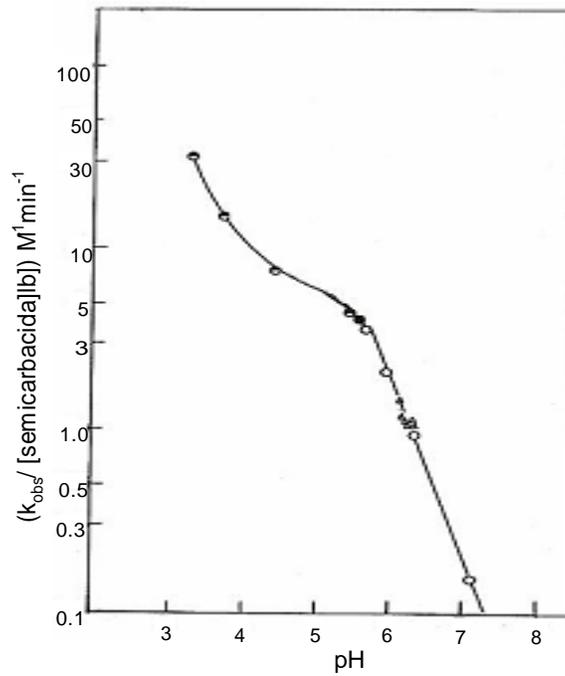


Figura 5. Constantes de velocidad de segundo orden para la formación de semicarbazona a partir del furfural y semicarbacida.

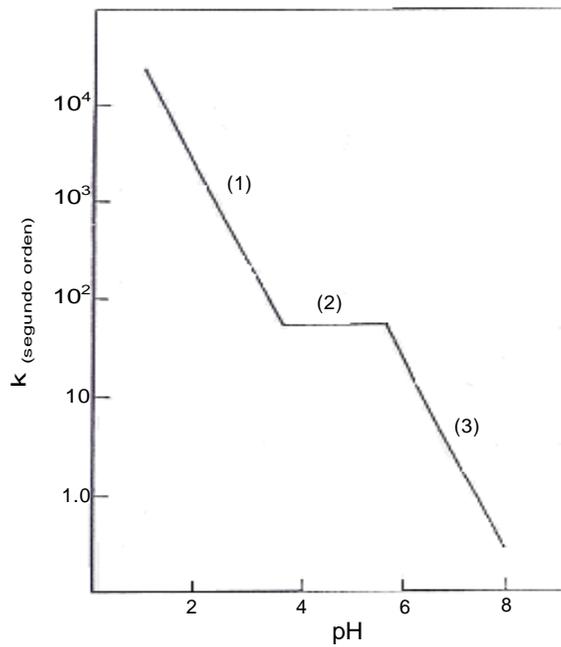


Figura 6. Gráfico idealizado de la dependencia de las constantes de segundo orden con el pH.

Introducción

La ley de velocidad general (ecuación 4) puede simplificarse de acuerdo a las diferentes zonas:

1. Zona de valores de pH bajos:

$$k_{\text{obs}} / [\text{RNH}_2] = k_2 [\text{H}^+] \quad (5)$$

$$\log (k_{\text{obs}} / [\text{RNH}_2]) = \log k_2 - \text{pH} \quad (6)$$

2. Zona de valores de pH intermedio:

$$k_{\text{obs}} / [\text{RNH}_2] = k_1 \quad (7)$$

$$\log (k_{\text{obs}} / [\text{RNH}_2]) = \log k_1 \quad (8)$$

3. Zona de valores de pH altos:

$$k_{\text{obs}} / [\text{RNH}_2] = (k_1 / k_{-1}) k_3 [\text{H}^+] \quad (9)$$

$$\log (k_{\text{obs}} / [\text{RNH}_2]) = \log (k_1 / k_{-1}) k_3 - \text{pH} \quad (10)$$

Introducción

Los perfiles pH-velocidad presentados por un número representativo de formación de iminas resultan no ser tan simples como el de la figura 5, ya que hasta ese momento no se había considerado la influencia del buffer. Al corregir por la acción del buffer, extrapolando las constantes para una concentración de buffer igual a cero, los perfiles de pH-velocidad pueden exhibir más de dos zonas de dependencia lineal con respecto al pH y por ende más de una zona independiente del pH. Un ejemplo particular lo constituye la formación de O-metiloximas de p-nitro, p-cloro y p-metoxibenzaldehídos.

En las figuras 7 y 8 puede verse que hay 5 zonas diferentes en relación al pH usado para medir las constantes. Tres de ellas originan líneas de dependencia lineal con la concentración de protones, mientras que las otras dos aparentan una independencia con respecto al mismo parámetro. Así el esquema 1 parece estar incompleto para ser generalizado.

En el esquema 1, el problema surge porque el intermediario neutro a partir del cual ocurre la deshidratación catalizada por H_3O^+ no es el intermediario inmediatamente formado por ataque no catalizado o catalizado por ácido, del nucleófilo al substrato, tales ataques originarían de inmediato un intermediario zwitteriónico o uno catiónico respectivamente y estos intermediarios deben convertirse a la carbinolamina mediante equilibrios protolíticos.

Introducción

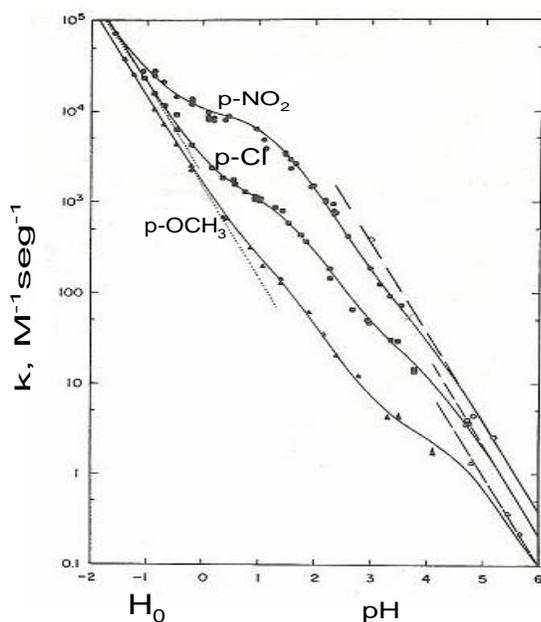


Figura 7. Constantes de velocidad de segundo orden para la adición de metoxiamina al p-nitro, p-cloro y p-metoxibenzaldehído, en solución acuosa a 25 °C, en función del pH.

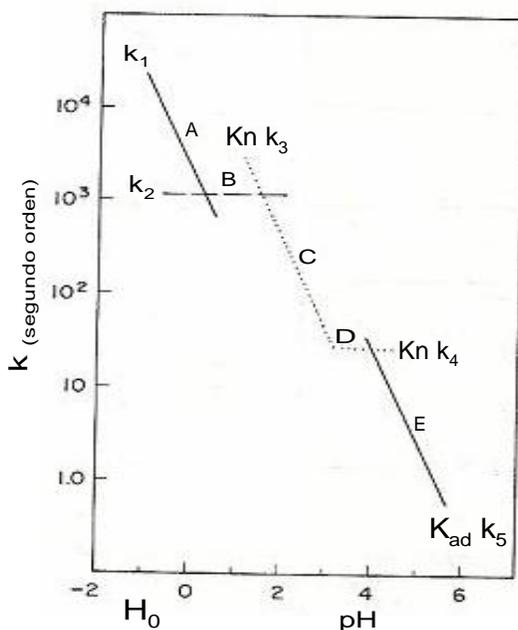
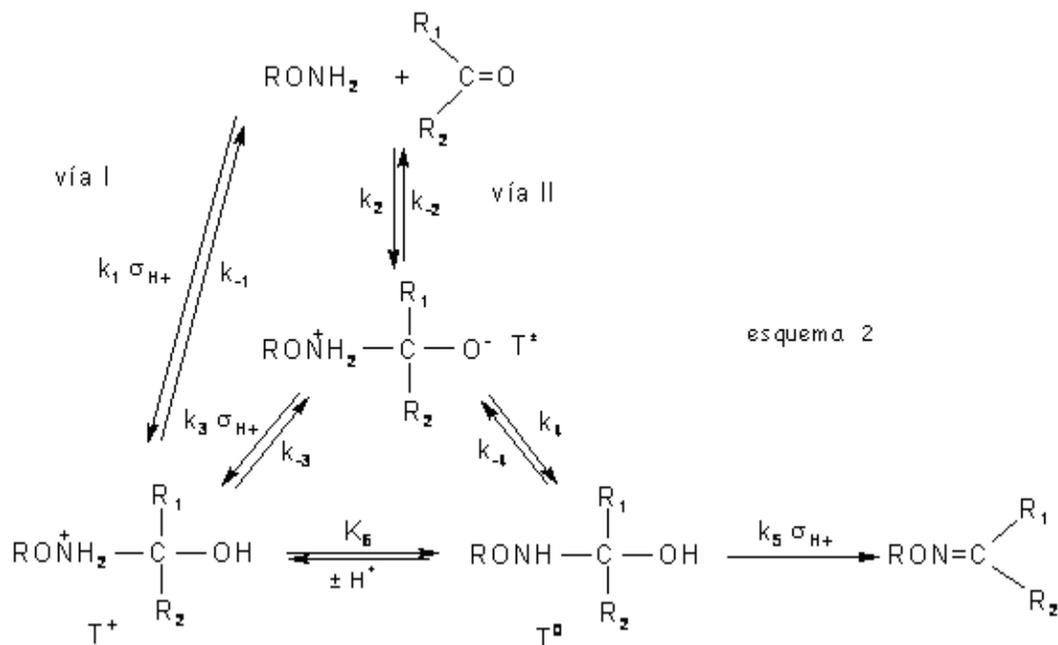


Figura 8. Diagrama idealizado de las contribuciones de los procesos cinéticos determinantes en un perfil pH-velocidad, para la formación de O-metiloxima a partir del p-clorobenzaldehído en diferentes regiones de pH.

Introducción

De esta manera, aunque las deshidrataciones de la carbinolamina neutra necesita de protones, originando líneas de pendiente -1 en la zona de pH cercana a la neutralidad, las reacciones de adición se complican por la exigencia o no de protones en las diferentes zonas de pH que son examinadas. Estas observaciones llevaron a Sayer y colaboradores ^{(2), (3)} a proponer un mecanismo general, más complejo que el esbozado en el esquema 1, y a postular una ley de velocidad que podía simplificarse para explicar los perfiles sencillos, dicho esquema es:



Esquema 2. Mecanismo propuesto para la formación de compuestos tipo imina donde se contempla la formación inicial de un intermediario zwitteriónico, o uno catiónico, que luego son captados en diferentes procesos protolíticos para formar el producto.

Introducción

En este esquema se contempla que la formación de la carbinolamina neutra puede ocurrir mediante dos rutas: I) un mecanismo en el cual la protonación del carbonilo y la adición de la amina son de alguna manera concertados y II) una vía que involucra adición de la amina al compuesto carbonílico para formar un intermediario zwitteriónico seguido por reacciones protolíticas. La vía II puede revelar tres distintos pasos determinantes de la velocidad a diferentes valores de pH: adición de la amina, protonación de la especie zwitteriónica o un traspaso de protón (a través del agua) que genere la especie neutra directamente del zwitterión. Bajo condiciones más básicas, la velocidad de la deshidratación catalizada se vuelve el paso determinante.

Este complejo mecanismo de reacción explica los perfiles de pH-velocidad encontrados, los cuales en algunos casos pueden mostrar hasta cinco regiones separadas y también puede explicar muchas correlaciones de estructura-reactividad. Así, las cinco zonas observadas en la figura 8 corresponden a contribuciones significativas de los siguientes pasos determinantes de la velocidad en orden creciente de pH: a) ataque de la base nitrogenada al compuesto carbonílico catalizado por H_3O^+ de una manera concertada ($k_{\text{obs}}/ [\text{RNH}_2] = k_1 [\text{H}^+]$), b) ataque no catalizado por parte del nucleófilo al substrato, es decir, adición espontánea ($k_{\text{obs}}/ [\text{RNH}_2] = k_2$), c) conversión del intermediario zwitteriónico, T^\pm , al intermediario catiónico, T^+ , mediante catálisis ácida ($k_{\text{obs}}/ [\text{RNH}_2] = (k_2/ k_{-2}) k_3 [\text{H}^+]$), d) transferencia del protón con intervención del agua entre los átomos de nitrógeno y oxígeno de

Introducción

T^\pm , para conducir al intermediario carbinolamínico neutro T^0 ($k_{\text{obs}}/[\text{RNH}_2] = k_4$ (k_2/k_{-2})), y, e) deshidratación del intermediario carbinolamínico neutro catalizada por ácido para formar el producto ($k_{\text{obs}}/[\text{RNH}_2] = K_{\text{ad}} k_5 [\text{H}^+]$).

Una ley de velocidad para todo el rango de pH se obtiene al aplicar la aproximación del estado estacionario a la formación del intermediario zwitteriónico y carbinolamínico (ecuaciones 10 y 10a):

$$(k_{\text{obs}}/[\text{RNH}_2]) = k_{\text{ad}}^0 K_{\text{ad}} k_5 [\text{H}^+] / (k_{\text{ad}}^0 + K_{\text{ad}} k_5 [\text{H}^+]) \quad (10)$$

$$k_{\text{ad}}^0 = (k_1 [\text{H}^+] + K_{\text{n}} k_2 (k_4 + k_3 [\text{H}^+])) / (k_2 + K_{\text{n}} k_4 + K_{\text{n}} k_3 [\text{H}^+]) \quad (10a)$$

Donde ($k_{\text{obs}}/[\text{RNH}_2]$) es la constante de velocidad de segundo orden para la formación de producto y k_{ad}^0 es la constante de velocidad de segundo orden para el paso de adición.

El efecto de las magnitudes relativas de la vía concertada (I) y la vía por pasos (II) en la forma de perfiles de pH-velocidad observados para las reacciones de formación de imina se muestra en la figura 9:

Un perfil tipo A es observado si la vía II está desfavorecida con relación a la vía I. En este caso, la vía I es la única ruta significativa en la formación y deshidratación del intermediario carbinolamínico.

Introducción

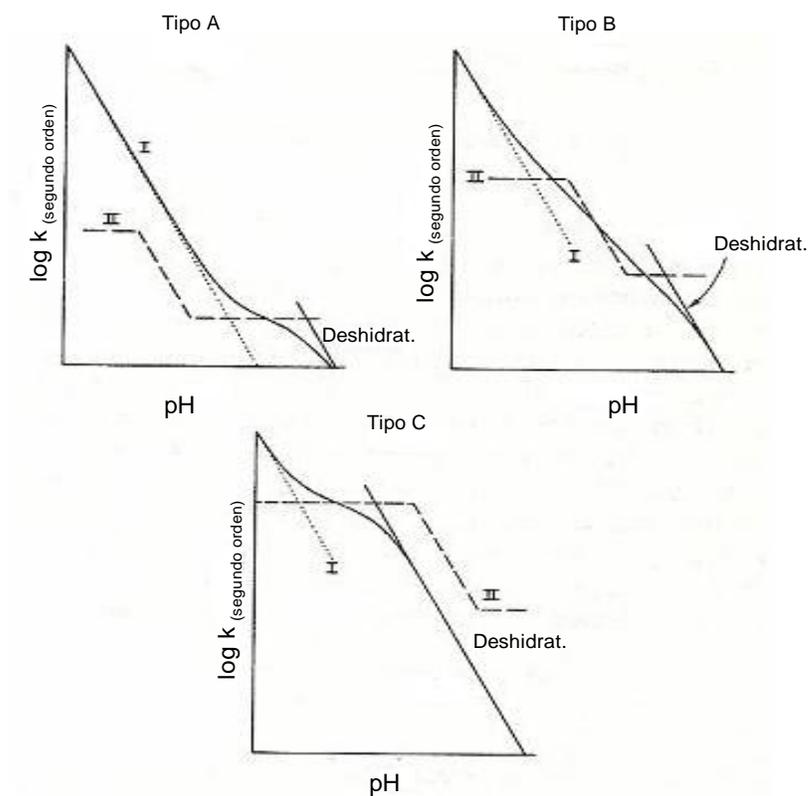


Figura 9. Perfiles pH–velocidad observados en las reacciones de formación de compuestos tipo imina según la reactividad del compuesto carbonílico y la amina. Perfil A para substratos muy poco reactivos y aminas de moderada reactividad, perfil B para substratos y aminas de reactividad moderada y perfil C para substratos y aminas muy reactivos.

Introducción

Un perfil tipo B, con dos cambios de pendiente negativos, y cinco regiones es observado cuando la catálisis por protones vía II es cinéticamente significativa con respecto a la vía I. Como el proceso por pasos está constituido por tres etapas cinéticamente significantes, el perfil pH-velocidad contiene dos cambios de pendiente negativos correspondientes a la transición del paso determinante de la velocidad del ataque no catalizado (k_2), a la transferencia del protón que interconvierte T^\pm a T^+ ($(k_2/k_{-2}) k_3 [H^+]$) a valores de pH bajos, y la transición del paso determinante de la velocidad desde la transferencia del protón intervenida por el solvente de T^\pm a T^0 ($(k_2/k_{-2}) k_4$), a la deshidratación catalizada por ácido ($K_{ad} k_5 [H^+]$), a pH más altos. A valores de pH muy bajos la alta concentración de protones favorece la vía I ($k_1 [H^+]$).

Un perfil tipo C es observado si la transferencia del protón que interconvierte T^\pm a T^0 ($(k_2/k_{-2}) k_4$), es más rápida que la deshidratación catalizada por el ión hidrónico de intermediario T^0 ($K_{ad}k_5 [H^+]$). El único cambio en la etapa determinante de la velocidad es la transición del ataque no catalizado (k_2), a la deshidratación catalizada por protones cuando se incrementa el pH, ya que, el proceso de transferencia del protón nunca se hace cinéticamente significativa. La vía alterna, es decir, el proceso concertado (I), a valores de pH muy bajos es el predominante.

Introducción

De acuerdo a las consideraciones anteriores se puede afirmar:

- La reacción de aminas de basicidad moderada con substratos poco reactivos para la adición exhiben un perfil tipo B.
- Una disminución de la basicidad de la amina disminuye la estabilidad de T^\pm y se observa un perfil tipo A. Este tipo de perfil también se observa en la reacción de una amina de basicidad moderada y substratos muy poco reactivos para la adición.
- Cuando el nucleófilo es muy fuerte y/ o el substrato es muy reactivo para la adición se observa un perfil tipo C.

Hidroxilamina es un excelente nucleófilo ya que posee unido al nitrógeno un átomo de oxígeno el cual ejerce un efecto α ; esta amina tiene un carácter básico alto ($pK_a \sim 6$) y se ha establecido que existe un paralelismo entre basicidad y nucleofilicidad ⁽⁴⁾, en el cual las constantes de adición de varias aminas al acetato de p-nitro-fenilo, describen una recta de pendiente 0,8 cuando se les grafica en función de su pK_a , la hidroxilamina se desvía positivamente de esta recta, lo que se atribuye al efecto α ⁽²⁷⁾. Esta alta nucleofilicidad es suficiente para que su reacción con substratos poco reactivos para ser atacados nucleofílicamente, exhiban perfiles de pH-velocidad tipo C.

Introducción

En una reacción que sigue un perfil tipo C, la transición entre los pasos determinantes, adición no catalizada y deshidratación catalizada por ácido, es observada a pH más bajos a medida que la electrofilicidad del sustrato se incrementa, llegando a casos donde el perfil de pH-velocidad sólo deja ver una línea de pendiente -1, siendo la deshidratación catalizada por ácido el paso determinante de la velocidad en todo el rango de pH, aproximadamente entre 0 y 7. Ejemplos de esta conducta son exhibidos en la formación de semicarbazonas, fenilhidrazonas y oximas a partir de sustratos de estructura piridínica como los iones 2-, 3- y 4-formil-1-metilpiridínio y los 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos, y otros de diferente estructura como el 2-quinolincarboxaldehído, ácido pirúvico, piruvato de metilo, benzoilformato de metilo y el ácido benzoilfórmico ⁽⁹⁻¹³⁾, en algunos de estos casos la presencia de un quiebre en el perfil pH-velocidad no está relacionado con cambio de paso lento sino con equilibrio protolítico del sustrato.

El mecanismo de la formación de semicarbazona, fenilhidrazona y oxima de los iones 2-, 3- y 4-formil-1-metilpiridínio ⁽⁵⁾ ocurre con deshidratación del intermediario carbinolamínico como único paso determinante de la velocidad a pH ácido, neutro y básico. Tal afirmación es soportada por la evidencia a continuación: gráficos de k_{obs} vs concentración de amina libre muestran desviación de la linealidad (figura 10), el paso de deshidratación alcanza una velocidad máxima en exceso de amina.

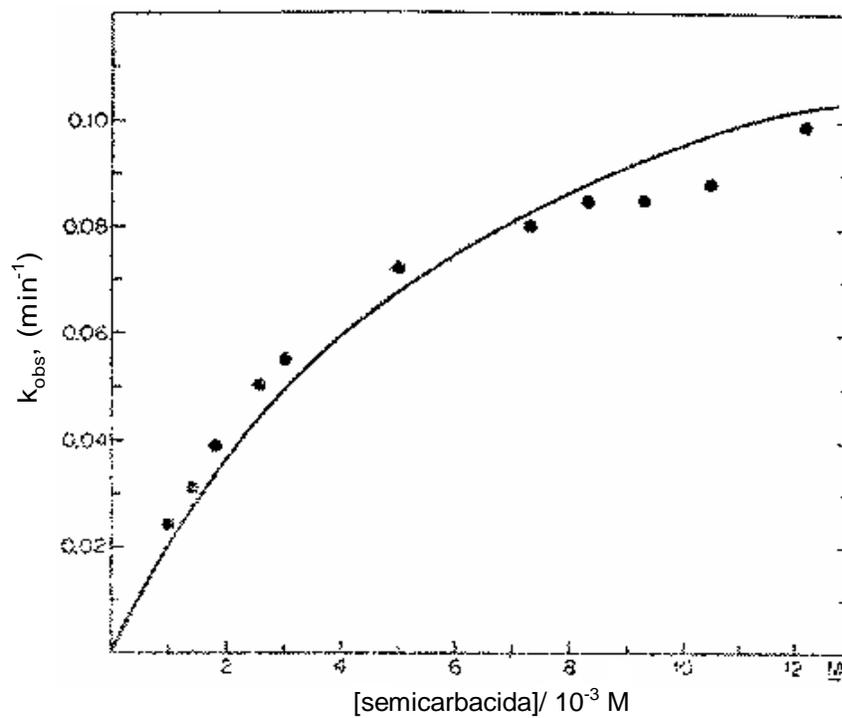
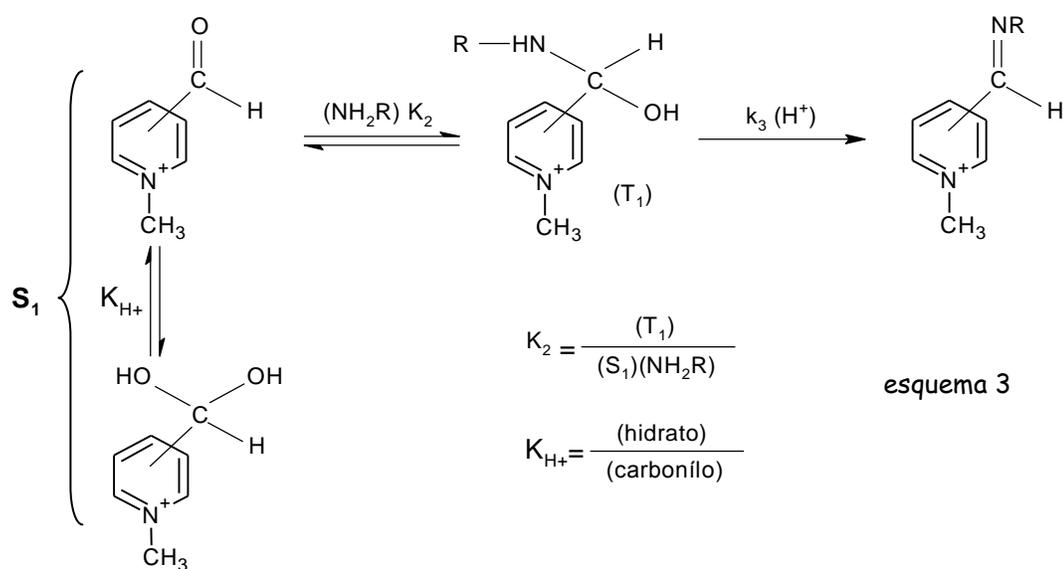


Figura 10. Constantes de velocidad de pseudo primer orden en función de la concentración de amina libre mostrando acumulación de la carbinolamina, en la formación de semicarbazona del ión 4-formil-1-metilpiridinio a 30 °C y pH 4,02.

Introducción

Las k_{obs} para las reacciones de los sustratos bajo condiciones de saturación, son iguales a las encontradas partiendo del aducto tetraédrico (carbinolamina que pudo aislarse) como sustrato en exceso de amina, lo que significa que la adición de la amina al sustrato ocurre muy rápida o fácilmente. Valores de α de Brönsted observados (entre 0,7 – 0,8) que son típicos para la CGA en la deshidratación como paso lento de la reacción ⁽²⁵⁾. Y finalmente, no se observaron desviaciones negativas de la pendiente -1 a los valores más bajos de pH estudiados, indicando que no hay cambio de paso lento en ese rango de pH (figuras 11 y 12).

El mecanismo que describe lo que sucede se muestra a continuación:



Esquema 3. Mecanismo propuesto para la formación de semicarbazona, fenilhidrazona y oxima de los iones 2-, 3- y 4- formil-1-metil-piridinio ⁽⁵⁾.

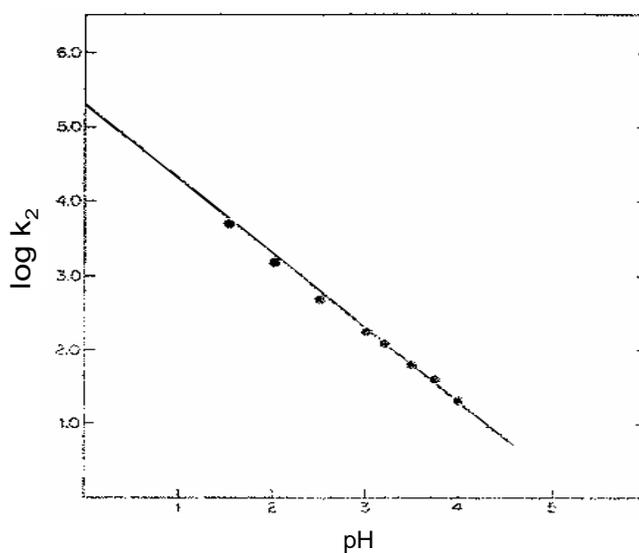


Figura 11. El logaritmo de las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de la semicarbazona del ión 4-formil-1-metilpiridínio muestran un comportamiento lineal, con pendiente de la curva -1.

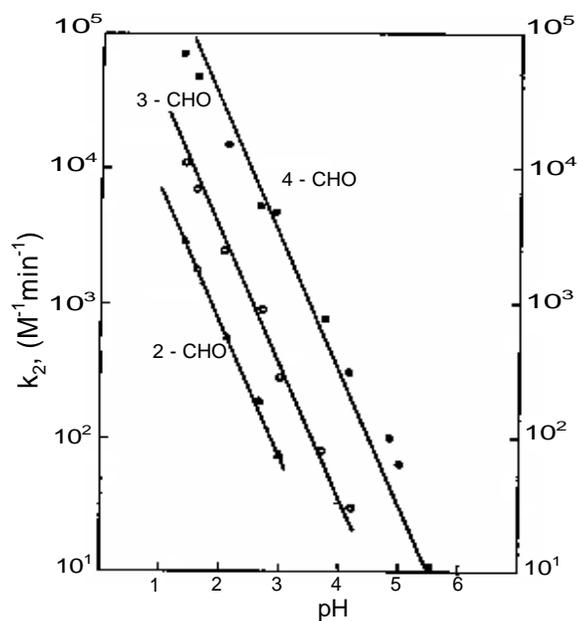


Figura 12. Las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de fenilhidrazona de los iones 2(Δ)-, 3(\circ)- y 4(\bullet)-formil-1-metilpiridínio medidas a 25 °C.

Introducción

El sustrato en equilibrio con su hidrato (los sustratos se hidratan considerablemente) es atacado por la amina para formar la carbinolamina en un equilibrio rápido, luego la carbinolamina expulsa el OH catalizado por protones para obtener el producto.

La formación de oxima a partir de los sustratos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos ⁽⁶⁾ también ocurre con un mecanismo donde la deshidratación de la carbinolamina es el único paso determinante de la velocidad en condiciones ácidas y neutras, basada en las mismas evidencias ya mencionadas (figuras 13 y 14). Adicionalmente, el estudio permitió evaluar que los efectos electrostáticos debidos a la estructura de los sustratos, son determinantes en la escogencia de una ruta mecanística frente a otra con mayor probabilidad de ocurrir. Los quiebres en los perfiles de pH-velocidad son debidos a la diferencia en reactividad de las formas ácidas y de las bases conjugadas de los sustratos, que pueden existir según el pH, donde cada una de estas formas exhibe el comportamiento antes mencionado de los sustratos muy activados para la adición de aminas fuertes (figura 15).

Introducción

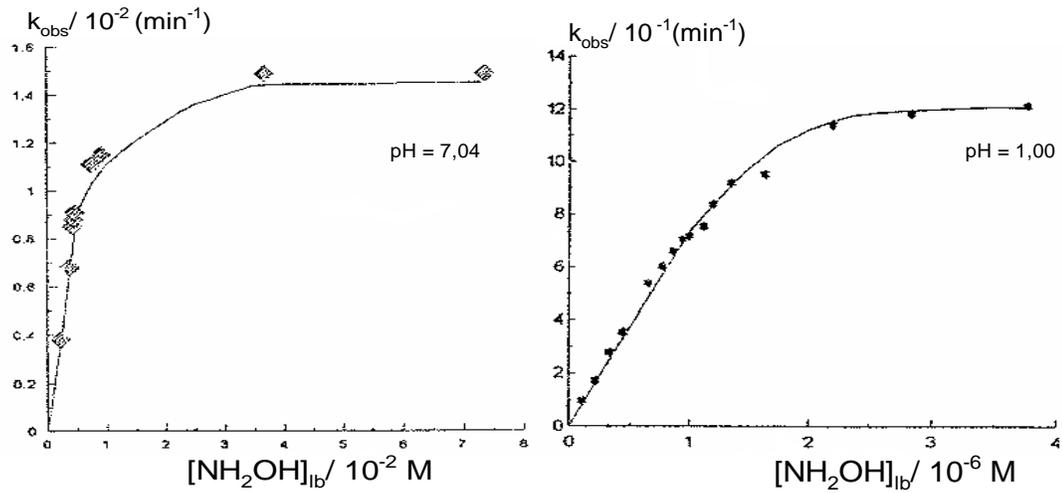


Figura 13 y 14. Gráficos de las constantes de velocidad de pseudo primer orden en función de la concentración de amina libre muestran, acumulación de carbinolamina, en la formación de oxima del 2-piridincarboxaldehído a pH 7,04, y un proceso que se hace independiente de la concentración de amina libre en el caso del 3-piridincarboxaldehído a pH 1,00.

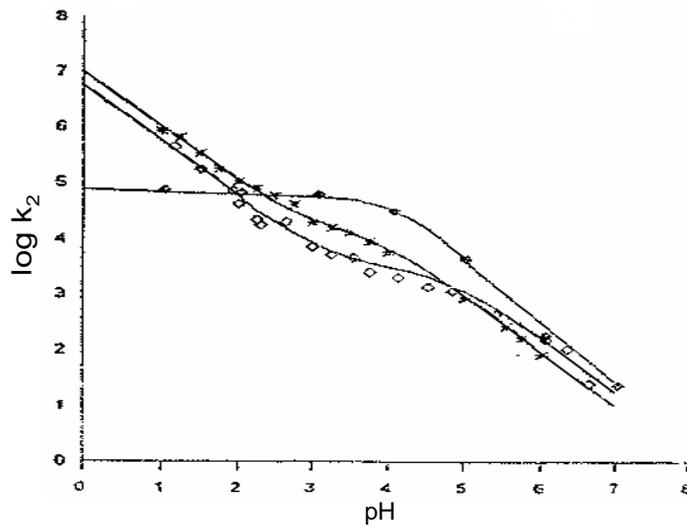
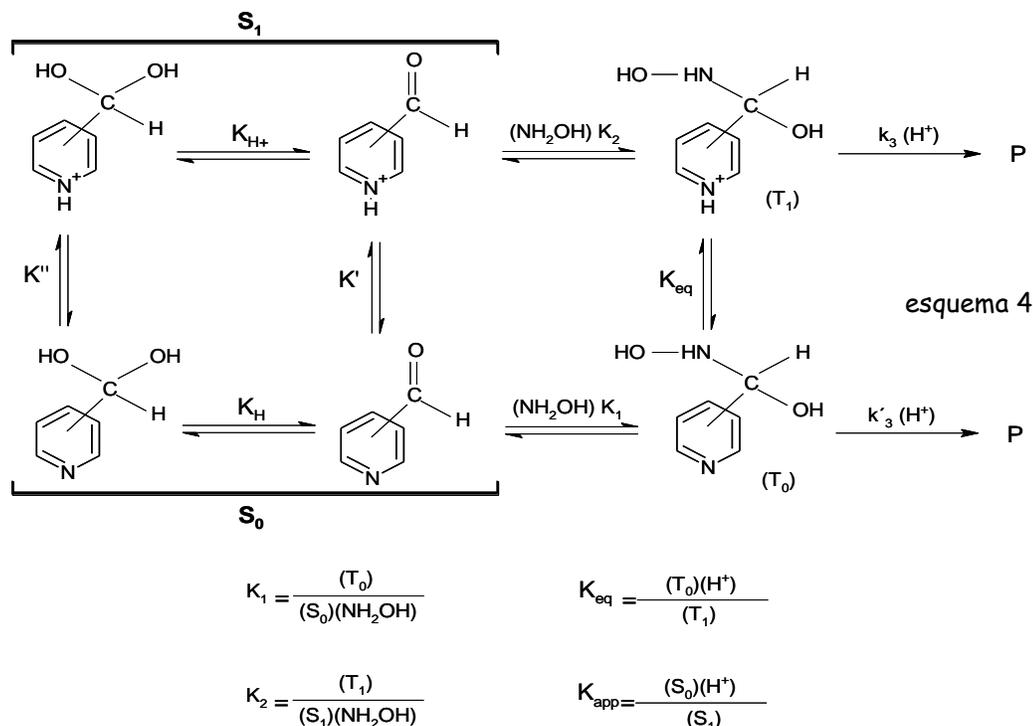


Figura 15. Logaritmo de las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de oxima de 2(\blacklozenge)-, 3(\ast)- y 4(\blacklozenge)- piridincarboxaldehído.

Introducción

El mecanismo propuesto por el cual se puede explicar lo observado en la figura 15 es como se muestra en el esquema 4:



Esquema 4. Mecanismo propuesto para la formación de oxima de los sustratos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos ⁽⁶⁾.

Como se observa, los sustratos en agua se hidratan considerablemente y sufren equilibrios protolíticos, por lo que existen dos rutas que conducen a producto que incluyen la formación rápida de un intermediario carbinolamínico, la importancia de estas rutas en la deshidratación variara según las condiciones de pH y el pKa del sustrato. Nótese que ambas rutas están interconectadas por equilibrios protolíticos hasta antes de la deshidratación del intermediario carbinolamínico, por lo que

Introducción

existe la posibilidad de que cualquier efecto que desestabilice una de las rutas determinantes favorezca que la reacción ocurra por la otra.

El presente proyecto plantea establecer la conducta de la formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos, continuando en la línea de los iones 2-, 3- y 4-formil-1-metilpiridínio y de los 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos. Se ha encontrado en la literatura evidencia que sustenta que los sustratos N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos están muy activados para la adición al carbonilo, las constantes de hidratación de estos compuestos ⁽⁷⁾ así lo demuestran puesto que existe un consenso general que los compuestos carbonílicos más reactivos para la adición de nucleófilos nitrogenados son también los más hidratados en solución acuosa. Se ha encontrado que existe una relación lineal entre las constantes de adición de las aminas y el grado de hidratación para varios compuestos carbonílicos ⁽¹⁴⁾ (figura 16).

En un trabajo de investigación encontrado sobre la cinética y mecanismo de la reacción de formación de fenilhidrazona de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehído se reporta que esta ocurre con dos cambios de paso lentos ⁽⁸⁾, de la formación catalizada a la no catalizada del intermediario carbinolamínico en el rango de pH 1 – 2 y el otro cambio de la formación no catalizada a la deshidratación catalizada por ácido del intermediario carbinolamínico en el rango de pH 4 – 6 (figura 17).

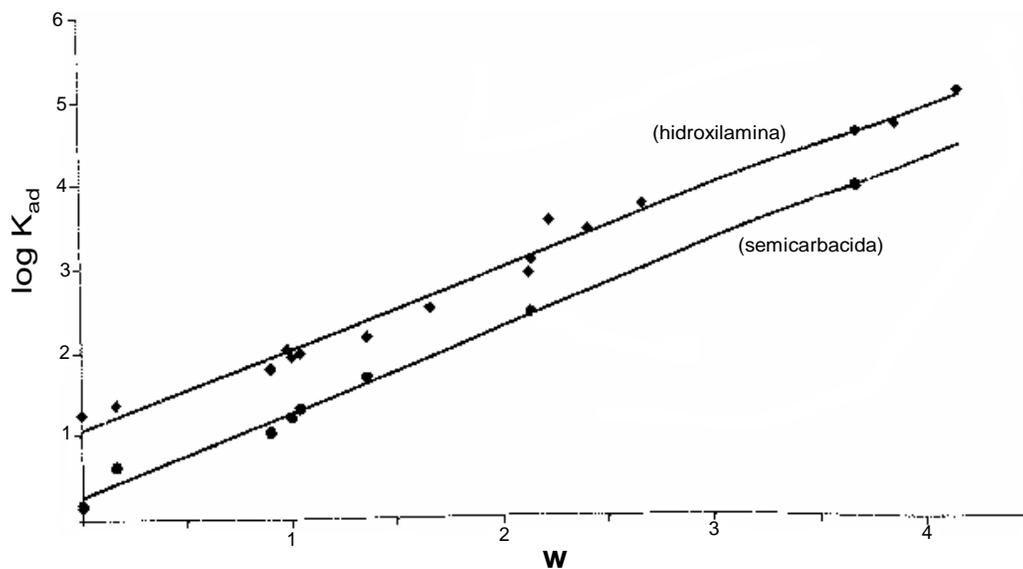
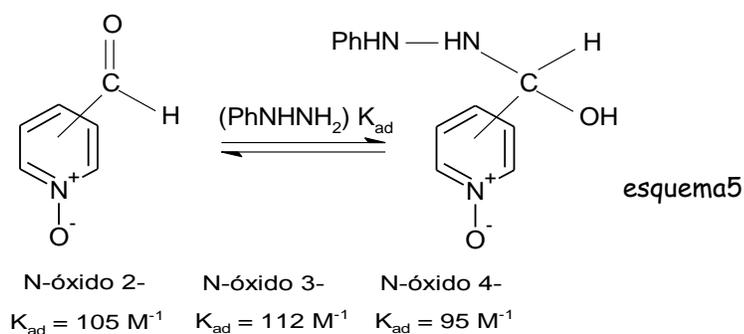


Figura 16. Relación logarítmica entre constantes de equilibrio para la adición de hidroxilamina y semicarbacida a una serie de compuestos carbonílicos y w , el logaritmo del cociente de las constantes para la hidratación $\log K_{hid}^*/K_{hid}$. (sustrato/ benzaldehído).

Introducción

La fenilhidracina se considera un nucleófilo de moderada reactividad en función de su basicidad pKa 5,23 (hidroxilmania pKa 5,97); en función del grado en que pueden hidratarse los N-óxidos piridincarboxaldehídos no pueden clasificarse de otra manera sino como sustratos muy activados para ser atacados por nucleófilos.

De acuerdo a estas consideraciones y según lo establecido por Sayer y colaboradores la interpretación dada a lo observado por los autores de este trabajo no es consecuente con la reactividad de la amina y el sustrato involucrados en la reacción. Las constantes de adición de fenilhidracina a los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos (esquema 5), 105 M^{-1} , 112 M^{-1} y 95 M^{-1} respectivamente, tienen valores considerables, tomando en cuenta que se trata de una amina menos fuerte como nucleófilo en comparación con la hidroxilamina.



Esquema 5. Proceso de adición de fenilhidracina a los sustratos N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos juntos y sus respectivas constantes.

Introducción

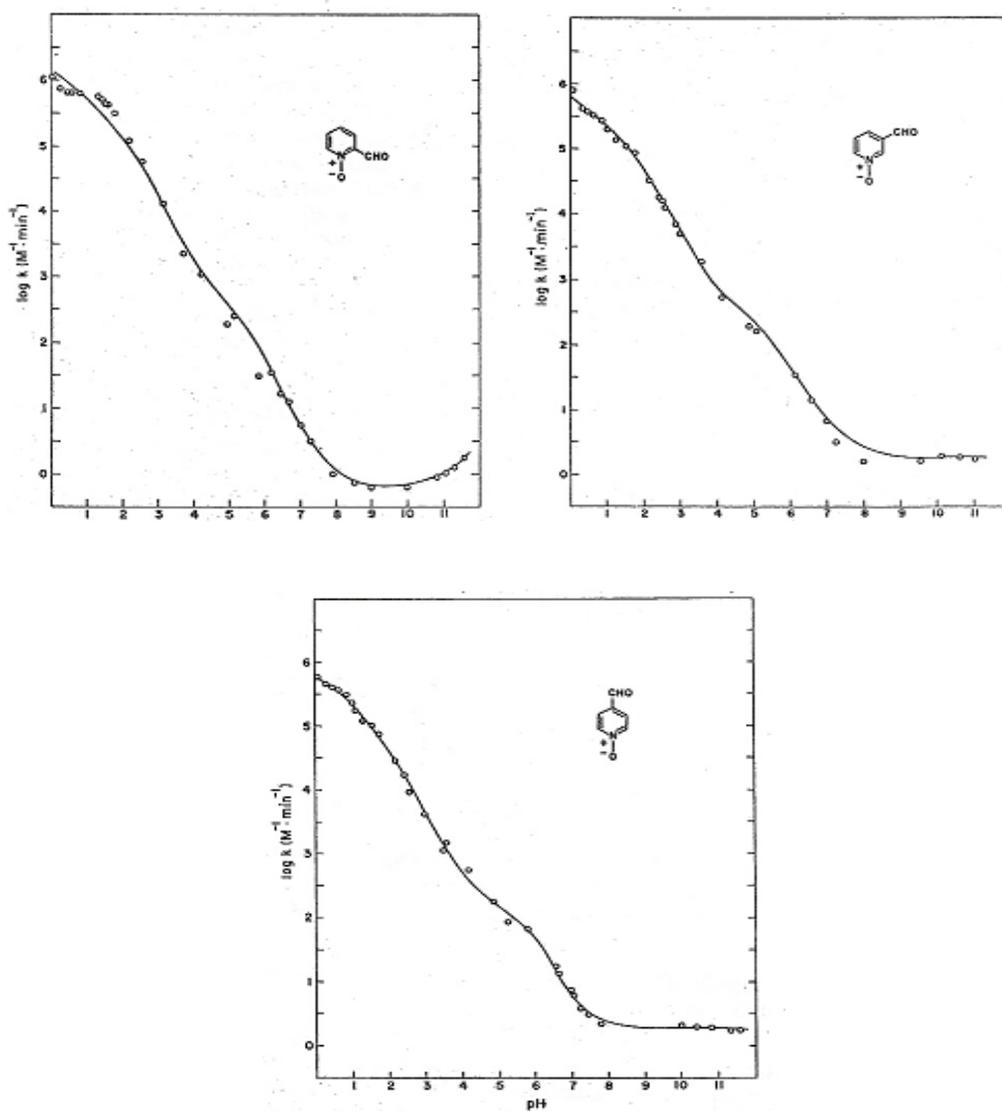
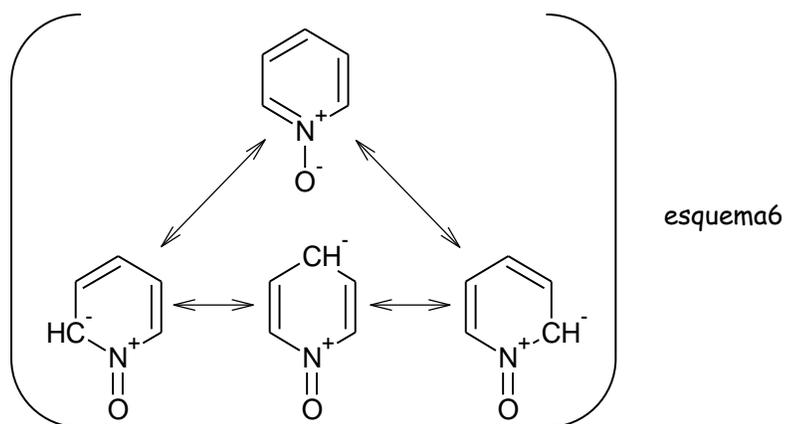


Figura 17. Logaritmo de las constantes de velocidad de segundo orden en función del pH para la formación de fenilhidrazona de los N-óxidos 2-, 3- y 4-carboxaldehídos respectivamente, a 25 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 M.

Introducción

La piridina resulta estar muy desactivada para la reacción de sustitución electrofílica aromática (SEA), solo se consiguen algunas reacciones que requieren condiciones extremas, en tanto que el N-óxido de la piridina está lo suficientemente activado en las posiciones 2 y 4 (esquema 6) como para sufrir diferentes reacciones SEA en condiciones mucho más suaves que para la piridina ^{(23), (24)}. Ciertamente la forma en la cual actúa la sustitución por el átomo de oxígeno sobre el nitrógeno para las reacciones SEA iría en detrimento de la activación del carbonilo, por lo menos en las posiciones 2 y 4, lo que es contrario a lo que se ha observado. Es evidente que para la reacción de adición de nucleófilos a los N-óxidos de los piridincarboxaldehídos los efectos electrónicos resultan ser de mayor complejidad.



Esquema 6. Estructuras de resonancia del N-óxido de piridina.

Introducción

Resulta de enorme interés observar qué efectos tiene la sustitución por un átomo de oxígeno sobre el nitrógeno piridínico, en los perfiles de pH-velocidad de la formación de las oximas de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos los cuales, en primer lugar, sufren equilibrio protolítico en solución acuosa.

Como ya se mencionó, sustratos muy activados para la adición de aminas exhiben en el perfil de pH-velocidad una línea de pendiente -1, pero existe otra razón para esto, la dificultad en la deshidratación de la carbinolamina catalizada por protones debido a una situación electrostática desfavorable ⁽¹⁵⁾, evitando que esta se haga más rápida con el aumento en la concentración de protones. Esto ocurre con los iones 2-, 3-, 4-formil-1-metilpiridínio, donde la deshidratación de la carbinolamina catalizada por protones supone el paso a través de un estado de transición con dos cargas positivas, por la protonación del grupo hidroxilo (-OH).

Algo similar a lo mencionado en el párrafo anterior debe ocurrir con las formas ácidas de los piridincarboxaldehídos para quienes los primeros sirven como modelo, a excepción del 2-piridincarboxaldehído, en el cual la deshidratación catalizada por ácido de la carbinolamina con el nitrógeno del anillo protonado está tan desfavorecida por su situación electrostática que la formación de producto ocurre a través de la carbinolamina neutra, ruta con menor contribución a la formación del producto de acuerdo al pH y el pKa de la carbinolamina. Igual que el 2-piridincarboxaldehído se comporta el sustrato

Introducción

2-quinolincarboxaldehído. En el caso de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos, el nitrógeno del anillo posee una carga formal positiva.

OBJETIVOS.

Sintetizar, purificar y caracterizar los N-óxidos de 2-, 3- y 4-
piridincarboxaldehídos y sus oximas.

Estudiar la cinética y del mecanismo de formación de la oxima de los N-
óxidos de 2-, 3- y 4- piridincarboxaldehídos.

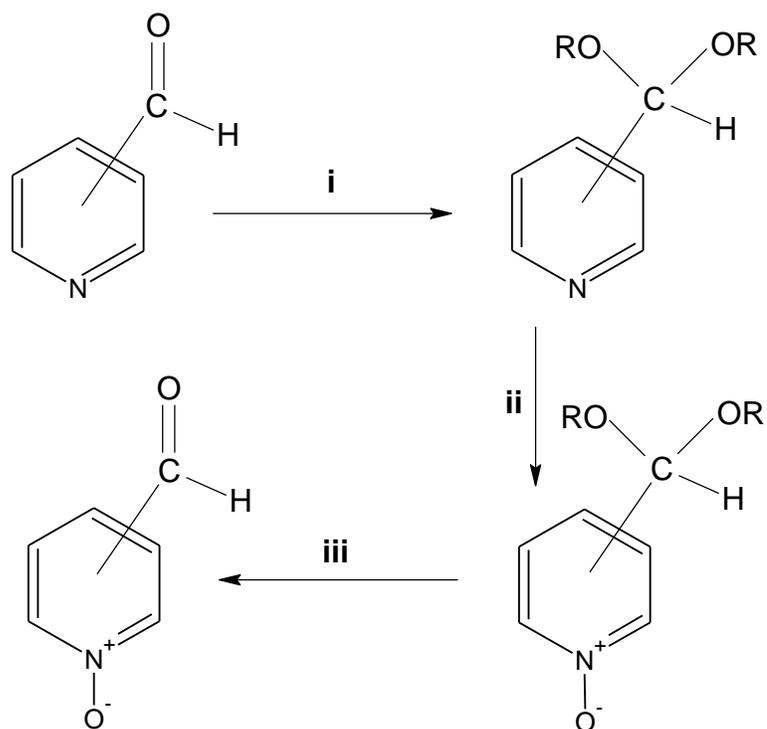
PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de los N-óxidos de 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos y de sus oximas.

Reactivos y solventes: 3-piridincarboxaldehído al 98 % de pureza, 2-piridincarboxaldehído al 99 %, ácido metacloroperbenzóico (MCPB) al 75%, clorhidrato de hidroxilamina al 99,1 %, ácido sulfúrico 98 %, ácido clorhídrico al 10 %, acetato de sodio al etanol, cloroformo, diclorometano, hexano y metanol.

Se planteó la síntesis de los sustratos requeridos para los estudios de cinética y mecanismo de la formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos. La síntesis inicial se propuso en tres pasos: protección de la función aldehído, oxidación del nitrógeno piridínico y desprotección de la función aldehído, cada uno de estos pasos conllevó el aislamiento de productos del medio de reacción, su purificación e identificación.

Debido a que se pudo disponer comercialmente del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído sólo fue necesario la síntesis de los N-óxidos del 2- y el 3-piridincarboxaldehído. El esquema a continuación muestra el procedimiento general empleado para la síntesis de los N-óxidos 2- y 3-piridincarboxaldehídos:



i. EtOH, H_2SO_4 cat./ agitación 24 h a temp. ambiente.

ii. MCPB/ CH_2Cl_2 , 24 h a temp. ambiente⁽¹⁹⁾.

iii. HCl 10%/ agitación 2 h a temp. ambiente.

i. Protección del 3- y el 2-piridincarboxaldeído.

Procedimiento general: Se pesó el material de partida y se colocó junto con 10 mL de etanol en un balón de 50 mL sobre una plancha con agitación magnética, se añadió dos gotas de ácido sulfúrico para iniciar la reacción y se mantuvo la misma en agitación durante 24 horas. Se evaporó el solvente de reacción y se realizaron lavados al residuo con cloroformo, se concentró estos lavados para su posterior sembrado en una columna de

Parte experimental

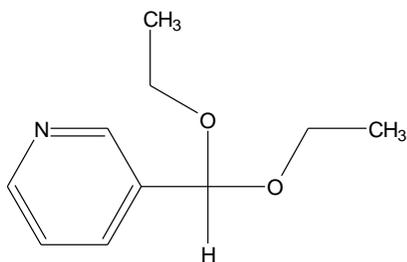
sílica gel. El producto de la reacción se purificó por cromatografía de columna empleando cloroformo como eluyente. Se corroboró la obtención del producto por medio de su información espectroscópica (RMN- H^1).

Síntesis del 3-(dietoximetil)-piridina.

Material de partida: $1,000 \pm 0,001$ gramos ($4,95E-03$ moles) de 3-piridincarboxaldehído (PM 123,11 g/mol).

Rendimiento de la reacción: 0,837 gramos del producto 3-(dietoximetil)-piridina (53 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:



3-(dietoximetil)-piridina.

Líquido oleoso de color amarillo.

Información espectroscópica RMN- H^1 (**espectro 1**): 1,202 ppm (t, 6H (-CH₂-CH₃)), 3,553 ppm (m, 4H (O-CH₂-CH₃)), 5,518 ppm (s, 1H (-CH-(OR)₂)), 7,26 ppm (m, 1H (Py-H)), 7,76 ppm (m, 1H (Py-H)), 8,52 ppm (m, 1H (Py-H)) y 8,65 ppm (m, 1H (Py-H)).

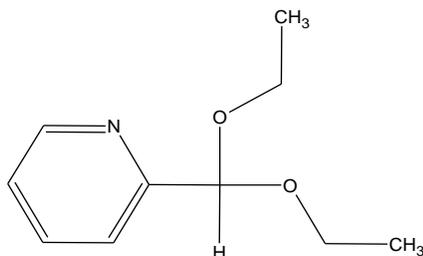
Parte experimental

Síntesis del 2-(dietoximetil)-piridina.

Material de partida: $1,000 \pm 0,001$ gramos ($4,95E-03$ moles) de 2-piridincarboxaldehído (PM 123,11 g/mol).

Rendimiento de la reacción: $0,948 \pm 0,001$ gramos del producto 2-(dietoximetil)-piridina (60 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:



2-(dietoximetil)-piridina.

Líquido oleoso de color amarillo.

Información espectroscópica RMN- H^1 (**espectro 2**): 1,21 ppm (t, 6H (-CH₂-CH₃)), 3,63 ppm (m, 4H (O-CH₂-CH₃)), 5,45 ppm (s, 1H (-CH-(OR)₂)), 7,38 ppm (m, 1H (Py-H)), 7,63 ppm (m, 1H (Py-H)), 7,87 (m, 1H (Py-H)) y 8,51 ppm (m, 1H (Py-H)).

ii. Oxidación del nitrógeno piridínico del 3- y el 2-piridincarboxaldehído.

Procedimiento general: Se pesó el material de partida y se disolvió en 5 mL de diclorometano en una fiola, a esta solución se añadió gota a gota una solución de ácido m-cloro-perbenzóico (MCPB) en 20 mL de diclorometano, al terminar la adición se tapó la mezcla y se dejó transcurrir la

Parte experimental

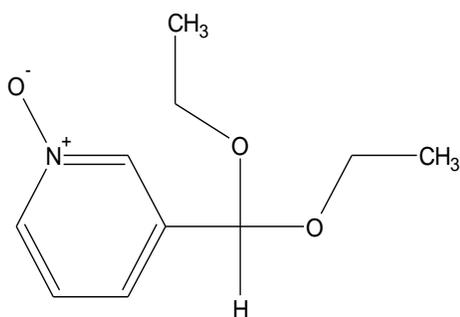
reacción por un lapso de 24 horas. El producto de la reacción, se purificó por cromatografía en placas preparativas empleando mezclas de solventes: cloroformo, hexano y metanol (60:25:15) como eluyente. Se corroboró la obtención del producto por medio de su información espectroscópica (RMN- H^1).

Síntesis del N-óxido 3-(dietoximetil)-piridina.

Materiales de partida: $0,800 \pm 0,001$ gramos ($4,73E-03$ moles) de 3-(dietoximetil)-piridina (PM 169,22 g/mol) y $3,265 \pm 0,001$ gramos ($1,41E-02$ moles) ácido MCPB (PM 172,57 g/mol).

Rendimiento de la reacción: 0,438 gramos del producto N-óxido del 3-(dietoximetil)-piridina (50 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:



N-oxido 3-(dietoximetil)-piridina.

Líquido oleoso de color amarillo.

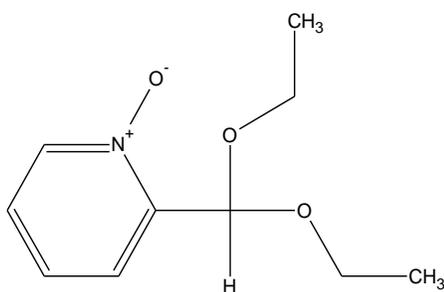
Información espectroscópica RMN- H^1 (**espectro 3**): 1,24 ppm (t, 6H (-CH₂-CH₃)), 3,63 ppm (m, 4H (O-CH₂-CH₃)), 5,61 ppm (s, 1H (-CH-(OR)₂)), 7,57 ppm (m, 1H (Py-H)), 7,67 ppm (m, 1H (Py-H)), 8,30 ppm (m, 1H (Py-H)) y 8,36 ppm (m, 1H (Py-H)).

Síntesis del N-óxido 2-(dietoximetil)-piridina.

Material de partida: $0,900 \pm 0,001$ gramos ($5,32E-03$ moles) de 2-(dietoximetil)-piridina (PM 169,22 g/mol) y $3,672 \pm 0,001$ gramos ($1,59E-02$ moles) ácido MCPB (PM 172,57 g/mol).

Rendimiento de la reacción: 0,394 gramos del producto N-óxido del 2-(dietoximetil)-piridina (40 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:



N-óxido 2-(dietoximetil)-piridina.

Líquido oleoso de color amarillo.

Información espectroscópica RMN- H^1 (**espectro 4**): 1,23 ppm (t, 6H (-CH₂-CH₃)), 3,73 ppm (m, 4H (O-CH₂-CH₃)), 5,97 ppm (s, 1H (-CH-(OR)₂)); 7,50 ppm (m, 1H (Py-H)), 7,61 ppm (m, 1H (Py-H)), 7,75 (m, 1H (Py-H)) y 8,33 ppm (m, 1H (Py-H)).

iii. Desprotección de los acetales de los N-óxidos del 3- y el 2-piridincarboxaldehído.

Procedimiento general: Se pesó el material de partida y se colocó en un beacker de 25 mL junto con 8 mL de solución de HCl al 10%, la solución resultante se puso en agitación magnética durante dos horas a temperatura

Parte experimental

ambiente. Se neutralizó la solución añadiendo pequeñas cantidades de bicarbonato de sodio sólido y se evaporó a la mitad de su volumen. Se extrajo de la solución el producto de la hidrólisis del acetal en 30 mL de acetato de etilo en varias porciones empleando un embudo de separación, se secó el extracto con sulfato de magnesio anhidro y se dejó evaporar el solvente al aire obteniéndose un sólido, este sólido se sometió a calentamiento (~ 60 °C) a presión reducida para obtener de este forma el producto final. Se corroboró la obtención del producto por medio de su información espectroscópica (RMN-H¹).

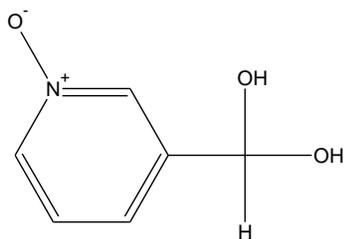
Síntesis del N-óxido del 3-piridincarboxaldehído.

Material de partida: pesó $0,410 \pm 0,001$ gramos ($2,21\text{E}-03$ moles) del N-óxido del 3-(dietoximetil)-piridina (185,22 g/ mol).

Rendimiento de la reacción: $0,054 \pm 0,001$ gramos del producto N-óxido del 3-piridincarboxaldehído (20 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:

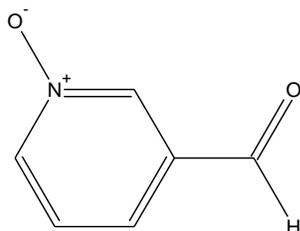
Parte experimental



N-óxido del 3-(dihidroximetil)-piridina.

Sólido con apariencia de láminas color crema. Punto de fusión (107-108) °C

Información espectroscópica RMN- H^1 (**espectro 5**): 5,75 ppm (t, 1H (-CH-(OH)₂)); 6,67 ppm (d, 2H (-OH)); 7,38 ppm (m, 2H (Py-H)) y 8,15 ppm (m, 2H (Py-H)) ⁽²²⁾.



N-óxido del 3-piridincarboxaldehído.

Sólido con apariencia de fibras color crema recristalizado de metanol en caliente. Punto de fusión (137-138) °C.

Información espectroscópica RMN- H^1 (**espectro 6**): 7,68 ppm (m, 1H (Py-H)), 7,78 ppm (m, 1H (Py-H)), 8,21 ppm (m, 1H (Py-H)) y 8,36 ppm (m, 1H (Py-H)); 10,36 ppm (s, 1H (-CHO)).

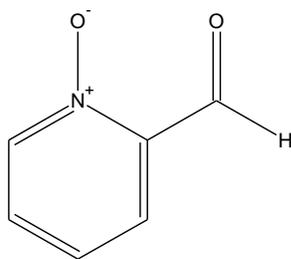
Síntesis del N-óxido 2-piridincarboxaldehído.

Material de partida: $0,380 \pm 0,001$ gramos ($2,05E-03$ moles) del N-óxido del 2-(dietoximetil)-piridina (185,22 g/ mol).

Rendimiento de la reacción: $0,063 \pm 0,001$ gramos del producto N-óxido del 2-piridincarboxaldehído (25 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:

Parte experimental

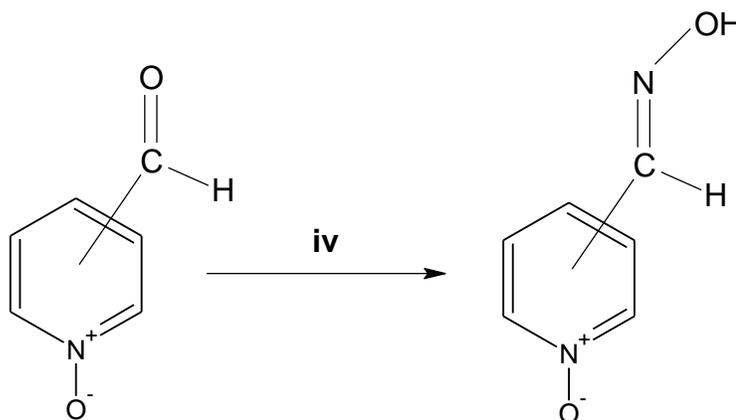


N-óxido del 2-piridincarboxaldehído.

Sólido con apariencia de láminas color blanco recristalizado de metanol en caliente. Punto de fusión (66-68) °C.

Información espectroscópica RMN- H^1 (**espectro 7**): 7,45 ppm (t, 1H (Py-H)), 7,71 ppm (m, 1H (Py-H)), 8,37 (m, 1H (Py-H)) y 8,61 ppm (m, 1H (Py-H)), 9,96 ppm (s, 1H (-CHO)).

iv. Síntesis de la oxima de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.



iv $NH_2OH \cdot HCl$, CH_3COONa / MeOH-agua (1:1), reflujo 4 h.

Procedimiento general: se pesó el material de partida y se colocó en un balón de 25 mL junto con una solución de agua – metanol (1:1), la cual

Parte experimental

contenía clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio anhidro en cantidades equimolares. Esta mezcla se colocó a la temperatura necesaria para el reflujo y con agitación magnética durante 4 horas, transcurrido este tiempo se evaporó la solución hasta un cuarto de su volumen y se dejó enfriar, el sólido precipitado se filtró y se secó de los restos del solvente para ser recristalizado de metanol en caliente. Se corroboró la obtención del producto por medio de su información espectroscópica (RMN- H^1).

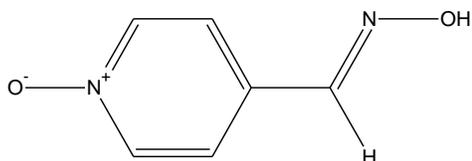
Síntesis del N-óxido 4-piridincarboxaldehído oxima.

Material de partida: $0,100 \pm 0,001$ gramos ($7,96E-04$ moles) de N-óxido 4-piridincarboxaldehído (98 % pureza, PM 123,11 g/ mol), $0,166 \pm 0,001$ gramos ($2,39E-03$ moles) de clorhidrato de hidroxilamina y $0,196 \pm 0,001$ gramos ($2,93E-03$ moles) de acetato de sodio anhidro (82,03 g/ mol).

Rendimiento de la reacción: $0,071 \pm 0,001$ gramos del N-óxido 4-piridincarboxaldehído oxima (65 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:

Parte experimental



Oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído.

Sólido cristalino con apariencia de agujas de color blanco recristalizadas de metanol en caliente. Punto de fusión (215 - 216) °C.

Información espectroscópica
RMN- H^1 (espectro 9): 7,71 ppm (d, 2H (Py-H)); 8,1 ppm (s, 1H (CH=NR)); 8,28 ppm (d, 2H (Py-H)).

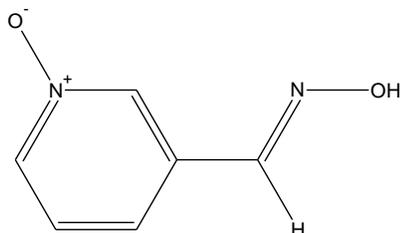
Síntesis del N-óxido 3-piridincarboxaldehído oxima.

Material de partida: 0,050 \pm 0,001 gramos (4,06E-04 moles) de N-óxido 3-piridincarboxaldehído (PM 123,11 g/ mol), 0,084 \pm 0,001 gramos (1,22E-03 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 0,196 \pm 0,001 gramos (1,22E-03 mol) de acetato de sodio anhidro (82,03 g/ mol).

Rendimiento de la reacción: 0,036 \pm 0,001 gramos del N-óxido 4-piridincarboxaldehído oxima (60 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:

Parte experimental



Oxima del N-óxido del 3-piridincarboxaldehído.

Sólido cristalino con apariencia de agujas de color blanco recristalizadas de metanol en caliente. Punto de fusión (217 - 218) °C.

Información espectroscópica
RMN- H^1 (espectro 10): 7,65 ppm (t, 1H (Py-H)); 7,92 ppm (d, 1H (Py-H)); 8,19 ppm (s, 1H (-CH=NR)); 8,32 ppm (d, 1H (Py-H)); 8,53 ppm (s, 1H (Py-H)).

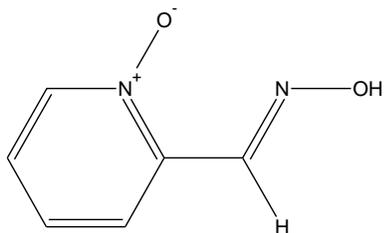
Síntesis del N-óxido del 2-piridincarboxaldehído oxima.

Material de partida: 0,050 \pm 0,001 gramos (4,06E-04 moles) de N-óxido 3-piridincarboxaldehído (PM 123,11 g/ mol), 0,084 \pm 0,001 gramos (1,22E-03 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 0,196 \pm 0,001 gramos (1,22E-03 mol) de acetato de sodio anhidro (82,03 g/ mol).

Rendimiento de la reacción: 0,039 \pm 0,001 gramos del N-óxido 4-piridincarboxaldehído oxima (69 % rendimiento).

Información recabada sobre el producto:

Parte experimental



Oxima del N-óxido del 2-piridincarboxadehído.

Sólido cristalino en forma de láminas de color blanco recristalizadas de metanol en caliente. Punto de fusión (158 - 160) °C.

Información espectroscópica RMN- H^1 (espectro 11): 7,48 ppm (m, 1H (Py-H)); 7,54 ppm (t, 1H (Py-H)); 7,95 ppm (d-d, 1H (Py-H)); 8,30 ppm (d, 1H (Py-H)); 8,64 ppm (s, 1H (-CH=NR)).

Estudio cinético y mecanismo de las reacciones de formación de las oximas de los N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos.

Materiales: los sustratos N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos junto con sus respectivas oximas fueron utilizados en solución de dioxano en concentraciones de aproximadamente 0,01 M. Se emplearon en la preparación de las soluciones amortiguadoras de pH (buffer) los reactivos: clorhidrato de hidroxilamina, ácidos clorhídrico, fórmico, acético, malónico, las sales fosfato ácido de potasio y cloruro de potasio, sustancias todas de adquisición comercial. Las soluciones se preparaban justo antes de ser usadas para minimizar los errores por descomposición de las soluciones.

Equipos: las reacciones se monitorearon midiendo el cambio de la absorción en el UV de soluciones acuosas de sustrato a una determinada longitud de onda, empleando para ello un espectrofotómetro UV/ Vis **Perkin Elmer Lambda 25** equipado con celdas termostáticas. El pH de las soluciones amortiguadoras se midió y ajustó empleando un equipo **Orión 420-A**.

Las longitudes de onda de trabajo se seleccionaron superponiendo el espectro de UV de cada sustrato con el de su respectivo derivado oxima (**ver anexo 8**). Así se escogió para los casos del N-óxido del 4-, 3- y el 2-piridincarboxaldehídos las longitudes de onda de trabajo 295 nm en el caso

Parte experimental

del primero de estos y un rango de longitudes de 235 – 245 nm para los otros dos, de manera que en las reacciones se monitoreó la aparición de producto. Los espectros se tomaron a diferentes valores de pH en el rango de trabajo de cada substrato, esto se hizo para evidenciar cambios en los espectros que pudiesen afectar el seguimiento de la reacción, solo en los casos del N-óxido del 3- y el 2-piridincarboxaldehídos se observó variaciones por lo que se trabajó en el rango indicado de longitudes de onda.

Las constantes de velocidad se determinaron bajo condiciones de pseudo primer orden, a 30 °C, fuerza iónica de las soluciones 0,5 M ajustadas con KCl y en un rango de pH comprendido entre (0,50 – 7,50), (0,5 – 6,0) y (0,31 – 5,50) para los N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos respectivamente.

Las cinéticas se realizaron mediante dos métodos, el de las velocidades iniciales y el de la medida a tiempo infinito (ver anexo 5). El primero fue útil cuando la reacción era muy lenta (requiere varias horas para completarse) lo cual solo se observó en el caso de pH mayores a 7,00 en el caso del N-óxido 4-piridincarboxaldehído, y a pH mayores a 6,50 en los otros dos casos. Cuando la reacción fue relativamente rápida (< 4 h) se recurrió al segundo método.

Las constantes de velocidad de pseudo primer orden (k_{obs}) obtenidas experimentalmente fueron corregidas por acumulación de la carbinolamina

Parte experimental

en cada uno de los casos de los substratos estudiados. La corrección por acumulación de las constantes observadas se llevó a cabo por medio de la expresión:

$$k_{\text{obs}}^{\text{corr}} = k_{\text{obs}}^{\text{exp}} (1 + (K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}}))$$

Las constantes de equilibrio para la adición de hidroxilamina a los substratos N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos se determinaron a 30 °C, fuerza iónica 0,5 M (KCl) y en condiciones de acumulación a los pH 7,26, 6,75 y 5,75 respectivamente, por medio de un gráfico del inverso de las constantes observadas como función del inverso de la concentración de amina libre.

Las constantes de segundo orden para cada pH ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) fueron obtenidas por extrapolación a cero de la concentración del componente ácido del buffer, en gráficos de las constantes de segundo orden como función de la concentración de ácido general. De estos mismos gráficos se determinó las respectivas constantes catalíticas de los ácidos generales empleados en las soluciones amortiguadoras de pH.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de los N-óxidos del 3- y 2-piridincarboxaldehído y oximas de los N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos.

Protección del 3- y el 2-piridincarboxaldehído.

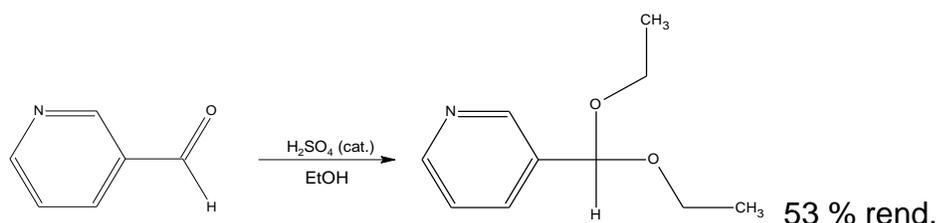
La formación de acetales a partir de alcoholes sencillos en medio ácido, es la forma más fácil de proteger aldehídos, el mecanismo implica la adición del alcohol al carbonilo activado por estar protonado y es una reacción que ocurre en varias etapas donde se observa adición de dos moléculas alcohol con eliminación de agua, obteniéndose al final el acetal y agua. El inconveniente de esta reacción es su reversibilidad, la presencia de agua y el medio ácido causa la hidrólisis del acetal, afectando el rendimiento de la reacción a menos que se empleen condiciones especiales para evitarlo.

En las reacciones aquí llevadas a cabo para la protección del 3- y el 2-piridincarboxaldehído no se empleó reactivos especiales o métodos para eliminar el agua del medio de reacción y así evitar la hidrólisis de los acetales, aun así después de aislar el compuesto de interés se obtuvo rendimientos de 53 % y el 60 % respectivamente lo cual fue aceptable para los propósitos de este trabajo. Por medio de esta reacción se obtuvieron los compuestos 3-(dietoximetil)-piridina y el 2-(dietoximetil)-piridina, ambos

Resultados y Discusión

líquidos al igual que el material de partida, 3-piridincarboxaldehído y 2-piridincarboxaldehído respectivamente, se distingue el aldehído de su acetal porque al ser ensayados por TLC los acetales mostraron en ambos casos Rf mayor que los aldehídos. La purificación se hizo por cromatografía de columna utilizando como eluyente cloroformo, recolectando el compuesto de interés en las primeras fracciones del eluído. La información espectroscópica (RMN-H¹) confirma la obtención de los compuestos de interés (espectros 1 y 2).

Obtención del 3-(dietoximetil)-piridina:

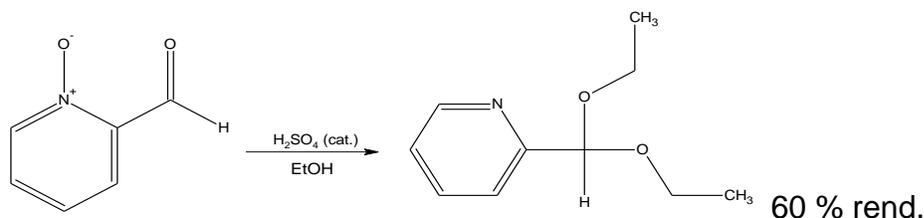


Datos Espectroscópicos RMN-H¹ del producto (espectro 1)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
1,21	6	-CH ₃
3,55	4	-O-CH ₂ -
5,52	1	-CH-(O-) ₂
7,27	1	Py-H
7,77	1	Py-H
8,53	1	Py-H
8,66	1	Py-H

Resultados y Discusión

Obtención del 2-(dietoximetil)-piridina:



Datos Espectroscópicos RMN- H^1 del producto (espectro 2)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
1,21	6	-CH ₃
3,63	4	-O-CH ₂ -
5,45	1	-CH-(O-) ₂
7,38	1	Py-H
7,63	1	Py-H
7,87	1	Py-H
8,51	1	Py-H

La señales características que indican la presencia del grupo protector del aldehído tanto en el 3- como en el 2-piridincarboxaldehído son las correspondientes a los protones de los grupo etoxi (-O-CH₂-CH₃) y al protón del carbonilo acetalizado (-CH-(OR)₂) que resalta por su mayor desplazamiento a campo bajo ($\delta > 5$ ppm en ambos casos) que si se tratara de un protón en carbono alifático sustituido con un solo átomo de oxígeno ($\delta \sim 4$ ppm), en cuanto al resto de la señales se observa un grupo de 4 que aparecen a desplazamientos químicos comprendidos entre 7,27 y 8,65 ppm en el caso del 3-(dietoximetil)-piridina y entre 7,38 y 8,51 ppm para el caso del 2-(dietoximetil)-piridina, las cuales integran para un protón cada una, muestran desdoblamiento indicativo de que existe un acoplamiento entre ellas y poseen desplazamiento químico característico de protones en anillo

Resultados y Discusión

aromático, información que está en correspondencia con los protones del anillo piridínico en el 3- y el 2-(dietoximetil)-piridina, los cuales poseen 4 protones y que por su tipo de sustitución deben dar origen a 4 señales con acoplamiento complejo entre ellas en la región de protones aromáticos en su espectro RMN.

Síntesis del N-óxido del 3- y el 2-piridincarboxaldehídos protegidos.

Las aminas terciarias en presencia de perácidos orgánicos forman óxidos de amina ($R_3N^+-O^-$), compuestos comúnmente conocidos como N-óxidos de la amina en cuestión. Esta reacción por lo general se consigue al agregar peróxido de hidrógeno al ácido acético lo que genera *in situ* ácido peracético para la oxidación de la amina, método que requiere ciertas precauciones, debido a la posibilidad de formación de mezclas explosivas y la propia toxicidad del ácido peracético.

El ácido m-cloro-perbenzóico (MCPB) es una alternativa que disminuye los riesgos en su uso, aunque que este compuesto también es explosivo en su forma pura, se consigue al 75% con estabilizantes que disminuyen el riesgo. El ácido MCPB posee cierta solubilidad en CH_2Cl_2 siendo este el solvente donde se lleva a cabo la reacción de oxidación de las aminas y que facilita la purificación del producto debido a que este precipita del medio de reacción. El ácido MCPB es un oxidante fuerte y no es

Resultados y Discusión

selectivo, por lo que se requiere proteger los sitios susceptibles de reacción que no se desean modificar.

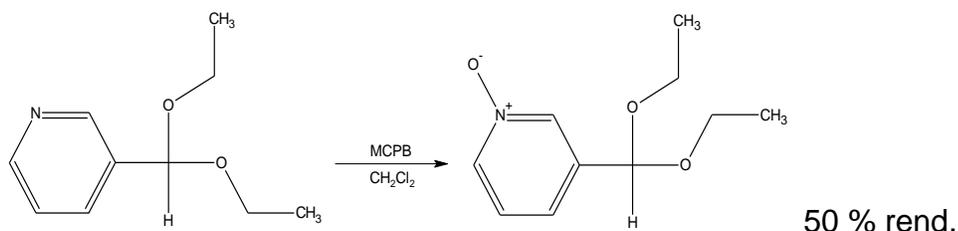
En la reacción del 3- y el 2-(dietoximetil)-piridina con el ácido MCPB aquí llevadas a cabo se logró la obtención de sus N-óxidos. No se observó precipitación del compuesto en ninguno de los casos, se corroboraba el progreso de la reacción por medio de TLC hasta observar cuando era más intensa la mancha del producto bajo luz ultravioleta y en cámara de yodo, los N-óxidos tanto del 3- como del 2-(dietoximetil)-piridina poseían muy bajos Rf en comparación con el material de partida en eluyentes como cloroformo, pero la purificación mediante cromatografía de columna se dificultaba por la presencia del ácido MCPB en exceso y su producto de reacción, el ácido m-cloro-benzoico. Se recurrió a purificar mediante TLC preparativas con lo cual se obtuvo buenas separaciones, empleando mezclas de los solventes cloroformo, hexano y metanol en la proporción 60:25:15.

Los compuestos obtenidos, el N-óxido 3-(dietoximetil)-piridina tuvo un rendimiento alrededor del 50 % en tanto que para el caso del 2-dietilacetal-piridina fue de aproximadamente 40 %, siendo ambos líquidos de color amarillo con consistencia de aceite. Los rendimientos reportados en la oxidación de otras aminas por este método tienden a superar el 60 %, lo que tal vez se relaciona con el hecho de que los N-óxidos en esos casos precipitan como sólidos del medio de reacción lo que podría generar la

Resultados y Discusión

formación de más producto por acción de masas. La información espectroscópica corrobora la obtención de los compuestos deseados.

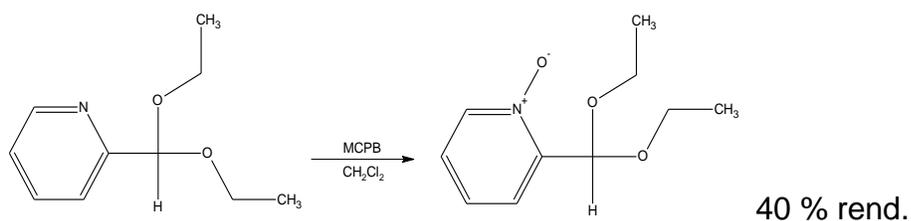
Obtención del N-óxido del 3-(dietoximetil)-piridina:



Datos Espectroscópicos RMN-H¹del producto (espectro 3)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
1,24	6	-CH ₃
3,63	4	-O-CH ₂ -
5,61	1	-CH-(O) ₂
7,57	1	Py-H
7,67	1	Py-H
8,30	1	Py-H
8,36	1	Py-H

Obtención del N-óxido del 2-(dietoximetil)-piridina:



Datos Espectroscópicos RMN-H¹del producto (espectro 4)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
1,23	6	-CH ₃
3,73	4	-O-CH ₂ -
5,97	1	-CH-(O) ₂
7,50	1	Py-H
7,61	1	Py-H
7,75	1	Py-H

Resultados y Discusión

8,33	1	Py-H
------	---	------

En la reacción de N-oxidación del 3- y el 2-(dietoximetil)-piridina no se modificó el sistema de protones, por lo cual, el espectro de RMN- H^1 luce igual en el material de partida y en el producto (espectros 3 y 4) en cuanto al número de señales y la forma de estas, salvo diferencias en el desplazamiento químico de los protones del anillo piridínico principalmente, los cuales aparecen a campos un poco más altos que en el material de partida.

Lo anterior se explica debido a que la presencia del átomo de oxígeno enlazado al átomo de nitrógeno del anillo piridínico cambia el comportamiento electrónico en el anillo. El átomo de nitrógeno, por poseer carácter electronegativo, retira densidad electrónica del entorno de los protones en el anillo piridínico, generando que las señales de RMN de sus protones aparezcan a campos un poco más bajos que si se les compara con otros protones aromáticos como los del benceno, la presencia del átomo de oxígeno unido al nitrógeno (N^+-O^-) genera ahora que en los N-óxidos de piridina la densidad electrónica se concentre en el anillo por lo que la señal de sus protones deben aparecer a campo más altos que cuando no existe dicha característica estructural.

Siendo el oxígeno un átomo electronegativo, en los N-óxidos de piridina existe sobre dicho átomo una carga formal negativa que puede ser

Resultados y Discusión

deslocalizada hacia el anillo por lo que el efecto neto de esta situación será el resultante de su competencia con la atracción de la densidad electrónica por parte de sí mismo debido a su electronegatividad y también por la del átomo de nitrógeno cuya electronegatividad se incrementa por la presencia de una carga formal positiva sobre él, la información bibliográfica corrobora la prevalencia de la densidad electrónica deslocalizada hacia el anillo piridínico, el N-óxido de piridina muestra cierta reactividad para las reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA) en comparación con la piridina la cual está desactivada para este mismo tipo de reacciones ⁽²³⁾⁽²⁴⁾.

Desprotección del N-óxido del 3- y el 2-(dietoximetil)-piridina.

Los acetales se hidrolizan fácilmente en medio ácido para regenerar el grupo aldehído, siendo este el método escogido para tal fin. De la hidrólisis del N-óxido del 3-(dietoximetil)-piridina, se obtuvo un producto que daba positivo a la prueba con el reactivo 2,4-DNFH, el rendimiento de este paso fue bajo (~ 20%) debido a la dificultad de extraer el producto del medio de reacción, se conoce que los N-óxidos de los piridincarboxaldehídos se hidratan fácilmente ⁽⁷⁾ lo que los hace muy solubles en agua, por lo cual se esperaba que esto generaría alguna dificultad en la recuperación de los mismos del medio de reacción. El sólido inicialmente recuperado funde a temperatura entre (107 – 108) °C, su espectro de protones (espectro 5) muestra 4 señales, en el cual es evidente la hidrólisis del acetal puesto que no se observan las señales correspondientes a los protones de los grupos

Resultados y Discusión

etoxi (-OCH₂CH₃), pero aun así este espectro no coincidía con lo esperado debido a que ninguna de las señales puede asignarse a un protón aldehídico.

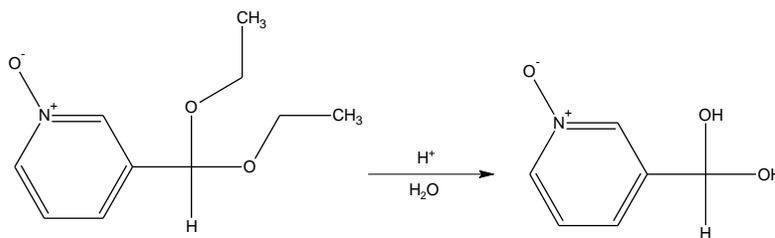
De las cuatros señales observadas en el espectro, dos aparecen en la región de protones aromáticos e integran para dos protones cada una, por lo que se relacionaron con los cuatro protones del anillo piridínico, en cuanto al resto de las señales, la más desplazada a campo alto aparece a un valor de 5,75 ppm el cual es un valor muy parecido a una señal observada en su material de partida (5,61 ppm, espectro 3) y en el 3-(dietoximetil)-piridina (5,52 ppm, espectro 1), por lo que se pensó que podría tener la misma explicación, con la diferencia de que las referidas señales no mostraron un desdoblamiento como lo muestra la señal en discusión, la cual es claramente un triplete y que debe estar acoplada además con la cuarta señal a 6,67 ppm (que aparece como un doblete) basando esta afirmación en el hecho de que al medir sus constantes de acoplamiento resultan ser aproximadamente el mismo valor, 6,70 Hz y 6,55 Hz respectivamente. Se encontró en la literatura información espectroscópica y propiedades físicas relacionadas con los N-óxidos piridincarboxaldehídos donde se aclara que este compuesto se trataba del N-óxido 3-(dihidroximetil)-piridina, hidrato del N-óxido 3-piridincarboxaldehído ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾, lo que explica el protón alifático altamente desplazado a campo bajo por la doble sustitución con oxígeno, y la señal que integraba para dos protones acoplada a la anterior que corresponde a los

Resultados y Discusión

protones de los grupos hidroxilo que resultan ser equivalentes en la estructura del compuesto en cuestión.

Un calentamiento leve a presión reducida del hidrato N-óxido 3-(dihidroxiometil)-piridina, obtenido de la hidrólisis del N-óxido 3-(dietoximetil)-piridina, genera su deshidratación para formar un compuesto en cuyo espectro de protones se observa claramente una señal asignable al protón aldehídico y la desaparición de la señal del protón en carbono alifático altamente desplazado a campo bajo por la sustitución con grupos hidroxilo (espectro 6), información espectroscópica que también coincide con lo reportado. Este último compuesto, el N-óxido del 3-piridincarboxaldehído, recristalizado de metanol en caliente es un sólido con apariencia de fibras y punto de función bien definido que coincide con lo que se reporta en la literatura ^{(21) (22)}.

Obtención del N-óxido del 3-(dihidroxiometil)-piridina:

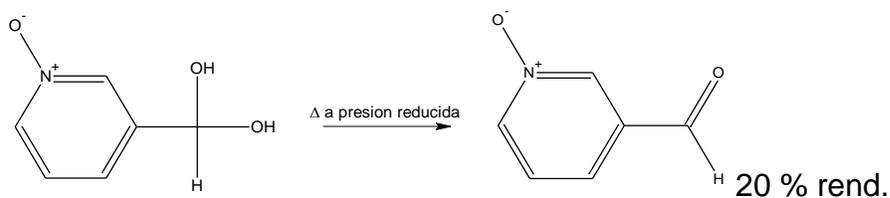


Datos Espectroscópicos RMN-H¹ del producto (espectro 5)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
5,75	1	-CH-(O-) ₂
6,67	2	-OH
7,38	2	Py-H
8,15	2	Py-H

Resultados y Discusión

Obtención del N-óxido 3-piridincarboxaldehído:



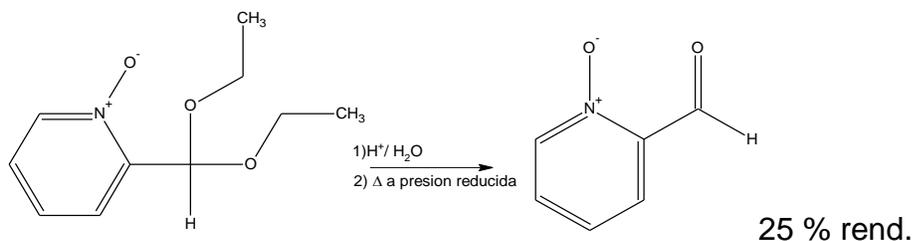
Datos Espectroscópicos RMN- H^1 del producto (espectros 6)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
7,44	1	Py-H
7,77	1	Py-H
8,21	1	Py-H
8,36	1	Py-H
10,37	1	-CHO

De la hidrólisis del N-óxido 2-(dietoximetil)-piridina, se obtuvo el N-óxido del 2-piridincarboxaldehído. El compuesto recuperado del medio de reacción, calentado a presión reducida y recristalizado de metanol en caliente se obtiene como un sólido cristalino con punto de fusión definido, el bajo rendimiento obtenido (25 %) para este producto se atribuye a la alta capacidad de hidratación de este compuesto lo que lo hace muy soluble en el medio de reacción y de difícil recuperación. La información espectroscópica confirma la obtención del compuesto (espectro 7), se observó también mediante espectroscopia de RMN- H^1 las señales correspondientes al hidrato cuando se toma el espectro en agua, donde se observa que la intensidad de estas señales está en correspondencia con la capacidad de hidratación del aldehído que es alta (espectro 8).

Resultados y Discusión

Obtención del N-óxido del 2-piridincarboxaldehído:



Datos Espectroscópicos RMN- H^1 del producto (espectros 7)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
7,45	1	Py-H
7,70	1	Py-H
8,37	1	Py-H
8,61	1	Py-H
9,96	1	-CHO

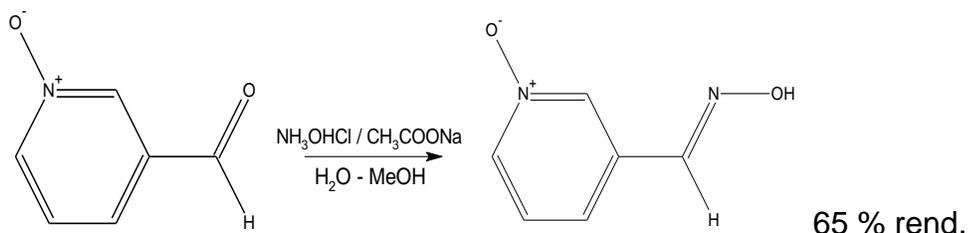
Síntesis de la oxima de los N-óxidos 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos.

Las oximas de los N-óxidos del 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos se obtuvieron con buenos rendimientos en las condiciones de reacción aquí planteadas. Llevadas a cabo las reacciones en solución agua – Metanol en proporción 1:1, las oximas de los sustratos mencionados precipitaron al evaporar la solución a un cuarto de su volumen y dejar enfriar, los sólidos filtrados y secados al aire se recrystalizaron de metanol en caliente con lo cual se obtuvo sólidos con apariencia cristalina y con puntos de fusión definidos (rango de fusión observado < 3 °C) que coinciden con lo reportado en la literatura para estos compuestos ⁽²¹⁾. Los rendimientos de estas reacciones superaron el 60 %.

Resultados y Discusión

La información espectroscópica (RMN- H^1) recabada para estos compuestos confirma la obtención de las oximas de los N-óxidos del 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos, además de la pureza del compuesto lo cual era un requisito indispensable para los propósitos de esta investigación.

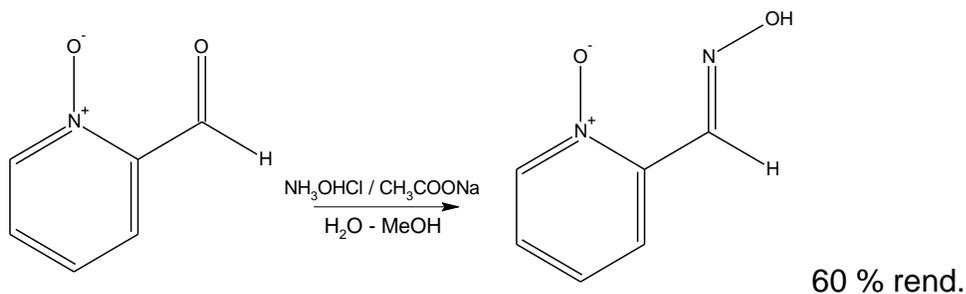
Obtención de la oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído:



Datos Espectroscópicos RMN- H^1 del producto (espectros 9)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
7,71	2	Py-H
8,10	1	-CHNOH
8,28	2	Py-H

Obtención de la oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído:

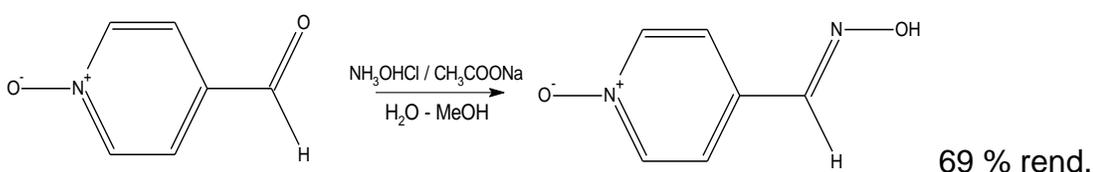


Resultados y Discusión

Datos Espectroscópicos RMN-H¹del producto (espectros 10)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
7,62	1	Py-H
7,92	1	Py-H
8,19	1	-CHNOH
8,30	1	Py-H
8,53	1	Py-H

Obtención de la oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído:



Datos Espectroscópicos RMN-H¹del producto (espectros 11)

δ (ppm)	Nº de protones	Asignación
7,48	1	Py-H
7,54	1	Py-H
7,95	1	Py-H
8,30	1	Py-H
8,63	1	-CHNOH

En el espectro 9, correspondiente a la oxima del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído, se observan dos señales, a 7,71 y 8,28 ppm respectivamente, que integran para dos protones cada una y que están acopladas entre sí, esto debido a su constante de acoplamiento (3,78 Hz en ambas) y que muestran cierta simetría indicativo de la existencia de una situación que confiere a los protones involucrados con esta señales equivalencia magnética y por tal razón una señal por pares de protones equivalentes, estas señales se trata de protones aromáticos los cuales

Resultados y Discusión

corresponden a los del anillo piridínico del compuesto en cuestión que por estar sustituido en posición cuatro debe generar para sus protones señales de RMN como las observadas, adicionalmente no se observó señal a campo más bajos en la región donde aparecen los protones aldehídicos ($\delta > 9$ ppm), indicativo de la pérdida de esta característica en el material de partida, involucrada en la transformación deseada, se observa en cambio una señal a campo un poco más alto (8,09 ppm) que integra para un protón, la cual aparece entre las señales asignada a los protones piridínicos pero no muestra acoplamiento con estas (aparece como un singlete) indicativo de que se trata de un protón aislado, esta señal se atribuye al protón del carbonilo que se convirtió en oxima, siendo estas funciones químicas similares estructuralmente por lo que la señal de RMN de su protón es semejante pero en la función oxima el desapantallamiento del protón es menos intenso por lo que el protón aparece a campos más altos.

En los casos de las oximas de los N-óxidos del 3- y 2-piridincarboxaldehídos, espectros 10 y 11, se puede corroborar sin dificultad la conversión del aldehído a la oxima al comparar con el espectro del respectivo material de partida (espectros 6 y 7), en ambos casos desaparece la señal correspondiente al protón del aldehído a campo bajo donde este aparece característicamente, observándose la aparición de una señal a campo un poco más alto atribuible al protón del carbonilo convertido en oxima, mientras el resto de las señales que deben corresponder al anillo

Resultados y Discusión

piridínico permanecen inalteradas salvo diferencias en desplazamientos químicos.

Estudio cinético y mecanismo de las reacciones de formación de oxima de los N-óxidos piridincarboxaldehídos.

Formación de oxima a partir del N-óxido 4-piridincarboxaldehído (4-PCNO).

Se determinaron las constantes de velocidad de la reacción bajo condiciones de pseudo primer orden (k_{obs}), a 30° y fuerza iónica 0,5 M (KCl), en un rango de pH comprendido entre 0,5 y 7,50. A partir de estas constantes se determinó las constantes de velocidad de segundo orden ($k_{obs}/[amina]_{ib}$) a cada valor de pH las cuales se muestran en la tabla N°1. Un gráfico (figura 18) del logaritmo de estas constantes de segundo orden en función del pH dan origen a una recta de pendiente -1 en el rango de pH comprendido entre 1,5 a 7,5. El grafico obtenido no muestra ningún cambio de pendiente en esta zona de pH, esta observación junto con otras evidencias obtenidas que discutiremos más adelante, sugieren que el paso lento en la reacción de formación de oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído está controlado por la deshidratación catalizada por ácido del intermediario carbinolamínico, en el rango de pH señalado. Por debajo de pH 1.5 hay cambio de pendiente que se ha atribuido a la presencia del ácido conjugado del N-óxido 4-piridincarboxaldehído.

Resultados y Discusión

TABLA N° 1. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) para la formación de oxima del N-oxido del 4-piridincarboxaldehído (4-PCNO) a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

pH ($\pm 0,01$)	($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) ($\text{M}^{-1} \text{seg}^{-1} \pm 5\%$)
7,50	1,66E-02
7,00	5,64E-02
6,50	1,45E-01
6,00	5,55E-01
5,50	2,24E00
5,00	6,82E00
4,50	2,52E01
4,00	7,03E01
3,50	2,46E02
3,00	7,73E02
2,50	2,48E03
2,00	7,33E03
1,50	2,11E04
1,00	5,19E04
0,50	1,61E05

Resultados y Discusión

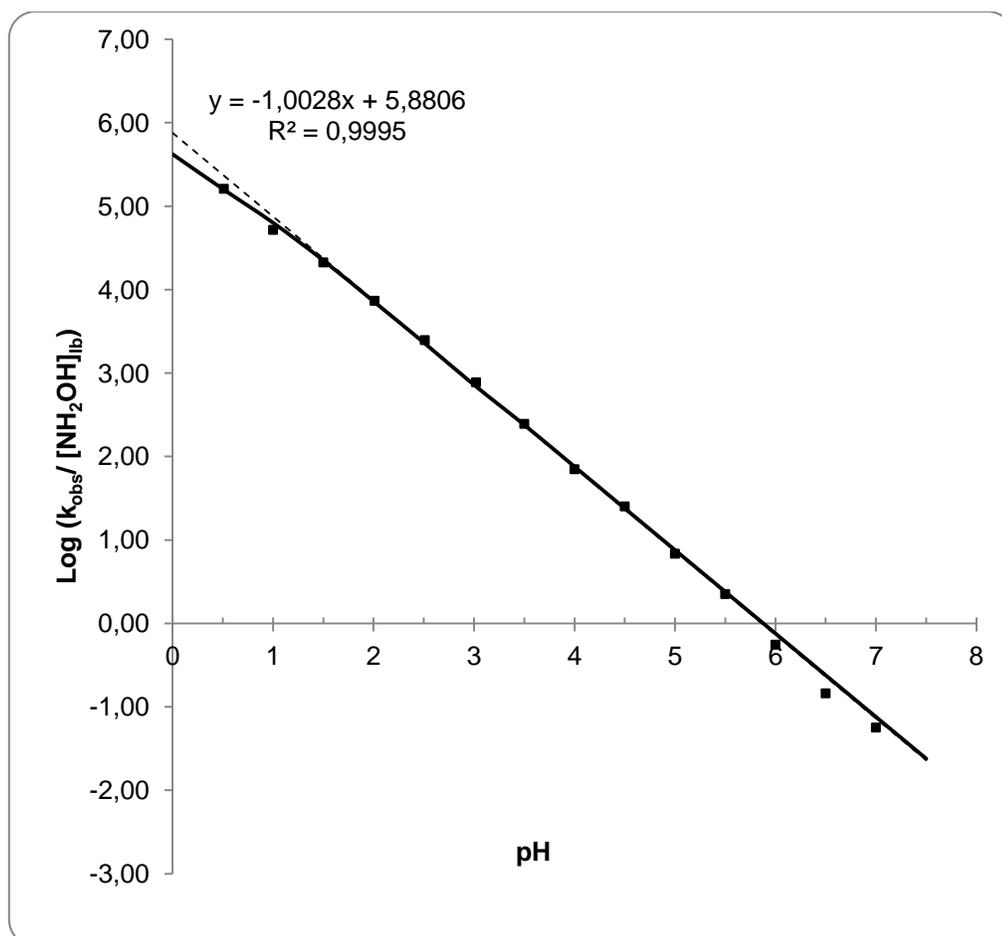


Figura 18. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lib}}$) en función del pH para la reacción de formación de oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).

Resultados y Discusión

Otra de las evidencias que sugieren que la velocidad de formación de oxima del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído (4-PCNO) está controlada por la deshidratación catalizada por ácido del intermediario carbinolamínico, es la observación de acumulación de la carbinolamina a determinados valores de pH. Este proceso de acumulación es descrito como sigue: a bajas concentraciones de amina libre (ver anexo 3) el factor de corrección $(1 + K_{ad}[amina]_{lb}) \sim 1$, y las k_{obs} aumentan proporcionalmente con el incremento de la concentración de amina libre. A concentraciones de amina libre mayores el factor $(1 + K_{ad}[amina]_{lb}) \neq 1$ y la k_{obs} se desvían de la proporcionalidad. Finalmente a valores muy altos de la concentración de amina libre el factor $(1 + K_{ad}[amina]_{lb}) \sim K_{ad}[amina]_{lb}$, y los valores de k_{obs} , no dependen de la concentración de amina libre reflejando un proceso de saturación. Las conductas anteriormente descritas se reflejan en el gráfico de la figura 19.

Los datos de las constantes de pseudo primer orden observadas bajo condiciones de acumulación de la carbinolamina permite la evaluación de la constante de adición de hidroxilamina al sustrato (K_{ad}) por medio de un gráfico de los valores inversos de dichas constantes en función del inverso de la respectivas concentraciones de amina libre (ver anexo 2).

Resultados y Discusión

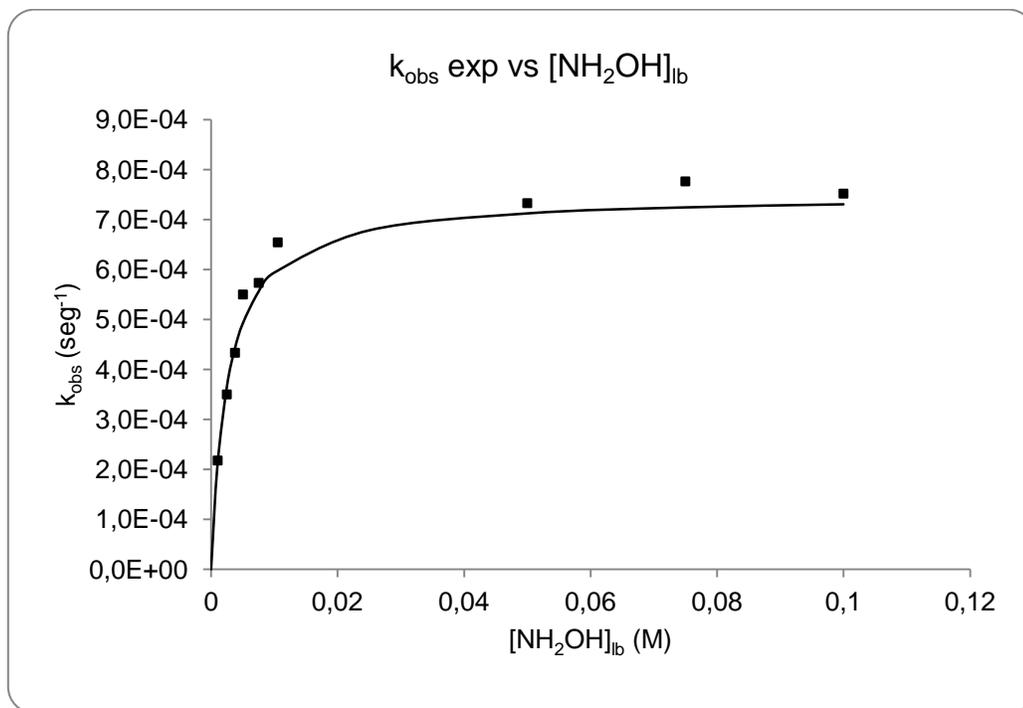


Figura 19. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído a pH 7,26. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

Resultados y Discusión

Las constantes de velocidad observadas experimentalmente en condiciones de acumulación están afectadas por un factor denominador (ver anexo 3), el cual puede observarse en la expresión:

$$k_{\text{obs}}^{\text{exp}} = K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}} k_{\text{deshid.}} / (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}})$$

Las constantes observadas experimentalmente se corrigen por la acumulación multiplicándolas por este factor lo que les devuelve la linealidad en proporción con la concentración de amina libre.

$$k_{\text{obs}}^{\text{corr}} = k_{\text{obs}}^{\text{exp}} (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}})$$

La corrección por acumulación se hace menos importante a medida que la concentración de protones se incrementa, debido a que la velocidad de deshidratación del intermediario se hace cada vez mayor impidiendo su acumulación.

El mecanismo de formación de oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldehído debe incluir la hidratación del mismo, el valor de la constante de hidratación para dicho sustrato, $K^*_{\text{Hid}} = 0,98$ ⁽⁷⁾, indica que en solución acuosa este se encuentra aproximadamente 50% hidratado, por lo que el sustrato total es una mezcla del aldehído y su hidrato, lo que aparecerá reflejado en las constantes observadas (k_{obs}), de manera que la constante de adición determinada experimentalmente es una constante

Resultados y Discusión

aparente. Para obtener la verdadera constante de adición, que contemple solo la adición al aldehído, dicha constante debe ser corregida:

$$K_{ad}^{corr} = K_{ad} (1 + K_{Hid}^*)$$

Otra evidencia que apoya el mecanismo propuesto es la dependencia observada de las constantes de velocidad de segundo orden con respecto a la concentración del buffer y el valor de α de Brønsted encontrado para el proceso. Se observó que las constantes aumentaron proporcionalmente con el aumento de la concentración del buffer total, de igual forma se observó en los gráficos que al realizar el experimento a pH cada vez menores la pendiente de la recta obtenida aumentaba, así como el intercepto de la curva en la ordenada (figura 20).

Lo observado en la figura 20 indican la presencia de catálisis específica (CEA) y general ácida (CGA) esta última debida a que la dependencia de la constante debe ser con el componente ácido del buffer, cuya proporción con respecto a su base conjugada se incrementa al disminuir el pH.

Resultados y Discusión

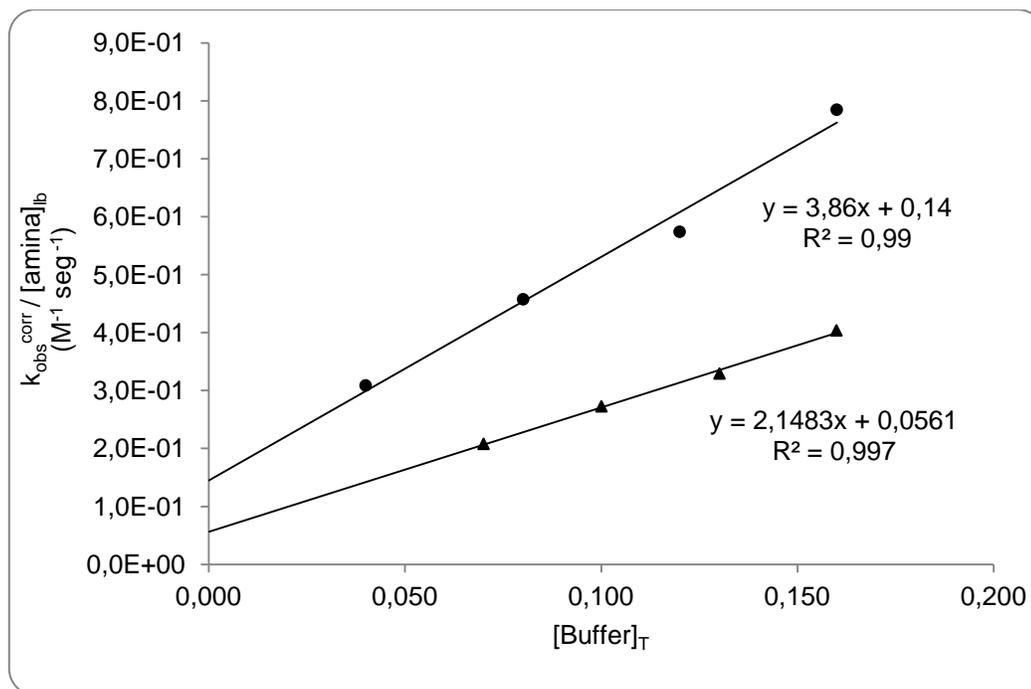


Figura 20. Gráfico de las constantes de segundo en función de la concentración de buffer total fosfato, a pH 6,50 (●) y pH 7,00 (▲), para la formación de oxima del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído, determinadas a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).

Resultados y Discusión

Estas observaciones confirman que la concentraciones de ácido, específico y general influye en el paso lento de la reacción, el cual se propone es la deshidratación del intermediario carbinolamínico catalizada por ácido. En vista de que existe un componente catalítico adicional por el buffer en las constantes de segundo orden estas se determinaron por extrapolación a cero de la concentración del buffer en los gráficos. Las constantes catalíticas encontradas para los ácidos generales empleados se muestran en la tabla continuación:

TABLA Nº 2. Constantes catalíticas en función del componente ácido del buffer para la formación de oxima del N-óxido 4-piridincarboxaldahído a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).

HA	$k'_{HA} (M^{-2} \text{seg}^{-1})^{(1)}$
$H_3O^{+(2)}$	$7,59E05 \pm 7,58E03$
HCCOOH	$4,87E02 \pm 2,67E00$
H_3CCOOH	$4,64E01 \pm 4,31E00$
$^{\ominus}OOCCH_2COOH$	$2,47E01 \pm 2,23E-01$
$H_2PO_4^{\ominus}$	$6,44E00 \pm 1,65 E-01$

⁽¹⁾ $k'_{HA} = K_{ad} \times k_{HA}$

⁽²⁾ $K_{ad} \times k_{dhid}$

Resultados y Discusión

Un gráfico de Brønsted (figura 21), construido a partir de las constantes catalíticas corregidas estadísticamente al igual que el respectivo $pK_a^{(25)}$ de cada buffer empleado (ver anexo 4), arroja un valor de alfa (α) igual a 0,66. El valor de α observado, el cual es una medida de la transferencia del protón al sitio de catálisis en el estado de transición, está indicando que la distancia de enlace entre el protón y el sitio de catálisis es un poco mayor al 50%. Valores intermedios de α (cercaos a 0,5) representan una alta contribución de la catálisis general y por tanto más fácil de detectar experimentalmente, efectivamente se observó en este trabajo que las constantes de segundo orden no corregidas por la catálisis general se desvían apreciablemente del perfil de pH – velocidad.

Las evidencias aportadas sugieren que el proceso de deshidratación catalizado por ácidos constituye el paso lento en la formación de oxima del sustrato bajo estudio: la adición de hidroxilamina ocurre fácilmente para formar la carbinolamina, el cual se deshidrata catalizada por ácidos para formar la oxima como paso lento

Resultados y Discusión

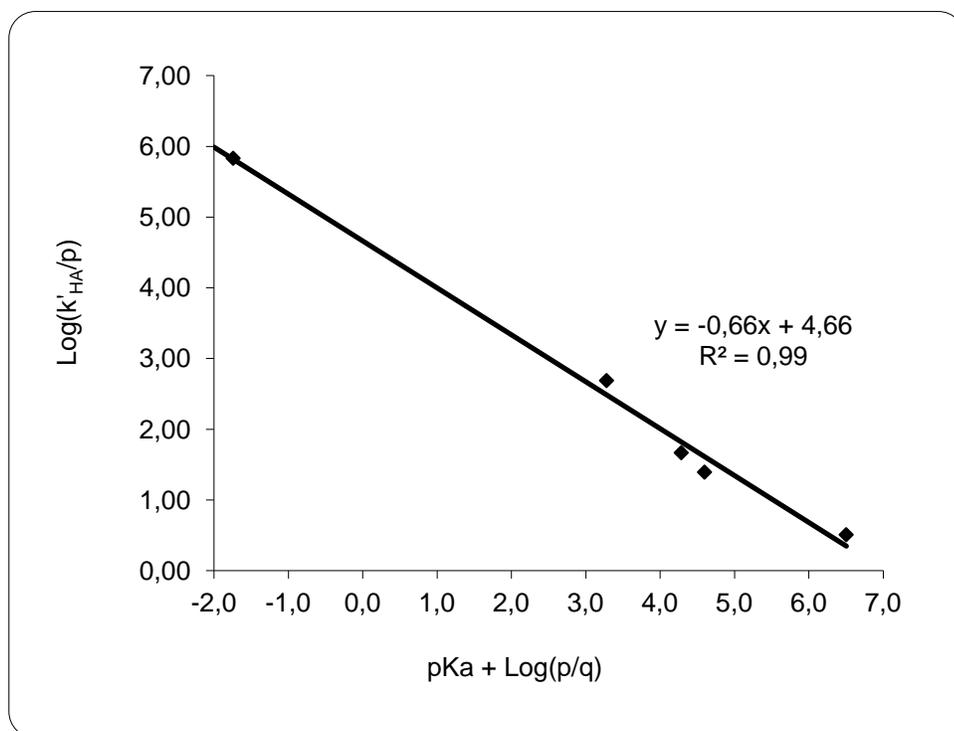


Figura 21. Gráfico de Brønsted construido empleando las correcciones estadísticas para los valores de pK_a y las respectivas constantes catalíticas de los catalizadores generales ácidos empleados, para la formación de oxima del 4-PCNO.

Resultados y Discusión

Formación de oxima a partir del N-óxido 3-piridincarboxaldehído (3-PCNO).

Se determinaron las constantes de velocidad de la reacción bajo condiciones de pseudo primer orden (k_{obs}), a 30° y fuerza iónica 0,5 M (KCl), en un rango de pH comprendido entre 0,50 y 6,00 para el N-óxido del 3-piridincarboxaldehído. A partir de estas constantes se determinó las constantes de velocidad de segundo orden ($k_{obs}/ [amina]_{lb}$) a cada valor de pH de trabajo, las cuales se muestran en la tabla N° 3. El grafico (figura 22) del logaritmo de estas constantes de segundo orden como función del pH, dan origen a una recta de pendiente -1 en el rango de pH: 2,00 – 6,00, a valores por de debajo de pH 2,00 se observa que el logaritmo de las constantes de segundo orden se desvían negativamente de la línea de pendiente -1, se relaciona esta desviación con el equilibrio protolítico que puede sufrir el sustrato. Estas observaciones junto con otras evidencias obtenidas sugieren que la reacción de formación de oxima del N-óxido del 3-piridincarboxaldehído ocurre por un proceso en el cual la velocidad de reacción es controlada por la deshidratación catalizada por ácido del intermediario carbinolamínico en todo el rango de pH estudiado.

Resultados y Discusión

TABLA N° 3. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) para la formación de oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído (3-PCNO) a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

pH ($\pm 0,01$)	($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) ($\text{M}^{-1} \text{seg}^{-1} \pm 5\%$)
6,00	5,22E-01
5,50	2,06E00
5,00	5,36E00
4,50	1,89E01
4,00	5,10E01
3,50	1,93E02
3,00	5,18E02
2,50	1,80E03
2,00	6,34E03
1,75	8,87E04
1,50	1,63E04
1,25	2,41E04
1,00	3,51E04
0,75	5,05E04
0,50	7,07E04

Resultados y Discusión

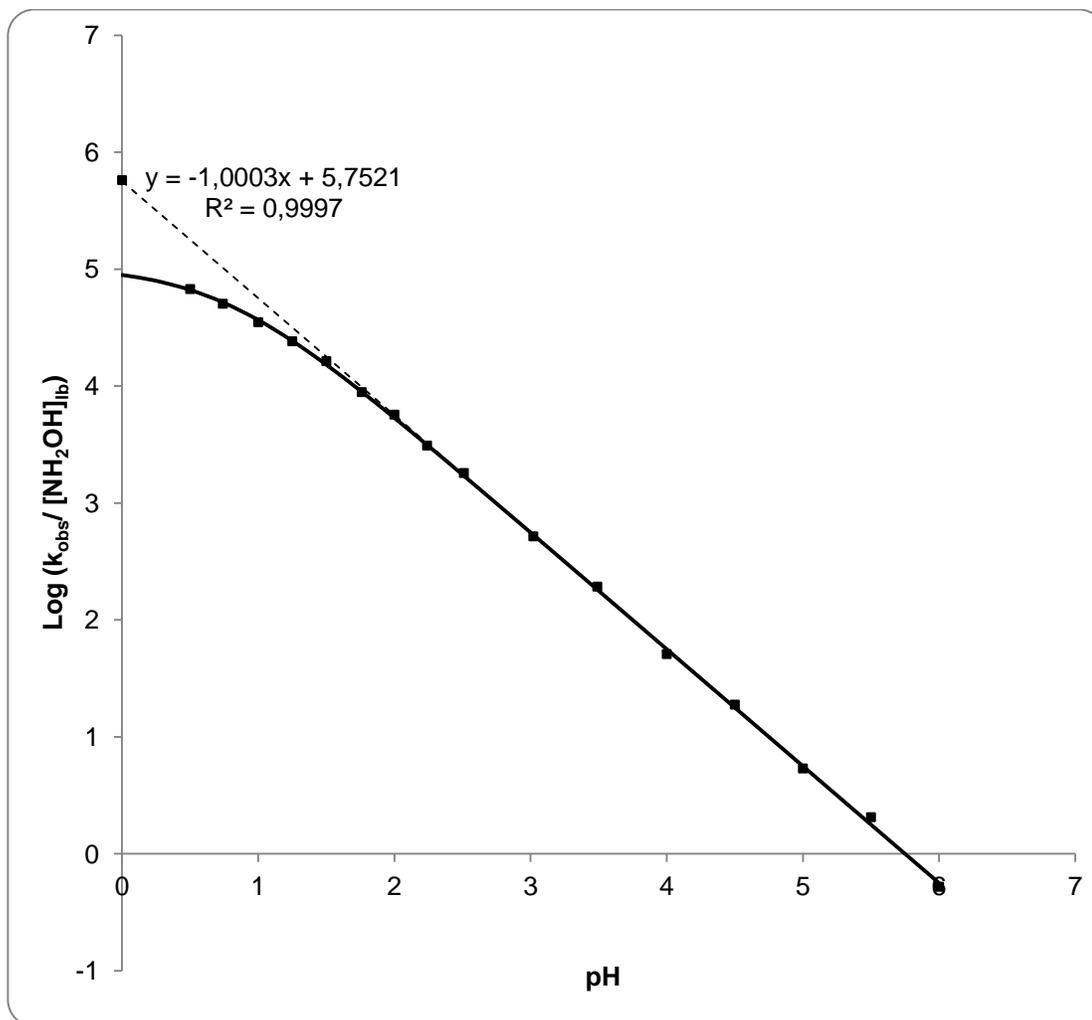


Figura 22. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}}/[amina]_{lb}$) en función del pH para la reacción de formación de oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).

Resultados y Discusión

Se observó en la formación de oxima del 3-piridincarboxaldehído acumulación de la carbinolamina a dos valores de pH, como se evidencia en el gráfico de la figura 23.

Observar acumulación a un pH cada vez más ácido es indicativo de que el proceso de adición de hidroxilamina al N-óxido del 3-piridincarboxaldehído está muy favorecida, así como lo indica el hecho que dicha acumulación no requiera altas ($> 0,1$ M) concentraciones de amina libre, por lo cual no podría ser este un paso que limite la velocidad del proceso. Nótese que para un mismo rango de concentraciones de la amina libre, al valor de pH más bajo, las k_{obs} son mayores que al pH más alto, esto indica que la reacción se ve favorecida por el aumento de la concentración de protones.

Para determinar la constante de adición de hidroxilamina se procedió del mismo modo que con el sustrato anterior (ver anexo 2). Con los valores de K_{ad} y k_{deshid} calculadas se procedió a construir las líneas sólidas señaladas en la figura 23, el encaje de los puntos experimentales es satisfactorio.

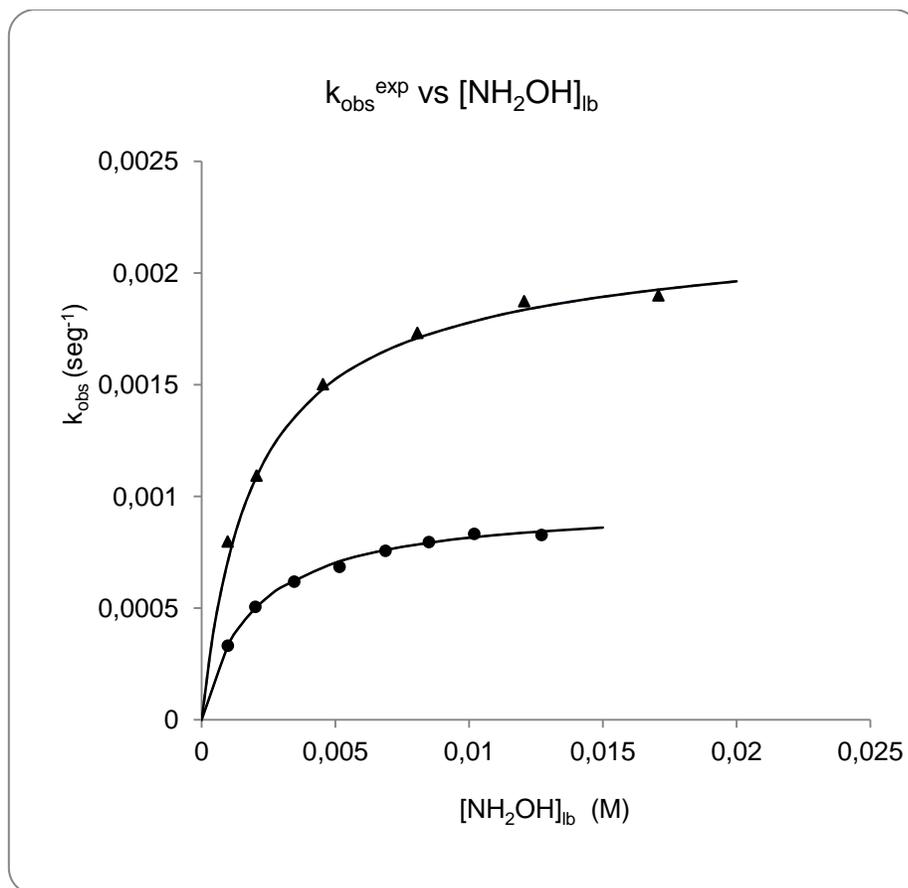


Figura 23. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído a pH 5,75 (▲) y 6,75 (●). Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

Resultados y Discusión

Las constantes observadas experimentalmente se corrigieron por la acumulación multiplicándolas por el factor que les devuelve linealidad en relación con la concentración de amina libre. La corrección se hace importante a valores de pH y concentración de amina libre, donde se observa acumulación:

$$k_{\text{obs}}^{\text{corr}} = k_{\text{obs}}^{\text{exp}} (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}})$$

El mecanismo de formación de la oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído debe incluir la hidratación del mismo debido a que el valor de la constante de hidratación para este sustrato es de (K_{Hid}^*) $1,98^{(7)}$, esto indica que en solución acuosa se encuentra hidratado aproximadamente un 66%, por las mismas consideraciones que en el caso del sustrato anterior la constante de adición determinada experimentalmente debe ser corregida ($K_{\text{ad}}^{\text{corr}}$):

$$K_{\text{ad}}^{\text{corr}} = K_{\text{ad}} (1 + K_{\text{Hid}}^*)$$

Otra evidencia que apoya el mecanismo propuesto es la dependencia observada de las constantes de velocidad de segundo orden con respecto a la concentración del buffer y el valor de α de Brönsted encontrado para el proceso. Se observó que las constantes aumentaron proporcionalmente con el aumento de la concentración del buffer total, de igual forma se observó en los gráficos que al realizar el experimento a pH cada vez menores la

Resultados y Discusión

pendiente de la recta obtenida aumentaba, así como el intercepto de la curva en la ordenada (figura 24).

En la figura 24 se observa: catálisis específica acida (CEA) por el incremento en el punto de corte de las rectas al incrementar la concentración de protones y catálisis general ácida (CGA) como lo indica el aumento de la pendiente en las rectas al disminuir el pH. Estas observaciones confirman que la concentraciones de ácido, específico y general influye en el paso lento de la reacción, el cual se propone es la deshidratación del intermediario carbinolamínico. En vista de que existe un componente catalítico adicional por el buffer en las constantes de segundo orden estas se determinaron por extrapolación a cero de la concentración del buffer en los gráficos. Las constantes catalíticas encontradas para los ácidos generales empleados se muestran en la tabla N° 4.

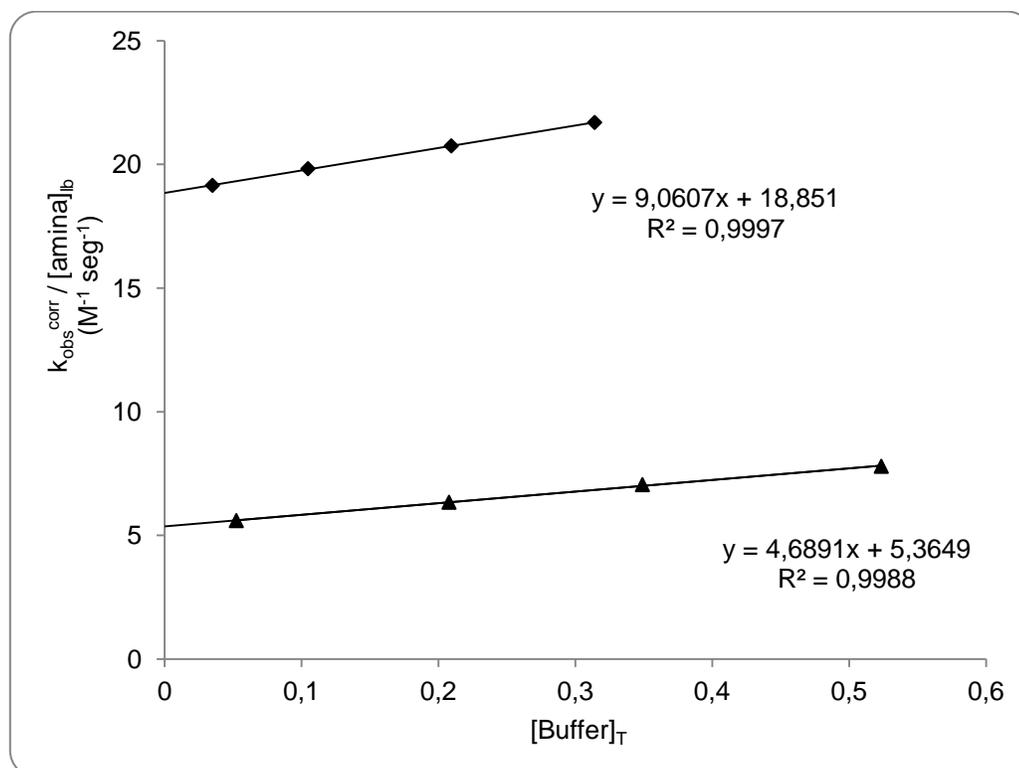


Figura 24. Gráfico de las constantes de segundo orden en función de la concentración de buffer total acético, a pH 4,50 (♦) y pH 5,00 (▲), para la formación de oxima del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído, determinadas a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).

Resultados y Discusión

TABLA Nº 4. Constantes catalíticas del componente ácido del buffer para la formación de oxima del N-óxido 3-piridincarboxaldehído y del N-oxido 3-piridincarboxaldehido a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).

HA	$k'_{HA} (M^{-2} \text{seg}^{-1})^{(1)}$
H_3O^+ ⁽²⁾	$5,65E05 \pm 7,13E03$
HCCOOH	$6,86E01 \pm 1,49E00$
H ₃ CCOOH	$1,66E01 \pm 2,39E-01$
$^-OOCCH_2COOH$	$1,02E01 \pm 3,40E-01$
$H_2PO_4^-$	-
NH_3OH^+	$5,30E-1 \pm 1,00E-02$

⁽¹⁾ $k'_{HA} = K_{ad} \times k_{HA}$

⁽²⁾ $K_{ad} \times k_{dhid}$

Un gráfico de Brönsted (figura 25), construido a partir de las constantes catalíticas corregidas estadísticamente al igual que el respectivo pKa ⁽²⁵⁾ de cada buffer empleado (ver anexo 4) para la cinética de formación de la oxima del N-oxido del 3-piridincarboxaldehido, arroja un valor de alfa (α) de 0,78, el cual indica que en el estado de transición hubo una alta transferencia del protón al sitio de catálisis. La evidencia aportada sugiere una rápida adición de hidroxilamina al sustrato para formar la carbinolamina, el cual se deshidrata catalizada por ácidos para formar la oxima, constituyendo este el paso lento de la reacción.

Resultados y Discusión

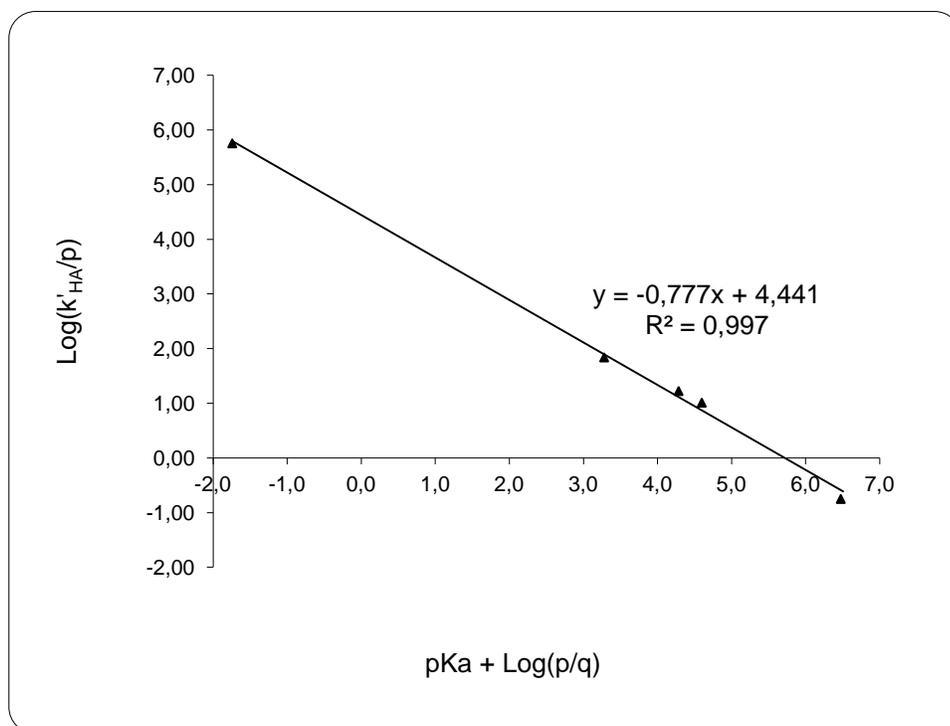


Figura 25. Gráfico de Brønsted construido empleando las correcciones estadísticas para los valores de pK_a y las respectivas constantes catalíticas de los catalizadores generales ácidos empleados, para la formación de oxima del 3-PCNO.

Resultados y Discusión

Formación de oxima a partir del N-óxido 2-piridincarboxaldehído (2-PCNO).

Se determinaron las constantes de velocidad de la reacción bajo condiciones de pseudo primer orden, a 30° y fuerza iónica 0,5 M (KCl), en un rango de pH comprendido entre 0,31 y 5,50. A partir de estas constantes se determinó las constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}/[\text{amina}]_{\text{lb}}$) en el rango de pH señalado, las mismas se presentan en la tabla N° 5. El gráfico (figura 26) del logaritmo de estas constantes de segundo orden como función del pH dan origen a una recta de pendiente -1 en el rango de pH de 1,50 a 5,50 a valores por debajo de 1,50 los valores de las constantes de segundo orden se desvían negativamente de la línea de pendiente -1, esta desviación puede atribuirse a la presencia del ácido conjugado del sustrato, ya que la región de pH donde se observa la desviación se aproxima al pKa aparente del mismo, por lo tanto en esta región la formación de la oxima ocurre por el ataque de la hidroxilamina al sustrato y a su ácido conjugado, para formar 2 intermediarios, esta conducta ya ha sido observada en la formación de las oxima del 2-piridincarboxaldehído⁽⁶⁾ y del 2-quinolincarboxaldehído⁽⁹⁾. Dado que la forma protonada del sustrato, debe poseer una mayor reactividad frente a nucleófilos, el paso determinante lo debe constituir la deshidratación catalizada por ácidos del intermediario carbinolamínico en toda la región de pH investigada.

Resultados y Discusión

TABLA N° 5. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) para la formación de oxima del N-oxido 3-piridincarboxaldehido (2-PCNO) a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

pH ($\pm 0,01$)	($k_{\text{obs}}^{\text{corr}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}$) ($\text{M}^{-1} \text{seg}^{-1} \pm 5\%$)
5,50	2,79E00
5,00	7,15E00
4,50	2,02E01
4,00	6,49E01
3,50	1,87E02
3,00	5,77E02
2,50	1,78E03
2,00	5,60E03
1,75	9,08E03
1,50	1,51E04
1,25	2,23E04
1,00	3,08E04
0,75	4,65E04
0,50	7,33E04
0,31	8,49E04

Resultados y Discusión

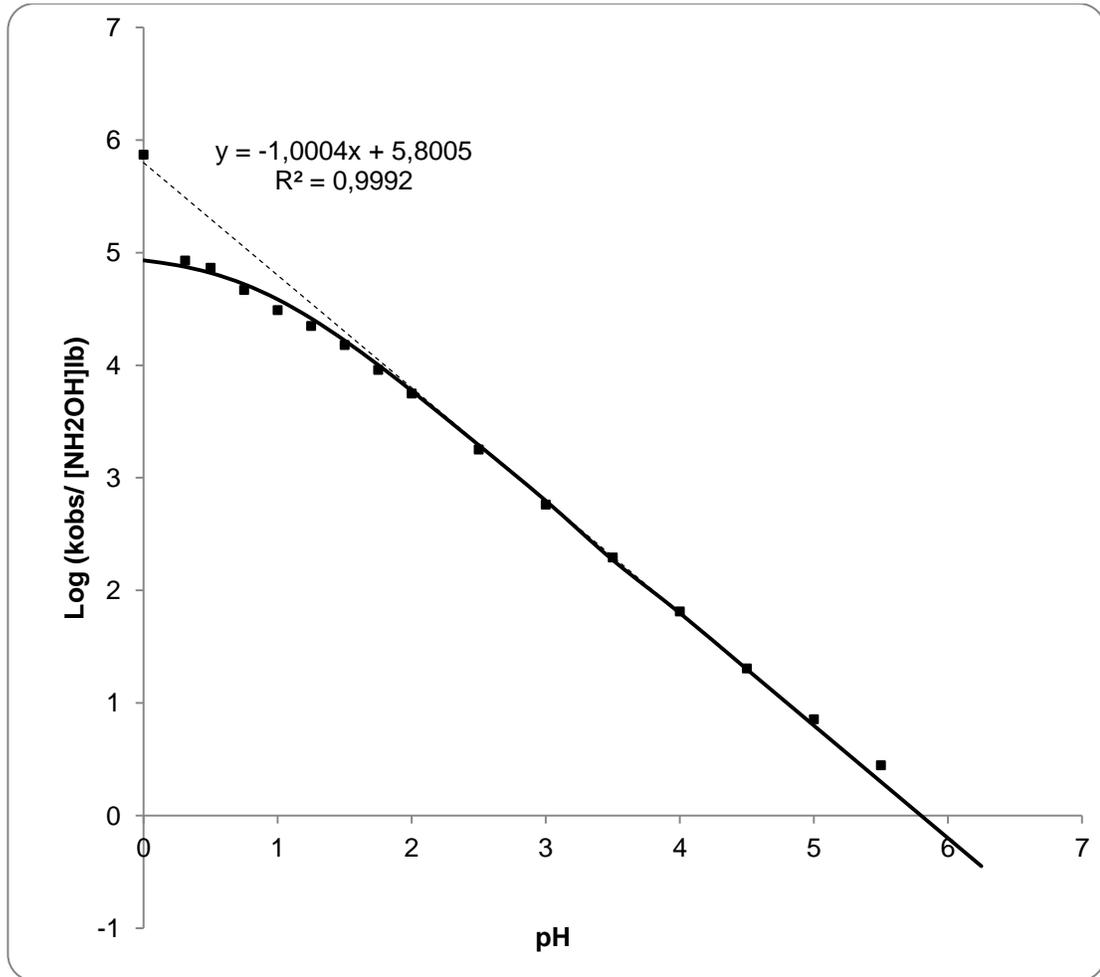


Figura 26. Constantes de velocidad de segundo orden ($k_{\text{obs}}^{\text{corr}}/[\text{amina}]_{\text{lb}}$) en función del pH para la reacción de formación de oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído determinadas a 30 °C y fuerza iónica (μ) 0,5 (KCl).

Resultados y Discusión

Al igual que en la formación de las oximas del 4-PCNO y 3-PCNO, en la formación de oxima del N-óxido 2-PCNO, se observa acumulación del intermediario, con la particularidad que la misma se presenta a valores de pH y concentraciones de amina libre más bajas que en los casos del 4-PCNO y el 3-PCNO, tal como se observa en la figura 27. Lo anterior es consistente con la elevada reactividad de este sustrato para la adición de nucleófilos, lo cual se refleja en su alto grado de hidratación (un porcentaje superior al 90%), a pesar de ser el agua un nucleófilo muy débil ⁽⁷⁾. Las k_{obs} fueron corregidas por la acumulación de la carbinolamina en prácticamente en todo el rango de pH estudiado lo cual indica, además de la presencia del intermediario, que la constante de adición debe tener un valor superior a los valores encontrados para el 4-PCNO y 3-PCNO, de manera que a valores bajos de pH, se observe una desviación negativa de la conducta de primer orden con respecto a la concentración de amina libre.

Se evaluó la constante de adición (K_{ad}) de hidroxilamina al 2-PCNO de la misma forma en que se hizo con los sustratos anteriores, con el valor obtenido para dicha constante y con la k_{deshid} a pH 5,75 se construyó la línea sólida en la figura 27 de acuerdo al mecanismo propuesto, observándose concordancia con las k_{obs} experimentales.

Resultados y Discusión

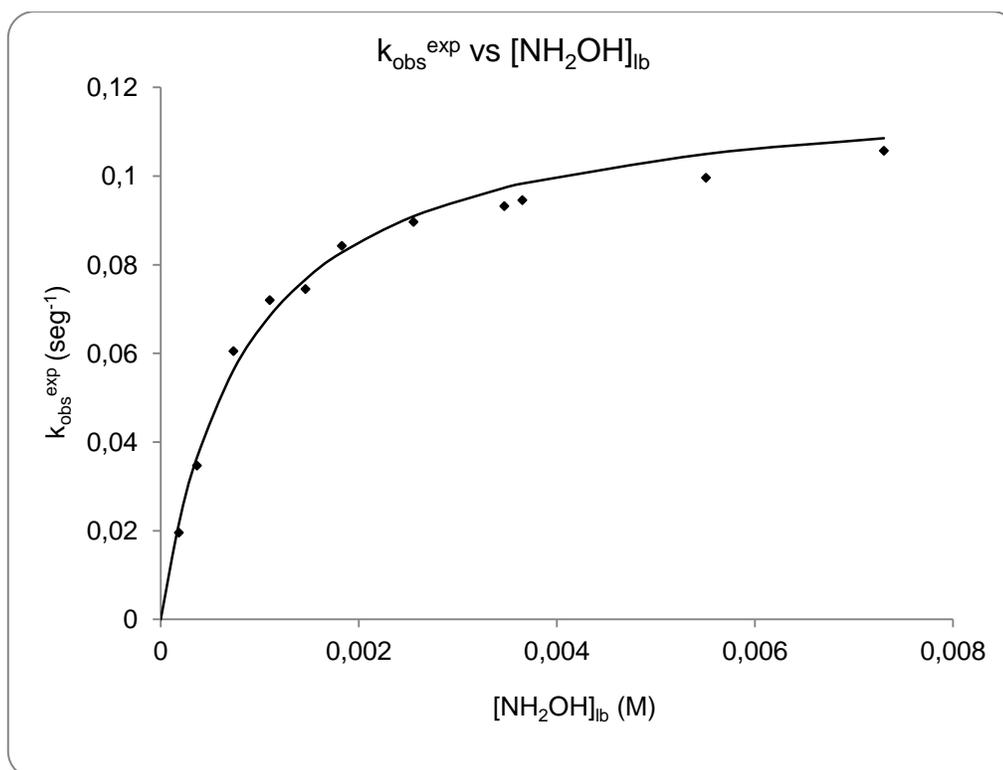


Figura 27. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído a pH 5,75. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

Resultados y Discusión

Dado el alto grado de hidratación del 2-PCNO las constantes observadas en este caso están con mayor razón afectada por el proceso de hidratación del aldehído en comparación con el 4-PCNO y 3-PCNO, resultando la constante de adición (K_{ad}) una constante aparente que debe corregirse ($K_{ad}^{corr} = K_{ad}(1 + K_{hid.})$) y el mecanismo de formación de la oxima del 2-PCNO debe contemplar el equilibrio previo de hidratación del sustrato y de su forma protonada.

Experimentos realizados a diferentes concentraciones de amina libre y a pH 2,50 se observó que las k_{obs} corregidas por acumulación, mantenían una desviación negativa de su conducta de primer orden con respecto a la concentración de amina libre (figura 28), este comportamiento permite inferir que otro paso diferente a la deshidratación catalizada por ácidos del intermediario carbinolamínico debe estar contribuyendo a determinar el paso lento de la reacción y además que este paso no debe tener dependencia de la concentración de amina libre, ya que este sustrato presenta un grado de hidratación (superior al 90%) y que la velocidad de deshidratación catalizada por ácidos del intermediario carbinolamínico está muy favorecida a este valor de pH, entonces la pérdida de agua del hidrato del sustrato para generar el aldehído libre, debe contribuir al paso lento de la reacción.

Resultados y Discusión

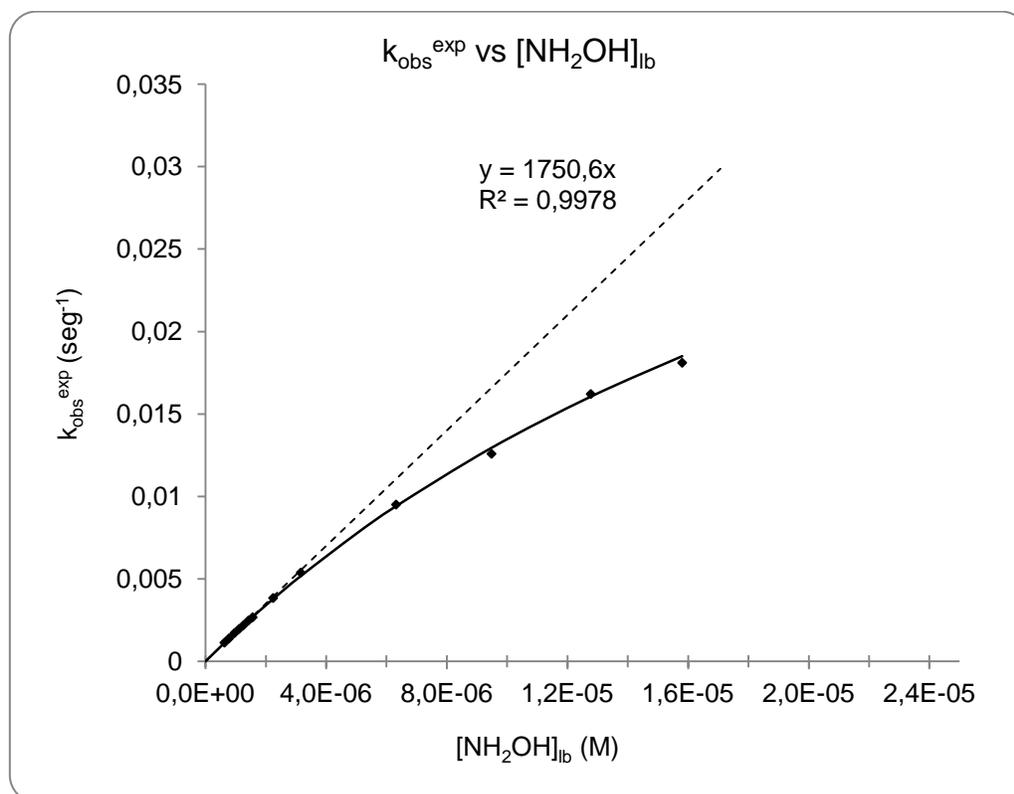


Figura 28. Constantes de velocidad de pseudo primer orden graficadas como función de la amina libre para la formación de la oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído a pH 2,50. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

Resultados y Discusión

La reacción de formación de la oxima del 2-PCNO también exhibe catálisis ácido como se muestra en la figura 29. Como en los casos anteriores las constantes aumentaron proporcionalmente con el aumento de la concentración del buffer total, así como el intercepto de la curva en la ordenada aumento con la disminución del pH.

Las constantes catalíticas obtenidas para los ácidos generales empleados aparecen en la tabla N° 6.

TABLA N° 6. Constantes catalíticas del componente ácido del buffer para la formación de oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldahído a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (KCl).

HA	$k'_{HA} (M^{-2} \text{seg}^{-1})^{(1)}$
$H_3O^{+ (2)}$	$6,31E05 \pm 7,04E03$
HCCOOH	$3,55E01 \pm 1,52E00$
H ₃ CCOOH	$1,08E01 \pm 6,00E-01$
$^-OOCCH_2COOH$	-
NH_3OH^+	$4,84E-01 \pm 2,13E-02$

⁽¹⁾ $k'_{HA} = K_{ad} \times k_{HA}$

⁽²⁾ $K_{ad} \times k_{dhid}$

Resultados y Discusión

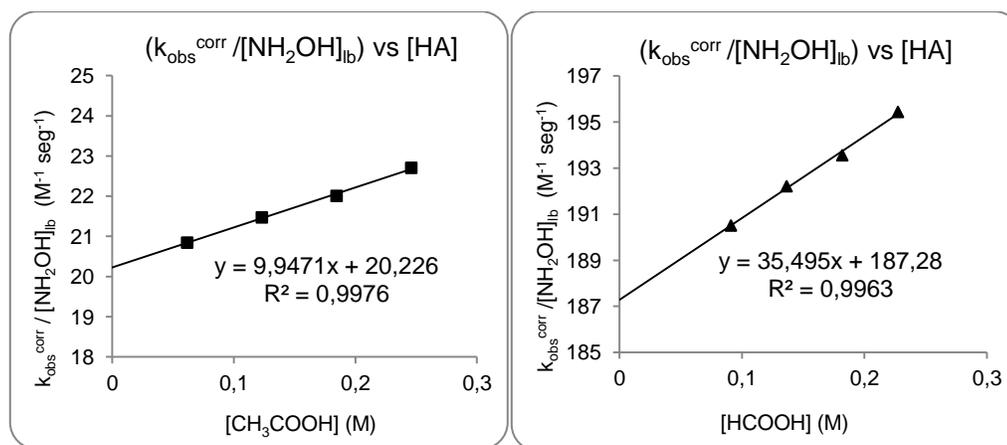


Figura 29. Constantes de velocidad de segundo orden graficadas como función de la concentración de ácido general para la formación de la oxima del N-óxido 2-piridincarboxaldehído a pH 4,50 (acético) y 3,50 (fórmico). Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

Resultados y Discusión

El gráfico de Brønsted (figura 30), construido a partir de las constantes catalíticas corregidas estadísticamente al igual que el respectivo pKa de cada ácido empleado en la preparación de las soluciones buffer, arroja un valor de alfa (α) de 0,80, indicativo de una alta transferencia del protón al sitio de catálisis en el estado de transición. Un valor muy cercano al límite ($\alpha = 1$), hace difícil poner en evidencia experimentalmente la presencia de la catálisis ácida general y por lo tanto, los valores de las constantes catalítica son aún más bajas que las obtenidas en la formación de la oxima del 3-PCNO.

Las evidencias recabadas sobre el mecanismo de la formación de oxima del 2-PCNO sugieren que el paso lento de la reacción es la deshidratación catalizada por ácidos de la carbinolamina, precedido por un paso previo fácil de adición de hidroxilamina al sustrato para formar la carbinolamina.

Resultados y Discusión

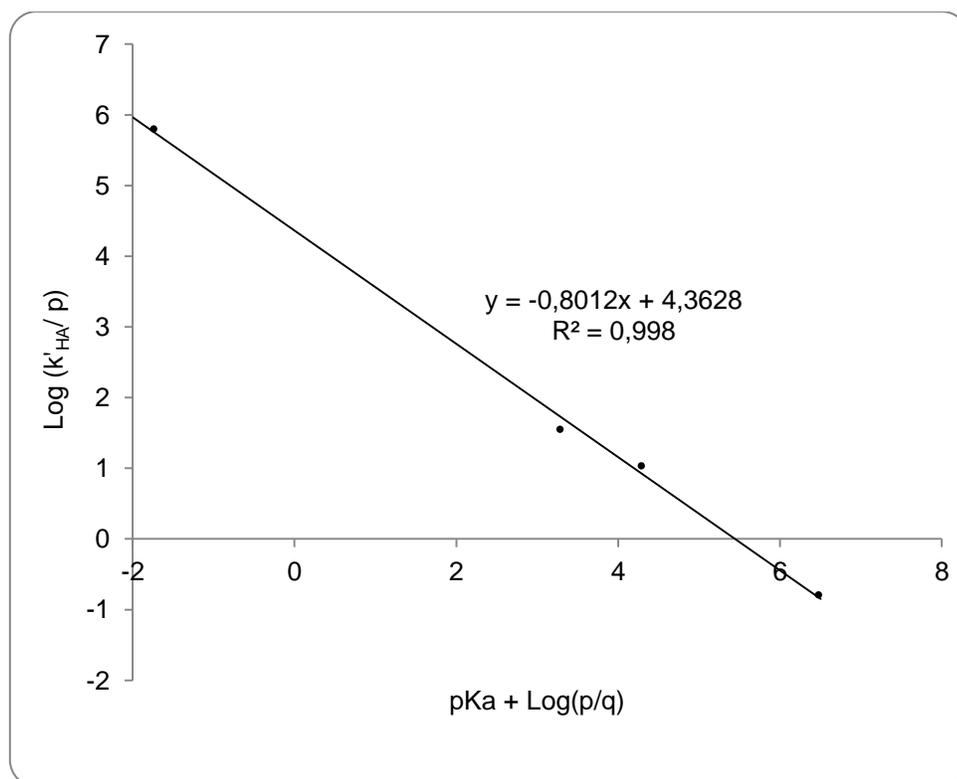


Figura 30. Gráfico de Brønsted construido empleando las correcciones estadísticas para los valores de pKa y las respectivas constantes catalíticas de los catalizadores generales ácidos empleados, para la formación de oxima del 2-PCNO.

Discusión general de los resultados cinéticos.

En investigaciones previas realizadas en nuestro laboratorio se ha reportado que la formación de semicarbazona y oxima de los iones 2-, 3- y 4-formil-1-metilpiridinio y la formación de oxima del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehído y el 2-quinolincarboxaldehído ocurren con deshidratación de la carbinolamina como paso determinante de la velocidad bajo condiciones acídicas y neutras. Hemos elegido continuar esta línea de investigación, estudiando la formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehído sustratos estructuralmente relacionados con los arriba mencionados.

Ha sido bien establecido que a valores de pH cercanos a la neutralidad, en la formación de compuestos tipo imina, el paso lento lo constituye la deshidratación del intermediario carbinolamínico catalizada por ácidos. Para las reacciones estudiadas en este trabajo, la expresión de las constantes de velocidad de pseudo- primer orden (k_{obs}), que rige el proceso bajo las condiciones de pH mencionadas y donde empieza a observarse desviación de la conducta de primer orden con respecto a la concentración de amina libre viene dada por la siguiente expresión:

$$k_{obs} = K_{ad}k_{deshid}[\text{NH}_2\text{OH}]_{lb} / (1 + K_{ad}[\text{NH}_2\text{OH}]) \quad (11)$$

$$k_{deshid} = k_{dhid}[\text{H}_3\text{O}^+] + k'_{HA}[\text{HA}].$$

Resultados y Discusión

La desviación de la linealidad en las constantes de pseudo primer orden, observado a concentraciones de amina libre moderadas la podemos explicar en términos de la acumulación del intermediario carbinolamínico. En la ecuación 11, se deriva un comportamiento complejo cuando $1 \sim K_{ad}[NH_2OH]$, esto es consecuencia de que la formación del intermediario ocurre fácilmente y su deshidratación catalizada por ácido constituye el paso lento, en el presente trabajo esta aseveración está más que justificada, debido a que los sustratos examinados, los N-óxidos del 4-, el 3- y del 2-piridincarboxaldehído, están altamente activados para el paso de la adición, como lo corrobora el alto grado de hidratación reportado para estos aldehídos⁽⁷⁾, además la hidroxilamina, posee un alto poder nucleofílico como lo indica su valor de pKa (6,00), reforzada esta condición porque este nucleófilo posee efecto α . Estas condiciones especiales se ven reflejadas en los altos valores para las constantes de equilibrio para la formación de las respectivas carbinolaminas de los sustratos investigados en el presente trabajo.

Un punto muy importante a resaltar es que la presencia de acumulación es una prueba de que esta reacción atraviesa por la formación de un intermediario y que su mecanismo debe incluir al menos 2 pasos: la formación del intermediario y su respectiva descomposición para formar el producto.

Resultados y Discusión

Si se continúa incrementando la concentración de amina libre, todo el sustrato va a ser convertido al intermediario y la velocidad se hace independiente de la concentración de amina libre, esta conducta se conoce como saturación, donde $k_{\text{obs}} = k_{\text{deshid.}}$, ya que $K_{\text{ad}} [\text{NH}_2\text{OH}] \gg 1$. Esta saturación se observa como un máximo en los gráficos de k_{obs} vs concentración de amina libre.

Las líneas sólidas en las figuras 17, 23 y 27 son teóricas, construidas a partir de la expresión para las k_{obs} dada por la ecuación 11, observándose un buen acuerdo entre estas líneas y las k_{obs} medidas experimentalmente.

Las constantes de equilibrio para la adición de hidroxilamina a los sustratos bajo estudio en su forma no protonada, corregidas por la hidratación, coinciden con un estimado hecho empleando la correlación lineal de energía libre entre la adición de hidroxilamina y la adición de agua para una serie de sustratos carbonílicos con respecto al benzaldehído⁽¹⁴⁾. Esta relación esta expresada por $\log K_{\text{ad}} = Sw + B$, donde w está definido como $\log (K_{\text{Hid.}}^*/K_{\text{Hid.}})$, siendo $K_{\text{Hid.}}^*$ y $K_{\text{Hid.}}$ las constantes de equilibrio para la hidratación de un sustrato en particular y el benzaldehído respectivamente, S una medida de la sensibilidad de la serie examinada en comparación con el modelo de adición de agua (constante de hidratación) y B es una constante dada para el nucleófilo en particular, en este caso hidroxilamina.

Resultados y Discusión

Por medio de la correlación de energía libre antes mencionada se estiman valores de $7,77E02$, $1,42E03$ y $1,23E04 \text{ M}^{-1}$ para la K_{ad}^{teor} de hidroxilamina a los N-óxidos del 4-, el 3- y el 2-piridincarboxaldehído respectivamente, valores que están en buen acuerdo con los valores de la K_{ad}^{corr} determinada experimentalmente para estos sustratos, valores que aparecen más adelante listados en la tabla 7. La relación entre la constante experimental y su valor teórico es aproximadamente 1 ($K_{ad}^{corr} / K_{ad}^{teor} \sim 1$) para los dos primeros de estos sustratos, en cuanto al N-óxido del 2-piridincarboxaldehído la coincidencia no es tan cercana entre el valor para la K_{ad}^{corr} ($2,00E04 \text{ M}^{-1}$) determinada experimentalmente y el valor estimado mediante la correlación ($\sim 1,23E04 \text{ M}^{-1}$), pero la diferencia no es lo suficientemente grande y se atribuye a errores experimentales.

En el gráfico de la correlación de energía libre **$\text{Log } K_{ad} = Sw + B$** antes mencionada, la representación de los valores experimentales para las constantes equilibrio de adición de hidroxilamina a los sustratos aquí estudiados se observa en la figura 31, lo cual contribuye a reforzar la validez de dicha correlación.

Resultados y Discusión

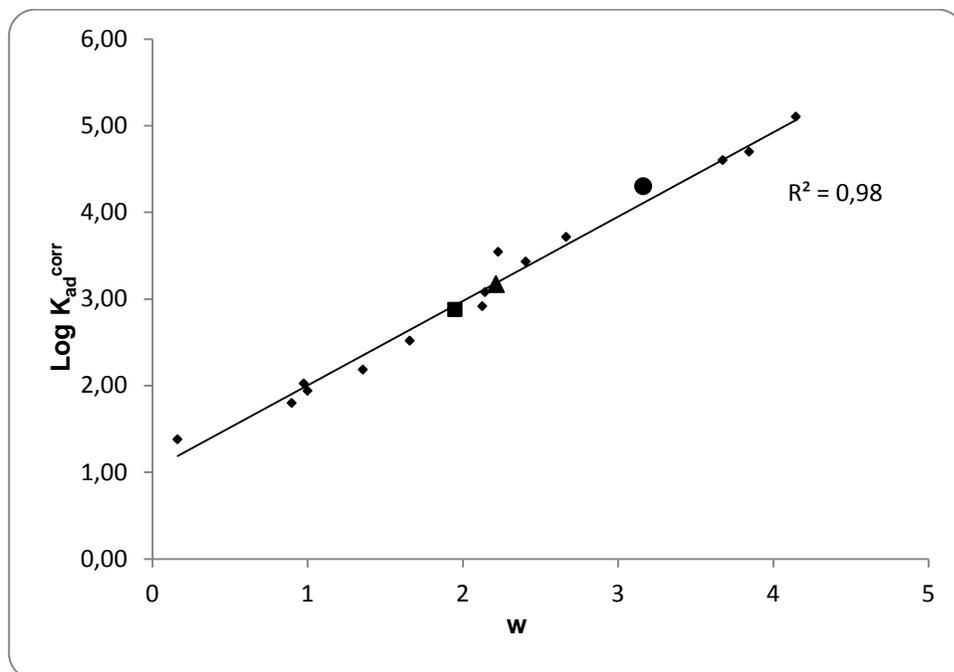
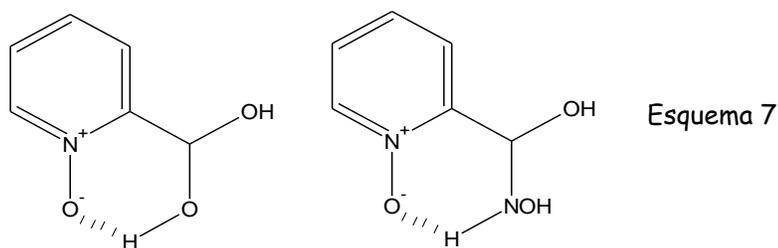


Figura 31. Grafico del logaritmo de la constante de equilibrio corregida de adición de hidroxilamina a una serie de compuestos carbonílicos en función de $w^{(14)}$, donde puede observarse que los N-óxidos 2- (■), 3-(▲) y 4-(●)piridincarboxaldehídos se ajustan a la correlación representada por la línea recta.

Resultados y Discusión

Se sabe que la posibilidad de formación de puentes de hidrogeno intramoleculares cuando estos implican un anillo de 5 a 6 miembros es una característica que confiere gran estabilidad a las estructuras. En el trabajo tomado como referencia sobre la hidratación de los sustratos aquí estudiados ⁽⁷⁾, se propone que el efecto del enlace N^+-O^- en la hidratación así como la alta constante de equilibrio observada para este proceso, en el caso del N-oxido del 2-piridincarboxaldehido, es debido a la formación de un puente de hidrogeno intramolecular en el hidrato, como se observa en la primera de las estructuras en el esquema 7.



Esquema 7. Comparación estructural entre los intermediarios de adición de hidroxilamina y el de la hidratación del N-óxido 2-piridincarboxaldehído

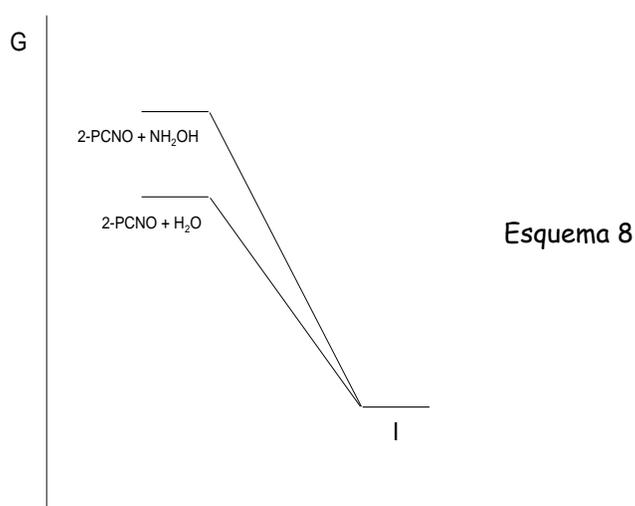
La segunda de las estructuras planteadas corresponde a la carbinolamina del N-oxido del 2-piridincarboxaldehido, y como se observa existe también en la carbinolamina la misma posibilidad de formación del puente de hidrógeno que en el hidrato, lo que hace suponer que en la carbinolamina el efecto de enlace N^+-O^- opera de la misma forma. Lo anterior encuentra sustento en la alta constante de equilibrio determinada

Resultados y Discusión

para la adición de hidroxilamina al 2-PCNO, si se le compara con los casos del 3-PCNO y 4-PCNO.

Lo planteado en el párrafo anterior supondría que la ocurrencia de la reacción de formación de oxima del 2-PCNO, por lo menos desde el punto de vista termodinámico, también depende de la comparación de la estabilidad entre hidrato y carbinolamina. Esta situación se resuelve basándonos en lo siguiente: ambas estructuras, el hidrato y la carbinolamina del 2-PCNO, deben poseer energías parecidas o muy cercanas, la cual es una consideración que se desprende de la forma en que está construida la correlación de energía libre $\text{Log } K_{ad} = Sw + B$ lo cual permite que esta pueda ser aplicada con este sustrato. Simplemente los procesos globales de formación de estas estructuras, hidrato y carbinolamina, son similares a excepción del nucleófilo, en la hidratación tenemos como nucleófilo el agua, en tanto que en la formación de la carbinolamina tenemos a un mucho mejor nucleófilo que es la hidroxilamina, lo cual genera que la diferencia energética entre reactivos y productos sea mayor en el segundo caso y por tanto la estabilización relativa es mayor cuando consigue formarse la carbinolamina que en el caso del hidrato. Lo anterior puede verse mejor en el diagrama de energía libre que se plantea en el esquema 8:

Resultados y Discusión



Esquema 8. Comparación cualitativa, del cambio de energía libre involucrado en la formación del intermediario, entre los procesos de adición de hidroxilamina e hidratación del N-óxido 2-piridincarboxaldehído

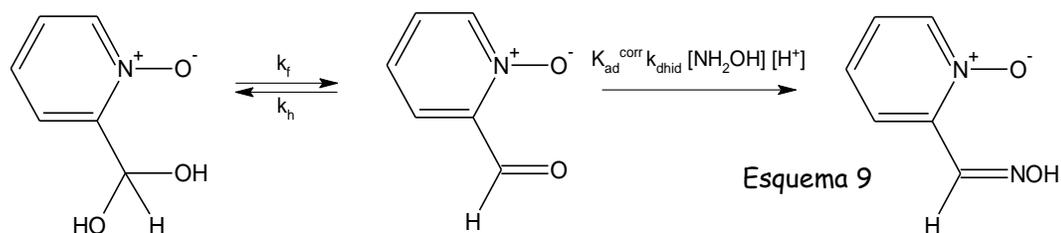
En el estudio de la reacción de formación de semicarbazona y oxima del ion 4-formil-1-metilpiridininio reportada en la literatura ⁽⁵⁾, se ha encontrado que a valores bajos de pH, las constantes observadas, corregidas por el proceso de acumulación de carbinolamina, mantienen la desviación de la conducta de primer orden con respecto a la concentración de amina libre, originando gráficos similares a los observados en los procesos de acumulación, este mismo comportamiento se ha reportado para la formación de oxima del ácido conjugado del 3-piridincarboxaldehído (figura 14) ⁽⁶⁾. El 2-PCNO presenta un comportamiento similar al de los sustratos anteriormente mencionados, una característica común de todos estos compuestos es que exhiben un alta reactividad para la adición nucleofílica, inclusive en regiones de pH donde esté presente el ácido

Resultados y Discusión

conjugado del 2-PCNO, este debe presentar una mayor reactividad frente a la adición de nucleófilos, nuevamente, esta conducta se ve reflejada en los altos grados de hidratación que poseen estos sustratos. De manera que un paso lento diferente al ataque del nucleófilo o deshidratación del intermediario carbinolamínico catalizado por ácidos debe estar contribuyendo a determinar el paso lento del proceso bajo estas condiciones.

La explicación para esta conducta, reside en la consideración que al disminuir el pH, el proceso de deshidratación catalizado por ácido del intermediario carbinolamínico aumenta su velocidad y la pérdida de agua del sustrato hidratado para convertirse al aldehído, comienza a contribuir a determinar la velocidad del proceso.

Esta conducta puede ser expresada como se observa en el esquema de reacción propuesto a continuación (en el cual solo se considera la catálisis acida específica para la deshidratación de la carbinolamina):



Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación de oxima del N-óxido 2-piridincarboxialdehído cuando la reacción se lleva cabo a pH bajo

Resultados y Discusión

Donde la constante de equilibrio para la hidratación ($K_{\text{Hid.}}$) del aldehído se ha expresado en términos de los procesos microscópicos de sus respectivas constantes de velocidad de hidratación del aldehído (k_h) y formación del mismo (k_f), además la constante de adición para la formación de la carbinolamina es expresada a partir del aldehído ($K_{\text{ad}}^{\text{corr}}$) y no del sustrato total (aldehído + hidrato).

Aplicando la aproximación del estado estacionario para el aldehído y considerando luego que el sustrato total se encuentra casi en su totalidad como el hidrato se obtiene la siguiente expresión para las constantes observadas de pseudo-primer orden bajo las condiciones antes señaladas:

$$k_{\text{obs}} = K_{\text{ad}}^{\text{corr}} k_{\text{dhid}} k_f [\text{NH}_2\text{OH}] [\text{H}^+] / (k_h + K_{\text{ad}}^{\text{corr}} k_{\text{dhid}} [\text{NH}_2\text{OH}] [\text{H}^+]) \quad (12)$$

Un gráfico de $1/k_{\text{obs}}$ vs $1/[\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{lib}}$, para las constantes observadas en la formación de oxima del 2PCNO a pH 2,50, donde se propone está operando la expresión de velocidad planteada (ecuación 12), se obtiene una línea recta de cuyo intercepto ($1/k_f$), se obtiene la constante microscópica para la formación del aldehído y a partir de la pendiente ($k_h / K_{\text{ad}}^{\text{corr}} k_{\text{dhid}} k_f [\text{H}^+]$) puede evaluarse (k_h / k_f). En la expresión planteada para las k_{obs} a concentraciones de amina libre lo suficientemente bajas, el factor denominador ($k_h + K_{\text{ad}}^{\text{corr}} k_{\text{dhid}} [\text{NH}_2\text{OH}] [\text{H}^+]$) $\sim k_h$, tal que las constantes observadas quedan descritas por $k_{\text{obs}} = K_{\text{ad}}^{\text{corr}} k_{\text{dhid}} K_{\text{Hid}} [\text{NH}_2\text{OH}] [\text{H}^+]$ lo que indica una zona lineal con respecto a la concentración de amina libre. A

Resultados y Discusión

concentraciones de amina moderadas se genera una dependencia compleja con la amina libre cuyo resultado es la desviación negativa de la conducta de primer orden. A concentraciones de amina libre lo suficientemente altas ocurre que ($k_h \ll K_{ad}^{corr} k_{dhid} [NH_2OH] [H^+]$) y $k_{obs} = k_f$, esto significa que el paso lento que controla el proceso es la formación del aldehído a partir del hidrato del mismo, gráficamente correspondería al límite máximo que alcanzan las k_{obs} con independencia de las mismas con respecto a la concentración de la amina libre.

En el presente trabajo no fue posible observar el máximo en el gráfico de k_{obs} vs concentración de amina libre debido a limitaciones experimentales, ya que el valor de $k_f = 5,20E-02 \text{ seg}^{-1}$ obtenido del intercepto del gráfico en la figura 32, implica reacciones con tiempos de vidas media cercanos a los 13 segundos, lo que requiere de métodos más preciso para la medición de velocidades de reacción con tiempos de vida media tan pequeños. En la figura 28 hay un encaje satisfactorio entre los datos experimentales y la línea sólida construida a partir de la expresión dada por la ecuación 12, donde se contempla que el paso lento está determinado por 2 pasos: deshidratación del intermediario carbinolamínico catalizado por ácidos y pérdida de agua del hidrato del sustrato. El valor obtenido a partir de los datos experimentales en este estudio ($K_{Hid} = 18,67$), está en una buena concordancia con el valor de la constante ($K_{Hid} = 16$) encontrado en la literatura ⁽⁷⁾. Lo cual corrobora que la conducta asumida es razonable.

Resultados y Discusión

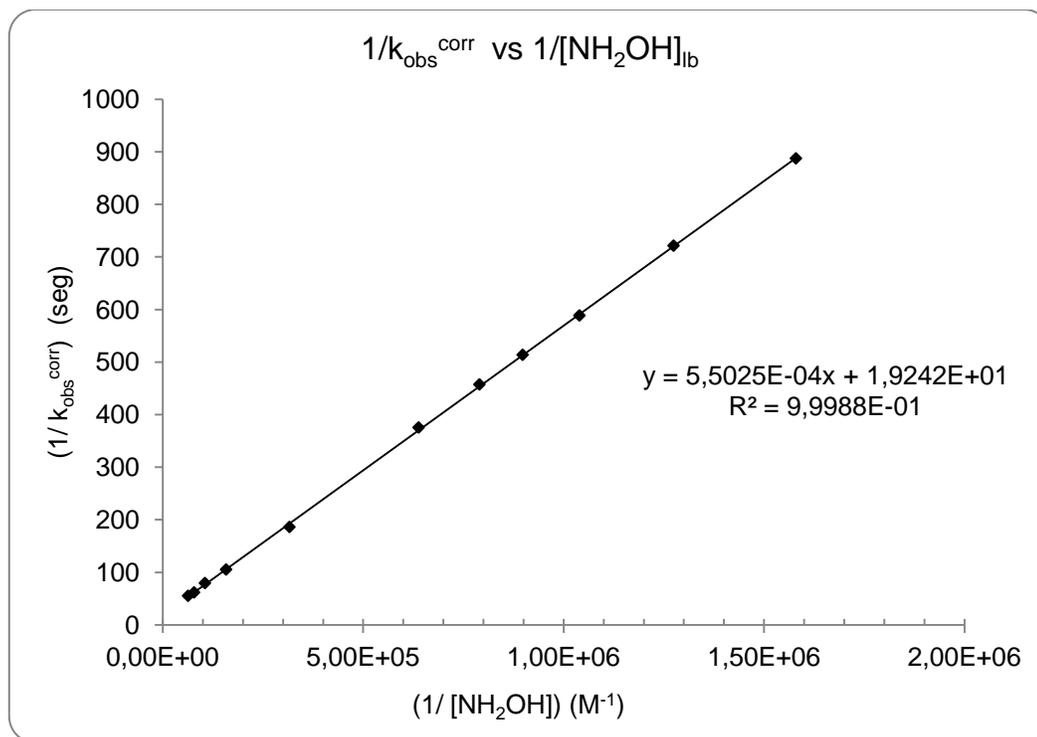


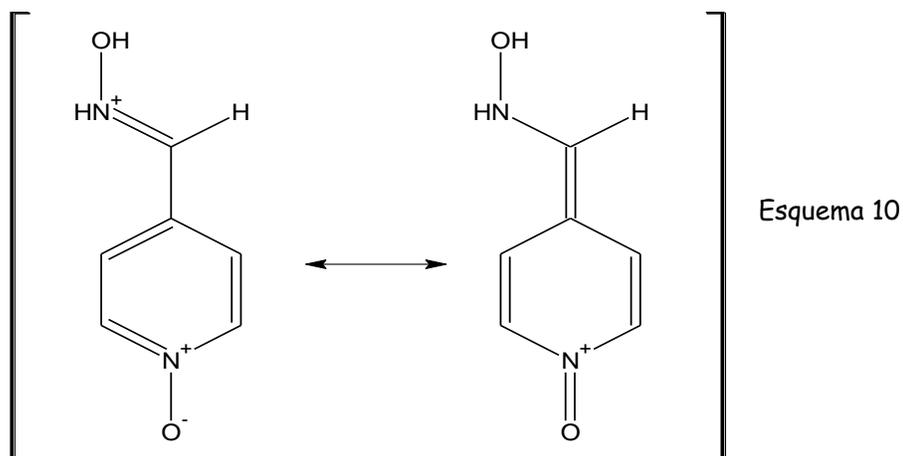
Figura 32. Inverso de las constantes de velocidad primer orden corregidas por acumulación graficados como función del inverso de la concentración de amina libre para la formación de la oxima del 2-PCNO a pH 2,50. Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

Resultados y Discusión

La formación de oximas a partir de los sustratos (4-PCNO), (3-PCNO) y (2-PCNO) presentan valores de α , que son característicos cuando el paso lento de la reacción es la deshidratación del intermediario tetraédrico catalizada por ácidos ($0,5 < \alpha < 1$)⁽²⁵⁾, valores más bajos ($\alpha < 0,5$) se han observado cuando el paso lento es la adición de la amina al sustrato⁽²⁶⁾.

Cuando comparamos el valor de $\alpha = 0,66$, encontrado para la formación de oxima del 4-PCNO, con una reacción relacionada como es la formación de oxima de p-cloro-benzaldehído ($\alpha = 0,77$)⁽²⁷⁾, el sustrato bajo estudio presenta un valor α más pequeño, ya que el nucleófilo es el mismo, la diferencia debe ser atribuida al carácter del sustituyente N^+-O^- que es capaz de estabilizar por resonancia (esquema 10) el producto inmediato de la reacción que es la oxima protonada, más eficientemente que el sustituyente p-Cl. De acuerdo con el postulado de Hammond, el estado de transición debe ser alcanzado más temprano a lo largo de la coordenada de reacción, lo que implica que en el estado de transición (ET) el grado de transferencia del protón al sitio de catálisis disminuye, con respecto al p-cloro-benzaldehído, lo cual conduce a un valor más bajo de la constante α de Brönsted.

Resultados y Discusión



Esquema 10. Estructuras de resonancia de la oxima protonada del N-óxido 4-piridincarboxaldehído

En contraste con el sustrato anterior, para el 3-PCNO no existe la posibilidad de estabilizar por resonancia la oxima protonada y por lo tanto la reacción debe atravesar por un estado de transición de mayor energía que el 4-PCNO, por el postulado de Hammond, la posición del mismo debe encontrarse más tarde a lo largo de la coordenada de reacción que para el 4-PCNO, por lo que es de esperar que el valor de α aumente y efectivamente se encuentra un valor de $\alpha = 0,78$.

En la formación de oxima del 2-PCNO, el valor de $\alpha = 0,80$, es superior al 3-PCNO, a pesar que existe en el primero la posibilidad de estabilización por resonancia de la oxima protonada. Una explicación a la conducta observada, es la posibilidad que la carbinolamina del 2-PCNO, pueda estar estabilizada por un puente de hidrogeno intramolecular, lo que incrementaría la energía de activación del proceso, haciendo el proceso más

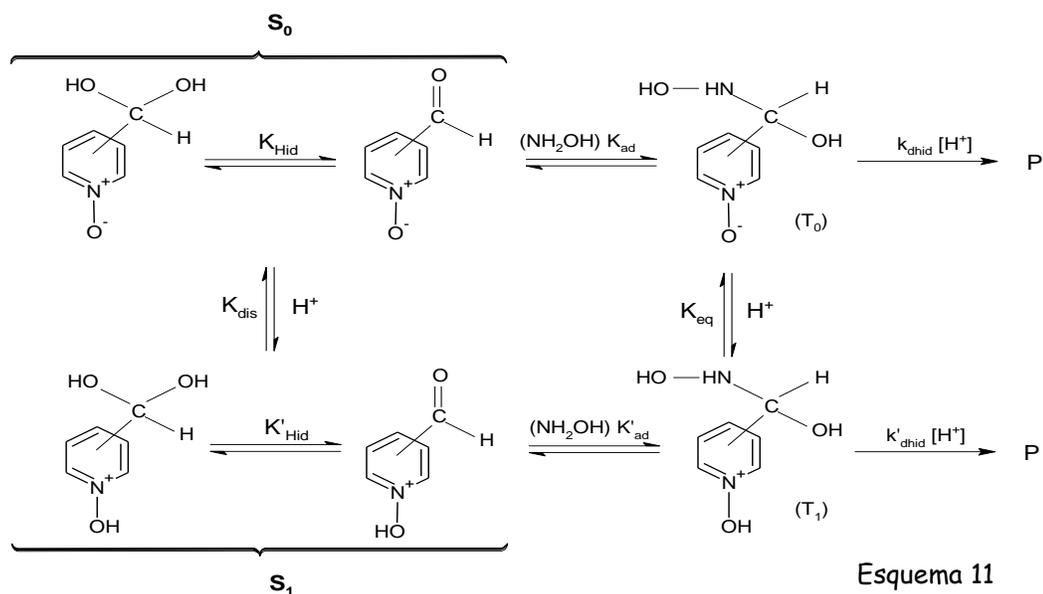
Resultados y Discusión

endotérmico y según el postulado de Hammond, un mayor grado de transferencia del protón al sitio de catálisis, reflejándose en un valor mayor del valor α , como es lo observado. Un punto que refuerza este argumento es que de los 3 sustratos investigados el proceso más difícil para la deshidratación catalizada por ácidos corresponde al 2-PCNO, como lo evidencia su valor de k_{desh} (ver tabla N° 7), más adelante veremos que otros factores van a reforzar este argumento.

Al comparar los valores de α obtenidos para la formación de la oxima del 4-PCNO, 3-PCNO y 2-PCNO, la puesta en evidencia experimental de la catálisis general ácida es más difícil para los 2 últimos sustratos, especialmente para el 2-PCNO, cuyo valor de α se aproxima al valor límite.

En base a la discusión anterior se propone un mecanismo consistente con toda la evidencia aportada para la reacción de formación de oxima a partir de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehído, el cual se muestra en el esquema a continuación:

Resultados y Discusión



$$K_{ad} = \frac{[T_0]}{[S_0][NH_2OH]}$$

$$K_{dis} = \frac{[S_0][H^+]}{[S_1]}$$

T_0 y T_1 intermediarios carbinolamínicos libre y protonado

$S_T = S_0 + S_1$ (sustrato total)

$S_0 =$ aldehído libre + hidrato libre

$S_1 =$ aldehído protonado + hidrato protonado

$$K'_{ad} = \frac{[T_1]}{[S_1][NH_2OH]}$$

Esquema 11. Mecanismo propuesto para la formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehído

Los datos en las figuras 18, 22 y 26 han sido interpretados en términos del mecanismo propuesto en el esquema 11, en el cual se considera que el único paso determinante de la velocidad es la deshidratación de la carbinolamina catalizada por ácidos. La formación de producto en el caso del N-óxido del 4-piridincarboxaldehído ocurre por dos vías, $k_{dhid} [T_0] [H^+]$ y $k'_{dhid} [T_1] [H^+]$, en tanto que la formación de producto a partir de los N-óxidos del 3- y el 2-piridincarboxaldehído excluye la deshidratación de la carbinolamina a través del intermediario $[T_1]$, solo se forma producto a través de la carbinolamina $[T_0]$.

Resultados y Discusión

Al derivar una expresión para la constante de velocidad de segundo orden (ver anexo 1) para el mecanismo propuesto y a concentraciones de amina libre donde no hay acumulación, se obtiene:

$$k_{\text{obs}} / [\text{amina}]_{\text{lb}} = K_{\text{dis}} K_{\text{ad}} k_{\text{dhid}} [\text{H}^+] + K'_{\text{ad}} k'_{\text{dhid}} [\text{H}^+]^2 / (K_{\text{dis}} + [\text{H}^+]) \quad (13)$$

A concentraciones de protones tales que $[\text{H}^+] \ll K_{\text{dis}}$, la ruta para la formación del producto es mayoritariamente a partir del sustrato libre y la carbinolamina T_o , la formación de producto a partir del sustrato protonado no es importante bajo estas condiciones de pH altos, por lo tanto la expresión anterior se simplifica a la siguiente expresión:

$$k_{\text{obs}} / [\text{amina}]_{\text{lb}} = K_{\text{ad}} k_{\text{dhid}} [\text{H}^+] \quad (14)$$

Expresando logarítmicamente la ecuación anterior se obtiene:

$$\text{Log} (k_{\text{obs}} / [\text{amina}]_{\text{lb}}) = \text{Log} (K_{\text{ad}} k_{\text{dhid}}) - \text{pH}$$

Esta forma logarítmica permite ver más claramente la dependencia del logaritmo de las constantes de segundo orden con respecto al pH. Para la formación de la oxima a partir del 4-PCNO, un gráfico del logaritmo de las constantes de segundo orden en función del pH, alcanza esta condición a valores de $\text{pH} > 1,5$ donde se observa que los datos se ajustan muy bien una línea recta de pendiente -1, basándonos en esta expresión se pudo calcular el valor del producto $K_{\text{ad}} k_{\text{dhid}}$ como el antilogaritmo del intercepto a pH 0.

Resultados y Discusión

A concentraciones de protones tales que $[H^+] \sim K_{dis}$, se genera una dependencia compleja con respecto a la concentración de protones y el termino que corresponde a la formación de producto vía intermediario protonado ($K'_{ad}k'_{dhid} [H^2]$) empieza a adquirir importancia en la expresión. A partir de los valores experimentales de las constantes de segundo orden bajo estas condiciones y el valor de K_{dis} , el cual se determinó experimentalmente (ver anexo 6), se pudo estimar el valor para $K'_{ad}k'_{dhid}$ y el mismo esta reportado en la tabla N° 7.

Una conducta similar se observó en el estudio realizado en nuestro laboratorio en la formación de la oxima a partir del 4-, 3-, y 2-piridincarboxaldehído⁽⁶⁾ estos sustratos son capaces de sufrir equilibrio protolítico y por tanto existir según el pH en su forma libre y su ácido conjugado. Tal conducta se pone en evidencia en los perfiles de pH – velocidad, para el 3- y el 4-piridincarboxaldehido para los cuales se presentan 3 zonas al aumentar el pH: 1) de dependencia lineal con pendiente -1, 2) dependencia compleja con respecto al pH y 3) una zona nuevamente de dependencia lineal con pendiente -1. La zona 1 corresponde a la formación de la oxima vía deshidratación de la carbinolamina catiónica catalizada por ácido, la zona 2 es interpretada asumiendo la formación del producto es a través de los 2 intermediarios, esta zona coincide bastante bien con el pKa de los sustratos, y una zona 3 que corresponde a la formación de producto vía la deshidratación del intermediario no-protonado

Resultados y Discusión

catalizada por ácido, el valor del pKa de estos sustratos, permitió ver claramente las tres regiones antes señaladas. El N-óxido del 4-piridincarboxaldehído posee un valor de $pK_a = 0,62$, debido a que se requería trabajar en regiones de pH por debajo de 0, es decir con la escala de H_o de Hammett, no se pudo obtener valores experimentales de las constantes de segundo orden que correspondieran al comportamiento únicamente de la forma protonada del sustrato.

Con los valores de las constantes determinadas, reportados en la tabla N° 7 y con la expresión de la constante de velocidad de segundo orden (ecuación 13) derivada asumiendo como paso lento la deshidratación catalizada por ácido de los intermediario T_0 y T_1 , en toda la región de pH investigada, se construyó la línea sólida de la figura 18, donde se observa una buena correspondencia con los valores experimentales, a valores de pH $> 1,5$, se presenta una zona de dependencia lineal con respecto al pH de pendiente -1, por debajo de este pH se encuentra una zona de dependencia compleja con respecto al mismo.

En el caso del N-óxido del 3-piridincarboxaldehído y del N-óxido del 2-piridincarboxaldehído, la expresión para la constante de segundo orden es más sencilla, debido a que la única vía para formación de producto es a través del intermediario de $[T_0]$ catalizada por ácidos, este comportamiento se concluye del análisis de los resultados experimentales y adicionalmente apoyado en reportes previos de esta conducta como en los casos de la

Resultados y Discusión

formación de oxima de 2-piridincarboxaldehído ⁽⁶⁾ y el 2-quinolincarboxaldehído ⁽⁹⁾, al excluir la vía a través del intermediario catiónico, eliminamos el término $K'_{ad}k'_{dhid} [H^2]$ y la expresión se simplifica :

$$k_{obs}/ [amina]_{lb} = K_{dis}K_{ad}k_{dhid}[H^+]/ (K_{dis} + [H^+]) \quad (15)$$

A concentraciones de protones tales que $[H^+] \ll K_{dis}$, la expresión se simplifica aún más, generando de esta manera una dependencia de primer orden con respecto a la $[H^+]$ en las constantes de segundo orden (ecuación 16), y origina una pendiente -1, cuando el gráfico se construye en función de pH:

$$k_{obs}/ [amina]_{lb} = K_{ad}k_{dhid}[H^+] \quad (16)$$

$$\text{Log} (k_{obs}/ [amina]_{lb}) = \text{Log} (K_{ad}k_{dhid}) - \text{pH}$$

A valores de pH > 2, los perfiles pH-velocidad para ambos sustratos definen claramente una pendiente -1, la extrapolación a pH 0, de la recta, permite obtener el valor del producto de las constantes $K_{ad}k_{dhid}$, para la formación de oxima de los sustratos 3-PCNO y 2-PCNO, estos valores son presentados en la tabla N° 7.

En el rango de pH donde la $[H^+] \sim K_{dis}$, no se puede simplificar la expresión y se genera una dependencia compleja con respecto a la $[H^+]$, generándose una desviación negativa de las constantes. Para el 3-PCNO y el 2-PCNO, a partir de un gráfico de $1/(k_{obs}/ [NH_2OH]_{lb})$ vs $1/[H^+]$ en el rango

Resultados y Discusión

de pH donde se observa la desviación negativa de la pendiente -1, a los valores de pH más bajos se obtuvo en cada caso una recta (figura 33), que basándonos en la expresión para $(k_{obs}/ [NH_2OH]_{lb})$, queda descrita por la ecuación:

$$1/ (k_{obs}/ [amina]_{lb})= (1/ K_{ad}k_{dhid}) (1/[H^+]) + 1/ (K_{dis}K_{ad}k_{dhid})$$

Del intercepto de la recta se obtiene el producto de constantes $(K_{dis}K_{ad}k_{dhid})$, lo que adicionalmente nos permitió determinar a partir de nuestros resultados experimentales, un valor para la K_{dis} en los casos del 3-PCNO y el 2-PCNO, teniendo en cuenta que esta constante describe el equilibrio de disociación de una forma acida del sustrato S_1 para generar la forma libre S_0 y que además cada una de estas formas están compuesta por la forma hidratada y la forma aldehído, que son los equilibrios que se establecen cuando los sustratos objetos de este estudio se encuentran en medio acuoso y por tanto la K_{dis} es una composición de todos estos procesos y resultan en una constante de acidez (K_a) aparente.

Resultados y Discusión

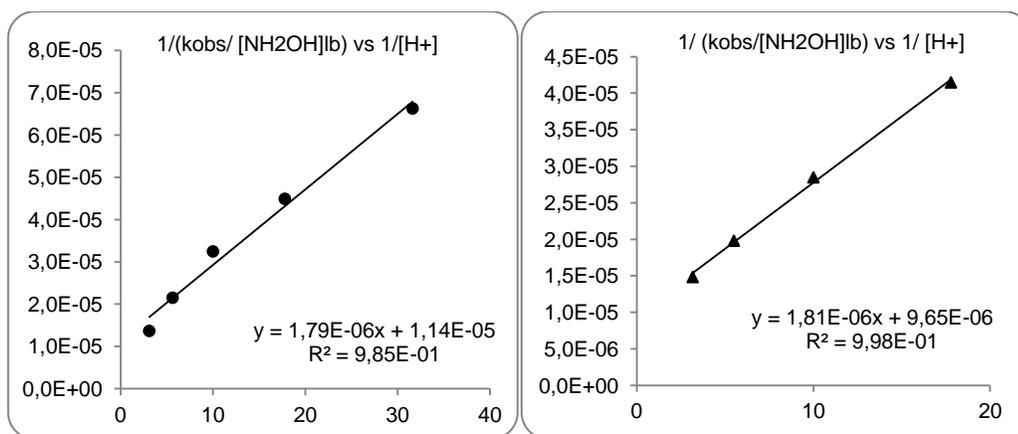


Figura 33. Inverso de las constantes de velocidad de segundo orden graficadas como función del inverso de la concentración de H_3O^+ para la formación de la oxima del 2-PCNO (●) y del 3-PCNO (▲) a pH bajos (< 2). Las constantes fueron determinadas a 30 °C y $\mu = 0,5$ (KCl).

Resultados y Discusión

Las líneas sólidas en las figuras 22 y 26, para el caso del 3-PCNO y el 2-PCNO respectivamente, se construyeron a partir de las constantes determinadas aquí junto con la expresión teórica para las constantes de segundo orden derivado de las consideraciones mecanísticas que se asumen para estos sustratos, ecuación 15, observándose un buen ajuste con los resultados experimentales, lo cual constituye una validación del mecanismo propuesto.

Las constantes determinadas para la formación de oxima a partir de los sustratos N-óxidos del 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos aparecen reportadas en la tabla N° 7.

Resultados y Discusión

TABLA N° 7. Resumen de las constantes de equilibrio y de velocidad para la formación de oxima de los N-óxidos del 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos a 30°C y fuerza iónica 0,5 (KCl).^(d)

Constante	4-PCNO	3-PCNO	2-PCNO
$K_{ad} (M^{-1})$	$3,81E02 \pm 5,84E00$	$5,29E02 \pm 2,87E00$	$1,18E03 \pm 1,81E10$
$K_{ad}^{corr} (M^{-1})$	$7,55E02 \pm 3,06E01$	$1,48E03 \pm 1,14E02$	$2,00E04 \pm 5,02E03$
$K_{ad}k_{dhid} (M^{-2} \text{seg}^{-1})$	$7,59E05 \pm 7,58E03$	$5,65E05 \pm 7,13E03$	$6,31E05 \pm 7,04E03$
$k_{dhid} (M^{-1} \text{seg}^{-1})$	$1,99E03 \pm 5,04E01$	$1,07E03 \pm 7,69E00$	$5,35E02 \pm 5,97E01$
$K'_{ad}k'_{dhid} (M^{-2} \text{seg}^{-1})$	$3,41E05 \pm 2,21E04$	-	-
$k_f (\text{seg}^{-1})$	-	-	$5,20E-02 \pm 4,40E-03$
$K_{dis}(M)$	$2,40E-01 \pm 1,00E-02^{(c)}$	$1,88E-01 \pm 7,00E-03^{(a)}$	$1,57E-01 \pm 2,00E-02^{(a)}$
$K^*_{Hid}{}^{(b)}$	$9,80E-01 \pm 5,00E-02$	$1,80E-01 \pm 2,00E-01$	$1,60E01 \pm 4,00E00$

^a Constantes calculadas a partir de los datos cinéticos.

^b, Constante tomada de la literatura (7).

^c Constante determinada por el método planteado en el anexo 6.

^d Los errores en las constantes corresponden a aquellos arrojados por el software de cálculo de regresión o por propagación del error.

Resultados y Discusión

Analizando algunos resultados de la tabla N° 7, por ejemplo los valores de las constantes de adición para la formación de la carbinolamina (K_{ad}), se encuentra que el orden es 2-PCNO > 3-PCNO ~ 4-PCNO, este resultado contradice el orden de hidratación reportado ⁽⁷⁾, 2-PCNO > 3-PCNO > 4-PCNO y como fue establecido existe una correlación entre el grado de hidratación y la adición de hidroxilamina ⁽¹⁴⁾, por lo tanto es necesario que la comparación se haga referente a las constantes de adición corregidas por el grado de hidratación (K_{ad}^{corr}), tal conducta se debe a que cuando comparamos las constantes sin corregir por el grado de hidratación, el orden encontrado es atribuible a una hidratación parcial de los sustratos, mientras más reactivo es el aldehído, su grado de hidratación será mayor, lo cual hará que su reactividad aparente se reduzca y las diferencias de reactividad observadas tiendan a disminuir cuando se les compara a la reactividad inherente de los aldehídos no hidratados.

Se puede ver claramente de la tabla N° 7, que para los valores de las constantes de adición corregidas, el orden es exactamente el observado en la hidratación. Si comparamos el orden de las constantes de adición corregidas para una familia relacionada estructuralmente como la constituye 2-,3-, y-4-piridincarboxaldehído ⁽⁶⁾, con constantes 330, 106 y 1184 M⁻¹ respectivamente, encontramos que 4-PCN > 2-PCN > 3-PCN, mientras que las constantes para sus ácidos conjugados, 5E04, 5,2E03 y 4E04 M⁻¹ respectivamente, el orden es : 2-PCN⁺ ~ 4-PCN⁺ > 3PCN⁺, igual que estos

Resultados y Discusión

últimos se observa la conducta para la familia de los iones 2-,3-, y 4-formil-1-metilpiridinio ⁽⁵⁾ con constantes de adición corregidas 4,4E04, 3,4E03 y 4,3E04 M⁻¹ respectivamente, los cuales fueron empleados como modelos de los ácidos conjugados de 2-,3- y 4-piridincarboxaldehidos, estos resultados están en excelente acuerdo con los grados de hidratación de los ácidos conjugados de los piridincarboxaldehidos ⁽⁷⁾, claramente estas reactividades, nos indican que distintos factores están operando para ambas familias.

Para los N-óxidos piridincarboxaldehidos, mientras más cerca está el centro de reacción de la función N-oxido su reactividad se ve aumentada, indicando que el grupo carbonilo de la función aldehídica está más fuertemente desestabilizado con respecto a la carbinolamina, lo cual esta corroborado por su grado de hidratación, este comportamiento puede ser atribuible a la forma en que el enlace N⁺-O⁻, puede influenciar el grado de reactividad de estos sustratos, por una parte la carga positiva sobre el átomo de nitrógeno es transmitida principalmente a través de los enlaces σ a los centros de reacción, pero al mismo tiempo la carga negativa sobre el oxígeno puede actuar como un grupo π , donador de electrones, usando el par de electrones disponible para interactuar con el orbital aceptor de la molécula, solo en las posiciones 4- y 2-CHO, por lo tanto el efecto neto dependerá de la competencia entre las 2 interacciones, que se oponen. Tanto el orden de hidratación, como la reactividad frente a hidroxilamina, sugiere que el efecto -I domina sobre el +R, la razón de esta conducta, puede surgir del hecho

Resultados y Discusión

que la carga negativa sobre el átomo de oxígeno es capaz de entrar en una profunda interacción con el solvente, así el átomo de oxígeno altamente básico puede establecer puentes de hidrogeno con las moléculas de agua que actúan como aceptores de los mismos, y el carácter electrónico de la función N^+-O^- , debería ser de carácter intermedio entre N^+-OH y N^+-O^- , por lo tanto el átomo de nitrógeno soportará sobre sí una carga positiva residual, que no puede ser compensada por la carga negativa del átomo de oxígeno, lo cual no excluye que la carga negativa residual sobre el átomo de oxígeno, pueda ser transmitida por efecto de resonancia a las posiciones 2 y 4 del anillo heterocíclico. En el caso del 2-PCNO, además de la cercanía de la función N^+-O^- con el centro de reacción, y como fue señalado anteriormente, la carbinolamina y su hidrato están estabilizados por la posibilidad de establecer un puente de hidrogeno intramolecular, lo que se evidencia por poseer la más alta constante de hidratación, y la más alta constante de formación de la carbinolamina corregida por su grado de hidratación.

Las reacciones bajo estudio y en el rango de pH investigado, ya fue establecido que el paso lento, en la formación de la oxima, lo constituye la deshidratación catalizada por ácidos del intermediario carbinolamínico para los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehidos, los valores de la constantes de velocidad de dicho proceso (k_{dhid}) tienen el siguiente orden: 4-PCNO > 3-PCNO > 2-PCNO, la justificación de dicho orden puede ser racionalizado, en base a los argumentos expuestos para justificar las

Resultados y Discusión

reactividades de los mismos, en la adición de hidroxilamina, pero tomando en consideración que para que ocurra la deshidratación es necesario la expulsión de una molécula de agua como grupo dejante, lo que requiere acercar un protón al grupo $-OH$ de la carbinolamina, generando una interacción carga-carga desfavorable con la carga positiva residual sobre el átomo de nitrógeno, de manera que la cercanía del sitio de reacción a la función N^+-O^- determinara la dificultad del proceso, otro factor que evidentemente está presente son los efectos atractores de electrones (-I), de la misma carga positiva residual sobre el átomo de nitrógeno, que se transmiten a través de los enlaces σ del anillo heterocíclico, que harán el proceso de transferencia del protón más difícil, ambos factores determinaran el orden encontrado experimentalmente.

Dado que los valores de pKa aparente para el 4-PCNO, 3-PCNO y 2-PCNO son respectivamente: 0,62, 0,73 y 0,80, a valores de pH $< 1,5$ los sustratos existen en un equilibrio de sus formas no protonada y su ácidos conjugados, evidenciado por un cambio de la pendiente -1 en los perfiles pH-velocidad, de manera que la formación de la carbinolamina ocurrirá por ataque de hidroxilamina a ambas formas, generando carbinolaminas cargadas positivamente y neutras, siendo los aldehídos protonados formas más reactivas, debido a la presencia de la carga positiva permanente con respecto a las carbinolaminas, como debe ser evidenciado por el alto valor de sus constantes de adición corregidas (ver anexo 7), es de esperar que su

Resultados y Discusión

concentración en el medio de reacción incrementa a medida que disminuimos el pH. De manera que deberían establecerse 2 rutas para la formación del producto: deshidratación catalizada por ácido vía la carbinolamina neutra y carbinolamina protonada, ambas rutas solo se observan para el 4-PCNO, para el 3-PCNO y 2-PCNO únicamente la ruta vía el intermediario neutro catalizado por ácidos es la observada, lo que indica que la ruta vía el intermediario catiónico es tan desfavorable debido a la interacción carga-carga, que aun para el 3-PCNO donde están más lejos el centro de reacción de la carga positiva residual sobre el átomo de nitrógeno, prefiere pasar a su forma neutra por medio del equilibrio ácido-base (ver esquema de reacción), evitando el estado de transición con doble carga positiva, esta conducta ya había sido observada en los casos de la formación de oxima de los ácidos conjugados de 2-piridincarboxaldehído ⁽⁶⁾ y 2-quinolincarboxaldehído ⁽⁹⁾.

Lo novedoso en nuestro estudio, es que no solamente la carbinolamina protonada del ácido conjugado del óxido del 2-piridincarboxaldehído evita la ruta a través de un estado de transición dicatiónico, sino que también la carbinolamina del ácido conjugado del N-óxido del 3-piridincarboxaldehído, impide la ruta a través del intermediario carbinolamínico protonado catalizado por H_3O^+ , indicando que la interacción carga – carga en el estado de transición es tan desfavorable que prefiere escoger la ruta a través de la carbinolamina neutra mediante su equilibrio

Resultados y Discusión

acido-base, tal conducta no se había observado antes, inclusive para el ácido conjugado del 3-piridincarboxaldehído, se mantiene la ruta de deshidratación de la carbinolamina catiónica catalizada por H_3O^+ , a través de un estado de transición con doble carga positiva.

En el caso de la familia de los iones 2-, 3-, y 4-formil-1-metilpiridinio, la única ruta para la formación de oxima, es a través de un estado de transición dicatiónico, en esta serie de reacción, la carbinolaminas cargadas positivamente, no tienen chance de pasar a carbinolaminas neutras, ya que la carga positiva permanente, se ha adquirido por metilación de los anillos piridínicos y por lo tanto la única vía permitida es la deshidratación catalizada por H_3O^+ de los intermediarios catiónicos, en el caso de la formación de oxima a partir del 2-formil-1-metilpiridinio, la constante de deshidratación tiene un valor de $4,11 \text{ M}^{-1}\text{seg}^{-1}$, a nuestro conocimiento es el valor más bajo reportado en la literatura ⁽⁵⁾, reflejando un proceso con una alta energía de activación, lo que indica la importancia de los efectos electrostáticos en estos procesos, por el contrario para procesos en los cuales la interacción carga-carga es favorable, se observan constantes de deshidratación catalizadas por H_3O^+ , de magnitudes apreciablemente altas, como en los casos de la formación de oxima a partir de los aniones de los ácidos pirúvico y benzoilfórmico, los valores de las constantes son: $5,75\text{E}04 \text{ M}^{-1}\text{seg}^{-1}$ y $5,32\text{E}03 \text{ M}^{-1}\text{seg}^{-1}$ respectivamente ^{(10),(13)}, las cuales se asocian con el hecho de que la carbinolaminas que se forman a partir de estos sustratos están cargadas

Resultados y Discusión

negativamente, debido a la presencia de un grupo carboxilato en las estructuras, la protonación para su deshidratación supone la atracción de cargas opuestas durante el ET lo cual contribuye a su estabilización, disminuyendo la barrera energética para la formación del producto.

CONCLUSIONES

Los procedimientos de síntesis aquí empleados permitieron la obtención de los sustratos y productos dotados de las características deseadas para las reacciones objeto de los estudios de cinética y mecanismo aquí realizados. La información espectral empleada (RMN- H^1) en la identificación estructural de los sustratos sintetizados (2-PCNO y 3-PCNO), aporta valiosa información que comprueba la alta capacidad de dichos sustratos para hidratarse.

Se estableció el mecanismo de formación de oxima de los N-óxidos de 2-, 3-, y 4-piridincarboxaldehído, en base a las evidencias experimentales presentadas en el presente trabajo permiten establecer que para los 3 sustratos el paso lento lo constituye la deshidratación catalizada por ácidos de los intermediarios carbinolamínico en el rango de pH investigado.

A nuestro conocimiento, solo existe un solo trabajo cinético en la literatura relacionado con estos sustratos y es el estudio cinético de formación de fenilhidrazona de los mismos ⁽⁸⁾, a pesar de que los valores de pKa de hidroxilamina es (5,96) y de fenilhidracina (5,26) no son muy diferentes, estos autores proponen un mecanismo, con cambio de paso lento desde la deshidratación catalizada por ácidos del intermediario carbinolamínico, a la adición de fenilhidracina por pasos y a la adición concertada con protonación en el rango de pH investigado, una objeción a

Conclusiones

dicho mecanismo, es la no consideración de la posibilidad que los sustratos sufran transformación a sus ácidos conjugados a los valores de pH más bajos estudiados, en nuestro trabajo se establecen valores para los pKa aparentes para los 3 sustratos que indican que el quiebre en el perfil pH-velocidad observado a valores por debajo de pH ~ 1,5, es consecuencia de la presencia del sustrato y su ácido conjugado, quiebre que los autores atribuyen a una adición del nucleófilo concertado con protonación, otra consideración es el alto grado de hidratación de los mismos, con nucleófilos de moderada nucleofilicidad, como lo son hidroxilamina y fenilhidracina, nucleófilos mucho más fuertes que el agua, es de esperar que la adición constituya un paso rápido a lo largo del pH investigado, aún más si se consideran los ácidos conjugados de los aldehídos bajo estudio, cuya reactividad debe ser aún mayor, de manera que el presente trabajo clarifica el mecanismo de formación de iminas de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-pirindincarboxaldehído.

Los resultados encontrados constituyen otro aporte a las ideas establecidas sobre la reacción de compuestos carbonílicos con bases nitrogenadas, permitiendo una comprensión más profunda de los procesos involucrados en estas reacciones, a su vez que permiten modelar fenómenos particulares o no vistos en la generalidad de las reacciones de este tipo, donde se hace necesario encontrar evidencia que apoyen las interpretaciones dadas a estos fenómenos, para luego, a partir de esto poder

Conclusiones

hacer predicciones sobre el comportamiento de los sustratos basándose en el conocimiento de su estructura y reactividad, como en este caso, las familias de sustratos derivados de piridina.

REFERENCIAS

1. - Jencks, W. P.; **Journal American Chemical Society**; (1959); Vol. 81; pp. 475 – 481.
2. - Rosenberg, S., Silver, S. M., Sayer, J. M. y Jencks, W. P.; **Journal American Chemical Society**; (1974); Vol. 96:26; pp. 7986 – 7997.
3. - Sayer, J. M., Pinsky, B., Schonbrunn, A. y Washtien, W.; **Journal American Chemical Society**; (1974); Vol. 96:26; pp. 7998 – 8009.
- 4.- Jencks, W. P. y Carriuolo J.; **Journal American Chemical Society**; (1960); Vol. 82; pp. 1778 – 1786.
5. - Sojo, P., Vilorio, F., Malave, L., Possamai, R., Calzadilla, M., Baumrucker, J., Malpica, A., Moscovici, R. y Do Amaral, L.; **Journal American Chemical Society**; (1976); Vol. 98:15; pp. 4519 – 4525.
6. - Malpica, A., Calzadilla, M., Baumrucker, J., Jiménez, L., López, L., Escobar, G. y Montes, C.; **Journal Organic Chemistry**; (1994); Vol. 59 No. 12; pp. 3398 – 3401.
7. -Okano, V., Toma, H. E. y do Amaral, L; **Journal Organic Chemistry**; (1981); Vol. 46, No 5; pp. 1018 – 1021
8. -Okano, V., Bastos, M. P. y do Amaral, L; **Journal American Chemical Society**; (1980); Vol. 112:12; pp. 4155 – 4159.

Referencias

9. - Calzadilla, M., Malpica, A. y Díaz, P. M.; **International Journal Chemical Kinetics**; (1996); Vol. 28, No 9; pp. 687 – 691.
10. - Malpica, A., Calzadilla, M. y Córdova, T.; **Journal Physical Organic Chemistry**; (2000); Vol. 13; pp. 162 – 166.
11. - Córdova, T., Peraza, A. J., Calzadilla, M. y Malpica, A.; **Journal Physical Organic Chemistry**; (2002); Vol. 15; pp. 48 – 51.
12. - Malpica, A. y Calzadilla, M.; **Journal Physical Organic Chemistry**; (2005); Vol. 18; pp. 945 – 949.
13. - Calzadilla, M, Malpica, A. y Mejias, I.; **Journal Physical Organic Chemistry**; (2007); Vol. 20; pp. 631 – 635.
14. - Malpica, A. y Calzadilla, M.; **Journal Physical Organic Chemistry**; (2003); Vol. 16; pp. 202 – 204.
15. – Malpica, A., Calzadilla, M. y Mejias, I.; **International Journal Chemical Kinetics**; (2008), Vol. 40, issue 9, pp. 554 – 558.
16. – Kamal, A., Chouhan, G. y Ahmed K.; **Tetrahedron Letters**; (2002); Vol. 43, pp 6947 – 6951.
17. – Marcano, D. y Cabrera, G.; **Principios de Síntesis orgánica**, (2001), Ediciones Vicerrectorado académico UCV, capítulo 5, pp. 231 – 232.

Referencias

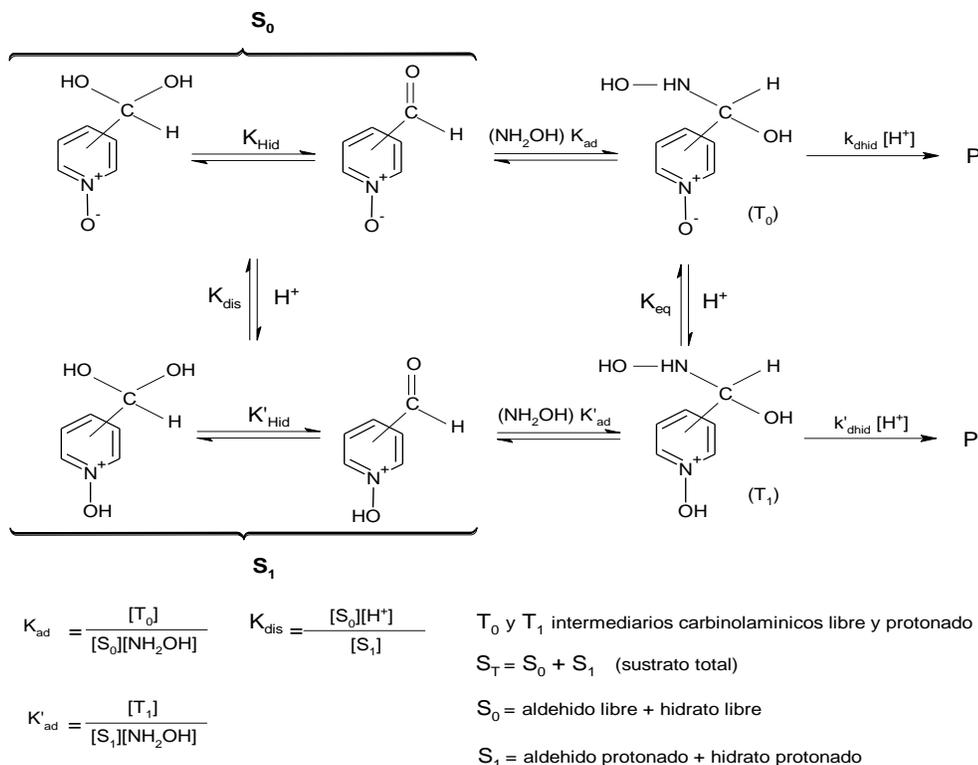
18. – Shi, X., Khanapure, S. y Rokach, J.; **Tetrahedron Letters**, (1996); Vol. 37, No 25, pp. 4331 – 4334.
19. – Swern, D.; **Chemical Reviews**; (1949); Vol. 45; pp. 1 – 68.
20. –Cymerman C., J. y Purushothaman, K. K.; **Journal Organic Chemistry**; (1970); Vol. 35, No 5; pp. 1721 -1722.
21. – Mathes, W. y W. Sauermilch; **Liebigs Ann. Chem.**; (1958); Vol. 618; pp. 153 – 156.
22. – Dyker, G. y B. Holzer; **Tetrahedron**; (1999); Vol. 55; pp. 12557 – 12562.
23. – Eicher, T. y Siegfried, H.; **The Chemistry of the Heterocycles**, (2003), 2º ed, Wiley – VHC. República Federal de Alemania, capítulo 6, pp 285 - 286.
24. – Joule, J. A. y Mills, K.; **Heterocyclic Chemistry**, (2000), 4º ed, Blackwell Publishing, Reino Unido, capítulo 5, pp 100 - 103.
25. –Sayer, J. M.,Peskin, M. y Jencks, W. P.;**Journal American Chemical Society**;(1973); Vol. 95; pp. 4277-4287.
26. – Cordes, E. H. y Jencks, W. P.; **Journal American Chemical Society**;(1962); Vol. 84; pp. 4319 -4328.
27. – Reimann, J. E. y Jenckcs, W. P.; **Journal American Chemical Society** (1966); Vol. 88; pp. 3973.

Referencias

28. – Flett, M. ST. C.; ***Physical aids to the Organic Chemist***, (1962), Elsevier Publishing Company, Amsterdam – New York, capítulo 5, pp 109 - 121.
- 29 – Jaffé, H. H. y Doak, G. O.; **Journal of American Chemical Society**; (1955); 77; pp 4441-4448.
- 30 – Johnson, C. D.; ***The Hammett Equation***; (1973,) Cambridge University Press, New York, NY, pp. 28-29

ANEXOS

Anexo 1) Deducción de la ley de velocidad para la reacción de formación de oxima de los N-óxidos 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.



La formación del producto ocurre vía deshidratación catalizada por ácido de los intermediarios carbinolamínicos, formados a partir de la adición de hidroxilamina a los N-óxido del 4-, 3- y 2-piridincarboxaldehídos en sus formas libre y protonada susceptibles también de hidratación, lo cual constituye el paso determinante de la velocidad:

$$v = [T_0] k_{dhid} [H^+] + [T_1] k'_{dhid} [H^+]$$

Anexos

Los intermediarios $[T_0]$ y $[T_1]$, se forman en un equilibrio rápido cuyas expresiones para las constantes de equilibrio son:

$$K_{ad} = [T_0] / [S_0] [NH_2OH]_{lb} \quad K'_{ad} = [T_1] / [S_1] [NH_2OH]_{lb}$$

Donde $[S_0]$ y $[S_1]$ corresponden a un sustrato libre y un sustrato protonado respectivamente que están en equilibrio, estos sustratos libre y protonado a su vez se consideran como la suma de las formas en que puede estar el sustrato, aldehído o como su hidrato:



$$K_{dis} = [S_0] [H^+] / [S_1]$$

$$[S_0] = [\text{aldehído}]_{lb} + [\text{hidrato}]_{lb} \quad [S_1] = [\text{aldehído}]_{protonado} + [\text{hidrato}]_{protonado}$$

Si expresamos la velocidad en función de la forma del sustrato a partir de la cual se obtiene cada intermediario, y finalmente en función de una forma del sustrato obtenemos:

$$v = K_{ad} k_{dhid} [S_0] [NH_2OH] [H^+] + (K'_{ad} k'_{dhid} / K_{dis}) [S_0] [NH_2OH] [H^+]^2$$

Nuestro interés es llegar a la expresión de la constante de segundo orden ($k_{obs} / [NH_2OH]_{lb}$) que indica como es la dependencia de las reacciones estudiadas con el pH.

$$k_{obs} / [NH_2OH] = v / [NH_2OH] [S_T] = (K_{ad} k_{dhid} [S_0] [H^+] + (K'_{ad} k'_{dhid} / K_{dis}) [S_0] [H^+]^2) / [S_T]$$

Anexos

El sustrato total (S_T) es la suma de todas las formas en la cual se puede encontrar el sustrato, lo que comprende los equilibrios ácido – base, la hidratación y la formación de los intermediarios en condiciones de acumulación, ya que estos ocurren muy rápidamente y están presentes desde el principio de la reacción y por las condiciones de esta, los que finalmente también pueden expresarse en función de una de estas formas:

$$[S_T] = [S_0] + [S_1] + [T_0] + [T_1]$$

$$[S_T] = ([S_0]/K_{dis}) (K_{dis} + [H^+] + K_{dis}K_{ad} [NH_2OH]_{lb} + K'_{ad} [NH_2OH]_{lb} [H^+])$$

La expresión para la constante de segundo orden al sustituir el S_T resulta:

$$k_{obs}/ [NH_2HO]_{lb} = (K_{dis}K_{ad}k_{dhid} [H^+] + K'_{ad}k'_{dhid} [H^+]^2)/(K_{dis} + [H^+] + K_{dis}K_{ad} [NH_2OH]_{lb} + K'_{ad} [NH_2OH]_{lb} [H^+])$$

Considerando condiciones en las cuales no ocurre acumulación, descartando $[T_0]$ y $[T_1]$ como formas iniciales del sustrato, la expresión anterior se simplifica a:

$$k_{obs}/ [NH_2HO]_{lb} = (K_{dis}K_{ad}k_{dhid} [H^+] + K'_{ad}k'_{dhid} [H^+]^2)/(K_{dis} + [H^+])$$

Esta es la expresión que describe las constantes de segundo en dependencia con el pH para las reacciones estudiadas, cuando estas

Anexos

constantes han sido corregidas por acumulación de carbinolamina y de la CGA.

Anexo 2) Determinación de la expresión para la corrección por hidratación de las constantes de adición de hidroxilamina (K_{ad}^{corr}) a los N-óxidos piridincarboxaldehídos.

Considerando la reacción:



En condiciones de pH en las cuales la deshidratación del intermediario carbinolamínico es muy lenta se observa que las constantes observadas pasan gradualmente de la dependencia a la total independencia con la concentración de amina libre. Cuando se realiza un gráfico de los inversos de las constantes de velocidad, bajo condiciones de acumulación, en función del inverso de la respectiva concentración de amina libre se obtiene una recta que posee la siguiente forma:

$$(1/k_{obs}) = (1/k_{deshid}K_{ad}) (1/[amina]_{lb}) + (1/k_{deshid})$$

Al tomar los valores obtenidos en el gráfico del intercepto y dividido entre la pendiente se obtiene el valor para K_{ad} el cual es la constante de adición de amina al sustrato total (aldehído + hidrato):

$$(\text{Intercepto/pendiente}) = (1/k_{deshid}) / (1/k_{deshid}K_{ad})$$

$$(\text{Intercepto/pendiente}) = K_{ad}$$

Anexos

La constante de adición al sustrato total es una constante aparente, para obtener la constante de adición al aldehído (K_{ad}^{corr}) es necesario realizar una corrección a la constante aparente, corrección que podemos visualizar según el siguiente análisis:



$$K_{ad} = [I] / (S_T [NH_2OH]) \qquad K_{ad}^{corr} = [I] / ([aldehído] [NH_2OH])$$

$$S_T = [aldehído] + [hidrato]$$

$$S_T = [aldehído] (1 + K^*_{Hid})$$

$$K_{ad} = [I] / ([aldehído] (1 + K^*_{Hid}) [NH_2OH])$$

$$K_{ad} = ([I] / ([aldehído] [NH_2OH])) (1 / (1 + K^*_{Hid}))$$

$$K_{ad} = K_{ad}^{corr} / (1 + K^*_{Hid})$$

Obsérvese que la constante de adición corregida (K_{ad}^{corr}) se obtiene de despejar la ecuación anterior.

Anexo 3) Determinación del factor de corrección de las constantes de velocidad de pseudo primer orden por acumulación de carbinolamina.

Considerando el mecanismo del anexo anterior, a valores de pH altos la expresión de velocidad es la siguiente:

$$v = [I] k_{\text{deshid}}$$

Siendo la concentración del intermediario [I] y la constante k_{deshid} :

$$[I] = K_{\text{ad}} [\text{aldehído}]_{\text{eq}} [\text{amina}]_{\text{lb}}$$

$$k_{\text{deshid}} = k_{\text{dhid}} [\text{H}^+] + k_{\text{HA}} [\text{HA}]$$

Se elimina en la ecuación de velocidad la dependencia con la concentración del intermediario:

$$v = K_{\text{ad}} [\text{aldehído}]_{\text{eq}} [\text{amina}]_{\text{lb}} k_{\text{deshid}}$$

Asumiendo que en el equilibrio el sustrato es igual a la suma de las concentraciones del aldehído y el intermediario:

$$S_{\text{T}} = [\text{aldehído}]_{\text{eq}} + [I]$$

$$S_{\text{T}} = [\text{aldehído}]_{\text{eq}} + K_{\text{ad}} [\text{aldehído}]_{\text{eq}} [\text{amina}]_{\text{lb}}$$

$$S_{\text{T}} = [\text{aldehído}]_{\text{eq}} (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}})$$

Anexos

Las constantes observadas experimentalmente se obtienen de dividir la expresión de velocidad entre el sustrato total:

$$k_{\text{obs}}^{\text{exp}} = v / S_T$$

$$k_{\text{obs}}^{\text{exp}} = K_{\text{ad}} [\text{aldehído}]_{\text{eq}} [\text{amina}]_{\text{lb}} k_{\text{deshid}} / ([\text{aldehído}]_{\text{eq}} (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}}))$$

$$k_{\text{obs}}^{\text{exp}} = K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}} k_{\text{deshid}} / (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}})$$

A bajas concentraciones de amina libre como para que el denominador de la ecuación anterior sea aproximadamente igual a 1, entonces se tiene que:

$$k_{\text{obs}} = K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}} k_{\text{deshid}}$$

Se observa una dependencia lineal entre las constantes de velocidad y las concentraciones de amina libre. Pero a altas concentraciones de amina libre el denominador genera una dependencia compleja en las $k_{\text{obs}}^{\text{exp}}$ con la concentración de amina libre en la siguiente forma:

$$k_{\text{obs}}^{\text{exp}} = k_{\text{obs}} / (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}})$$

De la ecuación anterior podemos ver que si se multiplica las constantes observadas experimentalmente por el factor denominador de la expresión anterior se obtienen los valores de constantes observadas si acumulación:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{obs}}^{\text{exp}} * (1 + K_{\text{ad}} [\text{amina}]_{\text{lb}})$$

Anexo 4) Corrección estadística de los pKa y las constantes catalíticas (k'_{HA}) de los buffer empleados.

Las constantes de velocidad para la catalisis general acido-base usualmente son corregidas por efectos estadísticos, los cuales resultan del hecho de que en algunos acidos y bases puede existir mas de un sitio (equivalente) donador o aceptor de protones. En este sentido se construyeron los graficos de Bronsted para las reacciones de formación de oxima catalizada por acido de los sustratos N-oxidos del 2-, el 3- y el 4-piridincarboxaldehidos.

La expresión modificada de Bronsted es dada en la siguiente ecuación, en la cual p es el numero de protones equivalentes que pueden ser transferidos y q es el numero de sitios que pueden aceptar un proton:

$$\text{Log}(k'_{HA}/p) = \text{Log GA} - \alpha(\text{pKa} + \text{Log}(p/q))$$

La tabla a continuación muestra los valores de p , q y la corrección obtenida para los acidos generales empleados en el caso de la formación de oxima del 3-piridincarboxaldehido:

Acido	p	q	$\text{pKa} + \text{Log}(p/q)$	$\text{Log}(k'_{HA}/p)$
HCOOH	1	2	3,282	2,688
CH ₃ COOH	1	2	4,287	1,667
HOOCCH ₂ COO ⁻	1	4	4,600	1,393
H ₂ PO ₄ ⁻	2	3	6,505	0,508

Anexos

En el grafico de Brönsted se incluye un valor de constante catalitica ($k'_{HA} = K_{ad} k_{HA}$) para el H_3O^+ , siendo esta el producto de constantes K_{ad} k_{dhid} , esta constante como el pKa (-1,74) para el H_3O^+ no se les aplica la correccion estadistica antes mencionada.

Anexo 5) Métodos cinéticos utilizados en la determinación de las constantes de velocidad de pseudo primer orden (k_{obs}).

- Método del tiempo infinito.

Siguiendo la desaparición del substrato o aparición del producto hasta observar que se alcanza un valor constante en la absorbancia, los datos de absorbancia medidos a intervalos de tiempo se grafican sobre papel semilogaritmico correspondiendo la escala lineal al tiempo y la logaritmica a los datos de absorbancia, observando que se pierde la linealidad entre los datos de absorbancia y el tiempo a medida que este transcurre.

Se traza una línea recta sobre los datos de absorbancia que muestran linealidad haciendo la intercepción en el eje de absorbancia. Se traza una línea paralela al eje del tiempo, y desde la mitad de la intercepción anterior en el eje de absorbancia, hasta tocar la recta trazada sobre los datos de absorbancia, trazando luego una línea perpendicular al eje del tiempo hasta tocarlo, la intercepción en este eje corresponde al tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de la reacción.

Con el tiempo de vida media se calcula la k_{obs} experimental mediante la expresión:

$$k_{obs} = \ln 2 / t_{1/2}$$

Anexos

La expresión anterior anterior corresponde a una reacción que sigue una cinética de primer o pseudo primer orden.

Si se dispone de la herramienta computacional (excel), puede realizarse el cálculo de la k_{obs} por medio de una regresión exponencial de los datos obtenidos experimentalmente donde los valores deben ajustarse muy bien a la curva que tiene forma exponencial, arrojando coeficientes de correlación (r^2) ~ 0,99. La ecuación de la curva obtenida tiene la forma:

$$Y = ce^{ax}$$

Donde la constante exponencial (a) corresponde a la k_{obs} del proceso.

➤ Método de las velocidades iniciales.

Siguiendo la aparición de producto en cortos períodos de tiempo, los datos de absorbancia tomados a intervalos de tiempo se grafican en función del tiempo donde se obtienen curvas de la forma:

$$\text{Abs.} = \text{pendiente} \times t + \text{Abs}_{(\text{equilibrio})}$$

Donde la pendiente corresponde a la velocidad inicial (v_i) de la reacción, con unidades de (absorbancia/ tiempo) ó (1/ tiempo), para una determinada concentración de sustrato.

Anexos

Graficando la velocidad inicial en función de su respectiva concentración de sustrato (C), para varias concentraciones del sustrato, se obtiene una línea recta de la forma:

$$v_i = \text{pendiente} \times C$$

La pendiente tiene unidades de $\text{mol}^{-1} \text{ L seg}^{-1}$, al dividirla entre el coeficiente de absortividad molar del sustrato, determinada a la longitud de onda a la cual se siguió la reacción, se obtiene la constante de velocidad experimental de la reacción:

$$k_{\text{obs}} = \text{mol}^{-1} \text{ L seg}^{-1} / \text{mol}^{-1} \text{ L} = \text{seg}^{-1}$$

La unidad de constante de velocidad, seg^{-1} , corresponde a reacciones que siguen cinéticas de primer o pseudo primer orden.

Anexo 6) Estimación del valor aproximado para el pK_{dis} de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.

En la mayoría de los ácidos y bases orgánicos aromáticos, su espectro de absorción molecular UV-Vis cambia apreciablemente por la pérdida o adición de un protón, siendo los métodos espectrofotométricos comparables a las técnicas tradicionales como la conductimetría para la determinación de constantes de equilibrio ácido – base, particularmente para ácidos y bases débiles. Considerese el equilibrio:



Suponiendo una longitud de onda donde los espectros de la forma ácida y básica difieran considerablemente, se toma el espectro de soluciones a una misma concentración C_0 de la sustancia, a un pH donde se asegure solo la existencia de la forma ácida, a un pH donde solo exista la forma básica y a un pH intermedio donde coexistan ambas formas, donde según la ley de Beer – Lambert se tiene que:

$$Abs_{(ácido)} = \epsilon_{ácido} C_0 l \quad Abs_{(base)} = \epsilon_{base} C_0 l$$

$$Abs_{(mezcla)} = \epsilon_{ácido} C_{ácido} l + \epsilon_{base} C_{base} l, \text{ donde } C_0 = C_{ácido} + C_{base}$$

Combinando lo anterior con la definición:

$$pK_a = -\log K_a = -\log \left(\frac{[\text{base}][\text{H}^+]}{[\text{ácido}]} \right) \text{ y } \text{pH} = -\log[\text{H}^+]$$

Se obtiene la siguiente expresión⁽²⁸⁾:

$$pK_a = \text{pH} + \log \left(\frac{\text{Abs}_{(\text{mezcla})} - \text{Abs}_{(\text{base})}}{\text{Abs}_{(\text{ácido})} - \text{Abs}_{(\text{mezcla})}} \right)$$

Aplicando el procedimiento anterior para los N-óxidos del 2-, 3- y 4-pirididincarboxaldehídos, tomando los espectros a 30 °C y fuerza iónica 0,5 (M), se obtiene un valor referencial para la constante de disociación en medio acuoso de estos sustratos en las condiciones en las cuales se realizaron las medidas cinéticas.

Para la escogencia de los pH a los cuales se prepararon las soluciones, se usó como referencia el valor de pKa reportado en la literatura para el N-óxido de piridina y se observó el rango de variación del pKa cuando este N-óxido estaba sustituido en las posiciones 2-, 3- y 4- por grupos funcionales de diferentes carácter en cuanto a la atracción o donación electrónica, mediante esto se determinó el pH intermedio para las soluciones, basados en el hecho de que para un par ácido – base, cuando se está cerca del pKa coexisten las dos especies.

Así se obtuvo para 2-PCNO, 3-PCNO y 4-PCNO valores aproximados para sus constantes de disociación de $0,11 \pm 0,01$, $0,11 \pm 0,01$ y $0,24 \pm 0,01$ M respectivamente, estos valores no son muy diferentes al reportado para el N-óxido de piridina (0,79 M) y como también se reporta para sus derivados,

valores que resultan lógicos teniendo en cuenta como se encuentran estas especies en medio acuoso, son una mezcla de hidrato y aldehído, para el caso del 2-PCNO mas del 90 % es la forma hidratada resultando en un grupo funcional mayoritario con poco efecto atractor de electrones por inducción y en el cual tampoco existe resonancia por tratarse solo de atomos con hibridación sp^3 , en el caso del 3-PCNO existe un mayor porcentaje de la forma aldehído siendo este un grupo atractor de electrones tanto por inducción como por resonancia, pero sus efectos inductivos se atenúan por la distancia y la posición del sustituyente no esta en conjugación para la resonancia, en el caso del 4-PCNO hay casi un 50 % del aldehído, es el sustrato donde el sustituyente esta mas lejos como para considerarse los efectos inductivos del grupo aldehído, pero la resonancia es bastante factible y por tanto una mayor contribución a la acidez del proton ionizable lo cual explicaría la mayor constante de disociación determinada.

Para los dos primeros de estos sustratos se pudo comparar el valor de la K_{dis} obtenido por este metodo, con valores calculados a partir de las medidas cinéticas, siendo este calculo posible por el mecanismo planteado para la formación de oxima que siguen estos sustratos, observandose cierta coincidencia entre estos, lo que da mayor sustento y validez al trabajo aquí realizado.

Anexo 7) Estimación de las constantes de adición corregidas de los ácidos conjugados de los N-óxidos del 4- y el 3-piridincarboxaldehídos.

Conocidos los valores de las constantes de acidez aparente (K_{ap}) para los sustratos N-óxidos del 4 y 3-piridincarboxaldehídos (ver esquema N° 11) tenemos la siguiente expresión:

$$K_{ap} = [S_0] [H^+] / [S_1]$$

Donde $S_0 = [\text{aldehido}] + [\text{hidrato}]$ y $S_1 = [\text{aldehidoH}^+] + [\text{hidratoH}^+]$

$$K_{ap} = ([\text{aldehido}] + [\text{hidrato}]) [H^+] / [\text{aldehidoH}^+] + [\text{hidratoH}^+]$$

Al expresar los hidratos en función del aldehído y la respectiva constante de]hidratación se obtiene:

$$K_{ap} = ([\text{aldehido}] + K_{Hid} [\text{aldehido}]) [H^+] / [\text{aldehidoH}^+] + K'_{Hid} [\text{aldehidoH}^+]$$

Se puede simplificar a la siguiente expresión:

$$K_{ap} = ([\text{aldehido}] [H^+] / [\text{aldehidoH}^+]) (1 + K_{Hid}) / (1 + K'_{Hid})$$

Dado que la relación $[\text{aldehido}][H^+] / [\text{aldehidoH}^+] = K_a$, y que la misma representa la constante de acidez solo del aldehído, la expresión de K_{ap} se puede expresar en función de K_a y las respectivas constantes de hidratación del aldehído y su ácido conjugado:

Anexos

$$K_{ap} = K_a (1 + K_{Hid}) / (1 + K'_{Hid})$$

La expresión anterior puede ser utilizada para estimar las constantes de hidratación de la forma protonada del sustrato (K'_{Hid}) si se conoce el valor de las demás constantes. En esta investigación se determinaron los valores de las constantes de acidez aparentes (K_{ap}) para el 4-PCNO, 3-PCNO y 2-PCNO, los valores de las constantes de hidratación de las formas no protonadas (K_{Hid}) están reportadas en la literatura ⁽⁹⁾ y para los sustratos 4-PCNO y 3-PCNO, pueden estimarse los respectivos valores de K_a por medio de la ecuación de Hammett desarrollada por Jaffe ⁽²⁹⁾, para los ácidos conjugados de los N-óxidos de piridinas 3 y 4 sustituidos: $pK_a = -2,0881\sigma + 0,9349$. Utilizando para el sustituyente formil los siguientes valores de σ de Hammett, para la posición 4- y 3- un valor de $\sigma^- = 1,03$ y $\sigma = 0,35$ ⁽³⁰⁾ respectivamente, se obtienen un valor de $pK_a = -1,216$ para el 4-PCNO y un valor de $pK_a = 0,204$ para el 3-PCNO.

Con la expresión para $K'_{Hid} = (K_a / K_{ap}) (1 + K_{Hid}) - 1$, al sustituir los valores de K_a calculados para el 4-PCNO y 3-PCNO se obtienen los valores de las constantes de hidratación (K'_{Hid}) de $1,35E02$ y $8,91E00$ para los ácidos conjugados del 4-PCNO y 3-PCNO respectivamente.

Una vez establecidos los valores de las constantes de hidratación para los ácidos conjugados del 4-PCNO y el 3-PCNO estamos en capacidad de estimar las constantes de adición de hidroxilamina a los aldehídos, por

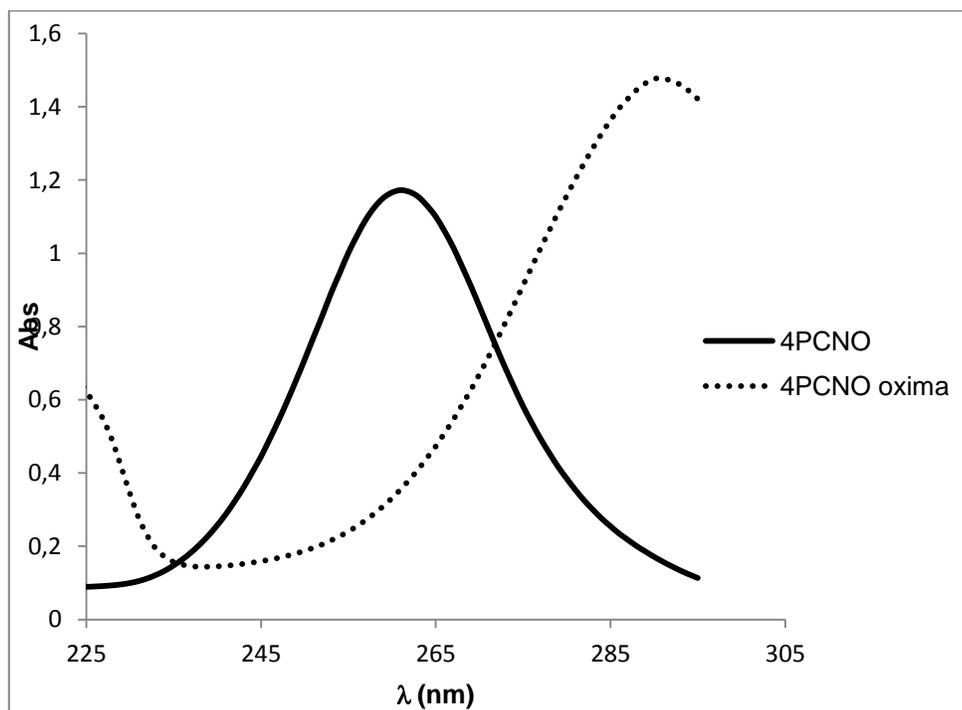
Anexos

medio de la correlación $\text{Log } K_{\text{ad}}^{\text{corr}} = S_w + B$, de la misma forma en que se hizo para los sustratos no protonados.

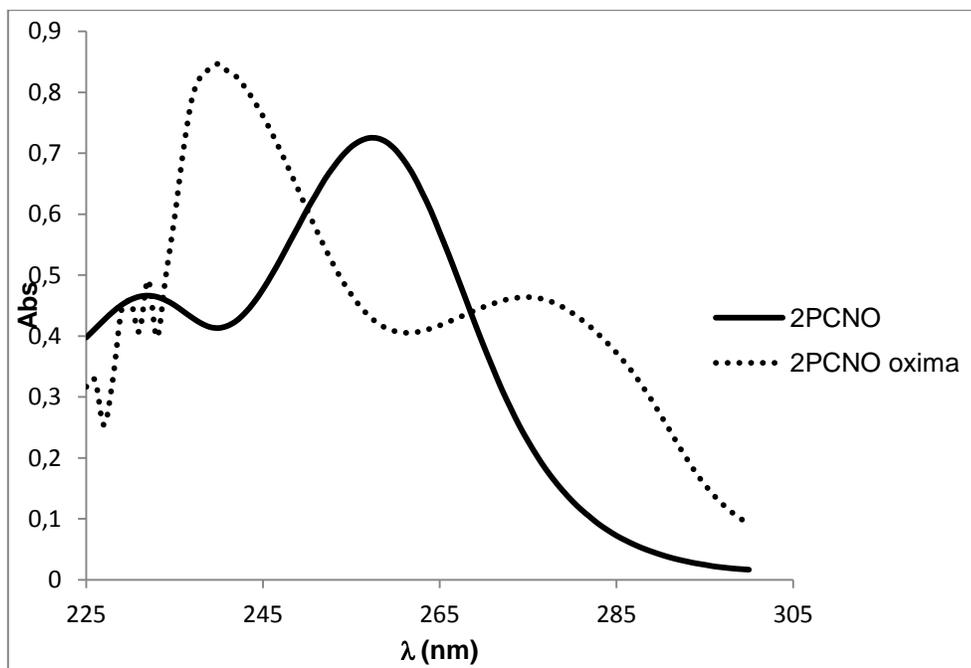
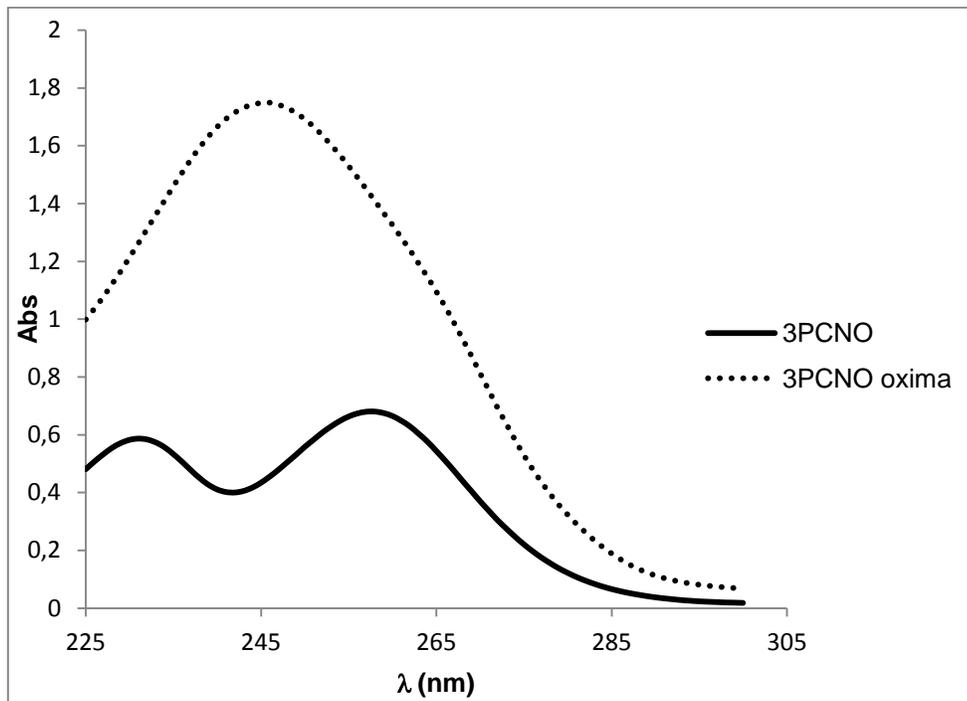
Los valores calculados de $K_{\text{ad}}^{\text{corr}}$ para el 4-PCNO y 3-PCNO protonados (4-PCNOH⁺ y 3-PCNOH⁺) son respectivamente 1,02E05 y 6,45E4 M⁻¹, al comparar los valores anteriores con los respectivos para los sustratos no-protonados se puede corroborar, que la carga positiva permanente, aumenta la reactividad de los mismos hacia la adición de hidroxilamina.

Anexo 8) Selección de las longitudes de onda (λ) de trabajo para el estudio cinético de la formación de oxima de los N-óxidos del 2-, 3- y 4-piridincarboxaldehídos.

El criterio para la escogencia de una longitud de onda para el monitoreo de la reacción es seleccionar un valor de λ para el la cual se observe diferencias en absorbancia $\geq 0,2$ unidades al superponer los espectros de substrato y producto obtenidos a partir de soluciones de estos en iguales concentraciones (la estequiometría de la reacción es 1:1). Así tenemos para caso estudiado lo siguiente:



Anexos

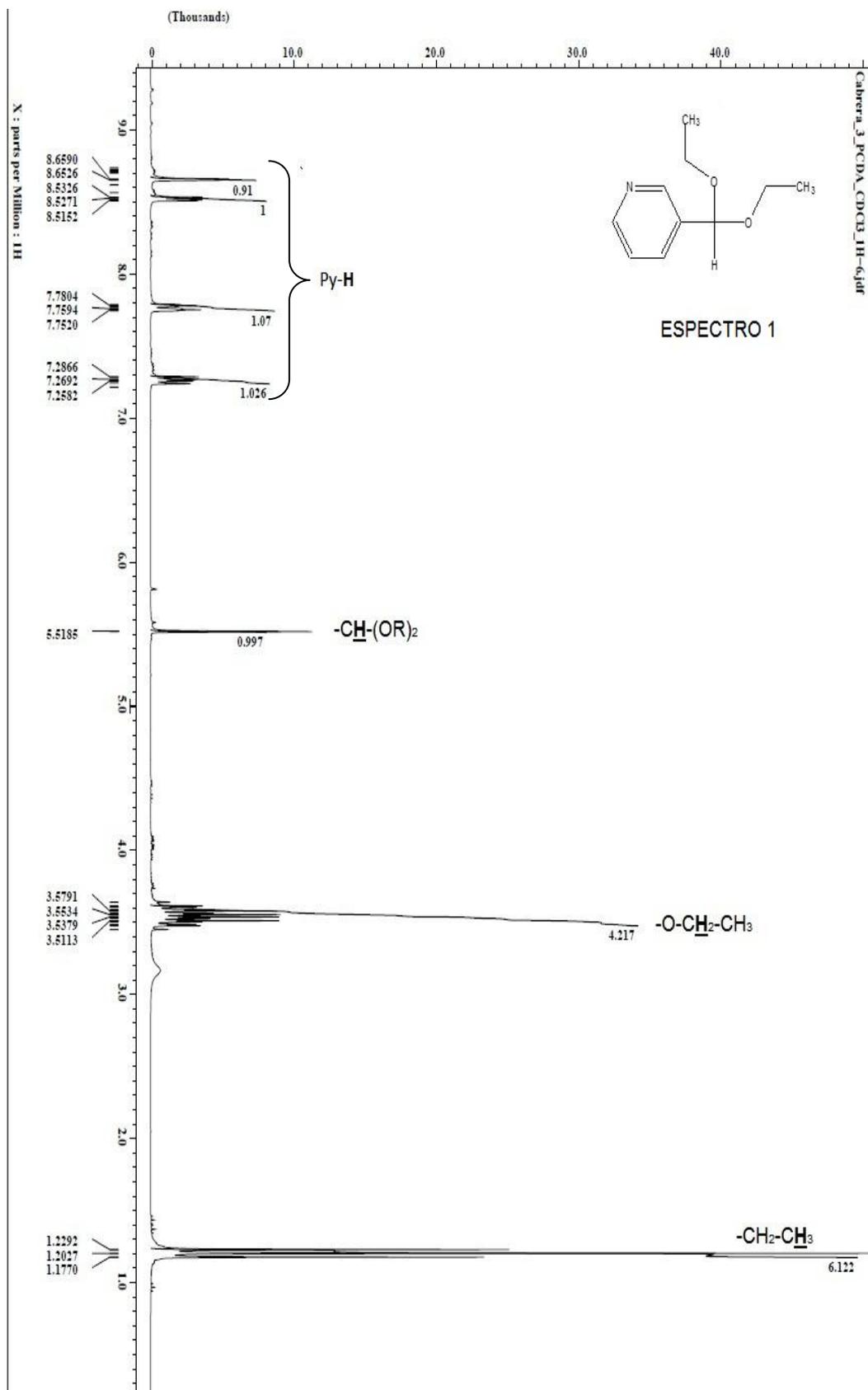


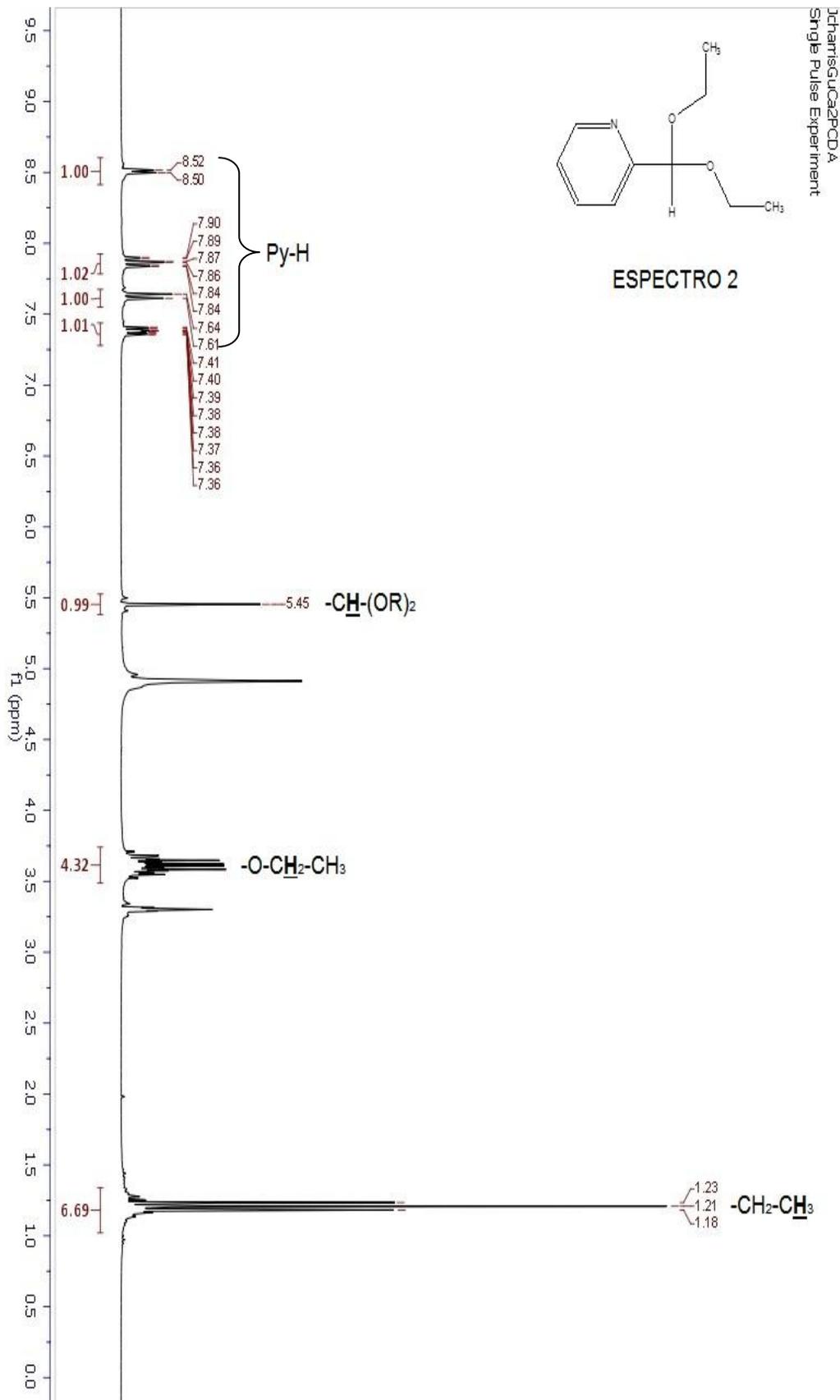
Anexos

En cada caso se selecciono la longitud de onda donde la absorbancia del producto era mayor a la del material de partida, de manera tal que se monitoreo fue la aparición del producto de reacción (oxima), es decir, la absorbancia se incrementaba en el tiempo.

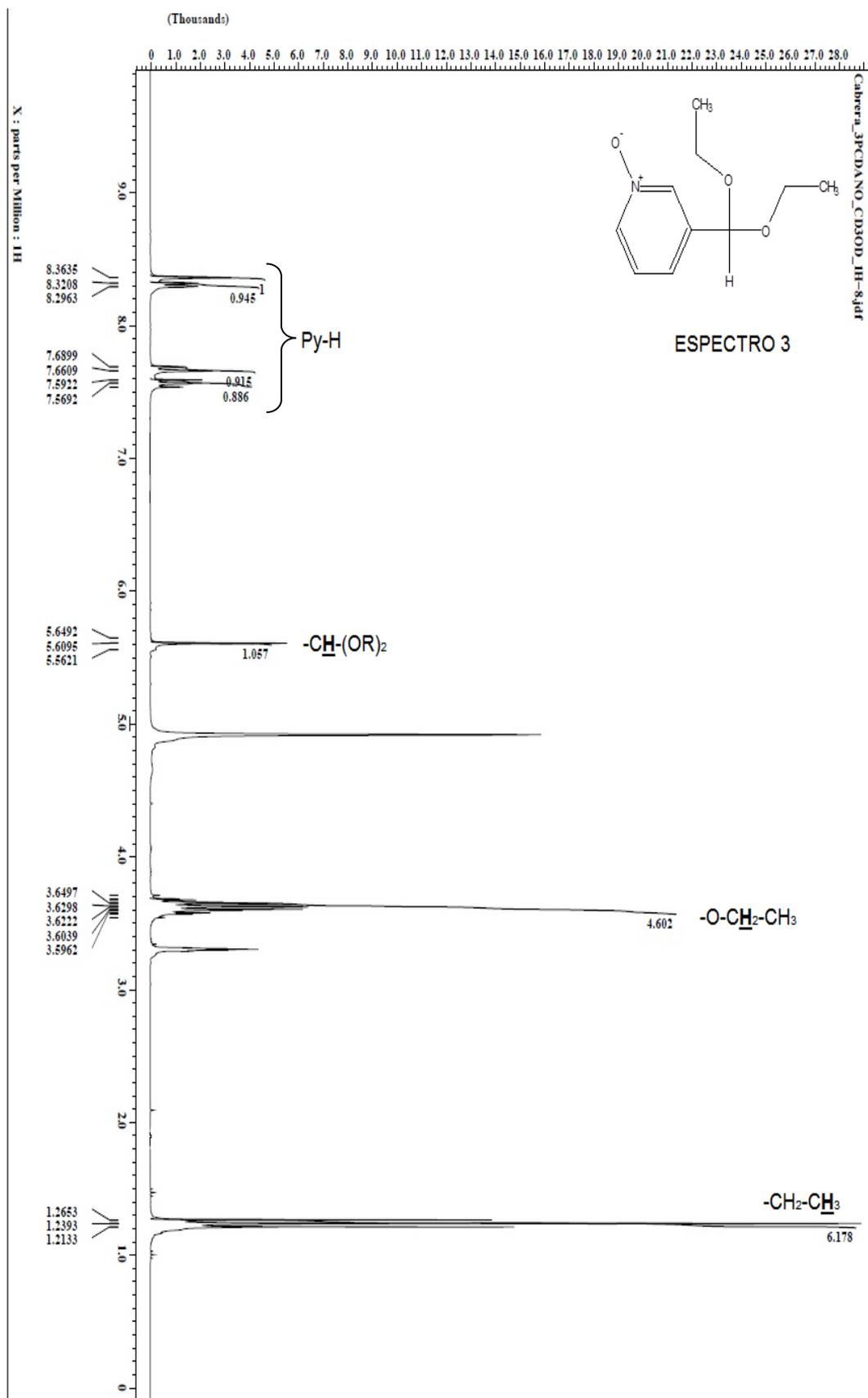
Anexo 9) Espectros de RMN- H^1 de los compuestos sintetizados para el estudio cinético y mecanismo.

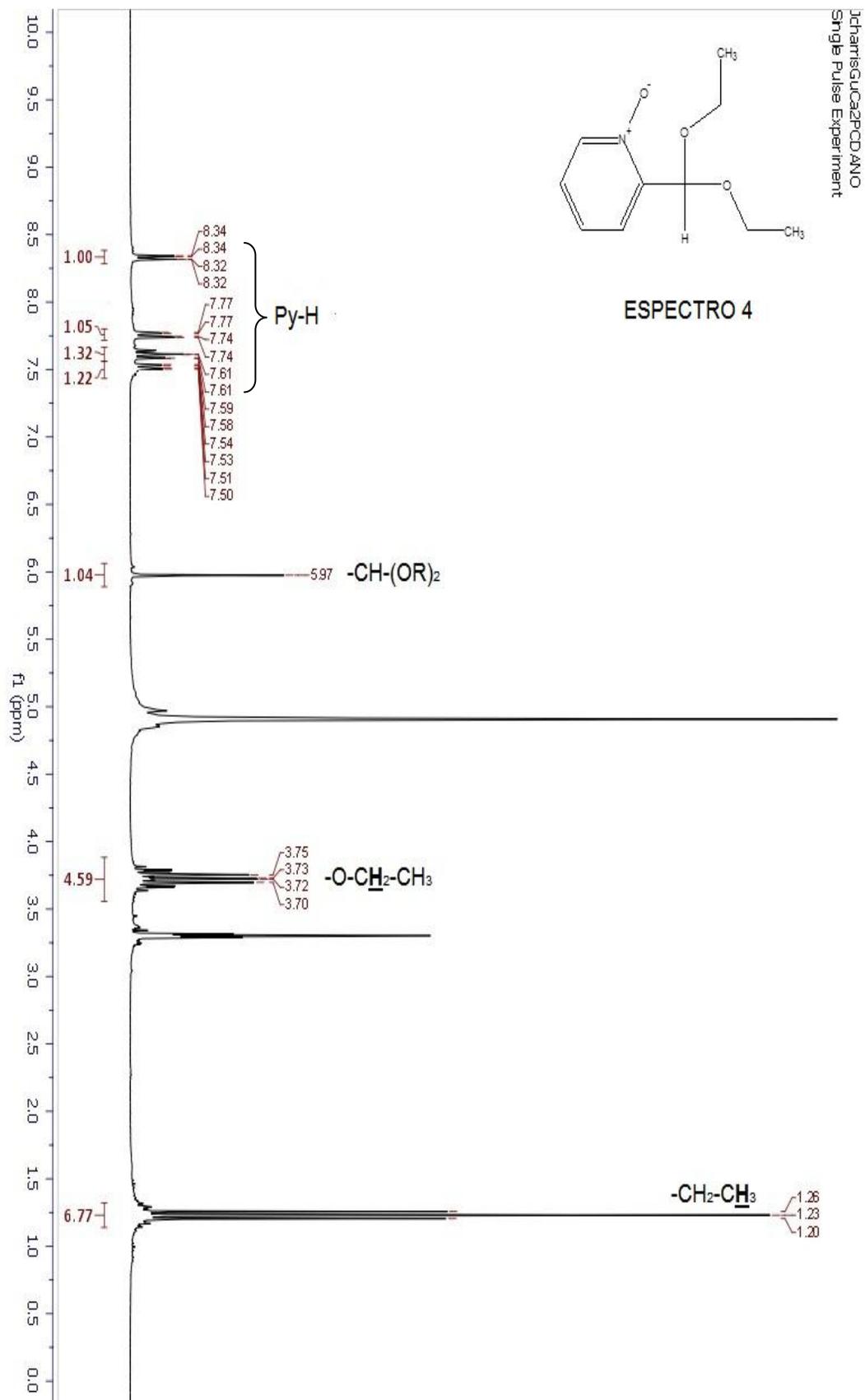
Anexos

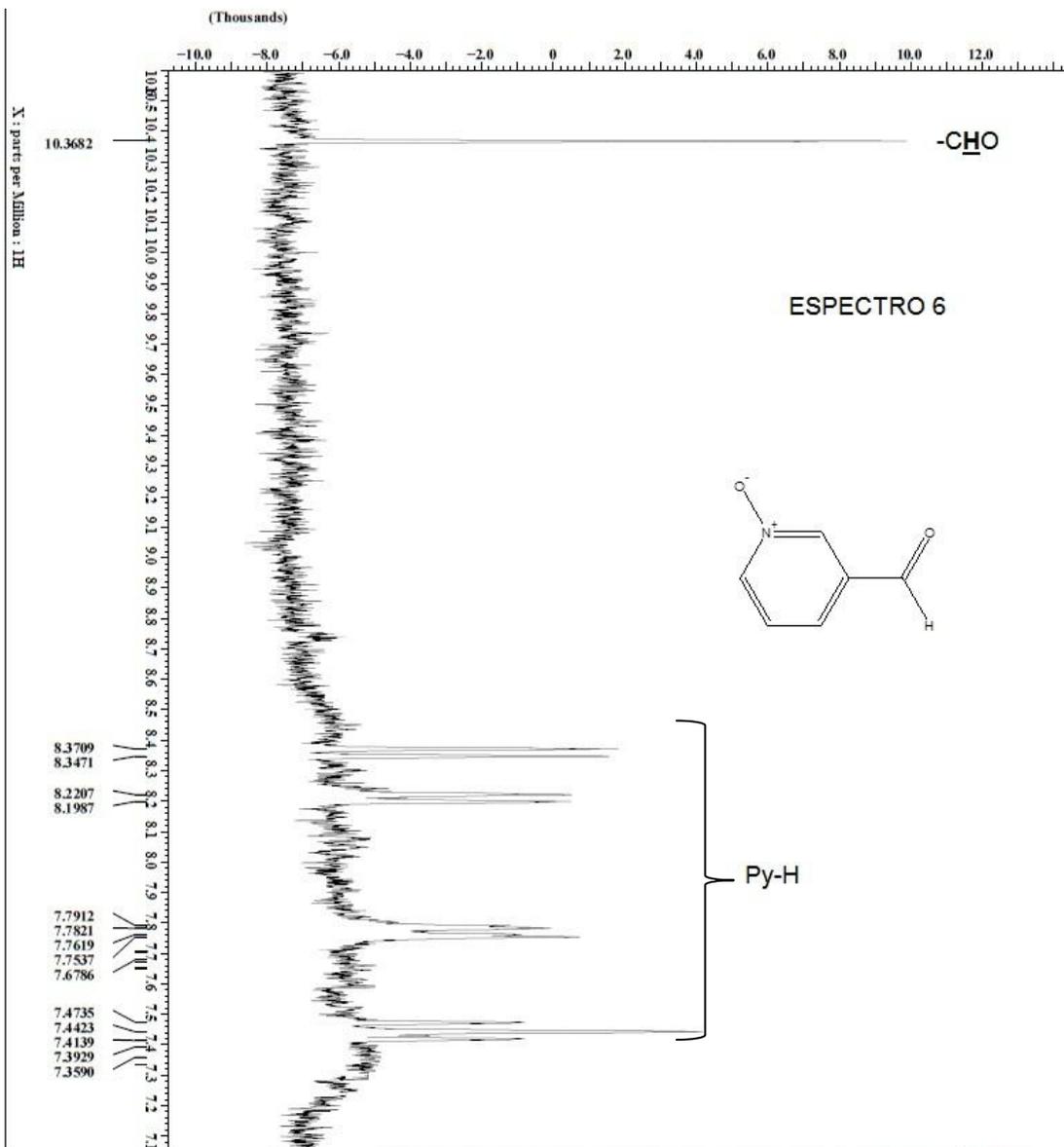




Anexos







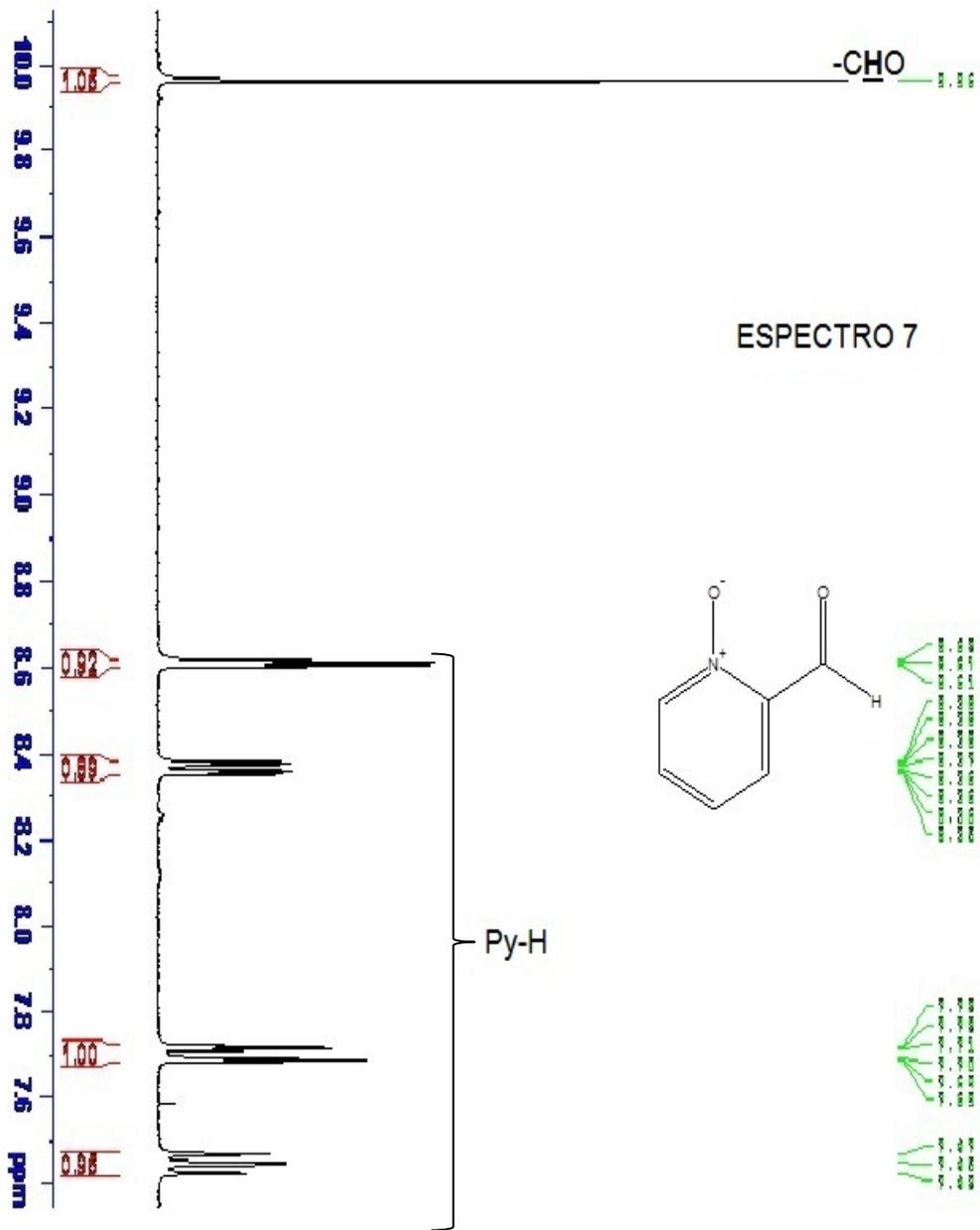
```

-- ucharr16c03PCNO-1R-5.
-- single pulse exp
-- ucharr16c03PCNO
-- sample id
-- solvent
-- DMSO-d6
-- 25-FEB-2014 23:02:50
-- 26-MAR-2014 17:10:36
-- 26-MAR-2014 17:11:44
-- current time

Content
-- Single Pulse Experiment
-- Date_ Acq
-- 15384
-- 1H
-- (ppm)
-- Eclipse+ 400
-- DELTA NMR

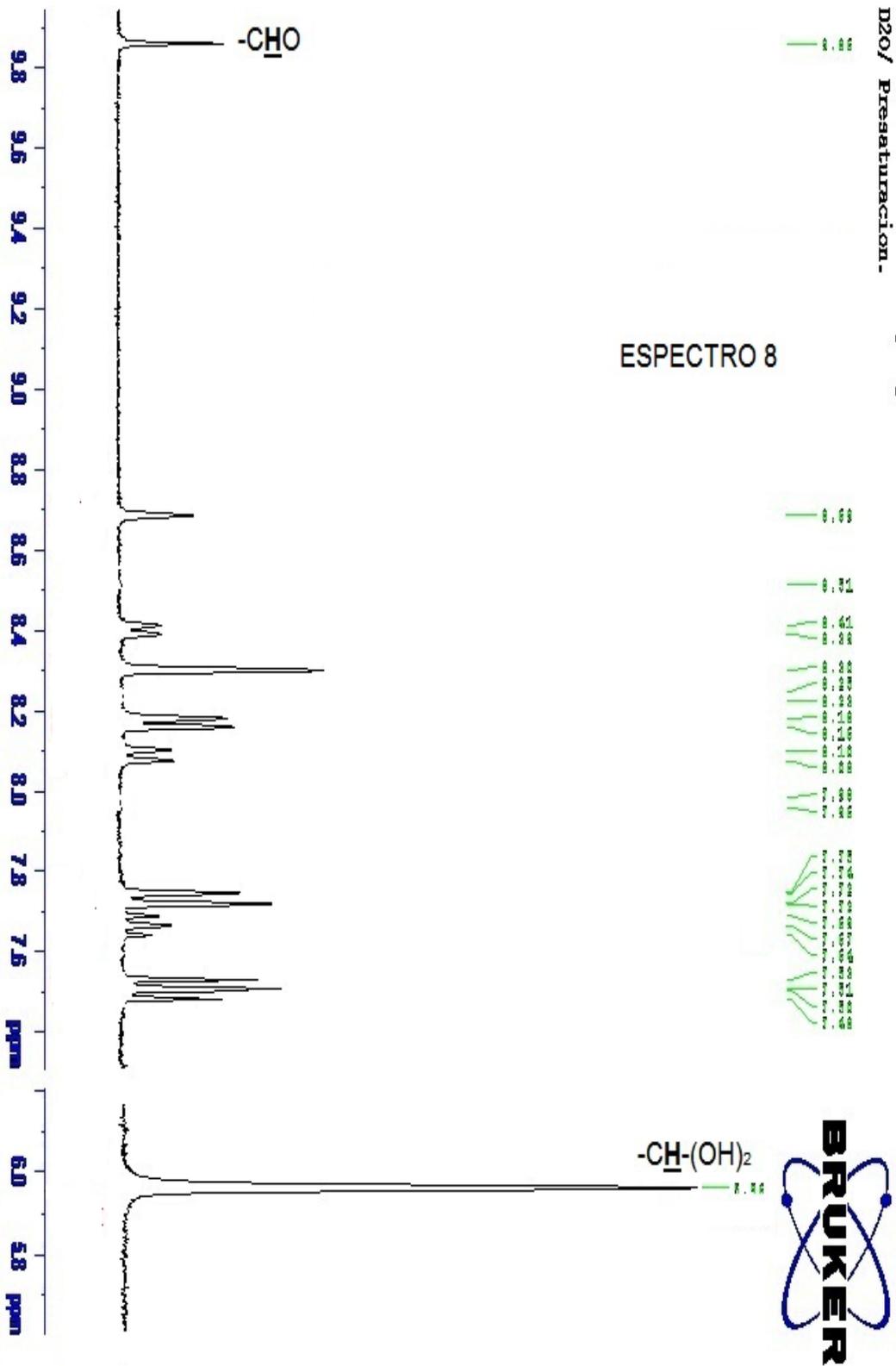
P1: field strength
-- 6.345446171 (270 MHz)
X: acq_duration
-- 4.04193281s
X: domain
-- 1H
X: freq
-- 270.1608844 (MHz)
X: offset
-- 5 (ppm)
X: points
-- 16384
X: prescans
-- 0
X: resolution
-- 0.24740528 (Hz)
X: rnsnr
-- 4.05150528 (Hz)
PALSZ
-- PALSZ
Mod: return
-- 1
Scans
-- 32
Total scans
-- 32
X: 90_width
-- 11.7 (us)
X: acq_time
-- 4.04193281s
X: delay
-- 4.5 (us)
X: pulse
-- 5.95 (us)
X: pulse_width
-- 1 (us)
initial wait
-- 3 (us)
Phase preset
-- 15
Recvr_gain
-- 15
Relaxation_delay
-- 4 (s)
temp_get
-- 18.4 (dC)
umolink_time
-- 2 (us)
    
```

Guillermo Cabrera / Irving Mejias / OCYC1M-2PCBO
 CDCl₃ / Protones .



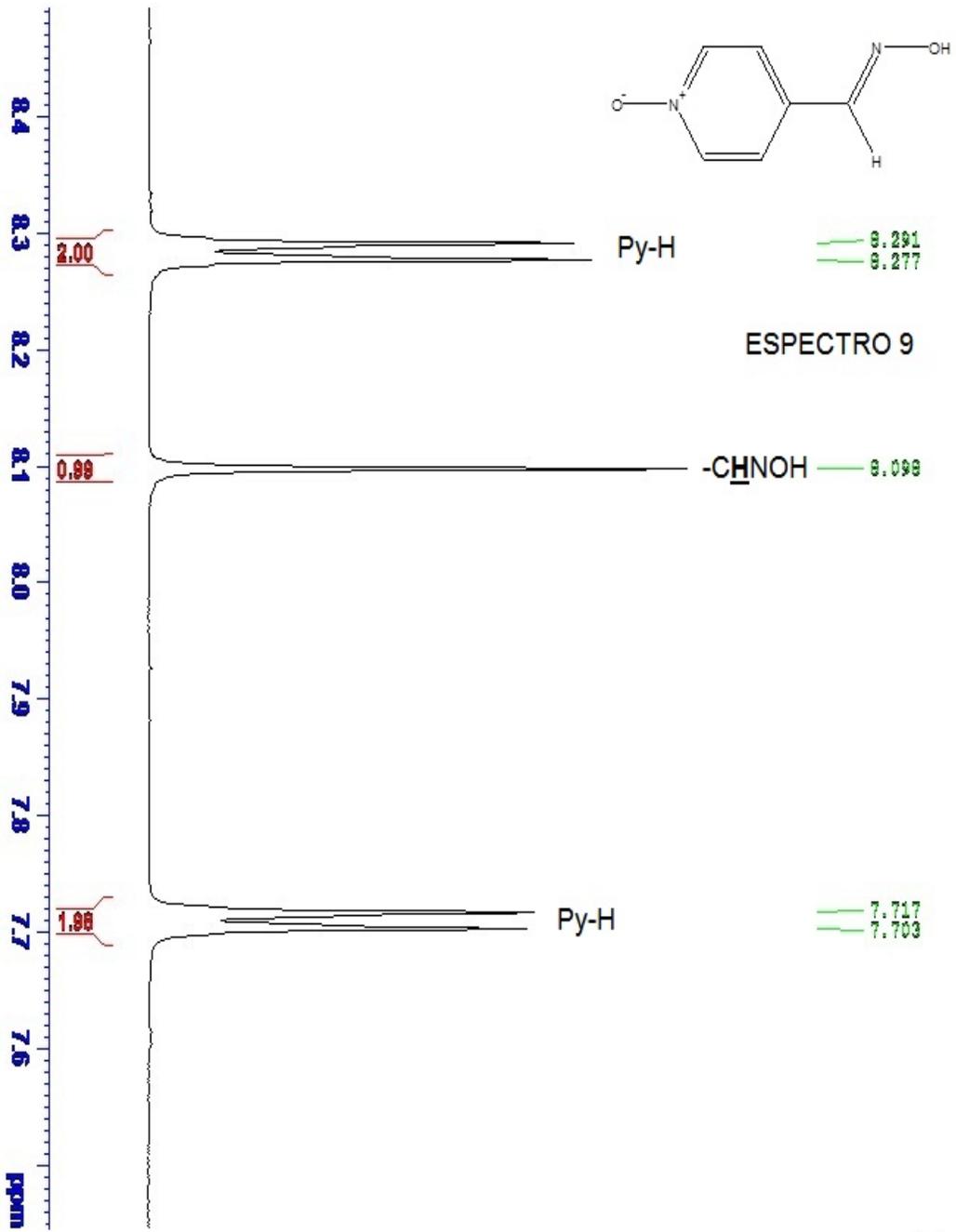
Gustavo Cabrera / Irving Mejias / UCVCITM-2RCMO
 D2O/ Presaturacion.

ESPECTRO 8



Anexos

UCV / G. Cabrera / 4-PCNO / MeOD / Protones



UCV / G. Cabrera / 2-PCNO / MeOD / Protones

