



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“ESTUDIO DE LA SÍNTESIS DE NIACINA
(ÁCIDO 3-PIRIDÍN CARBOXÍLICO) A
NIVEL DE LABORATORIO A PARTIR DE
LA OXIDACIÓN CON AIRE DE ALQUILPIRIDINAS
(3-METILPIRIDINA Y 5-ETIL-2-METILPIRIDINA)”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO
P R E S E N T A:
ISRAEL MORENO RIOS



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

MÉXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof. José María García Saiz
Vocal	Prof. Jaime Medina Oropeza
Secretario	Prof. Modesto Javier Cruz Gómez
1 ^{er} Suplente	Profª. Irma Cruz Gavilán García
2 ^{do} Suplente	Prof. Néstor Noé López Castillo

SITIO EN DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio E-212
Conjunto E, Facultad de Química. UNAM.

Asesor


Dr. M. Javier Cruz Gómez

Supervisor Técnico


M. en C. Néstor N. López Castillo

Sustentante


Israel Moreno Ríos

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios por su generosidad conmigo.

Mis agradecimientos al Dr. M. Javier Cruz Gómez por todo su apoyo e impulso que me ha brindado en este y otros proyectos.

Deseo agradecer al M. En C. Néstor López Castillo por su valiosa y crucial ayuda para revisar este trabajo.

Mi agradecimiento a la Ingeniera Mirian Guzmán Espinoza por su ayuda para realizar el trabajo experimental.

De manera muy especial agradezco al M. en C. Jaime Medina Oropeza su valiosa ayuda en la revisión de este trabajo y sus acertados comentarios.

Agradezco la ayuda muy importante del Profesor José María García Saíz sus comentarios que le dieron claridad a este trabajo.

Mi agradecimiento al Ingeniero Fernando Perez por sus sugerencias y comentarios sobre el trabajo experimental.

Agradezco de manera muy especial los comentarios y ayuda de la ingeniera Sonia Monroy.

A todos mis compañeros del laboratorio 212: Aldo, Rey, Miguel, Jahaziel, Jessi, Braulio, Oscar, Raúl, Ana, Cristina, Alfredo, Daniel, Ramon, Paola, Sonia, Hugote, Chucho.

A mis amigos Arturo, Nidia, Magali, Erick, Monica, Judith, Toño, Jorgito, Jorge, Luz, Licha, Santos.

Quiero agradecer a la UNAM por haberme formado como profesionista y por todos los momentos que pase en ella, mi querida universidad.

DEDICATORIAS

A mis padres, Rufina Rios Fuentes y José Moreno Murillo, gracias por todo el apoyo y cariño de siempre

A mis hermanos y hermanas, José Alfredo, Maribel, Alma Delia, Hector, Manuel, Adrian, Griselda y Ana.

A mis cuñado, Fernando

A mis cuñadas, Cristina y Yareli

A mis sobrinos, Ada, Pepito, Karina, Fernandito, Sergio, Atzin y Liberita.

A mis suegras, Carmelita y Lulu

A mi cuñadito, Tinito

Al Señor Omar.

Fabi: Gracias por estar junto a mi, Te amo.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS

LISTA DE FIGURAS

ABREVIATURAS

I. INTRODUCCIÓN

- | | |
|--|---|
| 1. Importancia de la niacina en México | 1 |
| 2. Objetivos de la tesis | 2 |
| 3. Relevancia del proceso | 2 |

II. ANTECEDENTES

- | | |
|--|----|
| 1. Generalidades | 5 |
| 1.1 Reacciones de oxidación por radicales libres | 5 |
| 1.1.1 Cinética de la reacción de oxidación por radicales libres | 7 |
| 1.1.2 Oxidación por radicales libres | 8 |
| 1.1.3 Mecanismo de la reacción de la 3-metilpiridina | 9 |
| 1.1.4 Mecanismo de la reacción de la 5-etil-2-metilpiridina | 11 |
| 1.2 Catalizador | 15 |
| 1.2.1 Propiedades químicas | 15 |
| 1.2.2 Compuestos | 15 |
| 1.2.3 Efecto del catalizador de cobalto en las reacciones de oxidación | 16 |
| 2. 3-Metilpiridina | 18 |
| 2.1 Propiedades físicas | 19 |
| 2.2 Propiedades químicas | 20 |
| 2.2.1 Descomposición | 20 |
| 2.2.2 Oxidación | 21 |
| 2.2.3 Reducción | 21 |
| 2.3 Producción | 21 |
| 2.3.1 Separación del alquitrán de hulla | 21 |
| 2.3.2 Síntesis a partir de aldehídos o cetonas con amoníaco | 22 |

2.3.2.1	Síntesis a partir de acronaldehído y amoníaco	22
2.3.2.2	Síntesis a partir de acronaldehído, propanaldehído y amoníaco	23
2.3.2.3	Síntesis a partir de acetaldehído, formaldehído y amoníaco	23
2.3.3	Síntesis a partir de di-nitrilos	25
2.4	Usos de la 3-metilpiridina	26
2.5	Aspectos económicos	26
2.5.1	Situación en México	27
2.6	Toxicología	28
3.	5-Etil-2-metilpiridina (MEP)	29
3.1	Propiedades físicas	29
3.2	Propiedades químicas	30
3.2.1	Descomposición	31
3.2.2	Oxidación	31
3.2.3	Reducción	31
3.3	Producción	32
3.3.1	Síntesis de la MEP a partir de paraldehído y amoníaco	32
3.3.2	Otro método sintético	33
3.4	Usos de la 5-etil-2-metilpiridina	33
3.5	Aspectos económicos	34
3.6	Toxicología	34
4.	Ácido 2, 5-piridín-dicarboxílico	35
4.1	Propiedades físicas	35
4.2	Propiedades químicas	36
4.2.1	Disociación del ácido 2, 5-piridín-dicarboxílico	36
4.2.2	Reducción del ácido 2, 5-piridín-dicarboxílico	36
4.3	Producción del ácido 2, 5-piridín-dicarboxílico	37
4.4	Usos del ácido 2, 5-piridín-dicarboxílico	37
4.5	Toxicología	38
5.	Niacina	39

5.1	Propiedades físicas	41
5.2	Propiedades químicas	42
5.2.1	Disociación	42
5.2.2	Reducción	42
5.2.3	Preparación de derivados de la niacina	42
5.3	Producción	44
5.3.1	Ammoxidación de la 3-metilpiridina	44
5.3.2	Oxidación con ácido nítrico de la 5-etil-2-metilpiridina	45
5.4	Especificaciones y almacenamiento	46
5.5	Usos	47
5.5.1	Como aditivo de alimentos	47
5.5.2	Como aditivo de alimentos para animales	47
5.5.3	Para preparar productos farmacéuticos	48
5.5.4	Para producir derivados	48
5.6	Aspectos económicos	48
5.7	Distribución, deficiencia y valor de la ingesta diaria	50
5.8	Toxicología	51
III.	TRABAJO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS	52
1.	Resumen	52
2.	Técnica de preparación del catalizador	53
3.	Reacción de oxidación con aire de la 3-metilpiridina	55
3.1	Esquema de reacción	56
3.2	Equipo	56
3.2.1	Características del sistema de reacción	57
3.2.2	Procedimiento de operación	58
3.3	Resultados	60
3.3.1	Temperatura de reacción	61
3.3.2	Efecto de la concentración de catalizador en la conversión	63
3.3.3	Efecto del flujo de aire en la conversión	64
3.3.4	Efecto del tiempo de reacción en la conversión	65
3.4	Técnica de purificación	66

3.5 Determinación del rendimiento de reacción	67
4. Reacción de oxidación con aire de la 5-etil-2-metilpiridina	68
4.1 Esquema de reacción	68
4.2 Experimentos de la reacción con aire de la MEP	69
4.3 Resultados experimentales de la reacción con aire de la MEP	69
IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES	71
1. Análisis de resultados de la reacción de oxidación de la 3-metilpiridina	71
2. Análisis de resultados de la reacción de oxidación de la MEP	73
3. Conclusiones	74
APÉNDICES	76
A Espectros de IR y RMN del producto de reacción	76
B Curva de calibración	80
C Reacción típica de la 3-metilpiridina	82
BIBLIOGRAFÍA	93

LISTA DE TABLAS

Tabla 2.1	Propiedades físicas de la 3-metilpiridina	19
Tabla 2.2	Presión de vapor de la 3-metilpiridina	20
Tabla 2.3	Síntesis de 3-metilpiridina y piridina a partir de acronaldehído y amoníaco	23
Tabla 2.4	Síntesis de 3-metilpiridina a partir de acetaldehído, formaldehído y amoníaco	24
Tabla 2.5	Compañías manufactureras de piridinas y alquilpiridinas	27
Tabla 2.6	Cantidad de metilpiridinas importadas y valor de la importación por año	27
Tabla 2.7	Datos críticos de toxicidad para la 3-metilpiridina	28
Tabla 2.8	Propiedades físicas de la 5-etil-2-metilpiridina	30
Tabla 2.9	Presión de vapor de la 5-etil-2-metilpiridina	30
Tabla 2.10	Datos críticos de toxicidad para la 5-etil-2-metilpiridina	34
Tabla 2.11	Propiedades físicas del ácido 2, 5 -piridín-dicarboxílico	35
Tabla 2.12	Propiedades físicas de la niacina	41
Tabla 2.13	Solubilidad de la niacina en varios disolventes	41
Tabla 2.14	Especificaciones para la niacina	47
Tabla 2.15	Destino de la producción de niacina	47
Tabla 2.16	Cantidad de niacina importada y valor de la importación por año	49
Tabla 2.17	Valores recomendados para la ingesta diaria de niacina	51
Tabla 2.18	Datos críticos de toxicidad para la niacina	51
Tabla 3.1	Cantidades de reactivos utilizados en la preparación del catalizador	55
Tabla 3.2	Producción de niacina al variar la temperatura	62
Tabla 3.3	Producción de niacina al variar la concentración de catalizador	63
Tabla 3.4	Producción de niacina al variar el flujo de aire	64
Tabla 3.5	Producción de niacina al variar el tiempo de reacción	65
Tabla 3.6	Resultados de la purificación de una muestra típica	67
Tabla 3.7	Determinación del rendimiento de una reacción típica	68
Tabla 3.8	Experimentos realizados para la 5-etil-2-metilpiridina	69
Tabla B1	Concentraciones de las disoluciones y resultados de HPLC	80

Tabla C1	Condiciones experimentales de la reacción	82
Tabla C2	Comportamiento de la temperatura y la presión de reacción en el tiempo	83
Tabla C3	Resumen de los resultados del análisis cromatográfico	84
Tabla C4	Concentración de 3-MP a diferentes tiempos de reacción	86
Tabla C5	Conversión a los diferentes tiempos de reacción	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Velocidad de reacción creciente frente a X_2	8
Figura 2.2	Diagrama del flujo de producción de piridina y 2, 3 y 4 -metilpiridinas	24
Figura 2.3	Diagrama del proceso Montecatini – Edison para la producción de MEP	33
Figura 2.4	Estructura química de las coenzimas I y II	40
Figura 2.5	Diagrama de flujo de proceso de amoxidación de la 3-metilpiridina	45
Figura 2.6	Diagrama de flujo del proceso Lonza para obtener niacina	46
Figura 2.7	Cantidad de niacina importada por año	49
Figura 2.8	Valor de la importación de niacina por año	49
Figura 3.1	Formación del complejo Cobalto (III) – Bromo	54
Figura 3.2	Equipo para preparar el catalizador	54
Figura 3.3	Equipo de reacción	56
Figura 3.4	Detalles del reactor de oxidación	57
Figura 3.5	Efecto de la temperatura en la conversión	62
Figura 3.6	Efecto de la concentración del catalizador en la conversión	63
Figura 3.7	Efecto del flujo de aire en la conversión	64
Figura 3.8	Efecto del tiempo en la conversión	65
Figura A1	Espectro de IR de la niacina obtenido en la USAI de la F. Q. UNAM	77
Figura A2	Espectro de IR de la niacina obtenido en la base de datos de la NIST	77
Figura A3	Espectro de RMN- H^1 de la niacina obtenido en la USAI de la F. Q. UNAM	78
Figura A4	Espectro de RMN- H^1 de la niacina obtenido en la base de datos Aldrich	78
Figura A5	Espectro de RMN- C^{13} de la niacina obtenido en la USAI de la F. Q. UNAM	79
Figura B1	Curva de calibración	81
Figura C1	Variación de la temperatura de reacción contra el tiempo de reacción	83
Figura C2	Variación de la presión de reacción contra el tiempo de reacción	83
Figura C3	Conversión de la 3-metilpiridina con respecto al tiempo	87
Figura C4	Resultados de la cromatografía para un tiempo de 0 minutos	89
Figura C5	Resultados de la cromatografía para un tiempo de 60 minutos	90
Figura C6	Resultados de la cromatografía para un tiempo de 120 minutos	91
Figura C7	Resultados de la cromatografía para un tiempo de 180 minutos	92

ABREVIATURAS

3-MP	3-Metilpiridina
MEP	5-Etil-2-metilpiridina
LD ₅₀	Dosis letal en la que la mitad de la población muere por ingerir una sustancia tóxica o veneno
LC ₅₀	Concentración letal en la que la mitad de la población muere por inhalar una sustancia tóxica o venenosa
TLV	Concentración máxima de exposición que un trabajador puede exponerse durante 8 horas laborales
USP	Las siglas en Inglés para la Farmacopea de los E.U.A.
FCC	Las siglas en Inglés para el Código Químico de Alimentos de los E.U.A.
N.E.	Equivalentes de Niacina, un equivalente de niacina es igual a 1 mg de niacina.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN.

La tarea del Ingeniero Químico es aplicar los conocimientos científicos y de ingeniería a la resolución de problemas, estos problemas pueden ser de áreas muy diversas debido a que la ingeniería química abarca muchas disciplinas, frecuentemente el trabajo de este profesional es la investigación y el desarrollo de nuevos procesos o productos, esto es sumamente importante para nuestro país ya que esta relacionado con su independencia tecnológica y político-económica. En México esta área en general esta muy poco desarrollada, las grandes empresas con pocas excepciones no realizan investigación dentro de nuestro territorio debido a que son filiales de empresas trasnacionales que no tienen su centro de investigación en este país y para las demás empresas la investigación y el desarrollo de nuevos procesos o productos es una inversión de largo plazo poco factible para ellas por el entorno económico.

Actualmente en nuestro país existe una gran demanda de productos que la población consume de manera importante y que desafortunadamente no son producidos en el país, este es el caso de la mayoría de las vitaminas que con frecuencia son muy caras, esta situación obliga al ingeniero químico a llevar a cabo investigaciones en los centros de investigación potenciales como son las universidades públicas para tratar de producir tecnologías nacionales que sean rentables para las empresas de este país redundando en más empleos y en productos más económicos para la población que los consume y que destina una cantidad importante de su gasto en adquirir estos productos. El presente trabajo trata de contribuir en este aspecto.

1. Importancia de la niacina en México.

La importancia de la niacina en México se basa en sus cuatro usos principales:

- a) Como medicamento; la niacina es sustancia activa en varios medicamentos, esta vitamina interviene en procesos bioquímicos porque forma parte del complejo vitamínico B ya que forma parte de las coenzimas I y II. La deficiencia de niacina

provoca pelagra, esta enfermedad ya no es común en el humano, sin embargo, en el ganado y en perros y gatos sí se pueden tener problemas por una dieta deficiente en esta vitamina. La niacina se receta como agente reductor del colesterol.

- b) Como aditivo en alimentos; las harinas y pastas se enriquecen con niacina.
- c) La niacina se utiliza como materia prima para elaborar otros medicamentos.
- d) Su uso mayoritario está en la elaboración de alimentos para mascotas y ganado.

Los usos de la niacina anteriormente mencionados son los principales factores que motivaron el desarrollo del presente proyecto.

2. Objetivos de la Tesis.

Los objetivos de esta tesis son:

- a) Determinar las condiciones de reacción (temperatura, flujo de aire, cantidad de catalizador y tiempo de reacción), en las cuales se oxidan con aire en fase homogénea las alquilpiridinas (3-metilpiridina y 5-etil-2-metilpiridina), para obtener la niacina (ácido 3-piridincarboxílico) y el ácido 2,5-piridindicarboxílico, respectivamente utilizando como catalizadores acetato de cobalto, acetato de manganeso, bromuro de sodio y óxido de zirconio.
- b) Estudiar los efectos en la variación de las condiciones de reacción (temperatura, flujo de aire, cantidad de catalizador y tiempo de reacción) para establecer las condiciones de reacción óptimas.

3. Relevancia del proceso.

Las alquilpiridinas y la niacina no se producen en México y en el caso de la niacina se conocen pocos productores a nivel mundial, actualmente empresas farmacéuticas y alimenticias importan la niacina a un costo muy alto, por lo que se pretende producir en México.

En la presente tesis experimental se estudiará la síntesis de la niacina a partir de dos alquilpiridinas: la 3-metilpiridina (3-MP) y la 5-etil-2-metilpiridina (MEP), la reacción de oxidación de la 3-metilpiridina produce la niacina directamente, en la reacción de oxidación de la 5-etil-2-metilpiridina se obtiene el ácido 2,5-piridín-dicarboxílico que se descarboxila fácilmente y de esta manera se llegaría a la síntesis de niacina, el paso determinante de esta transformación es la oxidación para obtener el diácido.

Además se determinarán las condiciones de reacción y se realizará un estudio para conocer las condiciones de reacción en las cuales la 3-metilpiridina y la 5-etil-2-metilpiridina se transformaran en los productos deseados con buenos rendimientos y en las que la formación de subproductos sea mínima. La parte experimental consta de dos etapas de reacción que son las siguientes:

- a) La producción de niacina a partir de la oxidación con aire de la 3-metilpiridina.
- b) La producción del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico a partir de la 5-etil-2-metilpiridina.

El trabajo de tesis constara de los siguientes capítulos:

Capítulo I: Introducción, en cuál se explica la importancia de la niacina y los objetivos de ésta investigación.

Capítulo II: Antecedentes, en esta parte se reporta la información recabada en la investigación bibliografica que sirvió de base para esta investigación.

Capítulo III: Desarrollo experimental y resultados, en esta sección se describen los materiales, equipos y reactivos empleados, se explica la metodología que se llevó a cabo para preparar el catalizador, la forma de cargar el reactor, la forma de operarlo para llegar a las condiciones de reacción establecidas y la técnica de purificación de los productos. Así mismo, se presentan y discuten los resultados en cada etapa de experimentación y el tratamiento de los mismos para la elaboración de gráficas y tablas que faciliten la

visualización de los puntos máximos alcanzados con la finalidad de determinar las mejores condiciones de reacción.

Capítulo IV: Análisis de resultados y conclusiones, es la última parte del trabajo en donde se describen las condiciones óptimas de reacción para cada una de las reacciones desarrolladas y las conclusiones a las que se llegaron una vez terminada la experimentación.

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

1. Generalidades.

En el presente capítulo se describen las bases teóricas para la realización del trabajo experimental, los mecanismos de reacción y una descripción de las materias primas principales para la producción de la niacina y del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico.

1.1 Reacciones de oxidación por radicales libres.^{1,2}

Los radicales libres son intermediarios en muchos procesos industriales y de laboratorio. Su interés e importancia económica están ligados en gran parte a las reacciones por radicales libres que conducen a los polímeros sintéticos. Muchas de las reacciones del oxígeno molecular incluida la degradación biológica, son procesos por radicales libres.

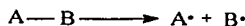
El término radical libre designa cualquier átomo o grupo de átomos que tienen un número impar de electrones. Ya que el número de electrones es impar, los electrones en un radical libre no pueden estar todos apareados. Aunque un radical libre de ordinario no tiene carga positiva o negativa, constituye una especie altamente reactiva a causa del electrón no apareado. Un radical libre se encuentra por lo general, como un intermediario de reacción de alta energía no aislable.

El mecanismo de una reacción por radicales libres se considera como una serie gradual de reacciones perteneciendo cada paso a cada una de las siguientes categorías: 1) reacción de iniciación de los radicales libres; 2) reacción de propagación de los radicales libres; y 3) terminación de la reacción de radicales libres.

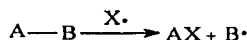
a) Reacción de iniciación de los radicales libres¹

Los radicales libres se forman por dos caminos generales;

1. Mediante la ruptura homolítica de enlaces:



2. Por reacción de moléculas con otros radicales libres:



La energía para la ruptura homolítica de enlaces es proporcionada por la luz ultravioleta o por el calentamiento de la mezcla de reacción a una temperatura determinada.

Un mecanismo de reacción común para la formación por radicales libres es la sustracción de un átomo de hidrógeno de una molécula por parte de otro radical libre.

b) Reacción de propagación de los radicales libres^{1, 2}.

Después de su formación el radical libre inicia una serie de reacciones en las que se forman nuevos radicales. Estas reacciones se llaman, colectivamente, pasos de propagación de la reacción por radicales libres. En efecto, la formación inicial de unos cuantos lleva a la propagación de nuevos radicales libres en una reacción que se perpetúa a sí misma, llamada reacción en cadena. El proceso en teoría, podría continuar indefinidamente, sin embargo, esto no sucede. El número de ciclos (es decir el número de veces que se pasa a través de las etapas de propagación) se llama longitud de la cadena. La longitud de la cadena de una reacción por radicales libres depende particularmente de las energías de los radicales que intervienen en la propagación.

c) Reacción de terminación de los radicales libres².

El ciclo de propagación se rompe por las reacciones de terminación. Cualquier reacción que lleve a la destrucción de radicales libres o a la formación de radicales libres estables, no reactivos, puede terminar el ciclo de propagación de los radicales libres.

1.1.1 Cinética de una reacción de oxidación por radicales libres².

La cinética de una reacción por radicales libres es muy compleja, a diferencia de la cinética de las reacciones de sustitución y eliminación. No se encuentran en la química de radicales libres expresiones sencillas de velocidad, tales como las de primer y segundo orden. La razón de esta complejidad, es que los pasos en una reacción de radicales libres están involucrados en un proceso cíclico de longitud de cadena variable. Sin embargo, la evidencia señala que el paso de la sustracción de hidrógeno es el que gobierna la velocidad total con que se forman los productos.

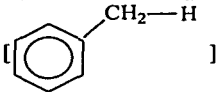
Los átomos de hidrógeno en los compuestos orgánicos pueden clasificarse como metílicos H(-CH₃), primarios (unidos a un carbono primario), secundarios (unidos a un carbono secundario), terciarios (unidos a un carbono terciario), alílicos (sobre un carbono adyacente a un doble enlace) o bencílicos (sobre un carbono adyacente a un anillo aromático). Estos tipos diferentes de átomos de hidrógeno no son sustraídos a idénticas velocidades por radicales libres, hay cierto grado de selectividad en la sustracción de hidrógeno.

A través de experimentos en los que intervienen bromo y cloro se ha determinado el orden de reactividad de los hidrógenos frente a la halogenación por radicales libres. (Figura 2.1). En estos experimentos se hace reaccionar al cloro con metano, etano, isopropano, isobutano, propeno y tolueno a los cuales se les determina la velocidad de cloración y el rendimiento hacia el producto monoclorado, la cloración de tolueno es más rápida seguida por la cloración del propeno, en la figura 2.1 se pueden observar los resultados resumidos de estas investigaciones.

La razón del por qué algunos hidrógenos se sustraen más fácilmente que otros, se puede atribuir a dos situaciones, la primera tiene que ver con la fuerza de enlace, es más sencillo romper un enlace carbono-hidrógeno, terciario que uno secundario y la segunda esta determinada por la estabilidad del radical libre, es más estable un terciario que uno metílico. Se cree que los radicales libres intermediarios están estabilizados por interacción

con los enlaces sigma vecinos, posiblemente por hiperconjugación. Como en el caso de los carbocationes, la reactividad de los radicales libres se acentúa en las posiciones alílica y bencílico debido a la estabilización del intermediario por resonancia.

Figura 2.1 Velocidad de reacción creciente frente a X₂.

Metílico	[H ₃ C—H]	↓ Velocidad de reacción creciente frente a X ₂
Primario	[CH ₃ CH ₂ —H]	
Secundario	[(CH ₃) ₂ CH—H]	
Terciario	[(CH ₃) ₃ C—H]	
Alílico	[CH ₂ =CHCH ₂ —H]	
Bencílico		

Nota: X representa un elemento halógeno.

1.1.2 Oxidación por radicales libres.^{1,2}

El oxígeno molecular en el estado basal, tiene dos electrones no apareados, se dice que es un birradical, para nuestro objetivo representaremos al oxígeno molecular simplemente como O₂.

El oxígeno es un birradical estable y por consiguiente, un radical libre selectivo, los compuestos que tienen dobles enlaces, hidrógenos alílicos o bencílicos son susceptibles de oxidación con el aire, esta reacción de oxidación se conoce como auto-oxidación. Los compuestos que sólo contienen hidrógenos primarios o secundarios no son tan susceptibles de esa oxidación.

La auto-oxidación produce inicialmente hidróperóxidos, compuestos que contienen al grupo —OOH y que fácilmente se convierten en mezclas de alcoholes, aldehídos, cetonas y otros productos.³

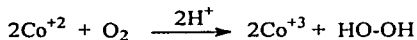
El producto de la oxidación de un aldehído es un ácido carboxílico que se forma por reacción del peroxiacido con el aldehído.⁴

1.1.3 Mecanismo de reacción de la 3-metilpiridina.^{5,6}

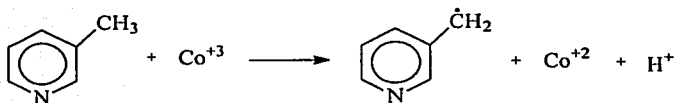
El mecanismo de reacción de la oxidación con aire de la 3-metilpiridina es por radicales libres con peróxidos como intermediarios de reacción. Esta reacción ha sido basada en el mecanismo conocido como oxidación vía radicales libres del tolueno.

La oxidación, con una concentración de agua constante procede vía radicales libres y el 3-piridincarbaldéhído formado como intermediario actúa como cooxidante. El Co^{+3} que es el catalizador reacciona con la 3-metilpiridina, formando un catión, mediante un mecanismo de transferencia de electrones.

Como primer paso se considera la oxidación del Co^{+2} a Co^{+3} .

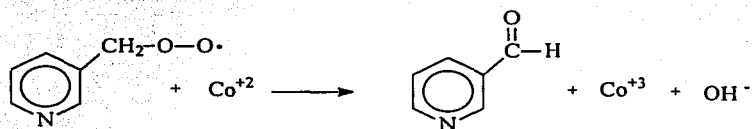


Después la sustracción del hidrógeno de la 3-metilpiridina por el ión cobáltico, formándose peróxidos y 3-piridincarbaldéhído.

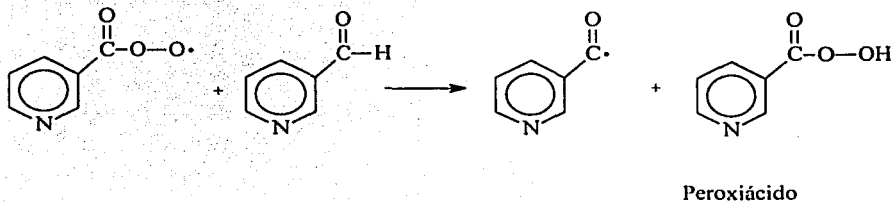
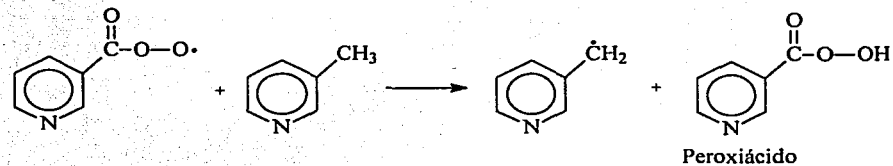
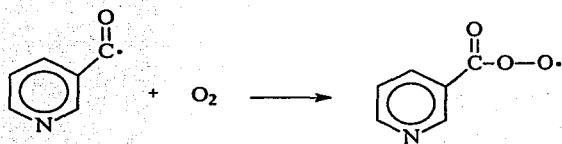
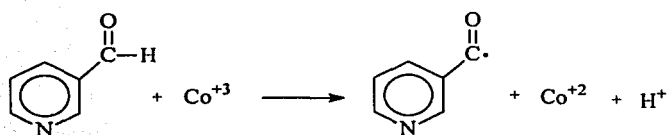


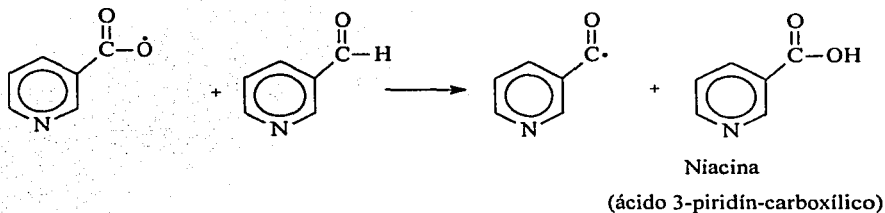
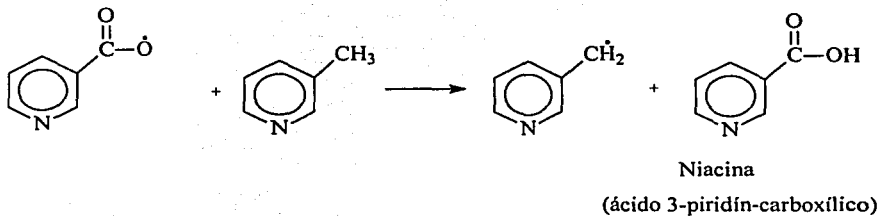
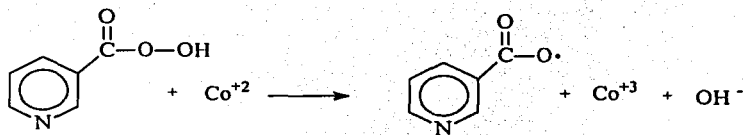
3-metilpiridina





El 3-piridincarbaldehído vuelve a perder hidrógeno y de manera similar a la 3-metilpiridina forma peróxidos y finalmente niacina.



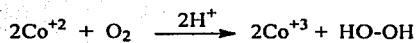


En presencia de altas concentraciones de oxígeno se termina la reacción con la unión de dos radicales peroxi mientras que a bajas concentraciones la terminación involucra radicales alquilo.

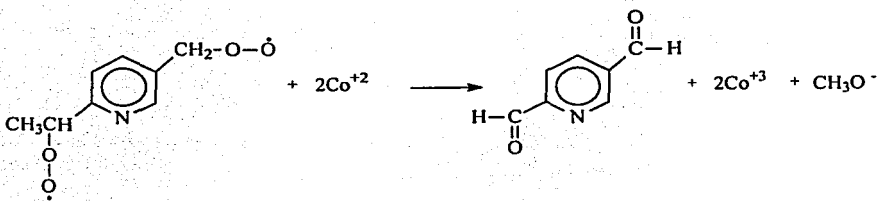
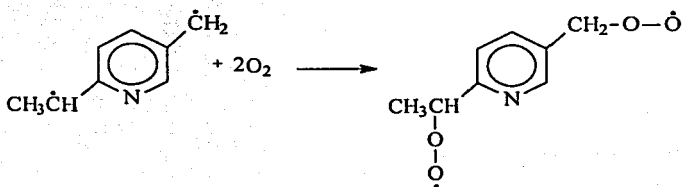
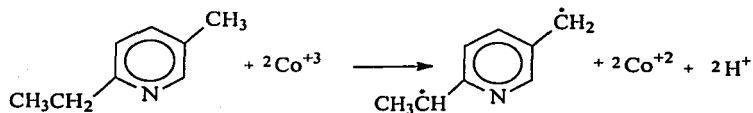
1.1.4 Mecanismo de reacción de la 5-etil-2-metilpiridina.

El mecanismo de reacción de la oxidación de la 5-etil-2-metilpiridina al igual que el mecanismo de reacción de la 3-metilpiridina es por radicales libres con peróxidos como intermediarios de reacción.

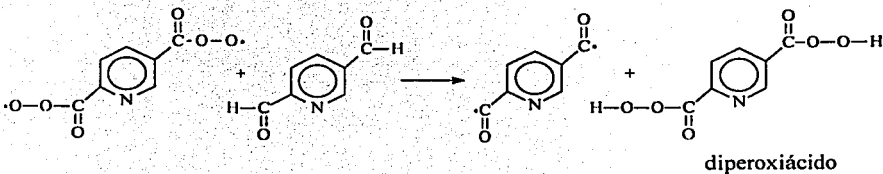
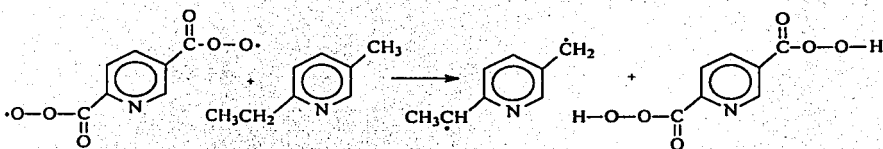
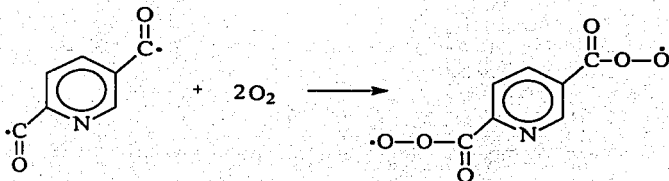
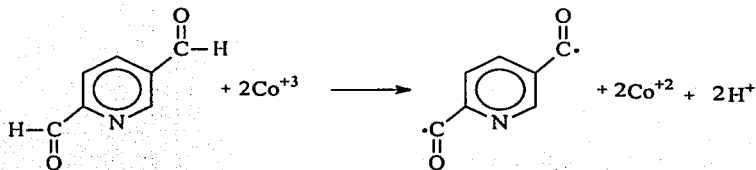
De manera similar a la oxidación de la 3-metilpiridina, el primer paso se considera la oxidación del Co^{+2} a Co^{+3} .

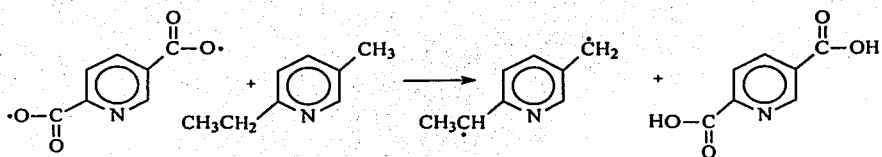
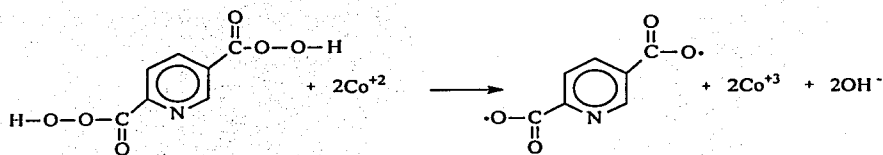


Después la sustracción de los hidrógenos bencílicos de la 5-etil-2-metilpiridina por iones cobálticos, formándose peróxidos

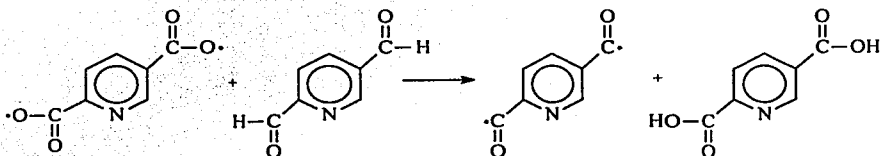


El 2,5-piridín-dicarbaldéhidó vuelve a perder los hidrógenos benéficos y de manera similar a la 5-etil-2-metilpiridina forma peróxidos y finalmente el ácido 2,5-piridín-dicarboxílico.





ácido 2,5-piridín-dicarboxílico



ácido 2,5-piridín-dicarboxílico

Existen dos alternativas para la terminación de la reacción; a altas concentraciones de oxígeno se termina la reacción con la unión de dos radicales peroxi mientras que a bajas concentraciones la terminación involucra radicales alquilo. Desgraciadamente los radicales libres no son selectivos por lo que puede existir una gran cantidad de subproductos.

1.2 Catalizador.

Cuando se presenta una rapidez de reacción baja es necesario el uso de un catalizador. Se han empleado un gran número de catalizadores de cobalto⁷ en las reacciones de oxidación con aire de alquilpiridinas, siendo el más común el acetato de cobalto.

1.2.1 Propiedades químicas.⁵

El cobalto no se combina directamente con hidrógeno o nitrógeno, pero bajo calentamiento puede combinarse con carbono, fósforo y azufre.

Los estados de oxidación principales del cobalto son 0 y +1 para los compuestos organometálicos, mientras que para los compuestos de coordinación son +2 y +3. De los complejos de cobalto, los que poseen el estado de +2 son los que tienen, termodinámicamente la forma más estable. Aparte de estos estados de oxidación, el cobalto presenta estados de oxidación -1 y +4. Hay muy pocos ejemplos de compuestos de cobalto(IV) siendo los principales los complejos de flúor, (CoF_6^{-2}) y mezclas de óxidos de metal.

1.2.2 Compuestos.⁵

Los compuestos de cobalto que se utilizan como catalizadores en la oxidación de alquilpiridinas poseen el estado de oxidación +2 pero durante la oxidación el compuesto cambia al estado de oxidación +3.

El cobalto II forma con todos los aniones comunes un gran número de sales hidratadas simples incluyendo el acetato, bromuro, carbonato, cloruro, fluoruro, nitrato, perclorato y sulfato. Muchas de las sales hidratadas y sus soluciones contienen el ión octaédrico $(\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6)^{2+}$ de color rosa. Los colores producidos por los complejos de cobalto

II en medio acuoso permiten distinguir entre una coordinación octaédrica y una tetraédrica. En general, las especies octaédricas tienen un tono de color rosa a violeta mientras que las especies tetraédricas son azules. Los compuestos de cobalto II son lábiles frente a las reacciones de sustitución mientras que las de cobalto III son inertes. Se pueden efectuar la oxidación de soluciones de Co^{+2} con aire o con peróxido de hidrógeno para obtener el Co^{+3} .

Se conocen muy pocas sales simples de cobalto III ya que este es muy inestable y rápidamente se reduce a Co^{+2} . Se le ha observado con más frecuencia la coordinación octaédrica. El ión Co^{+3} es un agente oxidante muy poderoso que puede ser capaz de oxidar al agua para formar O_2 . Esta capacidad es presumiblemente la causa de que las sales simples de cobalto III solamente pueden obtenerse con aniones que no sean fáciles de oxidar.

1.2.3 Efecto del catalizador de cobalto en las reacciones de oxidación.

En las reacciones de oxidación con aire de alquilaromáticos y alquilpiridinas el catalizador de cobalto reduce el periodo de inducción y retarda la acumulación de inhibidores. Una alta presión retarda la reacción, especialmente a bajas concentraciones de catalizador.⁵

Las reacciones de oxidación de alquilpiridinas son mejoradas substancialmente adicionando compuestos de bromo al catalizador de cobalto, esta es la base del proceso de producción del ácido tereftálico.^{5, 8} Pero también, es aplicable a la producción de alquilpiridinas, este proceso puede lograr una alta rapidez de reacción y mejor conversión y casi no tiene problemas de inhibiciones, el inconveniente es que para evitar problemas de corrosión del equipo, este debe ser construido de titanio o de materiales aún más costosos.⁵

Cuando se combinan los efectos de varios catalizadores la velocidad de reacción es más rápida que la que se tendría con sólo un catalizador, esta acción se conoce como sinergismo,⁸ si al combinar los catalizadores el resultado es una disminución en la

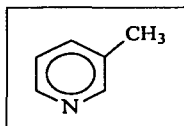
velocidad de reacción este efecto se conoce como antagonismo.⁸ El sinergismo y el antagonismo se refieren a la mezcla de metales de transición en el caso de las auto-oxidaciones. Existen estudios en los que se adicionan sales de metales de transición particularmente manganeso y zirconio a las oxidaciones con aire de alquilaromáticos catalizadas con sales de cobalto, estos estudios muestran un aumento en la rapidez de reacción y una mejora en la conversión.^{9, 10} En el caso de la reacción de oxidación con aire de alquilpiridinas catalizada con acetato de cobalto y bromuro de sodio en el que se utilizan como co-catalizadores sales de manganeso y zirconio se reporta un sinergismo ya que el rendimiento es muy superior a la reacción que sólo es catalizada por acetato de cobalto.¹¹

En la reacción de oxidación con aire de alquilpiridinas la sal de cobalto más adecuada es el acetato de cobalto. En el caso del bromo se pueden utilizar las siguientes sales; bromuro de sodio, bromuro de hidrógeno, bromuro de cobalto, bromuro de manganeso. De los co-catalizadores tanto el manganeso como el zirconio se pueden encontrar en muchas sales, el único requisito es que sean solubles en el solvente.¹¹

Otro tipo de activadores de los catalizadores de cobalto son un grupo de compuestos carbonílicos fácilmente oxidables como etilmetilcetona o el acetaldehído, la adición de estos compuestos permiten una reducción considerable en la temperatura de reacción, debido al alto consumo del activador este método no es práctico.⁵

2. 3-Metilpiridina.¹²

La estructura química de la 3-metilpiridina es la siguiente:



La 3-metilpiridina tiene un peso molecular de 93.13 gramos/mol. De manera natural se encuentra en el alquitrán de hulla de donde se obtenía hasta antes de 1950 cuando se estableció el proceso sintético comercial el cuál esta basado en el trabajo pionero de Chichibabin (1906) y que utiliza como reactivos aldehídos o cetonas y amoniaco. Este proceso sigue predominando en el mundo.

La producción mundial de 3-MP en 1989 fue cercana a las 9000 toneladas por año, la producción se concentra en 5 países: E.U., Japón, Holanda, Bélgica y Suiza.

La 3-MP es utilizada como reactivo para sintetizar productos farmacéuticos, agroquímicos y alimenticios además también se utiliza como solvente y es un intermediario en la industria de las resinas.

La 3-MP también se conoce con el nombre de β -picolina, las metilpiridinas se conocen como picolinas. Para identificar a los sustituyentes de la piridina es muy común utilizar las tres primeras letras griegas (α , β y γ).

La 3-MP se usará como materia prima para la producción de niacina (ácido 3-piridincarboxílico).

2.1 Propiedades físicas.^{13, 14, 15}

La 3-metilpiridina es un líquido incoloro, de olor muy característico. Sus propiedades físicas se dan en la tabla 2.1; la presión de vapor de la 3-metilpiridina se da en la tabla 2.2. La 3-MP es miscible en todas sus proporciones con agua, alcohol y éter.

Tabla 2.1 Propiedades físicas de la 3-Metilpiridina.

Propiedades	Unidades	Valores
Peso Molecular	Gramos / mol	93.13
No. CAS		108-99-6
Punto de Fusión	°C	-18.2
Punto de ebullición normal.	°C	144.1
Densidad	Gramos / mililitro	0.9564
Índice de refracción	H _D ²⁰	1.5043
PKa (H ₂ O, 25 °C)		5.63
Azeótropo con agua		
% en peso de H ₂ O		63
Punto de ebullición	°C	97
Calor de formación en fase gas a 298 °C	kJ / mol	103.6
Calor de formación en fase líquida a 298 °C	kJ / mol	61.1
Entropía en fase líquida a 298°C	J / mol*K	216.31
Capacidad calorífica líquido a 298°C	J / mol*K	158.69
Temperatura del punto triple	K	255.01
Temperatura crítica	K	645
Calor latente de vaporización	kJ / mol	42.5
Entalpia de sublimación (225-255°C)	kJ / mol	62.2
Entalpia de fusión (255 K)	kJ / mol	14.18
Entropía de fusión (255 K)	J / mol*K	55.61
Calor de combustión del líquido	kJ / mol	-3300.4
Energía de Ionización.	Ev	9.0
Límites explosivos de mezclas con aire	% en volumen de 3-MP	1.3 – 8.7
Flash Point	°C	38

Tabla 2.2 Presión de vapor de la 3-metilpiridina.

Temperatura (K)	Presión de vapor (bar)	Presión de vapor (psi)
347.19	0.096	1.392
360	0.160	2.320
380	0.329	4.771
400	0.620	8.992
420	1.089	15.794
440	1.803	26.150
457.72	2.700	39.160

2.2 Propiedades químicas.²

La 3-MP es un compuesto básico, la basicidad de las alquilpiridinas es menor que el de las aminas alifáticas debido a que los electrones no compartidos están en un orbital sp^2 en lugar de un orbital sp^3 .

Debido a que el nitrógeno es más electronegativo que el carbono, el resto del anillo de la piridina es más deficiente en electrones. Un anillo deficiente en electrones significa que los átomos de carbono del anillo llevan una carga parcial positiva.

Por lo tanto la 3-MP tiene baja reactividad respecto a la sustitución electrofílica, la 3-MP no sufre alquilaciones Friedel-Craft ni tampoco acilaciones. La 3-MP forma un catión con muchos ácidos de Lewis.

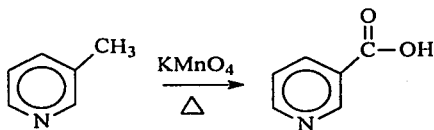
El nitrógeno en la 3-MP extrae la densidad de los electrones del resto del anillo, por lo que las reacciones de sustitución nucleofílica aromática sí proceden, la 3-MP lleva a cabo numerosas reacciones típicas de las aminas como la formación de sales de piridonio.

2.2.1 Descomposición.¹⁶

La 3-MP se descompone al calentarla a una temperatura cercana a los 538 °C (1000 °F) produciendo monóxido de carbono, dióxido de carbono y óxidos nitrosos.

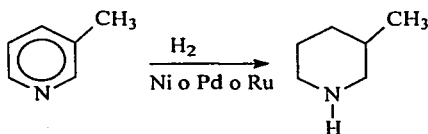
2.2.2 Oxidación.^{2, 12}

Al igual que el benceno, el anillo aromático de la piridina resiste la oxidación, comparativamente es más resistente el anillo piridínico que el anillo bencénico. Las cadenas alquílicas laterales pueden oxidarse a grupos carboxilo bajo condiciones que dejan al anillo de la piridina intacto. La 3-MP se oxida con permanganato de potasio en caliente para dar la niacina (ácido 3-piridincarboxílico).



2.2.3 Reducción.¹²

La 3-MP se reduce a 3-metilpiperidina a altas temperaturas y presiones en presencia de catalizadores de níquel, paladio o rutenio, contrariamente a lo que sucede en la oxidación, el anillo de la piridina es fácilmente reducible comparado con el anillo bencénico.



2.3 Producción.¹²

2.3.1 Separación del alquitrán de hulla.

Las piridinas son constituyentes de los alquitranes, fueron separadas del alquitrán de hulla antes de que los métodos sintéticos fueran establecidos. Las cantidades de piridina

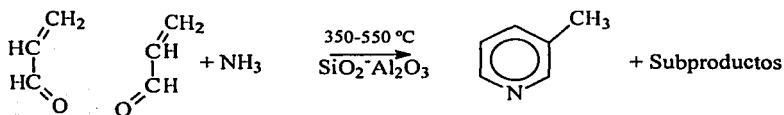
presentes en el alquitrán de hulla son pequeñas. El alquitrán de hulla contiene 0.01% en peso de piridinas. Además es una mezcla de muchas piridinas debido a esto es muy caro obtener una piridina pura de esta fuente. Hoy casi todas las piridinas son obtenidas sintéticamente.

2.3.2 Síntesis a partir de aldehídos o cetonas con amoniaco.

La reacción de aldehídos o cetonas con amoniaco es la reacción más general para la manufactura de piridinas. Esta reacción fue estudiada en detalle por Chichibabin en 1924 y desde entonces es estudiada extensamente con fines industriales ya que utiliza materias primas muy baratas.

2.3.2.1 Síntesis a partir de acronaldehído y amoniaco.

Acronaldehído y amoniaco dan 3-metilpiridina, también se obtiene piridina por de-alquilación de la 3-MP.



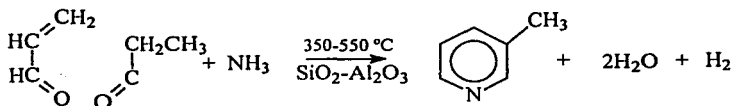
La temperatura a la que se lleva a cabo esta reacción es usualmente de 350 a 550 °C en presencia de un catalizador sólido como el de sílica-alúmina. En la tabla 2.3 se muestran algunos ejemplos de esta síntesis.

Tabla 2.3 Síntesis de 3-metilpiridina a partir de Acronaldehído y Amoniacó.

Compañía	Catalizador	% Rendimiento	
		Piridina	3-MP
Degussa	$\text{Al}_2\text{O}_3\text{-MgF}_2$	25	49
ICI	$\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-H}_2\text{SiF}_2$	62	15
Nipón Kayaku	$\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-CdF}_2$	26	56
Koei Chemical	$\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-MnF}_2$	20	45
Daicel Chemical	$\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$	22	49

2.3.2.2 Síntesis a partir de acronaldehído, propanaldehído y amoniacó.

Acronaldehído, propanaldehído y amoniacó reaccionan para formar 3-MP, esta reacción se lleva a cabo en fase gas con el catalizador apropiado.



Las síntesis en fase vapor de la 3-MP a partir de aldehídos y amoniacó caen dentro de la categoría de reacciones de formación de 4 enlaces.

2.3.2.3 Síntesis a partir de acetaldehído, formaldehído y amoniacó.

Este método es uno de los más utilizados en la industria para producir piridinas, acetaldehído y formaldehído reaccionan con amoniacó para dar principalmente piridina, el acetaldehído reacciona con el formaldehído para formar acronaldehído y esta sustancia reacciona con el formaldehído y amoniacó para formar piridina, simultáneamente son

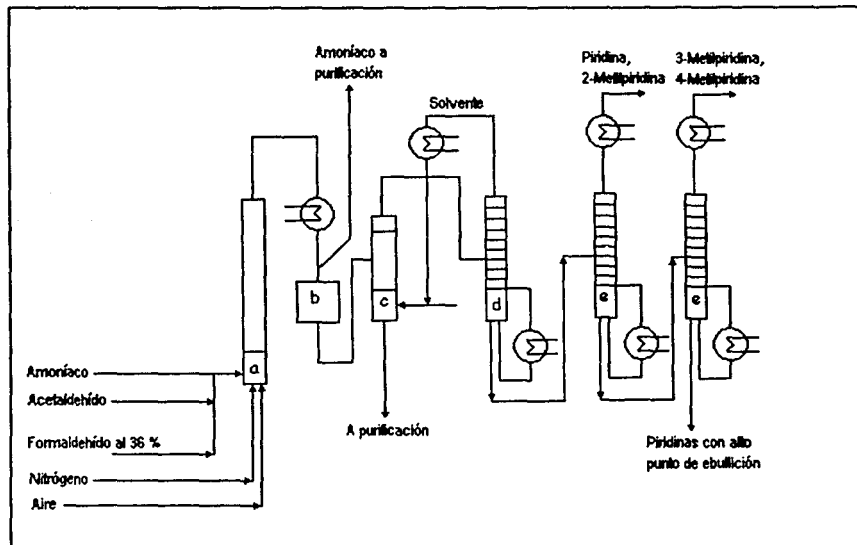
producidas 2, 3 y 4 metilpiridinas. En la tabla 2.4 se muestran algunos ejemplos de este proceso. En la figura 2.2 se muestra el diagrama de flujo de este proceso.

Tabla 2.4 Síntesis de 3-metilpiridina a partir de acetaldehído, formaldehído y amoníaco.

Compañía	Catalizador	% Rendimiento	
		Piridina	3-MP
ICI	SiO ₂ -Al ₂ O ₃ -coke	38	25
Rütgerswerk	SiO ₂ -Al ₂ O ₃ -CdF ₂	57	29
Nepera	ZSM-5	54	28
Koei Chemical	T1-ZSM-5	63	9

*ZSM = Zeolita

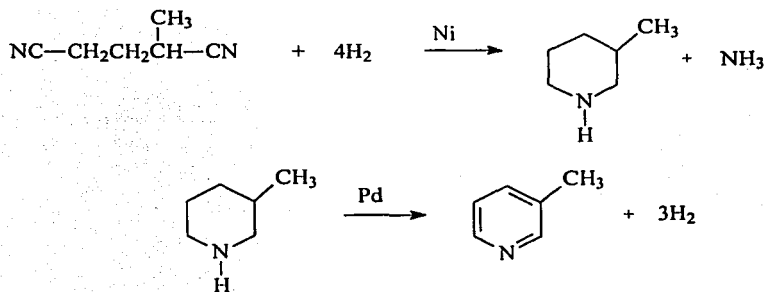
Figura 2.2 Diagrama de flujo de producción de piridina y de 2, 3 y 4 Metilpiridinas.



Una mezcla precalentada de acetaldehído, formaldehído al 36% y amoníaco se hace pasar a través del reactor (a), el cuál tiene una temperatura de 400 a 450 °C. La mezcla de reacción es separada en el colector (b) el amoníaco y el hidrógeno gaseosos se separan, entonces se introduce un solvente que puede ser benceno para extraer la piridina y la 3-metilpiridina esto se realiza en el extractor (c), en la columna (d) se separa el solvente, la piridina y la 3-metilpiridina son separadas en la columna de destilación e) de las demás alquilpiridinas y subproductos.

2.3.3 Síntesis a partir de di-nitrilos.

La reacción en fase gas del 2-metil-1,5-pentanodinitrilo con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de níquel da 3-metilpiperidina la cuál posteriormente se deshidrogena con un catalizador de paladio soportado en alúmina.



Una variante de esta reacción es reportada por el equipo de investigación de BASF el cuál consiste en una reacción de un solo paso con catalizador de paladio dando un rendimiento de 50% de 3-metilpiridina.

2.4 Usos de la 3-metilpiridina.^{12, 14}

Una considerable cantidad de 3-MP es usada como materia prima para elaborar fármacos y agroquímicos, por ejemplo: insecticidas como el cloropirifos, vitaminas como la niacina y la niacinamida y herbicidas como el fluazifob-butil.

Además se utiliza como solvente y es intermediario en la industria de las resinas.

2.5 Aspectos económicos.^{12, 13}

El volumen de las ventas de las piridinas comerciales es muy alto. Las transacciones comerciales se llevan a cabo sin publicidad, las patentes son celosamente protegidas, existe mucha oscuridad sobre la manufactura de piridinas y la 3-MP no es la excepción.

Las piridinas son producidas en tres áreas del mundo: los Estados Unidos, el oeste de Europa y Japón. En los Estados Unidos hay dos compañías muy importantes: Reilly Industries Inc. (Indianápolis, Indiana) y Nepera Chemical Company Inc. (Harriman, New York). Reilly Industries es el mayor productor en el mundo.

En Europa las piridinas sintéticas son manufacturadas por Reilly Chemicals, S.A. (Bélgica), Lonza AG (Suiza) y DSM (Holanda), pequeñas cantidades de piridinas se obtienen del alquitrán de hulla por ejemplo la compañía Resching y Rütergerswerke AG (Alemania).

En Japón las piridinas sintéticas son producidas por Koei Chemicals Company Ltd. y Daicel Ltd; las piridinas naturales son obtenidas por la Nippon Steel.

En la tabla 2.5 se muestra un resumen de las compañías productoras de piridinas y su país de origen.

Tabla 2.5 Compañías manufactureras de piridina y alquilpiridinas.

País	Compañía	Productos
Estados Unidos	Reilly	Piridina, 2, 3 y 4 metilpiridina, di y trimetilpiridinas.
	Nepera	Piridina, 2, 3 y 4 metilpiridina.
	Koper	Piridina derivada del alquitrán de hulla.
Japón	Koei	Piridina, 2, 3 y 4 metilpiridina, di y trimetilpiridinas..
	Daicel	Piridina, 3-metilpiridina.
	Nipón Steel	Piridina derivada del alquitrán de hulla.
Bélgica	Reilly	Piridina, 2, 3 y 4 metilpiridina.
Holanda	DSM	2-metilpiridina.
Suiza	Lonza	5-etil-2-metilpiridina.

Los precios de las piridinas reflejan dos principales costos de manufactura; el primero es por el costo de los derivados del petróleo que varían de país a país, podríamos decir que depende del costo del etileno. El segundo costo tiene que ver con la tecnología empleada y con el costo de los solventes y reactivos utilizados. Los precios de las piridinas oscilan entre 5 y 150 dólares por kilo.

2.5.1 Situación en México.

En México no hay productores de 3-metilpiridina a pesar de lo competitivo de las materias primas derivadas del petróleo por lo que es necesario importarla, en la tabla 2.6 se muestra la cantidad de metilpiridinas que se importan y su valor.¹⁸

Tabla 2.6 Cantidad de metilpiridinas y valor de la importación por año.

Año	Cantidad (Kg)	Valor en miles de pesos
1995	772	27
1996	772	79
1997	965	61
1998	772	57
1999	1937	124

Como se puede observar la demanda de metilpiridinas esta en aumento.

2.6 Toxicología.^{16, 18}

La 3-metilpiridina es una sustancia que se detecta fácilmente aún en pequeñas concentraciones, si se inhala presenta los siguientes síntomas: sensación de quemazón, tos, vértigo, somnolencia, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, náusea, dolor de garganta, debilidad y pérdida del conocimiento. Si tiene contacto con la piel produce resequedad, enrojecimiento, sensación de quemazón, dolor y ampollas. Especial cuidado debe tenerse con el contacto de los ojos ya que puede provocar dolor, visión borrosa y quemaduras profundas muy graves, si se ingiere puede provocar dolor abdominal, sensación de quemazón y diarrea.

En una exposición de corta duración a altas concentraciones puede producir pérdida del conocimiento. En una exposición prolongada o repetida se debe tener especial cuidado ya que el líquido desengrasa la piel. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central.

Por encima de 38 °C pueden formarse mezclas explosivas vapor/aire. El límite de explosividad es de 1.3-8.75 % en volumen en el aire.

Primeros auxilios en caso de contacto accidental:

-En caso de contacto con los ojos lávelos inmediatamente con abundante agua por lo menos durante 15 minutos.

-En caso de contacto con la piel lave la zona afectada con abundante agua y jabón.

-Si es inhalada, muévase a un lugar ventilado con aire fresco, si no respira dé respiración artificial, en caso de que la respiración sea difícil proporcione oxígeno.

-Si es ingerido, lave con agua su boca y de inmediato asista con el médico.

-Para manipular esta sustancia es necesario utilizar; respirador, lentes de seguridad, botas de hule y guantes de hule o neopreno.

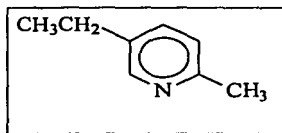
En la tabla 2.7 se muestran los datos críticos de toxicidad de la 3-metilpiridina.

Tabla 2.7 Datos críticos de toxicidad para la 3-metilpiridina.

Oral LD ₅₀ en ratas (mg / kg)	400 – 800
Inhalación LC ₅₀ (ppm / h)	8700 / 2
TLV (mg / m ³)	No establecido.

3. 5-Etil-2-Metilpiridina (MEP).^{12, 14}

La estructura química de la 5-etil-2-metilpiridina es la siguiente:



La 5-Etil-2-Metilpiridina (MEP) fue sintetizada en 1870 por Ador y Bayer, calentando acetaldehído amoniacal en un doble volumen de alcohol absoluto.

La MEP se utiliza como la principal materia prima para elaborar la niacina (ácido 3-piridincarboxílico). Se estima que la producción mundial de MEP en 1989 era cercana a las 8000 toneladas anuales. La compañía Suíza Lonza concentra casi el total de la producción de MEP.

La MEP se utilizará como materia prima para producir el ácido 2,5-piridíndicarboxílico, el cuál es un intermediario dentro de la síntesis total para la producción de niacina.

3.1 Propiedades físicas.^{14, 15}

La MEP es un líquido café claro, de olor característico. Sus propiedades físicas se dan en la tabla 2.8; la presión de vapor de la MEP se da en la tabla 2.9. La MEP es poco soluble en agua, pero es soluble en alcohol, éter, benceno, en ácido sulfúrico concentrado y en soluciones diluidas de ácidos.

Tabla 2.8 Propiedades físicas de la 5-etil-2-metilpiridina.

Propiedades	Unidades	Valores
Peso Molecular	Gramos / mol	121.18
No. CAS		104-90-5
Punto de Fusión	°C	-70.3
Punto de ebullición normal.	°C	178.3
Densidad	Gramos / mililitro	0.9208
Índice de refracción	H_D^{20}	1.4971
Azeótropo con agua		
% en peso de H ₂ O		72
Punto de ebullición	°C	98.4
Solubilidad en agua a 20 °C	Gramos / 100 gramos de H ₂ O	1.2
Calor de formación en fase gas a 298 °C	kJ / mol	34.9
Calor de formación en fase líquida a 298 °C	kJ / mol	-11.4
Calor latente de vaporización	kJ / mol	46.3
Calor de combustión del líquido	kJ / mol	-4708.2
Densidad del vapor	Gramos / litro	4.2
Flash Point	°C	70

Tabla 2.9 Presión de vapor de la 5-etil-2-metilpiridina.

Temperatura (K)	Presión de vapor (bar)	Presión de vapor (psi)
325	0.0074	0.1073
330	0.0103	0.1493
350	0.0325	0.4713
370	0.0824	1.195
390	0.1778	2.5787
410	0.3390	4.916
430	0.5874	8.519
449.81	0.9396	13.62

3.2 Propiedades químicas.¹²

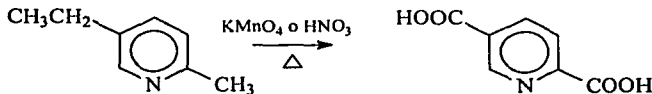
La MEP es un compuesto que exhibe la reactividad general de las alquilpiridinas. La MEP puede llevar a cabo algunas reacciones típicas de las aminas como la reacción con HCl.

3.2.1 Descomposición.¹⁸

La MEP se descompone térmicamente produciendo monóxido de carbono, dióxido de carbono y óxidos nitrosos.

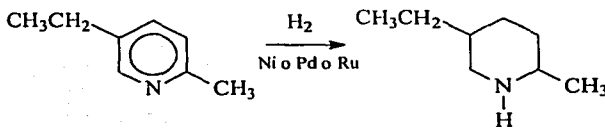
3.2.2 Oxidación.^{2, 14}

Cuando la MEP se oxida con permanganato de potasio en caliente, ácido nítrico o con ácido selénico, se obtiene el ácido 2,5-piridín-dicarboxílico. Dejando al anillo piridínico intacto.



3.2.3 Reducción.¹²

La MEP se reduce a 5-etil-2-metilpiperidina a altas temperaturas y presiones en presencia de catalizadores de níquel, paladio o rutenio, contrariamente a lo que sucede en la oxidación, el anillo de la piridina es fácilmente reducible comparado con el anillo bencénico.



3.3 Producción.¹²

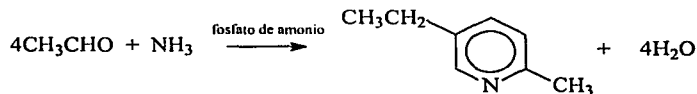
El trabajo pionero de Chichibabin sentó las bases para el proceso comercial de las alquilpiridinas entre ellas la MEP. En este proceso los aldehídos o las cetonas reaccionan con amoníaco para producir las alquilpiridinas.

3.3.1 Síntesis de la MEP a partir de paraldehído y amoníaco.

La reacción de paraldehído con amoníaco acuoso en fase líquida se lleva a cabo a una temperatura entre 200 y 300 °C y 12-13 MPa en presencia de una sal de amonio como catalizador, (por ejemplo: fosfato de amonio) con un 70% de rendimiento.

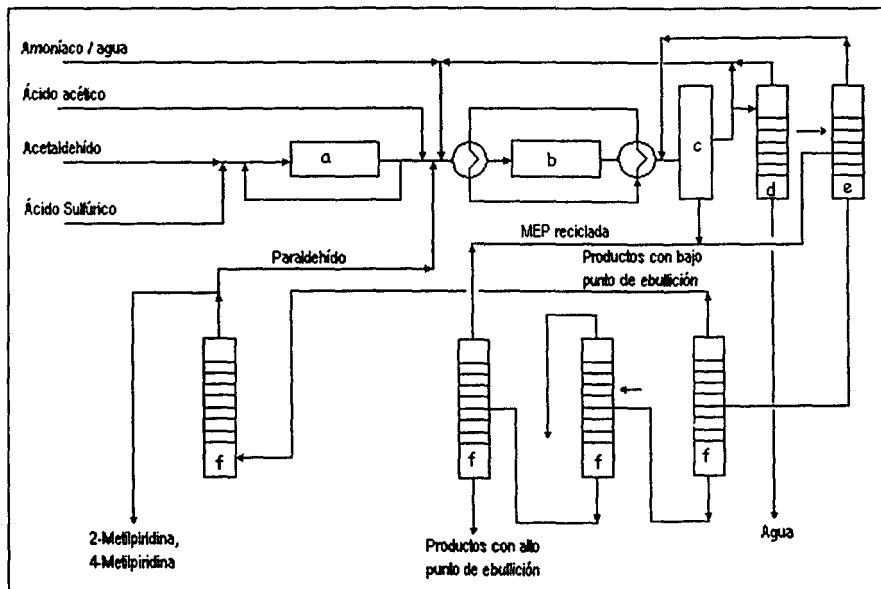
Paraldehído producido con acetaldehído y ácido sulfúrico a), reacciona con una solución al 30-40% de amoníaco en agua y ácido acético a una temperatura de 220 y 230 °C y una presión de 10 a 20 MPa b). La mezcla de reacción es separada en dos fases en un separador (c). El amoníaco es recuperado de la fase acuosa en un separador (d). La MEP, 2- y 4-Metilpiridina son separados de la fase orgánica por destilación e) y f).

La figura 2.3 muestra el Diagrama de flujo del proceso Montecatini – Edison para la manufactura de MEP.



Este es uno de los pocos procesos conocidos que se llevan a cabo en fase líquida para producir alquilpiridinas y uno de los pocos procesos con una alta selectividad hacia una sola alquilpiridina.

Figura 2.3 Diagrama de flujo del proceso Montecatini - Edison para la producción de 5-etil-2-metilpiridina.



3.3.2 Otro método sintético.

Etileno y amoníaco reaccionan en presencia de un catalizador de complejos de paladio dando como productos 2-metilpiridina y MEP.

3.4 Usos de la 5-etil-2-metilpiridina.¹²

Prácticamente toda la MEP es utilizada como materia prima inicial en la síntesis de niacina.

3.5 Aspectos Económicos.¹²

La producción estimada de MEP en 1989 fue cercana a las 8000 toneladas por año. La compañía Suiza Lonza concentra prácticamente toda la producción de MEP que obtiene mediante el proceso Montecatini -Edison, esta compañía utiliza la MEP para sintetizar niacina por oxidación de la MEP con ácido nítrico y una posterior descarboxilación del diácido obtenido.

3.6 Toxicología.¹⁸

La MEP es dañina si es ingerida, inhalada o absorbida por la piel. Esta sustancia es extremadamente destructiva del tracto respiratorio y de las membranas mucosas, así como de los ojos y piel. La inhalación de la MEP puede provocar espasmos, inflamación y edema de la laringe y bronquios, neumonitis química y edema pulmonar. Los síntomas de exposición pueden incluir sensación de quemadura, tos, laringitis, dolor de cabeza, náusea, vómitos y jadeos. La exposición también puede provocar disturbios gastrointestinales.

En caso de contacto con los ojos lávelos inmediatamente con abundante agua por lo menos durante 15 minutos.

En caso de contacto con la piel lave la zona afectada con abundante agua y jabón.

Si es inhalada, muévase a un lugar ventilado con aire fresco, si no respira dé respiración artificial, en caso de que la respiración sea difícil proporcione oxígeno.

Si es ingerido, lave con agua su boca y de inmediato asista con el médico.

Para manipular esta sustancia es necesario utilizar; respirador, lentes de seguridad, botas de hule y guantes de hule o neopreno.

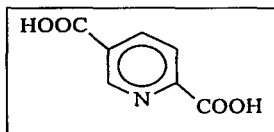
En la tabla 2.10 se muestran los datos críticos de toxicidad de la 5-etil-2-metilpiridina.

Tabla 2.10 Datos críticos de toxicidad para la 5-etil-2-metilpiridina.

Oral LD ₅₀ en ratas (mg / kg)	1540
Inhalación LC ₅₀ (ppm / h)	8700 / 3.
TLV (mg / m ³)	2

4. Ácido 2,5-piridín-di carboxílico.¹⁴

La estructura química del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico es la siguiente:



El ácido 2,5-piridín-dicarboxílico es preparado al hacer reaccionar la MEP con agentes oxidantes como el ácido nítrico (HNO_3), permanganato de potasio (KMnO_4), o ácido selénico (H_2SeO_3).

El ácido 2,5-piridín-dicarboxílico fue preparado por primera vez por Meyer y Staffen en 1913.

El ácido 2,5-piridín-dicarboxílico es obtenido de la reacción de oxidación de la MEP y es a su vez un intermediario en la síntesis de la niacina.

4.1 Propiedades físicas.¹⁴

El ácido 2,5-piridín-dicarboxílico es un sólido amarillo pálido, es prácticamente insoluble en agua fría, alcohol, éter, benceno. Es insignificamente soluble en agua y alcohol en ebullición. Es apreciablemente soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales, en la tabla 2.11 se dan algunas de sus propiedades físicas.

Tabla 2.11 Propiedades físicas del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico.

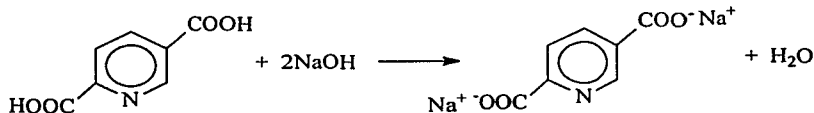
Propiedades	Unidades	Valores
Peso Molecular	Gramos / mol	167.12
No. CAS		100-26-5
Punto de Fusión	°C	256

4.2 Propiedades químicas.¹⁹

El comportamiento químico del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico es muy similar a sus homólogos bencénicos, pero si influye el hecho de tener un átomo de nitrógeno en lugar de uno de carbono en el anillo.

4.2.1 Disociación del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico

Como su nombre lo indica, los ácidos piridincarboxílicos son ácidos. Por consiguiente reaccionan, con las bases como NaOH y NaHCO₃ para dar sales carboxilato metálicas. El ácido 2,5-piridín-dicarboxílico es muy poco soluble en agua, pero las sales de los metales alcalinos del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico son muy solubles debido a su carácter iónico, extrayendo sus sales en una base acuosa, luego se reacidifican y se extrae de nuevo el ácido puro por medio de un disolvente orgánico.



Ácido 2,5-piridín-dicarboxílico
(Prácticamente insoluble en agua)

Sal del ácido 2,5-piridín-carboxílico
(soluble en agua)

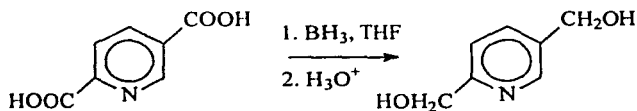
4.2.2 Reducción del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico.

Los ácidos carboxílicos se reducen con LiAlH₄ (pero no con NaBH₄) y el producto son alcoholes primarios. Sin embargo la reacción es difícil y con frecuencia se requiere calentar el disolvente tetrahidrofurano para que la reacción sea completa.

Una segunda opción es el borano en tetrahidrofurano (BH_3 / THF) como reactivo para reducir ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. La reacción de un ácido con BH_3 es rápida a temperatura ambiente. Este procedimiento suele preferirse en lugar de reducir con LiAlH_4 debido a su facilidad relativa, seguridad y selectividad.

El borano reacciona con los ácidos carboxílicos con mayor rapidez que con cualquier otro grupo funcional, lo que permite transformaciones selectivas pues se debe recordar que las piridinas son más fáciles de reducir que el anillo bencénico.

Si se trata el ácido 2,5-piridín-dicarboxílico con LiAlH_4 es muy posible que se reduzcan tanto los grupos carboxílicos como el anillo piridínico.



4.3 Producción.¹²

Existen reportadas¹⁴ reacciones de oxidación de la MEP con tres agentes oxidantes para dar el ácido 2,5-piridín-dicarboxílico; permanganato de potasio (KMnO_4), ácido nítrico (HNO_3) y ácido selénico (H_2SeO_3) todas estas reacciones deben realizarse con calentamiento vigoroso para que se lleve a cabo la oxidación. De las tres reacciones anteriores la que se ocupa industrialmente es la reacción de oxidación con ácido nítrico.

4.4 Usos del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico.

El ácido 2,5-piridín-dicarboxílico tiene una vida muy corta ya que se utiliza como intermediario en la síntesis de la niacina, a esta sustancia no se le conoce otro uso.

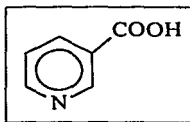
4.5 Toxicología.¹⁸

El ácido 2,5-piridín-dicarboxílico es dañino si es ingerido, inhalado o absorbido por la piel. Irrita los ojos y la piel. Esta sustancia causa irritación en las mucosas y en el tracto respiratorio. En caso de contacto con los ojos se deben lavar durante 15 minutos con agua, si llegara a existir un contacto con la piel se deberá lavar con abundante agua y jabón. Si por accidente se llegara a inhalar se tiene que mover a la persona afectada a un lugar ventilado con aire fresco, si se llegara a ingerir se tiene que lavar la boca con agua y de inmediato ir con un médico.

El equipo adecuado para manejar esta sustancia consiste en: bata de algodón, guantes de hule, zapatos cerrados, respirador adecuado y lentes protectores.

5. Niacina (ácido 3-piridincarboxílico).¹³

La estructura química de la niacina es la siguiente:



La niacina (ácido 3-piridincarboxílico) tiene una rica historia por el hecho de que ya era conocido antes de que se conociera su importancia como una vitamina, esto es debido a que es uno de los productos de la oxidación de la nicotina, por ese motivo se le nombro inicialmente como ácido nicotínico, sin embargo este nombre esta en desuso porque no es adecuado que una vitamina se asocie con algo tan perjudicial como la nicotina.

En 1867, Huber preparo niacina a partir de la oxidación de la nicotina con dicromato de potasio. Algunos años después Engler preparó la amida de una importancia igual o mayor que la niacina.

Investigadores a finales del siglo XIX y al inicio del siglo XX separaron niacina de varias fuentes naturales; En 1894, Suzuki separó niacina del salvado de trigo y en 1912 Funk separo la misma sustancia de la levadura.

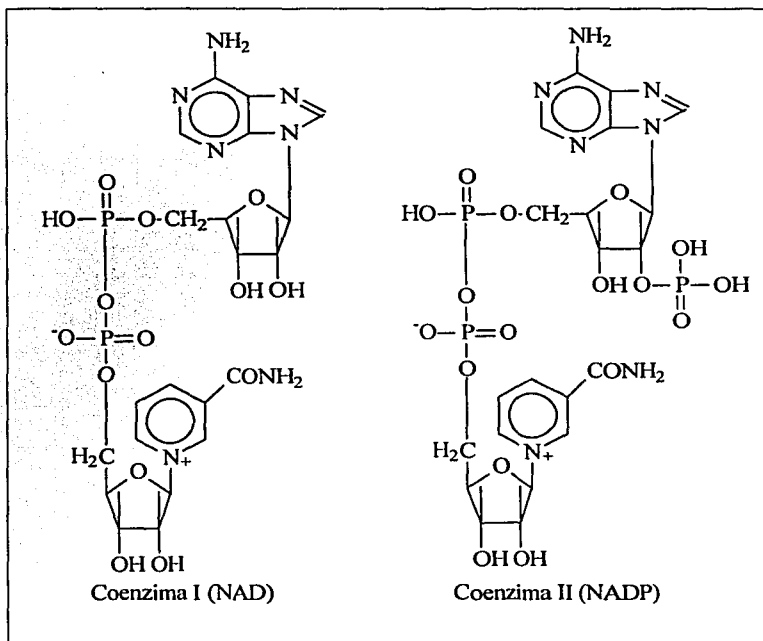
En 1913, Goldberg demostró que la pelagra era causada por una dieta deficiente de niacina. La pelagra fue descrita por Thieri quien acuña el término “mal de la rosa” para esta enfermedad.

Existe una considerable confusión en la nomenclatura de la niacina y su amida. Como ya se dijo antes el nombre de ácido nicotínico esta en desuso y se pretende eliminarlo de la literatura. Al ácido 3-piridincarboxílico se le llama de varias formas, la más común es nombrarlo como niacina, a la niacinamida se le reserva el término vitamina B₃.

La niacina y la niacinamida exhiben la misma actividad biológica ya que en el cuerpo la niacina se transforma en niacinamida componente esencial de las coenzimas I y II que toman parte en la oxidación de carbohidratos.

La importancia biológica de la niacina es que es usada como co-factor. La niacina y su amida son bloques de construcción de la coenzima I di nucleótido adenina nicotinamida (NAD) y de la coenzima II fosfato di nucleótido adenina nicotinamida (NADP), estas coenzimas ayudan al metabolismo de las proteínas y los carbohidratos. En la figura 2.4 se muestran la representación de las estructuras químicas de estas coenzimas.

Figura 2.4 Estructuras químicas de la Coenzima I y II



5.1 Propiedades físicas de la niacina.^{12, 14, 15}

La niacina es un sólido blanco cristalino, es soluble en agua, etanol y metanol, es prácticamente insoluble en éter. En la tabla 2.12 se dan sus propiedades físicas; en la tabla 2.13 se dan valores de solubilidad en diferentes solventes.

Tabla 2.12 Propiedades Físicas de la niacina.

Propiedades	Unidades	Valores
Peso Molecular	Gramos / mol	123.11
No. CAS		59-67-6
Punto de Fusión	°C	236-239
Rango de sublimación	°C	≥150
Densidad de los cristales	Gramos / cm ³	1.473
Constantes de disociación en agua a 25 °C		
Ka		1.50 X 10 ⁻³
Kb		1.04 X 10 ⁻¹²
PH de la solución saturada		2.7
Calor de formación en fase gas a 298 °C	kJ / mol	-221.5
Calor de formación en fase sólida a 298 °C	kJ / mol	-334.9
Entalpía de sublimación (225-255°C)	kJ / mol	123.4
Entalpía de fusión (255 K)	kJ / mol	30.00
Calor de combustión	kJ / mol	-2730.67
Energía de Ionización	eV	9.38
Entalpía estándar de la reacción de desprotonación	kJ / mol	1395.12
Energía libre de Gibbs en la reacción de desprotonación	kJ / mol	1366.11

Tabla 2.13 Solubilidad de la niacina en varios disolventes.

Disolvente	Temperatura (°C)	Solubilidad (g / L)
Agua	0	8.6
	38	24.7
	100	97.6
Etanol al 96 %	0	5.7
	78	76.0
Metanol	0	63.0
	62	345.0

5.2 Propiedades químicas.¹⁹

La niacina puede reaccionar con bases como sosa (NaOH) y bicarbonato de sodio (NaHCO₃) para dar la sal carboxilato, esto puede ser aprovechado como una forma de purificación. Además, como un ácido carboxílico, la niacina puede formar varios derivados como amidas, cloruros y ésteres.

5.2.1 Disociación.

La niacina reacciona con sosa y bicarbonato de sodio para dar la sal carboxilato metálica, la niacina es soluble en agua, pero su sal es mucho más soluble debido a su carácter iónico, si se desea obtener muy pura se puede purificar fácilmente por esta ruta, para esto se tiene que formar la sal, extraerla de la base acuosa, después se reacidifica y se extrae el ácido purificado.

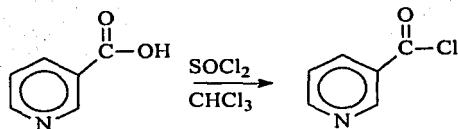
5.2.2 Reducción.

El correspondiente alcohol puede obtenerse a partir de la niacina con los reactivos adecuados. Para reducir la niacina a alcohol se prefiere trabajar con borano en tetrahidrofurano (BH₃ / THF) esta reacción es rápida a temperatura ambiente, segura y fácil. El borano reacciona con los ácidos carboxílicos con mayor rapidez que con cualquier otro grupo funcional lo que permite transformaciones selectivas.

5.2.3 Preparación de derivados de la niacina.

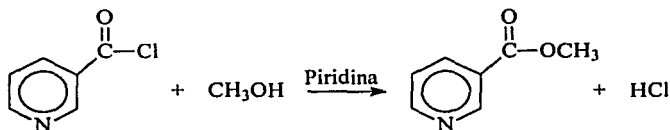
a) Preparación del cloruro del ácido 3-piridincarboxílico.

El cloruro de ácido 3-piridincarboxílico se puede preparar con cloruro de tionilo.



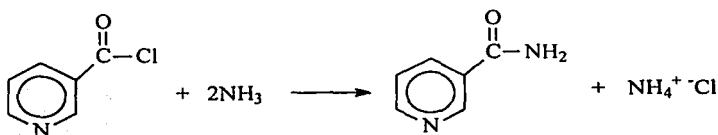
b) Preparación del éster del ácido 3-piridincarboxílico.

A partir del cloruro de 3-piridincarbonilo se puede obtener el éster cuando el cloruro reacciona con alcoholes.



c) Preparación de la amida del ácido 3-piridincarboxílico.

A partir del cloruro de 3-piridincarbonilo se puede también obtener amidas cuando el cloruro reacciona con amoníaco o con aminas, esta reacción es muy rápida y da buen rendimiento.



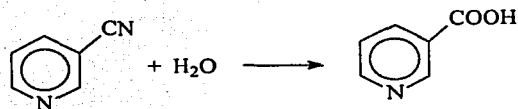
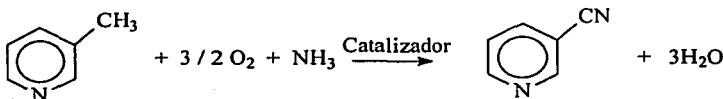
Puesto que durante la reacción se forma HCl se deben utilizar dos equivalentes de amoníaco. Un equivalente reacciona con el cloruro del ácido y el otro con el subproducto HCl para formar una sal de cloruro de amonio.

5.3 Producción.¹²

Existen dos intermediarios posibles en la síntesis de niacina la 3-metilpiridina y la 5-etil-2-metilpiridina y existen actualmente dos procesos industriales diferentes en los que se puede utilizar cualquiera de las alquilpiridinas mencionadas anteriormente.

5.3.1 Ammoxidación de 3-metilpiridina.

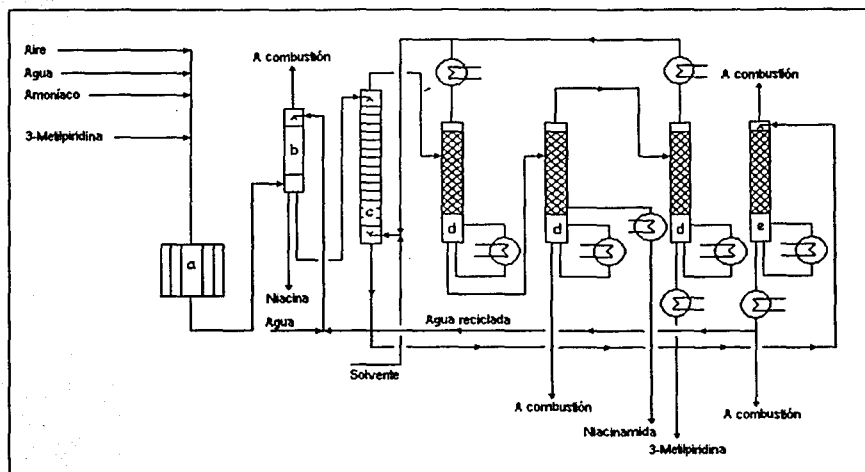
En este proceso se sintetiza primero el 3-piridincarbonitrilo y posteriormente se hidroliza para obtener la niacina. La reacción de formación del 3-piridincarbonitrilo a partir de la 3-metilpiridina es una reacción heterogénea catalizada.



Generalmente de 1 a 20 moles de amoníaco y de 2 a 20 moles de oxígeno por mol de 3-metilpiridina son requeridos en esta reacción.

La temperatura de la reacción esta entre 280 y 500 °C. Los catalizadores más comunes son los óxidos de vanadio.

Figura 2.5 Amoxidación de la 3-metilpiridina para producir niacina.



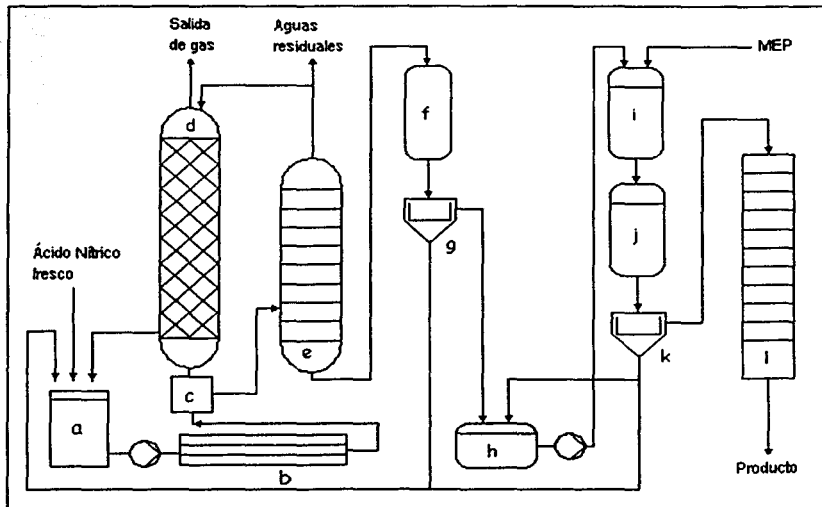
La 3-metilpiridina es amoxidada a 3-piridincarbonitrilo en el reactor (a). El producto de la reacción es hidrolizado en un absorbedor (b) se obtiene la niacina y la mezcla condensada es extraída con un solvente en la columna de extracción (c). La 3-cianopiridina residual es separada del solvente y de la 3-MP en una destilación de tres etapas.

5.3.2 Oxidación con ácido nítrico de la 5-etil-2-metilpiridina.

La oxidación con ácido nítrico de alquilpiridinas, principalmente MEP y 3-MP es la ruta comercial más importante para sintetizar niacina. La oxidación de la MEP ha sido desarrollada comercialmente por Lonza.

El diagrama de flujo de este proceso se muestra en la figura 2.6.

Figura 2.6 Proceso Lonza para obtener la niacina a partir de MEP.



La MEP es mezclada con ácido nítrico en el tanque a) y alimentada a un reactor tubular (b). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 180 a 370 °C y una presión entre 2 a 50 MPa. El producto se separa en el tanque separador c). Los óxidos de nitrógeno en forma de gases son recuperados en un absorbedor (d) y reciclados. Después se remueven con agua (e), seguida por una recristalización del nitrato (f) y la neutralización con MEP (i) el ácido libre es recristalizado (j) y secado, el ácido nítrico sin reaccionar es separado en los equipos (g, k) y es reciclado al reactor.

5.4 Especificaciones y almacenamiento.^{12, 13}

La niacina se vende en grado alimenticio (para animales), y grado fundición (de acuerdo a la *United States Pharmacopeia* y la *Food Chemical Codex*). Las especificaciones típicas se dan en la tabla 2.14.

La niacina debe almacenarse en recipientes bien cerrados y en lugares secos y frescos

Tabla 2.14 Especificaciones para la niacina.

Propiedad	USP / FCC ^a
Olor	-
Compuestos clorados % máx	0.02
Compuestos de azufre % máx	0.02
Residuo de ignición, % máx	0.1
Metales pesados (como Pb) % máx	0.002
Agua, % máx	1.0

^a Las especificaciones para la USP y la FCC son idénticas.

5.5 Usos.

La niacina se destina a diferentes usos, en la tabla 2.15 se muestra el destino y porcentaje de cada uno de sus usos.²⁰

Tabla 2.15 Destino de la producción de Niacina.

Porcentaje %	Destino
40	Para preparar alimentos para animales
25	Para preparar alimentos para humanos
25	Para preparar productos farmacéuticos
10	Productos de exportación

5.5.1 Como aditivo de alimentos.^{12, 22}

La niacina FCC es usada como fortificante de alimentos como cereales, panes, harinas y galletas, además se utiliza como suplemento de dieta.

5.5.2 Como aditivo en alimentos para animales.²²

La niacina grado alimenticio es usada como vitamina en la elaboración de alimentos para aves, cerdos, rumiantes, peces, perros y gatos.

5.5.3 Para preparar productos farmacéuticos.²²

La niacina USP se utiliza para preparar suplementos de dieta y farmacéuticos.

5.5.4 Para producir derivados.^{12, 22}

La niacina USP y la niacina grado alimenticio son utilizadas como intermediarios en la elaboración de productos farmacéuticos y productos con aplicaciones técnicas, entre los derivados están:

- a) Ácido 6-cloronicotínico, es usado como bloque de construcción en varias síntesis.
- b) Ácido 6-hidroxinicotínico, es usado como bloque de construcción en síntesis químicas.
- c) Alcohol nicotínico, es usado como un vasodilator en la industria farmacéutica.
- d) Inabefide ^{MR}, es un regulador del crecimiento de las plantas.
- e) Nicorandil ^{MR}, es usado como vasodilator.
- f) Terfenadine ^{MR}, es en antihistamínico.
- g) Nialamide ^{MR}, es un antidepresivo.

5.6 Aspectos Económicos.

Las empresas manufactureras de niacina y niacinamida son: Nepera, Reilly, Basf, Hoffman-La Roche, Rhone-Poulenc, Degussa y Lonza. En 1995 el precio de la niacina fue de 9.5 dólares por kg

En México no existe una planta productora de niacina, la niacina utilizada en nuestro país proviene de la importación.

En la tabla 2.16 se muestra la cantidad de niacina que se importa y su valor.¹⁷

Tabla 2.16 Cantidad de niacina y valor de la importación por año.

Año	Cantidad (Kg)	Valor en miles de pesos
1995	98,926	3,327
1996	114,087	5,091
1997	159,272	7,089
1998	97,946	4,795
1999	219,874	11,165

Estos datos se representan en las figuras 2.7 y 2.8

Figura 2.7 Cantidad de niacina importada por año.

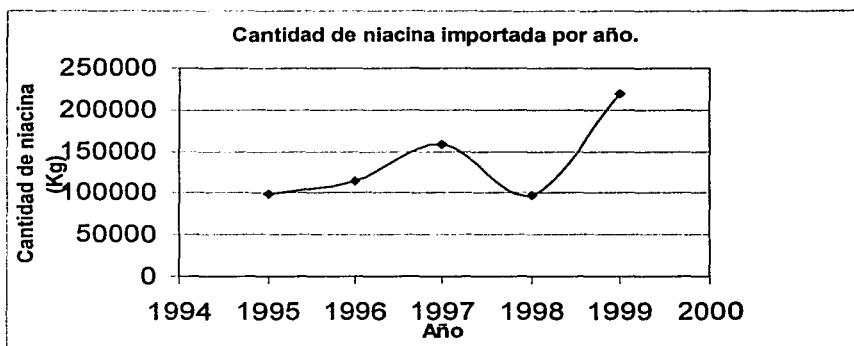
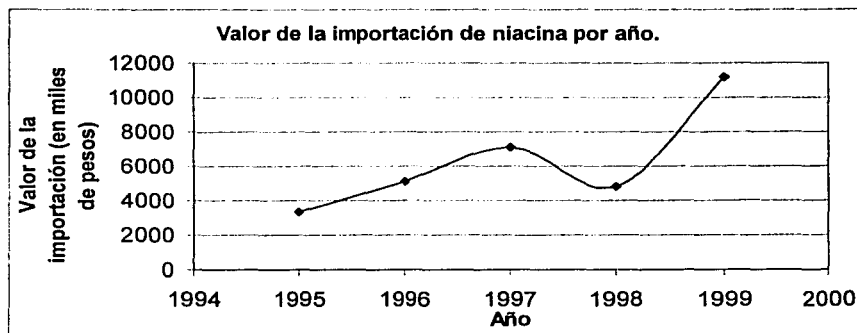


Figura 2.8 Valor de la importación de niacina por año.



La importación de la niacina ha crecido a pesar de que en 1998 bajo su consumo, esto implica que tiene un mercado demandante.

5.7 Distribución, deficiencia y valor de la ingesta diaria.¹²

La niacina y la niacinamida se encuentran en la naturaleza formando parte de compuestos más complejos, la niacina se encuentra en plantas y la niacinamida en animales y en el humano formando parte de las coenzimas NAD y NADP.

La niacina es encontrada en plantas asociada con péptidos y polisacáridos es por eso que tiene una biodisponibilidad muy pobre para ser aprovechada por el organismo. En el caso del maíz, esta condición puede ser superada si el maíz es tratado con sustancias alcalinas, este proceso de preparación de alimentos es utilizado en México para la elaboración de tortillas.

Los alimentos que contienen niacina son: carne, pescado, leche, todos los cereales y levadura.

Una deficiencia de niacina produce pelagra. Los síntomas de la pelagra incluyen dermatosis, demencia y diarrea. La dermatosis se manifiesta en lesiones, estas lesiones son frecuentes en las manos, muñecas, codos, cara y cuello, rodillas y pies. Las áreas afectadas comienzan con quemaduras, progresando a queratosis y posteriormente a una piel pigmentada. Otros síntomas incluyen insomnio, pérdida del apetito, pérdida de peso, indigestión, diarrea, sensación de quemadura, vértigo, dolor de cabeza, aprehensión y confusión mental.

El valor de la ingesta diaria de niacina esta basada en el concepto de que la niacina participa en la función respiratoria de la enzima y 6.6 equivalentes de niacina (N.E.) son necesarios por cada 236 KJ / 1000 Kcal administradas. Un equivalente de niacina equivale a 1 mg de niacina. Los signos de la deficiencia de niacina se observan cuando se ingiere menos de 4.9 N.E. por 236 KJ o menos de 8.8 N.E. por día. En la tabla 2.17 se muestra el valor de la ingesta diaria recomendado en México por el Instituto Nacional de la Nutrición

Salvador Zubiran (INNSZ) y en EU. en las *Recommended Dietary Allowances* (RDA) publicadas por la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos.^{12, 23}

Tabla 2.17 Valores recomendados para la niacina.

Categoría	Niacina mg, N.E.	Niacina mg, N.E.
	U.S. RDA	México
Niños menores de 4 años	9	9-17
Niños mayores de 4 años y adultos	20	15-20
Mujeres embarazadas o en lactancia	20	17-20

5.8 Toxicología.¹⁸

La niacina puede causar quemaduras por inhalación, ingestión o absorción de la piel, causa irritación de ojos y piel. Este material es irritante de las membranas mucosas y del tracto respiratorio.

La combustión produce monóxido de carbono, dióxido de carbono y óxidos nitrosos.

En caso de contacto con los ojos lávelos inmediatamente con abundante agua por lo menos durante 15 minutos.

En caso de contacto con la piel lave la zona afectada con abundante agua y jabón.

Si es inhalada, muévase a un lugar ventilado con aire fresco, si no respira dé respiración artificial, en caso de que la respiración sea difícil proporcione oxígeno.

Si es ingerido, lave con agua su boca y de inmediato asista con el médico.

Para manipular esta sustancia es necesario utilizar; respirador, lentes de seguridad, botas de hule y guantes de hule o neopreno.

En la tabla 2.18 se muestran los datos críticos de toxicidad para la niacina.

Tabla 2.18 Datos críticos de toxicidad para la niacina.

Oral LD ₅₀ en ratas (mg / kg)	7000
Inhalación LC ₅₀ (ppm / h)	No disponible
TLV (mg / m ³)	No disponible

CAPÍTULO III

TRABAJO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.

1. Resumen.

Dentro del desarrollo de un nuevo proceso o producto, la importancia de la reacción química es fundamental ya que a partir del conocimiento de la reacción se determinaran los equipos para separar y purificar el producto deseado. Por lo antes mencionado, para desarrollar un proceso, primero se debe conocer la reacción, después se deben realizar pruebas a nivel laboratorio y posteriormente estas deben ser realizadas a escala piloto. Una vez obtenido el producto se debe proceder a identificar los subproductos formados para poder proponer los métodos de purificación. Si los resultados son satisfactorios se procede a realizar un escalamiento a una planta comercial.

En el desarrollo experimental de nuevos productos es muy común que exista poca información, por lo que se debe recurrir a la información existente de sustancias similares, en el caso de las oxidaciones de alquilpiridinas la información disponible es mínima por lo que se debe recurrir a las investigaciones realizadas con compuestos alquilaromáticos.

En este trabajo se inició la investigación desarrollando las reacciones de oxidación para la 5-etil-2-metilpiridina, después de varias pruebas, no se pudo obtener una conversión cuantificable por lo que se amplió la investigación para oxidar también a la 3-metilpiridina que como producto da directamente el ácido 3-piridincarboxílico (niacina), siendo esta ruta la más lógica para llegar a la síntesis de niacina, obteniendo en sólo dos pruebas resultados satisfactorios, entonces se decidió realizar el estudio con la 3-metilpiridina con la finalidad de conocer la influencia de la temperatura, el flujo de aire, la concentración de catalizador y el tiempo de reacción y así determinar las mejores condiciones de reacción. Una vez logrado esto con la 3-metilpiridina se realizaría otra reacción para probar con la 5-etil-2-metilpiridina en las mejores condiciones obtenidas para la 3-metilpiridina.

Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de 2 litros marca Parr modelo 4522. Antes de cada reacción se preparó el catalizador con el cuál se llevaron a cabo las oxidaciones.

La conversión fue seguida con un cromatógrafo de líquidos (HPLC) HP 1090 con detector de UV modelo 35900, además por este método se pudo determinar la cantidad de subproductos.

Posteriormente al producto crudo se le realizaron dos análisis uno de IR y otro de RMN en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM. Los espectros obtenidos por dichos análisis fueron comparados con los reportados en la literatura (Apéndice A), además a lo anterior, se analizó en el cromatógrafo de gases HP 6890 con detector de espectrometría de masas modelo 5973 identificando al producto formado y a uno de los subproductos principales.

Para conocer la pureza del producto crudo y la pureza del producto recristalizado se les realizó un análisis a cada muestra por cromatografía de líquidos (HPLC) con el equipo antes mencionado.

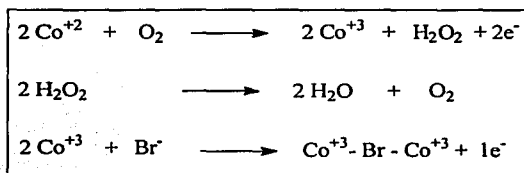
2. Preparación del catalizador.

Se preparó el catalizador a partir de acetato de cobalto, bromuro de sodio, acetato de manganeso y óxido de zirconio.

El cobalto (II) es oxidado a cobalto (III) con peróxido de hidrógeno al 70% y posteriormente se hace reaccionar con la sal de bromo para formar un complejo de cobalto(III)-bromo que es muy efectivo para realizar oxidaciones con aire por radicales libres.

En la figura 3.1 se muestran las reacciones de formación del complejo de cobalto(III)-bromo.

Figura 3.1 Formación del complejo Cobalto (III)-Bromo.

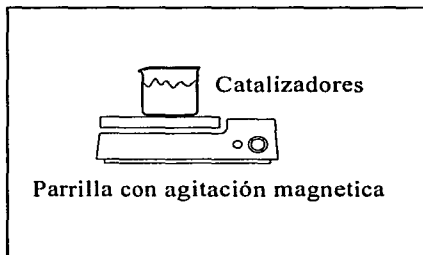


2.1 Técnica

En un vaso de precipitado de 250 mL perfectamente limpio y seco, se ponen 25 mL de anhídrido acético junto con 0.9313 gramos de acetato de cobalto. Una vez cargados estos reactivos se pone un agitador magnético y se coloca el vaso en una parrilla magnética (figura 3.2), entonces se inicia el proceso de disolución con agitación, después se añaden 180 mL de ácido acético. Una vez que el acetato de cobalto esta completamente disuelto se agregan unas gotas de peróxido de hidrógeno al 70%.

La solución que originalmente tenía un color rosa transparente cambia a un color negro-verdoso, después se agita por unos minutos y se agregan 0.9313 gramos de bromuro de sodio, cuando la sal de bromo esta completamente disuelta la solución cambia a un color verde-azul.

Figura 3.2 Equipo para preparar el catalizador.



Por separado se ponen 300 mL de ácido acético en un vaso de precipitado de 500 mL se agregan 0.9313 gramos de acetato de manganeso y 0.05 gramos de óxido de zirconio, el vaso de precipitado con los reactivos se pone en la parrilla magnética con agitación hasta que se disuelva el acetato de manganeso y el óxido de zirconio se distribuya homogéneamente en la disolución.

Cabe aclarar que no se preparan juntos para evitar alguna interacción no esperada y además como una forma de tener mejor control sobre la técnica.

Las cantidades usadas en la preparación del catalizador son mostradas en la tabla 3.1, sólo hay un cambio en dos reacciones ya que se cambió la concentración de catalizador para estudiar su efecto sobre la reacción.

Tabla 3.1 Cantidades de reactivos utilizados en la preparación del catalizador.

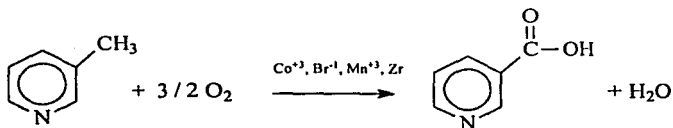
Reactivo	PM (gramos / mol)	Cantidad (gramos)	Concentración (% en peso)	Función.
Acetato de Cobalto(II)*4H ₂ O	249.08	0.9313	0.1	Catalizador
Bromuro de Sodio	102.829	0.9313	0.1	Catalizador
Acetato de Manganeso(II)*4H ₂ O	245.09	0.9313	0.1	Co-catalizador
Óxido de Zirconio(IV)	123.22	0.05	0.005	Co-catalizador
Ácido Acético	60.05	475 mL	-	Disolvente
Anhídrido Acético	102.09	25 mL	-	Disolvente, atrapa el agua que se produce.
Peróxido de hidrógeno al 70%	34	3-5 gotas	-	Oxidante

3. Reacción de oxidación con aire de la 3-metilpiridina.

A continuación se describe; el esquema de reacción, el equipo utilizado, el procedimiento experimental del proceso de producción de niacina a partir de la reacción de oxidación de la 3-metilpiridina con aire. Al final de esta parte se reportan los resultados experimentales.

3.1 Esquema de reacción.

La reacción se lleva a cabo mediante una catálisis homogénea en fase líquida. A continuación se ilustra el esquema de reacción sin considerar reacciones secundarias.



3.2 Equipo

El equipo de reacción se muestra en la figura 3.3, los detalles del reactor se muestran en la figura 3.4.

Figura 3.3 Equipo de reacción.

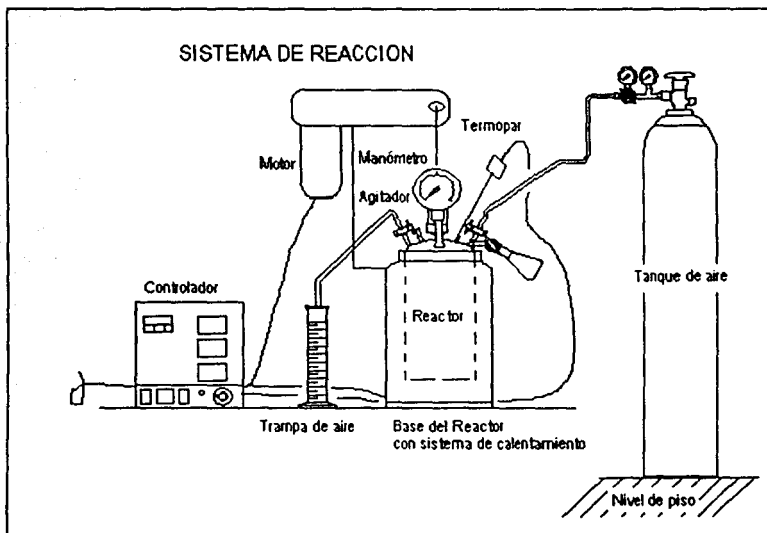
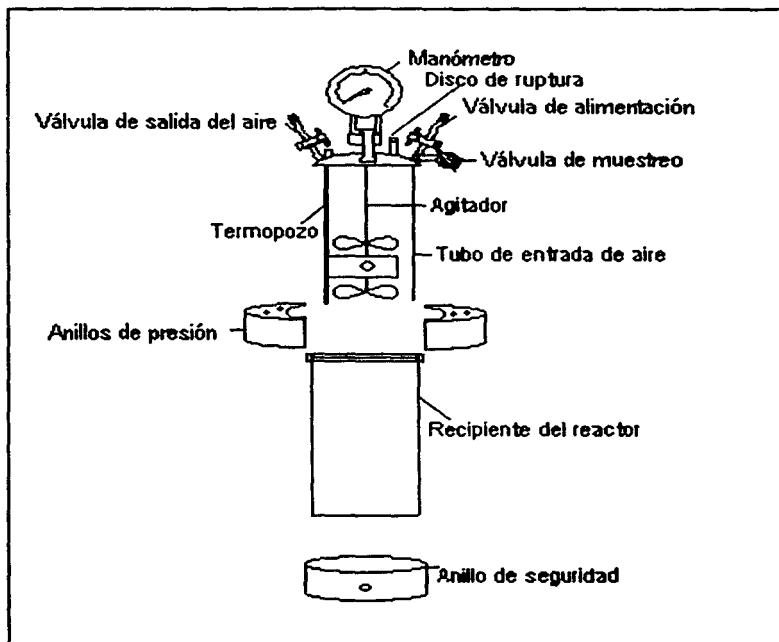


Figura 3.4 Detalles del reactor de oxidación.



3.2.1 Características del sistema de reacción.

Reactor Marca Parr modelo 4522	
Material	Acero inoxidable
Capacidad (litros)	2
Presión Máxima (psi)(bar)	1900, 130
Temperatura Máxima (°C)	350
Tipo de reactor	Removible
Montaje	Base con sistema de calentamiento a nivel de piso

Sistema de seguridad	Un anillo con seis tornillos (interno) y un anillo con un tornillo (externo)
Tipo de Agitación	Electromecánico
Modelo	A1120HC
Torque Máxima (in ² *lb)	16
Manómetro de presión (in)	4.5
Rango (psi)	0-2000
Medidor de temperatura	Termopar
Tipo de calentador	Calrod
Potencia del calentador (watts)	1500
Motor del agitador, h.p., tipo	1 / 8 V. S.
Alimentación eléctrica (volts)	115
Máxima carga (amps)	16
Dimensiones del recipiente (reactor)	
Diámetro interno (cm)	10.2
Espesor (cm)	0.6
Altura (cm)	28.5
Profundidad (cm)	23.5
Peso (lb)	32
Dimensiones del Reactor completo	
Ancho con controlador (in)	15.5
Altura (in)	32
Peso (lb)	120

3.2.2 Procedimiento de operación.

1. Cargar el catalizador y la 3-metilpiridina en el reactor, esto debe realizarse dentro de la campana de extracción, es muy importante portar el equipo de protección adecuado.
2. Se pone la tapa al reactor.
3. Se ponen los anillos de seguridad y se deben apretar las tuercas.

4. Se cierran todas las válvulas.
5. Se acopla el equipo a su base y se conecta el agitador.
6. Se conecta la línea de entrada de aire.
7. Se conecta la línea de salida de aire.
8. Se introduce el termopar en el termopozo.
9. Se Abre poco a poco la válvula del tanque de aire y después la segunda válvula del regulador con el fin de alimentar aire al reactor.
10. Se abre la válvula de entrada y salida del aire al reactor.
11. Se controla el flujo de aire y la presión en el reactor.
12. Se verifica que no existan fugas en las líneas.
13. Se enciende el sistema de calentamiento y se fija la temperatura de reacción.
14. Se verifica que el calentamiento sea controlado y que la presión sea apropiada para mantener el sistema en fase líquida.
15. Se toma el tiempo cero, cuando se alcanzan las condiciones de reacción y se realiza el primer muestreo. La muestra se toma abriendo la válvula de muestreo, haciendo antes una purga de unos cinco mililitros de producto. La muestra se mete en baño de hielo y posteriormente se pone una gota de esta en cinco mililitros de metanol, la muestra se inyecta en el cromatógrafo de líquidos (HPLC). Después se realiza el muestreo cada hora, hasta que se termina el tiempo de cada reacción. De esta forma se sigue el avance de la reacción.
16. Una vez que se alcanza el tiempo destinado a la reacción, esta se da por terminada.
17. En caso de que la temperatura de reacción o la presión aumente demasiado por la exotermia de la reacción:
 - 17.1 Se debe cerrar la válvula del tanque de aire y abrir la válvula de salida de aire que sale hacia una trampa de agua, además hay que apagar el calentamiento.
18. Para terminar la reacción:
 - 18.1 Se apaga el calentamiento y se pone en el reóstato la temperatura a 25 °C, se debe enfriar el sistema hasta una temperatura de 100 °C.
 - 18.2 Cuando la temperatura llega a 100 °C. Se empieza a depresionar el reactor cerrando la válvula reguladora poco a poco hasta llegar a una presión de 4 kg / cm².
 - 18.3 Se cierra la válvula del tanque de aire y se espera a que baje la presión.

- 18.4 Se cierran las válvulas del reactor.
- 18.5 Se deja enfriar el reactor.
- 18.6 Al día siguiente se abre la válvula de salida de aire.
- 18.7 Ya que bajo la presión en el reactor se abre poco a poco la válvula de alimentación de aire al reactor así como también la válvula reguladora.
- 18.8 Se espera hasta que se vacíen las líneas de aire.
19. Se desacopla el reactor y se desconectan todas las mangueras.
- 20 Se lleva el reactor a la campana de extracción. Se aflojan las tuercas.
- 21 Se quitan los anillos de seguridad y la tapa del reactor.
22. Se pasa la mezcla de reacción a un vaso de precipitado de un litro y se pone en un baño de hielo.

De esta manera la niacina precipita.

Durante la descarga es indispensable utilizar el equipo de protección necesario.

Una vez que el producto se enfría, se filtra, el sólido se lava con éter y se seca y al líquido se le determina la concentración de 3-metilpiridina y el volumen. Posteriormente el líquido se destilara.

3.3 Resultados.

Se realizaron varias corridas manteniendo la presión constante y en cada una de ellas se estudiaron las siguientes variables:

-Temperatura,

-Concentración de Catalizador,

-Flujo de Aire,

-Tiempo de Reacción.

Los experimentos se llevaron a cabo en fase homogénea utilizando el catalizador de cobalto (III)-bromo y como co-catalizadores al manganeso y óxido de zirconio. Las reacciones fueron seguidas en el cromatógrafo de líquidos (HPLC). (Apéndice B)

En las tablas 3.2, 3.3, 3.4 y 3.5 se muestran las condiciones de operación, los tiempos de reacción utilizados y la conversión alcanzada.

El tiempo inicial de reacción se tomó cuando se alcanzaron las condiciones de reacción. En todas las reacciones se utilizaron reactivos nuevos.

A continuación se describe el método que se utiliza para determinar las mejores condiciones de reacción.

3.3.1 Temperatura de reacción.

Para determinar el efecto de la temperatura en la reacción de oxidación de la 3-metilpiridina a niacina se fijaron las condiciones de carga, la cantidad de los catalizadores en % en peso y el flujo de aire. Lo anterior se hizo de la siguiente manera:

1. Se cargan en el reactor 100 mL de 3-metilpiridina y los catalizadores preparados como se ha descrito anteriormente.
2. Con el reactor cargado y acoplado a todas las conexiones, se introduce aire al reactor y se inicia el calentamiento las temperaturas a las cuales se llevó a cabo la reacción fueron 170, 180, 190, 200 y 210 °C.

Una vez alcanzada la temperatura de reacción se fija un tiempo de tres horas durante el cual se toman muestras cada hora.

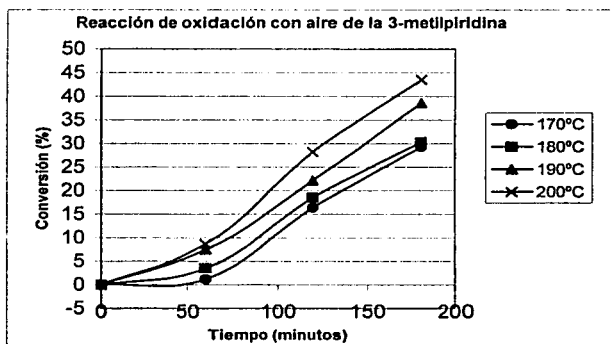
La conversión a niacina a las diferentes temperaturas se muestra en la tabla 3.2 y en la figura 3.5.

Tabla 3.2 Producción de niacina al variar la temperatura.

Reacción	Tiempo de reacción. minutos	3-MP alimentada mL	Concentración de catalizador % en peso	Presión Kg / cm ²	Flujo de aire mL / seg	Temperatura °C	Conversión %
1	180	100	1 Acetato de Cobalto 1 Bromuro de Sodio 1 Acetato de Manganeseo 0.05 Oxido de Zirconio	24	6	170	29.3
2	180	100		24	6	180	30.3
3	180	100		24	6	190	38.6
4	180	100		24	6	200	43.5
5	30	100		24	6	210	-*

* Esta reacción se tuvo que parar porque se vaporizaba el ácido acético.

Figura 3.5 Efecto de la temperatura en la conversión.



Como se puede observar, la temperatura óptima para llevar a cabo la reacción es una temperatura de 200 °C ya que a esta temperatura se alcanza la mayor conversión, a temperaturas menores se obtienen conversiones menores. Se realizó una reacción a 210°C pero se vaporizaba una gran cantidad de disolvente por lo que se tuvo que parar la reacción, esto significa que hay que presurizar más y cambiar las condiciones de la reacción.

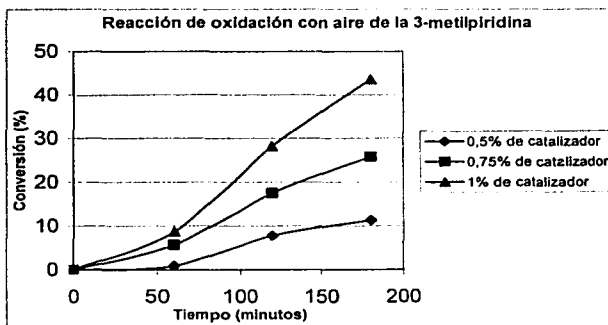
3.3.2 Efecto de la concentración de catalizador en la conversión.

Para determinar el efecto de la concentración de catalizador en la conversión de 3-metilpiridina a niacina se fija la mejor condición de temperatura. En la tabla 3.3 y en la figura 3.6 se puede observar el comportamiento de la reacción al variar la cantidad de tres catalizadores, acetato de cobalto, acetato de manganeso y bromuro de sodio (0.5, 0.75 y 1% en peso con respecto a la 3-MP) ya que la cantidad de óxido de zirconio fue constante en todas las reacciones (0.05% en peso con respecto a la 3-MP) esta última cantidad fue fijada como límite ya que no se contaba con suficiente cantidad.

Tabla 3.3 Producción de niacina al variar la concentración de catalizador.

Reacción	Tiempo de reacción.	3-MP alimentada	Concentración de catalizador	Presión	Flujo de aire	Temperatura	Conversión
	minutos	mL	% en peso	Kg / cm ²	mL / seg	°C	%
5	180	100	0.5	24	6	200	11.35
6	180	100	0.75	24	6	200	25.8
4	180	100	1	24	6	200	43.55

Figura 3.6 Efecto de la concentración del catalizador en la conversión.



Como se observa en la figura 3.6 la concentración que da una mayor conversión es con 1% en peso, una concentración alta de catalizador aumenta la rapidez de reacción, sin embargo la purificación es más difícil.

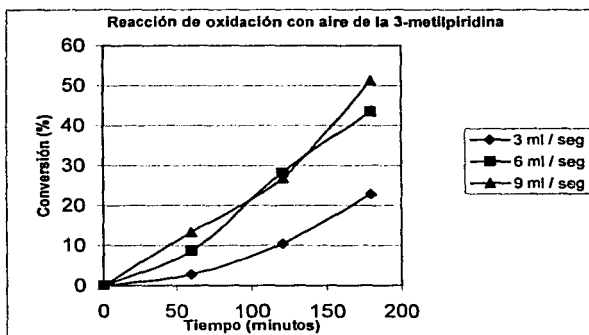
3.3.3 Efecto del flujo de aire en la conversión.

El efecto del flujo de aire se muestra en la tabla 3.4 y en la figura 3.7

Tabla 3.4 Producción de niacina al variar el flujo de aire.

Reacción	Tiempo de reacción.	3-MP alimentada	Concentración de catalizador	Presión	Flujo de aire	Temperatura	Conversión
	minutos	ML	% en peso	Kg / cm ²	mL / seg	°C	%
7	180	100	1 Acetato de Cobalto	24	3	200	22.85
4	180	100	1 Bromuro de Sodio	24	6	200	43.5
8	180	100	1 Acetato de Manganeseo 0.05 Oxido de Zirconio	24	9	200	51.21

Figura 3.7 Efecto del flujo de aire en la conversión.



La reacción se llevó a cabo a diferentes flujos de aire; 3, 6 y 9 mL / seg, la conversión máxima alcanzada es de 22.85, 43.55 y 51.21 % respectivamente. Como se puede observar en la figura 3.7 se va llegando a un valor en el que la conversión se mantiene en un valor determinado, es por eso que hay una diferencia muy pequeña en la conversión de los flujos de 6 y 9 mL / seg. Esto significa que en un momento en un determinado flujo, la cantidad de oxígeno disuelto ya no aumenta porque se alcanzó la solución de la saturación con el aire.

A flujos de aire altos la reacción no depende de la presión ya que la mezcla reactiva se encuentra saturada de oxígeno, sin embargo a flujos de aire pequeños si depende de la presión ya que ésta es requerida para que las moléculas de 3-metilpiridina se encuentren cerca de las moléculas de oxígeno.

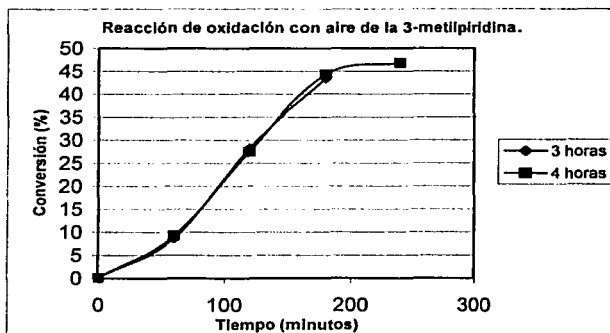
3.3.4 Efecto del tiempo en la conversión.

El comportamiento de la conversión con respecto al tiempo, a la temperatura de 200°C se muestra en la tabla 3.5 y en la figura 3.8

Tabla 3.4 Producción de niacina al variar el tiempo de reacción.

Reacción	Tiempo de reacción.	3-MP alimentada	Concentración de catalizador	Presión	Flujo de aire	Temperatura	Conversión
	minutos	mL	% en peso	Kg/cm ²	mL/seg	°C	%
4	180	100	1 Acetato de Cobalto 1 Bromuro de Sodio	24	6	200	43.55
6	240	100	1 Acetato de Manganeseo 0.05 Oxido de Zirconio	24	6	200	46.8

Figura 3.8 Efecto del tiempo en la conversión.



La reacción 4 se llevó a cabo en un tiempo de 3 horas y la conversión fue de 43.55%. La reacción No. 9 fue llevada a cabo en un tiempo de 4 horas con una conversión de 46.8%. Como podemos observar en la figura 3.8 no hay un aumento significativo en la conversión al aumentar el tiempo de reacción posterior a 3 horas.

En el Apéndice B se muestra una reacción típica de oxidación de 3-metilpiridina con aire, en la que se muestran los cálculos de la conversión, el rendimiento y los resultados obtenidos en el cromatógrafo de líquidos.

3.4 Purificación.

El objetivo de la purificación es eliminar los subproductos formados en la reacción química y también eliminar el color del catalizador.

3.4.1 Técnica.

La niacina fue purificada por recristalización con carbón activado usando como solvente agua. La técnica que se siguió es la siguiente:

1. Se toma una cantidad pesada de producto crudo.
2. Se pone el mínimo solvente necesario para disolver la muestra en caliente.
3. Se mezclan en un vaso de precipitado y se agrega un agitador magnético.
4. Se coloca el vaso de precipitado en la parrilla de agitación con calentamiento moderado.
5. Se pone una punta de espátula de carbón activado (teóricamente se requiere el 1% de carbón activado con respecto al producto crudo).
6. Una vez que se disolvió toda la muestra (se ve en el cambio de color) se filtra en caliente y a vacío.
7. La solución filtrada se pone en baño de hielo y empieza a cristalizar la niacina.
8. El producto se filtra y se lava con un poco de disolvente frío.

- 9. Se pone a secar el producto en un desecador.
- 10. Se pesa y se determina rendimiento.

Posteriormente se determina la pureza del producto crudo y del producto recristalizado.

3.4.2 Resultados experimentales de la purificación

En la tabla 3.6 se muestra la pureza de la muestra cruda y del producto recristalizado, así mismo se muestra la eficiencia en la purificación.

Tabla 3.6 Resultados de la purificación de una muestra típica.

Masa del producto crudo (gramos)	20	Pureza %	86.31
Masa del producto recristalizado (gramos)	10.5	Pureza %	89.79
Eficiencia de recristalización %	52.5		

Como se puede observar en la tabla 3.6 la pureza del producto crudo es razonable, sin embargo, al realizar la recristalización sólo aumenta la pureza en un 3%, para purificar más la muestra se pueden realizar recristalizaciones en etapas. La eficiencia en la recuperación del producto es de 52.5%.

3.5 Determinación del rendimiento de la reacción.

Para determinar el rendimiento de la reacción se utiliza la cantidad de ácido obtenido, la conversión obtenida y la pureza de la muestra cruda.

En el apéndice B se muestran los cálculos para una reacción típica.

Tabla 3.7 Determinación del rendimiento de una reacción típica

Conversión	51.25
Masa del producto crudo (gramos)	63.24
Pureza %	68.38
Rendimiento %	66.80

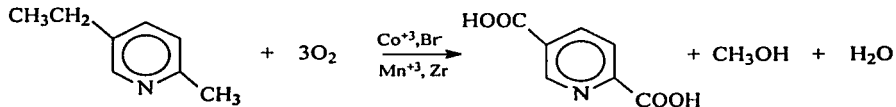
El rendimiento para la reacción 8 fue de 66.8%, este es un rendimiento global debido a que se obtiene un sólido que se filtra de la mezcla de reacción, el filtrado se destila y se obtienen los fondos (catalizador, 3-MP y productos) y el destilado (ácido acético) de los fondos se recupera una cantidad de niacina pero tiene una pureza baja comparada con el sólido filtrado de la mezcla de reacción, si sólo se considerara el sólido filtrado el rendimiento sería de 54.76% que como es de esperarse es más bajo que el rendimiento global.

4. Reacción de oxidación con aire de la 5-etil-2-metilpiridina

A continuación se describen el esquema de reacción, los experimentos realizados y los resultados experimentales, el procedimiento experimental es el mismo realizado con la 3-metilpiridina explicado anteriormente.

4.1 Esquema de reacción.

La reacción se lleva a cabo con catálisis homogénea en fase líquida, a continuación se ilustra el esquema de reacción sin considerar reacciones secundarias.



4.2 Experimentos de la reacción de oxidación con aire de la 5-etil-2-metilpiridina.

En la tabla 3.7 se resumen los experimentos realizados con la finalidad de oxidar la 5-etil-2-metilpiridina a ácido 2,5-piridín-dicarboxílico. Cinco de estas reacciones se realizaron antes de iniciar el estudio con la 3-metilpiridina y la sexta se realizó con las mejores condiciones experimentales encontradas para la 3-MP.

Tabla 3.8 Experimentos realizados para la MEP.

Reacción No.	MEP Alimentada mL	Acido Acético mL	Catalizador Gramos*	T °C	P bar	tiempo minutos	Flujo de aire mL/seg	Observaciones
1	78	200	0.15 Co	210	20	360	6	No hay reacción
2	66	200	0.15 Co 0.15 Br	200	20	300	6	No hay reacción
3	12	200	0.15 Co 0.15 Br	110	20	300	6	No hay reacción
4	21.7	1000	27.4 Co 3 mL MEK**	80	10	360	6	No hay reacción
5	100	600	1 Co 1 Br 1 Mn 1 Zr	200	20	180	6	No hay reacción
6	100	500	1 Co 1 Br 1 Mn 0.05 Zr	200	24	180	9	No hay reacción. Se identifica un producto de adición.

*Los nombres de los catalizadores se resumen por fines de espacio aclarando que Co corresponde a acetato de cobalto, Br corresponde a bromuro de sodio, Mn corresponde a acetato de manganeso, y Zr corresponde a óxido de zirconio.

**MEK son las siglas en inglés del 2-Metilbutanal.

4.3 Resultados experimentales de la reacción con aire de la 5-etil-2-metilpiridina.

Reacción 1. En esta reacción el producto se carbonizó, es una temperatura muy alta y se vaporiza el disolvente, según los análisis realizados en el cromatógrafo de líquidos no hubo producción del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico.

Reacción 2. En esta reacción el producto se carbonizó a pesar de que la reacción fue a 10 °C menor que la reacción 1, es muy posible que se quemó por el poco disolvente utilizado, según los análisis realizados en el cromatógrafo de líquidos no hubo producción del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico

Reacción 3. En esta reacción se disminuyó la concentración de MEP con la finalidad de evitar la carbonización de los reactivos sin embargo, fue una temperatura muy baja ya que no se llevó a cabo la reacción de oxidación.

Reacción 4. En esta reacción se utilizó una concentración muy diluida de materia prima y una alta concentración de catalizador sin embargo no se logra la producción del diácido.

Reacción 5. En esta reacción se utilizaron condiciones muy drásticas, alta temperatura (200 °C), una alta presión (20 bares) y 1% en peso de la mezcla de catalizadores, según los análisis realizados en el cromatógrafo de líquidos no hubo producción del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico

Reacción 6. En esta reacción se utilizaron las mejores condiciones de reacción encontradas para la 3-metilpiridina, esto es, 200 °C, 1% en peso de catalizador, 9 mL/seg de flujo de aire y 3 horas de reacción, según los análisis realizados en el cromatógrafo de líquidos no se logró la producción del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico, sin embargo al realizar el análisis en el cromatógrafo de gases se identifica un pequeño pico con un espectro de masas muy semejante al del ácido 2,5-piridín-dicarboxílico al estudiar su espectro de masas se puede concluir que es un producto de condensación, sin embargo es sólo una pequeña cantidad producida de esta sustancia.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

En un trabajo experimental es muy relevante explicar el porqué de los resultados obtenidos. En este capítulo se discutirán los resultados obtenidos en las reacciones estudiadas y finalmente se darán las conclusiones a las que se llegaron una vez terminado el estudio experimental.

1. Análisis de los resultados de la reacción de oxidación con aire de la 3-metilpiridina

Se observó un efecto significativo de la concentración del catalizador en la conversión, así como también de la temperatura y el flujo de aire. La mayoría de los experimentos se llevaron a cabo a una temperatura de 200 °C, sin embargo se pudo observar que a la temperatura de 170 °C inicia la reacción, por lo que se procedió a estudiar esta variable, realizando experimentos en el intervalo de 170 a 210 °C.

A mayor temperatura de reacción, la reacción es más rápida por que hay más colisiones de las especies reaccionantes, sin embargo la cantidad de ácido acético que se vaporiza es mayor, teniendo como consecuencia que cuando se toma la muestra, esta salga muy concentrada, esto podría explicar el porqué en la gráfica de la conversión contra tiempo al variar la temperatura, los puntos en la primera hora pueden estar por abajo del valor real sobre todo a temperaturas altas, este efecto se puede observar en la figura 3.5, al pasar el tiempo aumenta la cantidad de sólidos disueltos en la mezcla de reacción por lo que se evita la vaporización ya que se afecta el punto de ebullición de la mezcla. En la temperatura existe un limite fisico ya que a 210 °C la cantidad de ácido acético que se vaporizaba era muy importante e inclusive se tuvo que detener la reacción por este motivo.

La concentración del catalizador es determinante ya que entre más catalizador exista en la mezcla, la reacción se llevará a cabo con mayor rapidez y la conversión será mayor. Sin embargo, no se observa una tendencia clara en este estudio, en este tipo de reacciones se espera una concentración óptima, es decir, se llega a un momento determinado en el que el efecto de aumentar la concentración de catalizador ya no se ve impactado en la conversión.

En esta investigación el catalizador disponible fue mínimo por lo que no se determinó el nivel óptimo de catalizador.

La cantidad de catalizadores no fue la misma para los cuatro catalizadores utilizados, ya que se contaba con la suficiente cantidad de acetato de cobalto, bromuro de sodio y acetato de manganeso, pero la cantidad de óxido de zirconio con la que contaba para realizar los experimentos era muy pequeña, es por eso que se tomó la decisión de utilizar una pequeña cantidad de óxido de zirconio y variar las cantidades de los tres catalizadores con el fin de realizar el estudio del efecto de la concentración del catalizador.

Durante los experimentos se observó un cambio de color de la mezcla conforme avanzaba la reacción a niacina. Al tomar la primera muestra se observó un cambio de color negro-verdoso a rojo y conforme avanzaba la reacción de rojo a rosa en aproximadamente tres horas de reacción.

Es muy importante que la salida del aire del reactor sea dentro de una trampa de agua, debido a que los reactivos son muy tóxicos si son inhalados. También se debe estar ajustando la válvula de salida de aire para regular el flujo de aire y así mantenerlo constante durante todo el experimento.

Un aspecto que influye de manera determinante es la preparación del catalizador, ya que si este es bien preparado la reacción se lleva a cabo sin ningún problema, pero si no es activado apropiadamente no hay una buena conversión, igual cuidado se debe tener con el agua ya que es capaz de envenenar el catalizador y no favorecer la reacción, es por eso que se agrega anhídrido acético en la preparación del catalizador, ya que esta sustancia ayuda a atrapar las moléculas de agua y así evitar un envenamiento del catalizador.

El análisis de la conversión fue seguido por cromatografía de líquidos, por este método se pueden identificar tres productos de reacción, la niacina, el 3-piridín-aldehído y un producto de adición ácido-base formado entre la 3-metilpiridina y el ácido acético, este producto esta presente a bajas temperaturas pero cuando se destila la mezcla el producto se descompone y se regeneran los reactivos. En el apéndice B se pueden observar los resultados del análisis realizado por cromatografía de líquidos de una reacción típica.

En cuanto a la purificación del producto este se llevó a cabo mediante una recristalización con carbón activado, la muestra tenía una pureza inicial de 86.31% y después de la purificación la pureza de la muestra fue de 89.79%. La eficiencia de la purificación fue de 52.5%. La pureza de la muestra fue determinada por cromatografía de líquidos.

El rendimiento de la reacción anterior fue de 66.8%, sin embargo, este rendimiento es posible mejorarlo si se cuida el proceso de recuperación de la niacina.

2. Análisis de resultados de la reacción de oxidación de la 5-etil-2-metilpiridina.

Al realizar los análisis por cromatografía de líquidos para la reacción de oxidación de MEP para producir ácido 2,5-piridín-dicarboxílico se identificó sólo un producto de reacción, sin embargo, tratando de extraerlo para analizarlo se llego a la conclusión de que se trataba de un producto de acoplamiento ácido-base presente a bajas temperaturas pero cuando se calienta se descompone regenerando al ácido acético y la alquilpiridina.

Analizando la mezcla de reacción con el cromatógrafo de gases acoplado con el espectrómetro de masas, se obtiene un subproducto en pequeñas cantidades, este subproducto no se identifica en el cromatógrafo de líquidos, de acuerdo con reportes²⁵. El piridín-2-aldehído se condensa consigo mismo muy fácilmente, en presencia de iones cianuro, produciendo piridoína. La tendencia a la formación de semejante sustancia es tan grande que la condensación se puede practicar incluso en el seno de ácido acético glacial

sin la contribución catalítica de iones cianuro este efecto puede esperarse en la oxidación con aire de MEP. En fase líquida la oxidación de la MEP provoca una condensación de dos radicales alquilpiridínicos uno de ellos en la posición 2-, es decir en algún momento del mecanismo dos radicales reaccionan y forman un producto de condensación, es posible que el producto identificado en el cromatógrafo de gases se trate de una sustancia de este tipo.

En las reacciones de oxidación de la MEP no se obtuvo el ácido 2,5-piridíndicarboxílico una explicación del porqué no se obtuvo este producto es por el hecho de que se requieren condiciones más drásticas de temperatura y presión para lograr la oxidación efectiva, existe un reporte²⁴ en el que se oxida MEP con nitrato de cobre en solución acuosa a 205 °C y 280 atm y se obtiene un rendimiento de 98.5%. En el proceso industrial de producción de niacina se oxida MEP con ácido nítrico, las condiciones típicas de esta reacción son temperaturas entre 170 y 370 °C presiones entre 2 a 50 MPa condiciones que están muy por arriba de las condiciones utilizadas en el presente trabajo experimental, en dicho trabajo se trataba de utilizar una mezcla de catalizadores que pudieran disminuir la energía de activación de la reacción de oxidación y así no utilizar condiciones tan drásticas como el uso de altas temperaturas que a su vez nos llevaran a utilizar presiones altas ya que para mantener la reacción en fase líquida hay que presurizar el reactor.

3. Conclusiones.

La tecnología desarrollada para la obtención de niacina a partir de la oxidación con aire de la 3-metilpiridina en fase líquida puede ser mejorada optimizando las variables de la reacción como son, temperatura de reacción, concentración de catalizador, flujo de aire y tiempo de reacción.

La preparación del catalizador es muy relevante ya que si no se activa de manera adecuada el cobalto, el rendimiento es muy pobre, la adecuada preparación del catalizador puede seguirse con el cambio de color, también la presencia de agua puede afectar negativamente la reacción.

Para la producción de niacina la reacción de oxidación se llevó a cabo en fase homogénea. Las mejores condiciones de reacción encontradas fueron: 200 °C, 1 % en peso de catalizadores, 24 bares de presión, 9 mL / seg de aire alimentado al reactor y tres horas de reacción obteniendo una conversión de niacina de 51.21%.

El producto de la reacción fue purificado con la técnica de recristalización con carbón activado. La purificación aumenta la pureza de la niacina en un 3% llegando a un 89.79 %. Este análisis se llevó a cabo en el cromatógrafo de líquidos.

El rendimiento de la reacción fue de 66.8% pero puede ser mejorado si se cuida la recuperación de la niacina.

No se obtuvieron resultados positivos en la oxidación con aire de la MEP, esto debido a que una reacción por radicales libres no es selectiva y permite la formación de productos químicamente estables antes de llegar a la síntesis del ácido 2,5 piridíndicarboxílico, además las condiciones de reacción necesarias son muy drásticas.

Los resultados obtenidos en la reacción de oxidación de la 3-metilpiridina son muy satisfactorios, por lo que queda abierto el camino para realizar investigaciones que profundicen en la producción de esta sustancia tan importante desde el punto de vista industrial, para no perder la continuidad de este trabajo se debe seguir con investigaciones sobre la producción de la materia prima, técnicas de recuperación del catalizador y de la materia prima, así como de purificación del producto. Esperando que en un futuro se construya una planta para producir niacina.

APÉNDICE A

ESPECTROS DE IR Y DE RMN DEL PRODUCTO DE REACCIÓN

De todas las propiedades de un compuesto orgánico la que da más información de su estructura es su espectro de infrarrojo. Cada molécula vibra frecuentemente, sus enlaces se alargan y se contraen, la absorción de la luz infrarroja produce cambios en las vibraciones de una molécula y estos cambios en las vibraciones son registrados como un espectro que es característico de cada molécula, el espectro infrarrojo ayuda a conocer la estructura de un compuesto mediante las bandas de absorción de los grupos funcionales que se encuentran en ella, la interpretación de un espectro no es sencilla, en cierto sentido, esta complejidad es valiosa, puesto que dicho espectro sirve como huella dactilar única de un compuesto específico, si dos muestras tienen espectros de infrarrojo idénticos, es casi seguro que se trate del mismo compuesto, en esta tesis el espectro de IR se utilizó para comprobar que se obtuvo el producto esperado.

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear ayuda a determinar la estructura de carbono e hidrógeno que está presente en la molécula. Al igual que el espectro de IR el objetivo de utilizar la técnica de RMN es para comprobar que se obtuvo el producto esperado.

Los espectros de la parte superior corresponden a los obtenidos en el análisis de la muestra realizados en la USAI de la Facultad de Química de la UNAM. Los espectros de la parte inferior corresponden a los encontrados en la literatura, específicamente en la base de datos de la NIST las siglas en inglés para el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de los E.U.A., para el IR y en la base de datos de Aldrich para el RMN protónica para la RMN de C^{13} no existe información publicada al respecto.

Figura A1 Espectro de Infrarrojo de la niacina obtenido en la USAI de la F.Q. UNAM

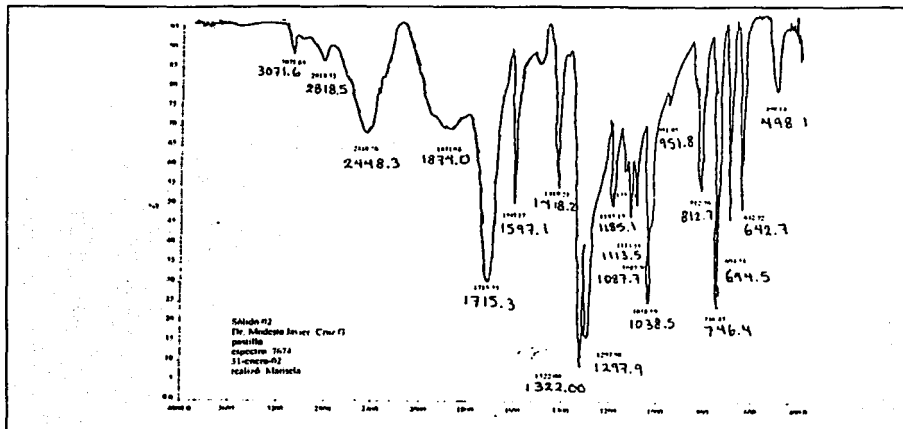


Figura A2 Espectro de IR obtenido de la base de datos de la NIST.

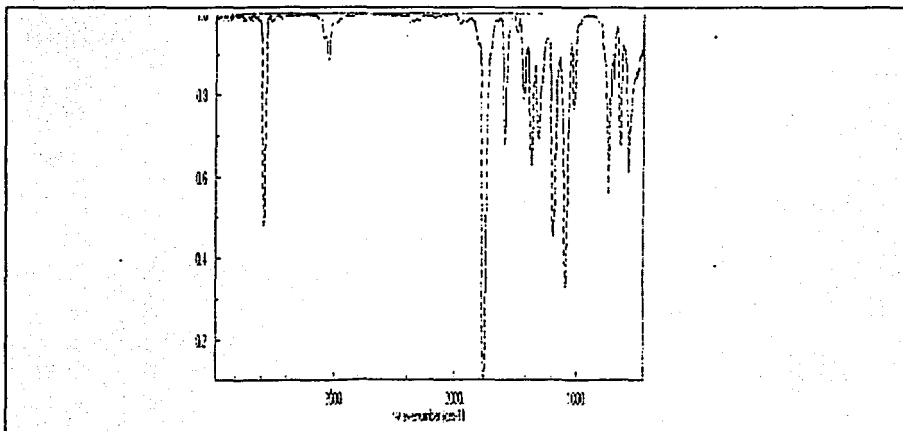


Figura A3 Espectro de RMN-H¹ de la niacina obtenido en la USAI de la F.Q. UNAM.

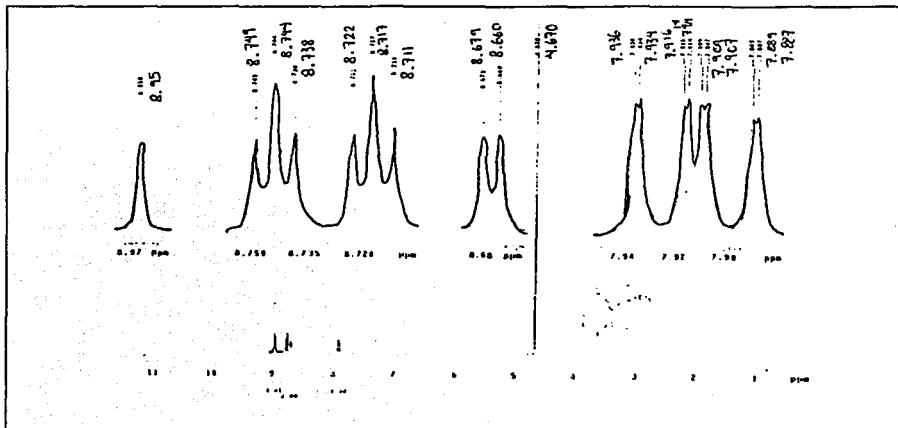


Figura A4 Espectro de RMN-H¹ tomado de la base de datos de Aldrich.

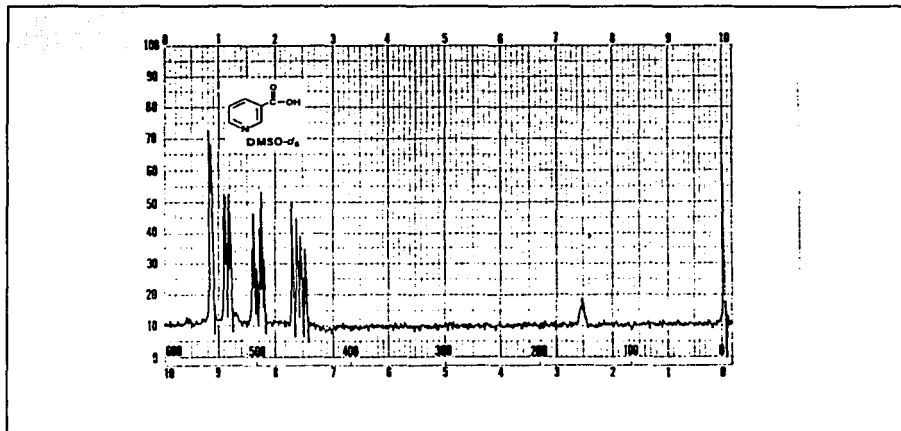
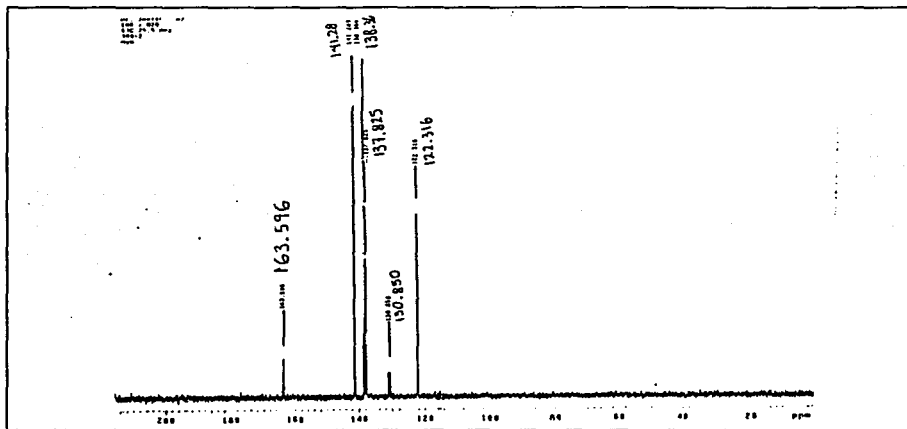


Figura A5 Espectro de RMN- C^{13} obtenido en la USAI de la F. Q. UNAM.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

APÉNDICE B

CURVA DE CALIBRACIÓN

A. Curva de calibración para la reacción de oxidación de la 3-metilpiridina

Para determinar la conversión de la reacción se requiere evaluar la concentración de 3-metilpiridina que ha reaccionado, para realizar esto, se necesita el apoyo de una curva de calibración preparada antes de realizar las reacciones. La curva de calibración se preparó a partir de una disolución de 3-metilpiridina en ácido acético con una concentración determinada previamente, de la disolución anterior se preparan disoluciones por dilución de la solución madre. Cada disolución preparada se corrió en el cromatógrafo de líquidos y se tomaron los resultados.

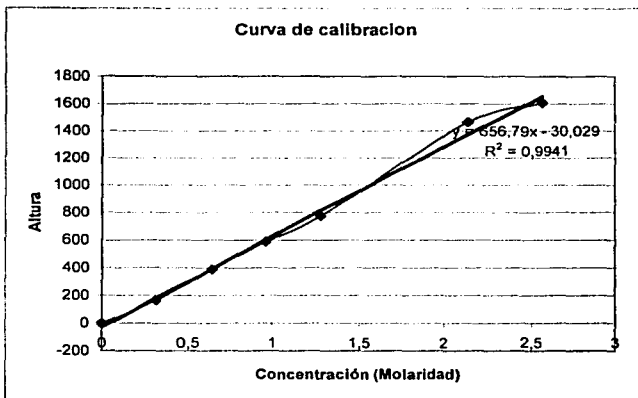
En la tabla B1 se muestran las concentraciones de las soluciones y los resultados de área y altura de cada pico correspondiente a un compuesto.

En la gráfica B1 se muestran los resultados experimentales, por el método de regresión lineal se obtuvo el correspondiente modelo matemático que se ocupará para los cálculos de conversión de una reacción típica de oxidación de la 3-metilpiridina a niacina realizada en el presente trabajo experimental.

Tabla B1 Concentraciones de las disoluciones y resultados de la cromatografía de líquidos.

Concentración de MP	Area	Altura	%Area
2,56725	45415	1608,517	82,697
2,1394	40214,16	1466,44	81,267
1,2836	21159,51	772,64	76,79
0,9627	15396,41	587,11	67,15
0,6418	9966,77	388,58	59,67
0,3209	3986,2524	165,42	53,1
0	0	0	0

Figura B1 Curva de calibración (concentración de 3-MP VS Altura del pico).



APÉNDICE C

REACCIÓN TÍPICA DE LA 3-METILPIRIDINA,
(SE INCLUYEN CÁLCULOS Y RESULTADOS CROMATOGRÁFICOS DE LA REACCIÓN).

A. Condiciones de reacción.

En la tabla C1 se muestran las condiciones de reacción de una corrida típica, en esta tabla también se incluyen los valores de la conversión y el rendimiento de la reacción. En la tabla C2 se incluye el comportamiento de las variables durante el desarrollo de la reacción como son la temperatura y la presión, la variación de la temperatura y la presión con respecto al tiempo se muestran en las gráficas C1 y C2.

Tabla C1 Condiciones experimentales de reacción.

Reacción No. 8		REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE LA 3-MP			07/02/2002
Reacción No	Tiempo de reacción (min)	3-Metilpiridina alimentada		Ácido Acético alimentado	
8	180	100		480	
Concentración de 3-MP (mol/l)	Cantidad de Catalizador			Anhídrido Acético	
	Co(CH ₃ COO) (g)	NaBr (g)	Mn(CH ₃ COO) (g)	ZrO (g)	(ml)
1,7115	1	1	1	0,05	20
Temperatura (°C)	Presión (Bar)	Flujo de Aire (ml/seg)	Conversión (%)		Rendimiento (%)
200	24	9	51.25		66.8

Tabla C2 Comportamiento de la temperatura y la presión de reacción en el tiempo.

Hora	t (min)	t reacción (min)	T reacción (°C)	P reactor (Bar)	P man 1 (Bar)	P tanque (Bar)
15:45	0	*	27	10	9	145
16:05	20	*	73	10	9	145
16:25	45	*	153	20	19	145
16:40	60	*	196	24	23	145
16:45	65	0	200	24	23	145
17:15	95	30	195	24	23	145
17:45	125	60	196	24	23	145
18:15	155	90	196	24	23	145
18:45	185	120	197	24	23	145
19:15	215	150	198	24	23	145
19:45	245	180	199	24	23	145

Figura C1 Variación de la temperatura de reacción contra tiempo de reacción.

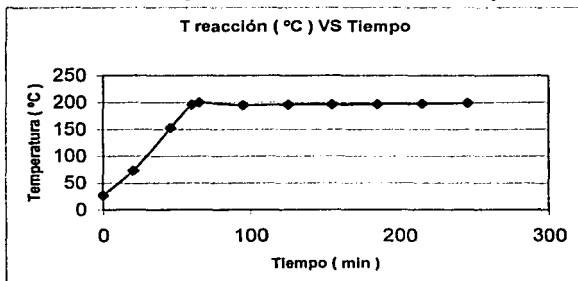
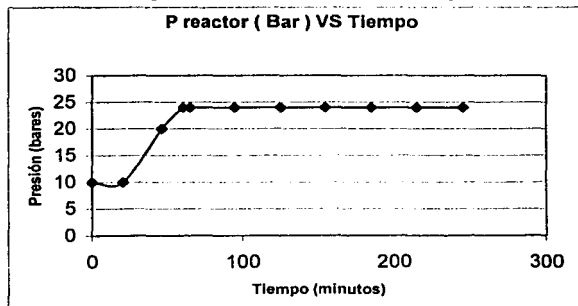


Figura C2 Variación de la presión de reacción contra tiempo de reacción.



B. Cálculo de la conversión.

A continuación en la tabla C3 se resumen los resultados del análisis cromatográfico para una reacción típica (reacción 8), los resultados del análisis de la reacción se muestran al final del apéndice. Posteriormente se muestran los cálculos de la conversión y se representan en una gráfica.

Tabla C3 Resumen de los resultados del análisis cromatográfico.

Muestra No 1	Hora	17:45	Tiempo 0 hrs.
Pico	RT	Area	Altura
1	4,209	871,24	47,95
2	4,838	16269,37	907,97
3	5,351	14641,53	1078,89

Muestra No 2	Hora	18:45	Tiempo 1 hr.
Pico	RT	Area	Altura
1	4,196	1314,12	72,67
2	4,816	17691,14	1222,06
3	5,317	12640,82	926,89

Muestra No 3	Hora	19:45	Tiempo 2 hrs.
Pico	RT	Area	Altura
1	4,213	5644,1	376,11
2	4,63	6742,42	634,48
3	4,81	13987,66	1014,11
4	5,318	10250,49	756,34

Muestra No 4	Hora	20:45	Tiempo 3 hrs.
Pico	RT	Area	Altura
1	8,042	6963,36	208,2
2	9,668	44372,52	1301,29
3	10,626	15545,75	518,87

Cálculos de la conversión de 3-metilpiridina a niacina.

Los cálculos de la conversión se realizaron en base al consumo de 3-metilpiridina, se determinó la cantidad de 3-metilpiridina que se consumía con respecto al tiempo.

A continuación se explica la forma en la que se determinó la concentración de 3-MP y después se muestra la forma en la que se calculó la conversión de 3-MP a niacina.

1. En el tiempo cero se toma la muestra del reactor, se tapa y se mete en baño de hielo.
2. Se toma una gota de la muestra y se adicionan en 5 mL de metanol.
3. Se agita la mezcla anterior.
4. Con una jeringa se toma la mezcla y se inyecta la muestra en el cromatógrafo de líquidos.
5. Ya inyectada la muestra se espera a que aparezcan los resultados de manera automática y que se impriman en la pantalla de la computadora. (Ver figuras C4, C5, C6, C7 al final de este apéndice)
6. Se copian los datos o se imprimen.
7. Con el dato de altura del pico de la 3-MP obtenido en la corrida anterior y con la curva de calibración o la ecuación de la curva (preparadas previamente) se determina a que concentración corresponde la altura obtenida.

A continuación se muestran los cálculos de la conversión:

A tiempo de reacción = 0 horas la altura obtenida para el pico de la 3-MP es de 1078.89.

De la curva de calibración:

$$\text{Altura} = 656.79 * \text{Concentración} - 30.029$$

Despejando la concentración

$$\text{Concentración} = (\text{Altura} + 30.029) / 656.79 \quad [\text{mol} / \text{L}]$$

Sustituyendo la altura obtenida para un tiempo = 0 horas

$$\text{Concentración} = (1078.89 + 30.029) / 656.79 \quad [\text{mol} / \text{L}]$$

$$\text{Concentración} = 1.69 \text{ mol} / \text{L}$$

Se realiza el mismo procedimiento para cada hora. Los resultados se resumen en la tabla C4.

Tabla C4 Concentración de 3-MP a diferentes tiempos de reacción.

Muestra No.	Tiempo (min)	Altura	Conc. De 3-MP
1	0	1078	1,69
2	60	926,89	1,46
3	120	756,34	1,20
4	180	518,87	0,84

Por definición la conversión es:

$$\% \text{Conversión} = (\text{moles consumidas de reactivo} / \text{moles suministradas de reactivo}) * 100$$

Existe otra forma alternativa basada en la concentración siempre y cuando el volumen permanezca constante.

$$\% \text{Conversión} = (\text{Concentración de reactivo} / \text{Concentración inicial de reactivo}) * 100$$

Aplicando la definición anterior para la reacción de 3-Metilpiridina

$$\% \text{Conversión} = (1.46 \text{ mol} / \text{L} / 1.69 \text{ mol} / \text{L}) * 100$$

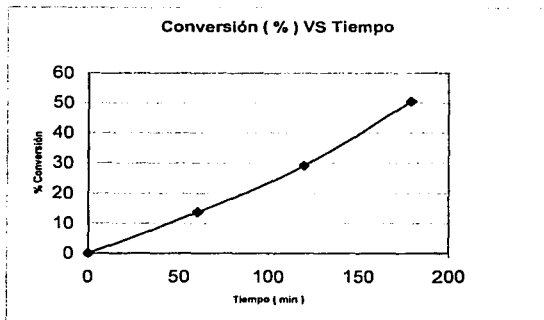
$$\% \text{Conversión} = 13.79$$

Se realizan los mismos cálculos para los demás tiempos. En la tabla C5 y en la figura C3 se muestran las conversiones a 0, 60, 120, 180 minutos de reacción.

Tabla C5 Conversiones a los diferentes tiempos de la reacción.

Tiempo (min)	Conversión (%)
0	0,00
60	13,79
120	29,15
180	51.25

Figura C3 Conversión de 3-metilpiridina con respecto al tiempo.



C. Cálculo para determinar el rendimiento de la reacción.

Considérese la reacción general siguiente : $A \longrightarrow X + Y$

El rendimiento se define de la siguiente manera:

Rendimiento = moles formados de X / moles de A que han reaccionado

Para el caso de la reacción de oxidación de 3-metilpiridina a niacina la definición anterior toma la siguiente forma:

%Rendimiento = moles formados de niacina / moles de 3-MP que han reaccionado)

Determinaremos cada uno de los términos de la ecuación anterior

Moles formados de niacina = Gramos de producto crudo * pureza * 1 / Peso Molecular de la niacina

Sustituyendo los datos apropiados para la reacción 8

Moles formados de niacina = 63.24gramos * 0.6838 * 1 / 123 gramos / mol

Moles formados de niacina = 0.3515 mol

De la conversión determinaremos los moles consumidos de 3-MP

Conversión fraccional = moles consumidos / moles suministrados = 0.5125

Despejando los moles consumidos y sustituyendo su valor numérico

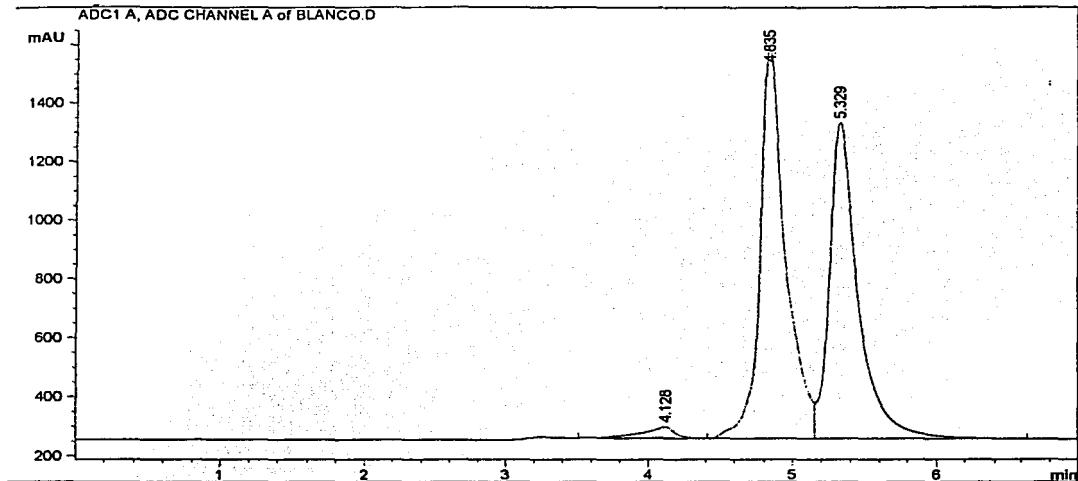
Moles consumidos = (1.0269 mol)*(0.5125) = 0.5263

Sustituyendo los datos en la ecuación de rendimiento

$$\% \text{Rendimiento} = (0.315 \text{ mol de niacina} / 0.5263 \text{ moles consumidos de 3-MP}) * 100$$

$$\% \text{Rendimiento} = 66.80$$

Figura C4 Resultados del análisis por cromatografía para la reacción de oxidación de la 3-MP para un tiempo de 0 minutos.



=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted by Signal
 Multiplier : 1.000000

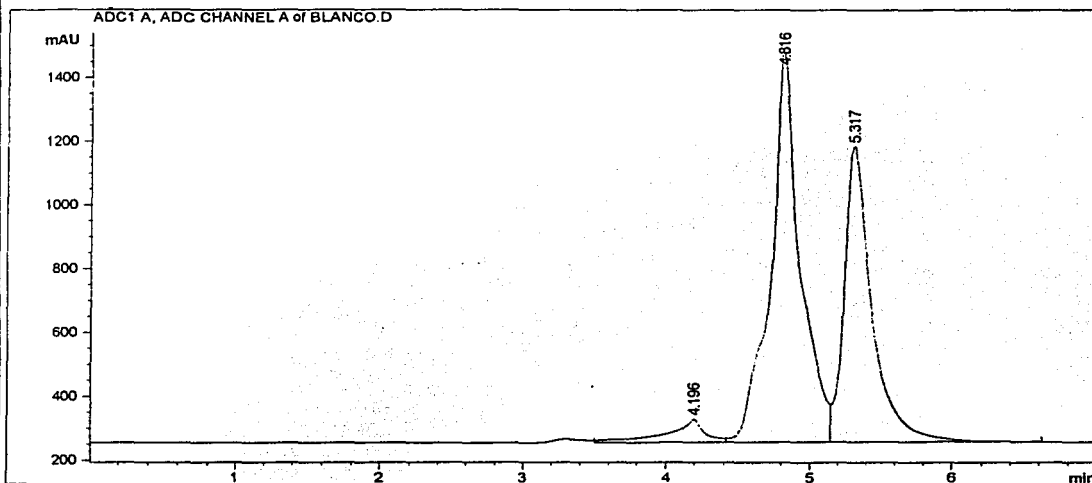
Signal 1: ADC1 A, ADC CHANNEL A

Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area %
1	4.128	BV	0.213	659.38287	40.24976	2.0806
2	4.835	PV	0.179	16453.07227	1323.59192	51.9164
3	5.329	VB	0.196	14579.03027	1074.25623	46.0030

Totals : 31691.48633 2438.09790

=====

Figura C5 Resultados del análisis por cromatografía para la reacción de oxidación de la 3-MP para un tiempo de 60 minutos.



=====
 Area Percent Report
 =====

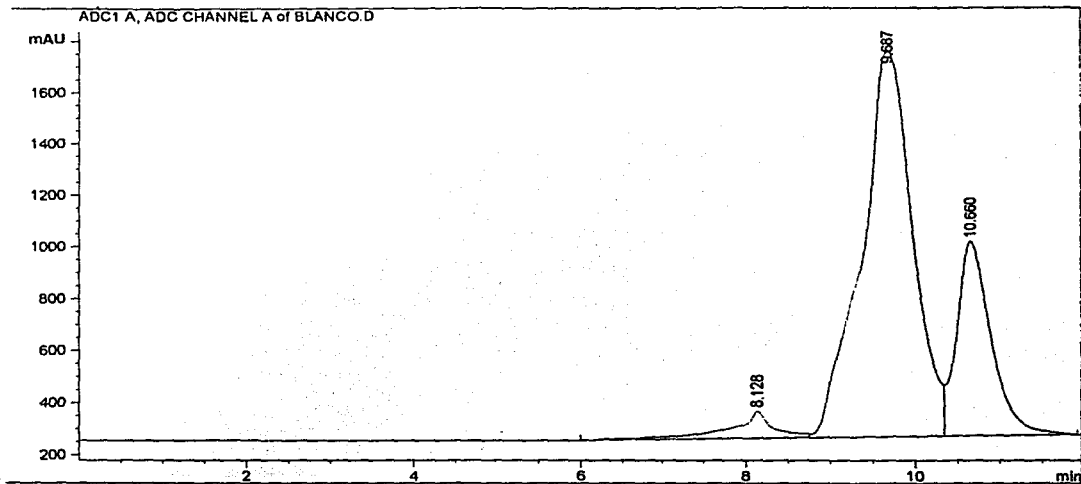
Sorted by Signal
 Multiplier : 1.000000

Signal 1: ADC1 A, ADC CHANNEL A

Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area %
1	4.196	VV	0.231	1314.12842	72.67509	4.1526
2	4.816	VV	0.196	17691.14258	1222.06458	55.9031
3	5.317	VB	0.197	12640.82129	926.89142	39.9443
Totals :				31646.09180	2221.63110	

=====

Figura C6 Resultados del análisis por cromatografía para la reacción de oxidación de la 3-MP para un tiempo de 120 minutos.



=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted by Signal
 Multiplier : 1.000000

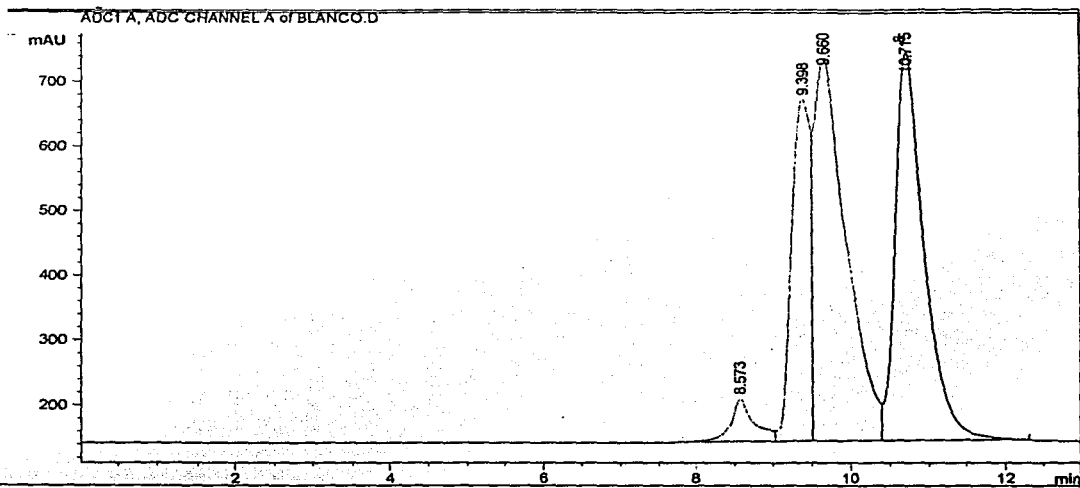
Signal 1: ADC1 A, ADC CHANNEL A

Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area %
1	8.128	BV	0.466	3794.77832	102.67262	4.3425
2	9.687	VV	0.606	62481.94531	1491.54321	71.5002
3	10.660	VBA	0.414	21110.32813	746.51172	24.1573

Totals : 87387.05469 2340.72754

=====

Figura C7 Resultados del análisis por cromatografía para la reacción de oxidación de la 3-MP para un tiempo de 180 minutos.



=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted by Signal
 Multiplier : 1.000000

Signal 1: ADC1 A, ADC CHANNEL A

Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area %
1	8.573	BV	0.288	1407.85022	66.12936	3.3381
2	9.398	VV	0.264	8716.24023	527.90417	20.6665
3	9.660	VV	0.388	16653.87500	591.36670	39.4870
4	10.715	VB	0.379	15397.64648	599.45392	36.5084

Totals : 42175.61328 1784.85413

=====

BIBLIOGRAFÍA

El orden aquí presentado de la bibliografía es de acuerdo a la aparición de las citas del texto.

1. Pine, Stanley et al. "Química Orgánica". 4ª Edición (2ª en español) Editorial Mc. Graw Hill. México, 1982. pp.906, 908, 909.
2. Fessenden Ralph y Joan Fessenden. "Química Orgánica". 2ª Edición. Grupo Editorial Iberoamerica. 1983. pp 224-226, 230-233, 241 y 242.
3. Hendricks Ch. F., Van Been H.C.A, Heerjes P.M. "Auto-oxidation of Aldehydes in Acetic Acid Solution", Eng. Chem. Prod. Res. Dev., Vol 16, No.4, 1977. p.270
4. Bergaonkar H. V., Raverkar S. R., Chendall S. B. "Liquid Phase Oxidation of Toluene to Benzaldehyde by Air". Eng. Chem. Prod. Res. Dev., Vol 23, No.3, 1984. p.455
5. Álvarez Pimentel Marcos. "Desarrollo de la Ingeniería Básica para la Producción de Ácido Benzoico". Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM.1996. p.9-14
6. Hronec M. Cvangrosovo Z., Ilavsky J., "Kinetics and Mechanism of Cobalt Catalyzed Oxidation of p-Xilene in the Precence of Water". Eng. Chem. Prod. Res. Dev., Vol 24, No.3, 1985. p.787.
7. Monique G.S. et als. "Process for the Oxidation of Alquilpyridines". Labofina. S.A. US 3, 833, 599.
8. Roger A. Sheldon and Jay K. Kochi, "Metal-Catalyzed Oxidation". Mc. Graw Hill. USA 1998. p.314-339
9. Bruno J.Barone et als. "Catalytic Oxidation Process of Mono Aryl Compounds". Petro Tex Chemical Corporation. US 3, 562, 318

-
10. Yataro Ichikawa, Iwakvniskshi. "Process for the Preparation of Aromatic Carboxylic Acids". Teijin Limited Osaka. Japan. May 1, 1963. US 3, 299, 125.
 11. Masayoshi Kubo y Takesby Horikawa Ohimach. "Process for Producing Pirydine Carboxylic Acids". Daicel Ltd. Osaka Japan. US 3, 801,584. 1970.
 12. Ullman's," Encyclopedia of Industrial Chemistry". 5th Vol. A-22. VCH, Alemania, 1985. p 399-428
 13. Kirk-Othmer, "Enciclopedia of Chemical Technology". 4th Edition. Wiley Interscience, USA, 1992. P.83-99
 14. Budavaris, "The Merck Index", 11th Edition, Merck and Co. Inc. USA, 1989.
 15. www.nist.com. National Institute of Standards and Technology. USA.
 16. www.insh.com. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene. España.
 17. INEGI. Anuario Estadístico del Comercio Exterior de los Estados Unidos Mexicanos, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999.
 18. www.aldrich.msds.com. The Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data. Sigma Aldrich Co. E.U., 1988
 19. Mc Murry John. "Química Orgánica". 5^a Edición. Editorial Thompson Internacional, 2001. capítulo 20. pp. 818 y 824.
 20. Austin T. George. "Manual de los Procesos Químicos en la Industria". 5^a Edición. Tomo III. Editorial Mc Graw Hill 1988. p 942.

21. Food and Nutrition Board. National Research Council. "Food Chemical Codex". 3rd edition. National Academy Press. Washington D. C.1990. pp 205-206.
22. The United States Pharmacopeia XXII (USPXXII-NFXVII), United States Pharmacopeia Convention. Inc. Rockville. Md. 1990, pp 943-944.
23. www.lonzagroup.com. Hoja de información de Lonza.
24. www.innsz.com. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. México.
25. Fieser L. and Mary Fieser. "Química Orgánica".4ª Edición en Español. Editorial Grijalbo. 1968. p 972.
26. Himmelblau D. M. "Balances de Materia y Energía". 4ª Edición. Prentice-Hall Hispanoamericana, México, 1988.
27. Levenspiel Octave. "Ingeniería de las Reacciones Químicas". 7ª Reimpresión. 1998. pp. 50, 185
28. Perry. Manual del Ingeniero Químico. 6ª Edición. Mc Graw Hill. México. 1999.
29. Grimaldi J. V., Simonds R. H., "La seguridad industrial, su administración", 1^{era} Edición, Representaciones y Servicios de Ingeniería. México, 1978.
30. Manual de Seguridad en los laboratorios de la Facultad de Química. F. Q. UNAM.1999