



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DEL ACIDO
ACETILHIDROXAMICO

T E S I S

Que para obtener el título de
Q U I M I C O
p r e s e n t a

MIGUEL GARCIA ESTRADA



TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN

México, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

I N D I C E .

C A P I T U L O I

INTRODUCCION	1
--------------------	---

C A P I T U L O II

GENERALIDADES	3
II.1.1 Acidos Hidroxámicos	3
II.1.2 Preparación de Acidos Hidroxámicos	6
II.1.3 Estructura de Acidos Hidroxámicos	8
II.1.4 Reacciones de Acidos Hidroxámicos	13
II.1.5 Transposición de Acidos Hidroxámicos	18
II.1.6 Productos de Condensación	20
II.1.7 Usos de Acidos Hidroxámicos	20
II.1.8 Acido Acetilhidroxámico	21
II.2 Diversos Tipos de Disolventes	24
II.2.1 Disolventes no Acuosaos	24
II.2.2 Disolventes Disociantes	25
II.2.3 Comparación de las fuerzas de los pares Acido-Base en Diversos Disolventes	29
II.2.4 Influencia de la Basicidad del Disolvente .	32
II.2.5 Caracterización de la Basicidad del Disol- vente	33
II.2.6 Caracterización de la Influencia de la Constante Dieléctrica	33

II.2.7	Disolventes Poco Disociantes	35
II.2.8	Mezclas de Disolventes	41
C A P I T U L O I I I		
PARTE EXPERIMENTAL		47
III.1	Preparación de Hidroxilamina Libre	48
III.1.1	Obtención de Butóxido de Sodio	48
III.1.2	Hidroxilamina Libre	48
III.2	Síntesis de Acido Acetilhidroxámico	49
III.3	Análisis del Producto	50
III.3.1	Titulación de la Solución de Hidróxido de Sodio	50
III.3.2	Valoración de los Productos Sintetizados .	50
III.3.3	Espectro de Visible	51
III.3.4	Curva Patrón	51
C A P I T U L O I V		
RESULTADOS		52
IV.1	Análisis por Cromatografía en Placa Fina .	52
IV.2	Análisis por Espectroscopía de Infrarrojo	53
IV.3	Análisis por Espectroscopia del Visible (Complejo con Fe^{III})	53
IV.4	Curva Patrón	54
C A P I T U L O V		
DISCUSION		55
CONCLUSIONES		60
BIBLIOGRAFIA		61

CAPITULO I.

I N T R O D U C C I O N .

Los ácidos hidroxámicos presentan una estructura análoga a las amidas, pero contienen un grupo hidroxilo y un hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno enlazado al carbonilo en lugar de dos átomos de hidrogeno, lo que altera su reactividad siendo compuestos más ácidos, debido a esta similitud estructural con las amidas, se comparan sus propiedades. Estos ácidos pueden prepararse mediante las reacciones generales de obtención de amidas, empleando como reactivo hidroxilaminado alguno de sus derivados, incluyendo entre sus aplicaciones como reactivos comerciales su empleo en química analítica, en productos farmacéuticos y en flotación de minerales.

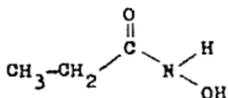
Cuando se plantean reacciones químicas en disolventes no acuosos, el curso de la reacción puede ser completamente diferente porque pueden aparecer nuevos estados de oxidación de los reactivos, o bien, formarse otras especies químicas que interactúen entre sí. Al conocer las propiedades del nuevo disolvente con respecto al agua, como la constante dieléctrica, la constante del producto iónico y la constante de acidez, puede elaborarse un diagrama agua-disolvente, y de esta forma, conocer el sen-

tido de la reacción.

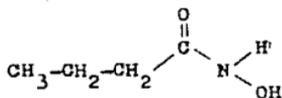
El presente trabajo, plantea la obtención del ácido acetilhidroxámico en disolventes no acuosos partiendo de hidroxilamina y ácido acético, uno de carácter básico (n-butanol), otro neutro (acetato de etilo) y finalmente con un ácido (ácido acético), en contrando el mejor resultado en este último, con un rendimiento del 89.96 % y 72 % de pureza.

El ácido acetilhidroxámico se evaluó mediante titulación potenciométrica con una solución valorada en hidróxido de sodio, por espectroscopía de infrarrojo encontrando las bandas de absorción características de este grupo de compuestos y por espectroscopía del visible formando el complejo con fierro al tratarlo con soluciones de $FeCl_3$ dando el máximo a 520 nm. concordando con la literatura. Se estudió la estabilidad del complejo formado en relación al tiempo, observando que la concentración prácticamente no se altera en 15 días.

El ácido acetilhidroxámico es un reactivo que no se produce en México, de importación que se requiere en el laboratorio de Bioquímica II de la facultad, para la realización de la práctica de acilactivación, de ahí la importancia del presente estudio.

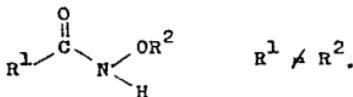


(2)



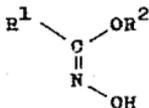
(3)

En la nomenclatura de los derivados sustituidos, los protones del nitrógeno y oxígeno son de carácter ácido, por lo tanto, todas las reacciones de monosustitución que formen el derivado N-OR son ésteres hidroxamato y se nombran O-alkil(aril)hidroxamatos, ver la estructura (4).

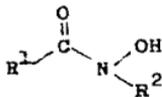


(4)

Existen 3 tipos de isómeros estructurales que corresponden a ácidos hidroxámicos monosustituidos, estructuras (4), (5) y (6).



(5)

 $\text{R}^1 \neq \text{R}^2.$ 

(6)

Las estructuras (1), (4) y (6) son las aminas sustituidas N-hidroxi o N-alkoxi.

La estructura (5) existe en ambas formas: (E) y (Z), representadas en la figura 1, siendo el análogo N-hidroxi de un éster imidato, denominándose imina, que es a la vez, un éster tautómero del ácido hidroxímico $RC(OH)=NOH$, figura 2, y se nombra hidroximato O-alkilo(arilo).

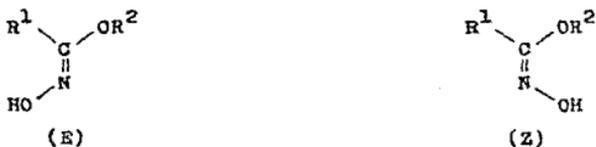
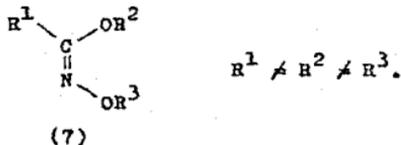


Figura 1.-Formas de la estructura (5).



Figura 2.-Acido hidroxímico, forma tautomérica del ácido hidroxámico.

El hidroximato O-alkilo(arilo) disustituído da un hidroximato O,O-dialkilo (diarilo), estructura (7).



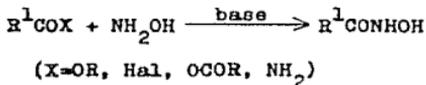
II.1.2 Preparación de Ácidos Hidroxámicos.

La acilación de hidroxilamina o sus derivados O- y N- sustituidos, proporciona uno de los métodos más útiles de sintetizar los ácidos hidroxámicos.

Los aldehídos pueden ser convertidos obteniendo primeramente la oxima o por tratamiento con nitrosobenceno.

Al igual que las amidas, la alquilación de los ácidos hidroxámicos provee derivados mono, di y triacilados.

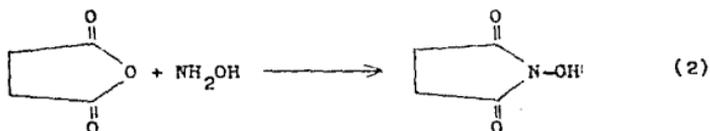
La monoacilación de hidroxilamina se efectúa con la mayoría de agentes acilantes, pero pueden formarse también los derivados di y triacilados. Generalmente se selecciona la reacción entre un éster carboxílico con la hidroxilamina aprovechando su propiedad de ser un nucleófilo poderoso debido al efecto α . La reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas usando hidróxido de potasio en alcohol o piridina.



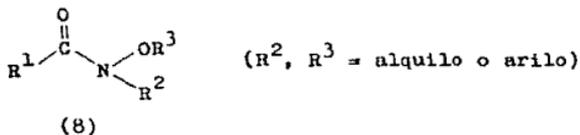
Los ácidos hidroxámicos, solubles en agua, pueden obtenerse al precipitarlos como sal de cobre.

Los cloruros de acilo son empleados con menor frecuencia, a causa de que es difícil prevenir acilaciones posteriores.

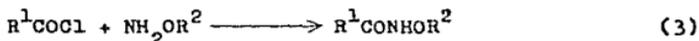
Los anhídridos de ácido también reaccionan con la hidroxilamina, pero se usan con mayor frecuencia anhídridos cíclicos, justo para prevenir acilaciones posteriores, formando una hidroxiimida, constituyendo el derivado N-acilo de los ácidos hidroxámicos.



Los ácidos hidroxámicos sustituidos de la estructura (7), y los representados en la estructura (8), pueden sintetizarse de manera similar, a partir de la correspondiente hidroxilamina O--monosustituida y el cloruro de acilo en piridina.

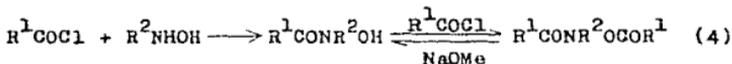


La tendencia a una di-N-acilación puede minimizarse empleando sólo un equivalente molar del cloruro de acilo.



Es difícil prevenir la diacilación de las N-alquilhidroxilaminas, recomendándose el procedimiento alternativo de emplear un exceso de reactivo para obtener la O-N-diacilhidroxilamina es

guida de una hidrólisis selectiva del grupo O-acilo con metóxido de sodio.



Otros agentes acilantes menos usados incluyen las aminas, N-acilimidazoles, cetonas e isocianatos. Todos ellos reaccionan con la hidroxilamina para dar ácidos hidroxámicos o sus derivados.

Los métodos generales de preparación de ácidos hidroxámicos adicionales a la acilación de hidroxilamina, son pocos y muestran en principio varias posibilidades de interés, uno de ellos es tratar sales de nitroparafinas ($\text{MeCH}=\text{NO}_2^- \text{Na}^+$) o ésteres nítricos ($\text{MeCH}=\text{NO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$) con ácido sulfúrico concentrado¹.

Se han desarrollado dos métodos de obtención de ácidos hidroxámicos a partir de aldehídos, en uno de ellos, se forma primeramente la oxima, después el cloruro de hidroxamilo ($\text{RCOCl}=\text{NO}-\text{H}$), e hidrolizar para la obtención del ácido hidroxámico; en el otro método se trata el aldehído con nitrosobenceno en presencia de isopropóxido de aluminio².

II.1.3 Estructura de Ácidos Hidroxámicos.

Una evidencia física para los ácidos hidroxámicos en solución acuosa, indica que la estructura de enlace de hidrógeno intramolecular en la configuración (2) de la estructura (5), puede existir para las estructuras (1) y (6), pero no para la estructu

ra (4), puesto que no presenta grupo N-OH Libre; de esta manera, los momentos dipolo de los ácidos benzo- y p-nitrobenzohidroxámicos en solución de benceno o dioxano³ (4.3-4.5 D), son mas altos que los de amidas de peso molecular comparable, confirmando lo explicado para la configuración (Z).

Muchos de los datos de espectroscopía de infrarrojo estan referidos a diferentes soluciones, de tal manera que es difícil generalizar. La banda amídica I, aparece de 1620-1655 cm^{-1} en Nujol, de 1660-1675 cm^{-1} en cloroformo, y por ejemplo para $\nu\text{CONHOMe}$ aparece tan alto como 1694 cm^{-1} en dioxano seco. El último valor, tanto en Nujol como en cloroformo, corresponde a la banda amídica asociada I de amidas simples que se muestra en la tabla I.

Se ha interpretado la alta frecuencia de absorción para $\nu\text{CONHOME}$ en dioxano seco como una evidencia de enlaces intramoleculares o de asociación con el disolvente, de este modo la banda de menor frecuencia para νCONHOH (1640 cm^{-1}) y $\nu\text{CONMeOH}$ (1670 cm^{-1}) en dioxano seco, puede implicar la incidencia de enlaces de hidrógeno intramolecular⁴.

Las estructuras de enlace de hidrógeno intramolecular para los ácidos hidroxámicos se escriben con mucha frecuencia como (9), pero la incorporación de una molécula de agua permite una mayor disposición lineal, estructura (10).

Se han determinado espectros de ultravioleta solamente para ácidos arilhidroxámicos y sus derivados O- y N- sustituidos en donde el principal interés son las bandas de absorción de 220---

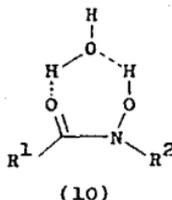
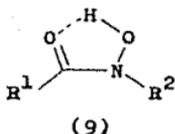
260 mm., asociadas con el anillo arílico.

Tabla I

Frecuencias de absorción características de infrarrojo del grupo amida (cm^{-1}).

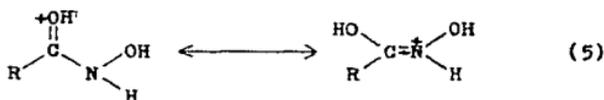
Amida	Banda N-H ^a		Amida I ^b Banda C=O	
	Libre	Asociada	Libre	Asociada
Primaria----- (CONH ₂)-----	3540-3520 ^b	3360-3340 ^c	1690	1650
Secundaria----- (CONHR)-----	3400-3380 ^d	3200-3180 ^d	1700-1670	1680-1635
Terciaria----- (CONR ₂)-----	3480-3440 ^b	3320-3270 ^b	1670-1630	
Lactamas----- (3-8 miembros) ^f - (>8 miembros) ^e --	3435-3395	3180-3140 ^f	1780-1700	1680
	3420		1680	
	3480-3440			
Amida	Amida II ^a Banda Plana N-H			
	Libre	Asociada		
Primaria-----	1620-1650	1650-1620		
Secundaria-----	1550-1510	1570-1515		

a) Intensidad media, b) Intensidad fuerte, c) Alargamiento antisimétrico, d) Alargamiento simétrico, e) Isómero (Z), f) Isómero (E).



Los estudios de resonancia magnética nuclear son pocos en general, y están referidos principalmente al impedimento en la rotación en los compuestos sustituidos NOR. Se ha observado que la rotación es lenta alrededor del enlace C(O)-N en la interconversión de los isómeros (E) y (Z), en bezohidroxamatos O-benzilo-N-benzilo y en formohidroxamatos O, N disustituídos (HCONR¹OR²)⁵.

Los ácidos hidroxámicos presentan tautomerismo amida-imina con los ácidos hidroxímicos. En amidas falta la evidencia del ácido hidroxímico tautómero, aunque sean conocidos los ésteres correspondientes R¹C(OH²)=NOH. Los ácidos hidroxámicos se parecen a las amidas en ser anfipróticos, la situación cambia para los ácidos hidroxámicos debido a que la distribución de los protones es diferente (N-H y N-OH), y particularmente cuando se presentan sustituciones. Las propiedades básicas son similares a las de amidas con pKa para ácidos benzohidroxámicos de -1.5 a -2, la protonación se efectúa en el oxígeno carbonílico como en las amidas.



En contraste, los ácidos hidroxámicos y sus derivados O- y N-monosustituídos (RCONROH y RCONHOR), son ácidos más fuertes que las amidas de peso molecular comparable, $pK_a = 8-10$, comparado con $pK_a = 16$ para amidas, esto se puede atribuir al efecto inductivo del heteroátomo adyacente (O o N), y la base conjugada de ambos puede estabilizarse posteriormente mediante un enlace de hidrógeno, figura 3.

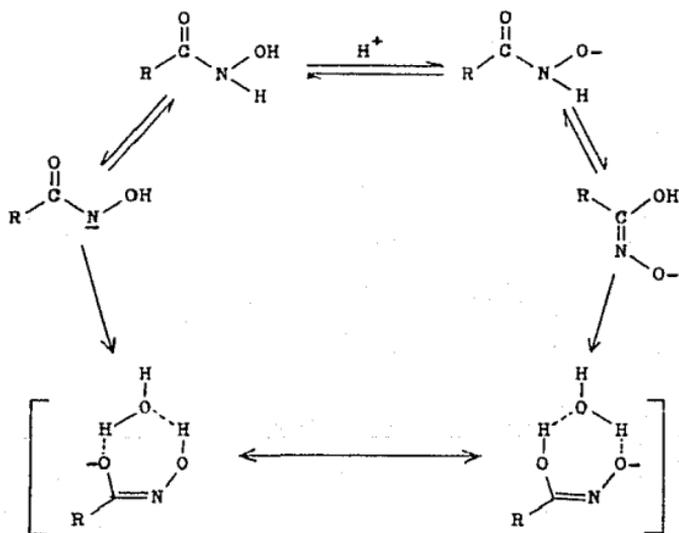
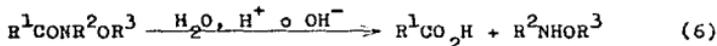


Figura 3.-Equilibrios de ionización en ácidos hidroxámicos.

Las estructuras de la figura 3 podrían explicar porque solo se forman los derivados (N)-O-alkilados (requeridos por RCONOH)

(O-C-N-O) de los ácidos hidroxámicos, altera tanto su reactividad nucleofílica como el patrón de sustitución en comparación con las amidas, como consecuencia, los ácidos hidroxámicos son nucleófilos mucho más fuertes, siendo el átomo de oxígeno (N)-O el más reactivo. La reactividad relativa de los átomos O- y N-análogos a los de amidas es diferente, en particular, las sales de potasio de ácidos hidroxámicos dan altas proporciones de productos O-sustituídos bajo condiciones similares.

La hidrólisis de ácidos hidroxámicos a ácidos carboxílicos e hidroxilamina se efectúa tanto en condiciones ácidas como en alcalinas:

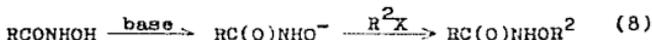


En acidez moderada (0.1-0.6 M.), la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración del ácido, al incrementarse alcanza un máximo y en este momento el sustrato completa su protonación. En términos generales, el mecanismo de hidrólisis catalizada por ácido es análogo al de amidas. Algunos trabajos con ácidos benzohidroxámicos y ácidos hidroxámicos sustituidos muestran que los efectos de los sustituyentes polares son más importantes en comparación con los efectos en la hidrólisis de amidas de peso molecular comparable⁶.

Para las reacciones nucleofílicas de ácidos hidroxámicos existen 3 sitios posibles de sustitución: N-, (N)-O y (C)-O. Bajo condiciones neutras, un exceso de diazometano da la metilación de ambos átomos de oxígeno:



Bajo condiciones básicas el anión hidroxamato es la especie reactiva, siendo el átomo de oxígeno (N)-O donde se realiza preferentemente la sustitución para dar el hidroxamato O-alquilo, representado en la siguiente reacción:



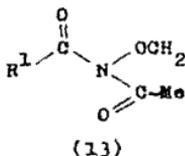
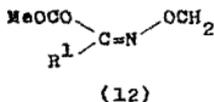
Las reacciones de alquilación se llevan a cabo tratando el ácido hidroxámico con halogenuro de alquilo en presencia de metóxido de sodio, para dar el producto mono O-alquilado (estructura 4), junto con pequeñas cantidades del derivado dialquilado.

Con reactivos como los ésteres y los cloruros y anhídridos de ácido, la acilación de los ácidos hidroxámicos no-sustituídos sucede preferentemente en el átomo de oxígeno (N)-O. El hidroxamato O-acilo obtenido puede verificar la transposición de Lössen con algún agente acilante inorgánico, si la temperatura es alta o la solución fuertemente ácida, pueden realizarse acilaciones posteriores dando el hidroxamato O,N-diacilo $\text{R}^1\text{CON}(\text{COR}^2)\text{OCOR}^3$.⁷

La naturaleza ambidentada del anión hidroxamato, R^1CONOR^2 puede mostrarse también por acilación, por lo tanto, las sales formadas a partir de los ésteres O-bencilo de los ácidos aril y alquilhidroxámicos reaccionan con anhídrido acético en piridina, dando los productos O- y N- acilados, estructuras (12) y (13).

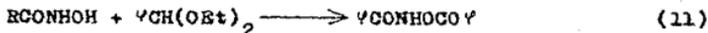
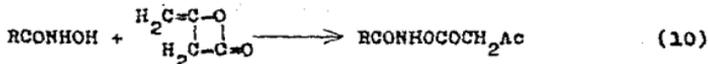
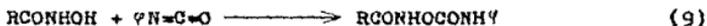
Para las sales de plata o potasio del hidroxamato O-bencilo

el producto de mayor cantidad es el representado en la estructura (12) (90 %), con sustratos que poseen sustituyentes en para que donan electrones. Con acetohidroxamatos O-bencilo, no obstante, la proporción del isómero O- a N- depende en gran medida del ión contrario.



Con sales de potasio (K^+) se da la acilación sobre el nitrógeno preferencialmente (estructura 13), pero con sales de plata (Ag^+) el de la estructura (12). El efecto de la plata es extensivo para los iones hidroximato.⁸

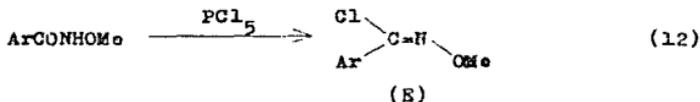
Otros agentes acilantes menos comunes que reaccionan con los ácidos hidroxámicos incluyen a los isocianatos, dímeros de cetonas y los acetales:



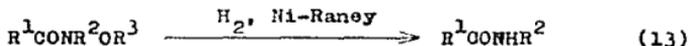
Todos dan productos (N)-O acilados inicialmente. En los dos

primeros, los productos se descomponen al calentarlos para efectuar la transposición de Lössen, formando ureas a partir de isocianatos; del dímero de cetona se forman isocianatos, acetona y CO_2 .⁹

La reacción de ácidos arilhidroxámicos O-metilo con PCl_5 o PBr_5 da el correspondiente cloruro o bromuro de hidroxamilo, es tos compuestos se pueden interconvertir al isómero (Z), figura 1, menos estable por radiación ultravioleta:⁸

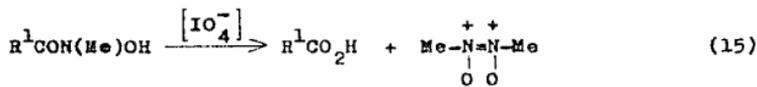
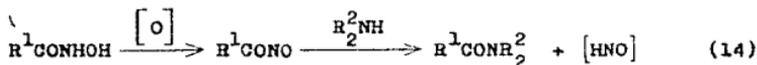


La reducción de ácidos hidroxámicos o sus derivados O- y N- alquilo a amidas suele ser realizada tanto por una hidrogenación Ni-Raney como por amalgama de sodio, reacción 13, en tanto que el hidruro de litio y aluminio da la correspondiente amina por reducción posterior del intermediario amida.



La oxidación de ácidos hidroxámicos no sustituidos a amidas primarias puede efectuarse tratándolos con ácido de Caro o con peróxido de hidrógeno, otros oxidantes como el perjodato, bromo o succinimida en presencia de una amina secundaria forma amidas terciarias, siendo el intermediario un compuesto nitroso,¹⁰ reacción 14.

Los ácidos hidroxámicos N-metilsustituídos experimentan un rompimiento del enlace C-N formando ácidos hidroxámicos y el dímero nitrosometano cuando se tratan con peryodato¹⁰, observar la reacción 15.



Los ácidos hidroxámicos N-metilsustituídos o no sustituídos dan radicales acilo o acilnitroxilo ($R^1CONR^2O\cdot$), cuando se tratan con agentes oxidantes como el sulfato cérico o con peróxido de níquel. Estos radicales son inestables generalmente, pero cuando $R^1=H$ y $R^2=Bu$, se obtiene un radical acilnitrido; con ferricianuro se forman aniones $R(CO)NO$ en medio alcalino.¹¹

II.1.5 Transposición de Ácidos Hidroxámicos.

La transposición de Lössen de ácidos hidroxámicos (N)-O----arilsustituídos es una de las facetas mejor conocida de la química de los ácidos hidroxámicos, la reacción es mecanísticamente similar a las transposiciones de Curtis, Hoffmann, Beckman y Schmidt, en las que el rompimiento del enlace N-O se sincroniza con la migración de un grupo alquilo. Al igual que la reacción de Beckman, los agentes acilantes inorgánicos (cloruros de fosforilo o sulfonilo) son muy efectivos para inducir la ruptura del enlace N-O, por consiguiente, los intermediarios O-fosforilados

u O-sulfonilados no se han aislado, mientras que las contrapartes O-acilo son relativamente estables; observar la figura 4.

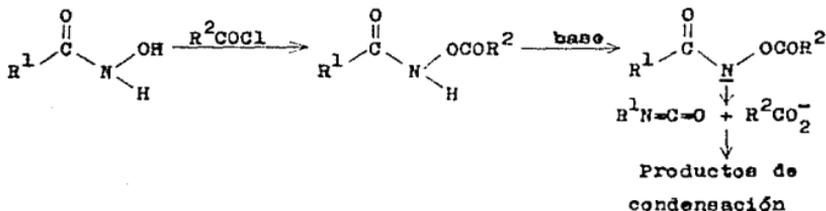
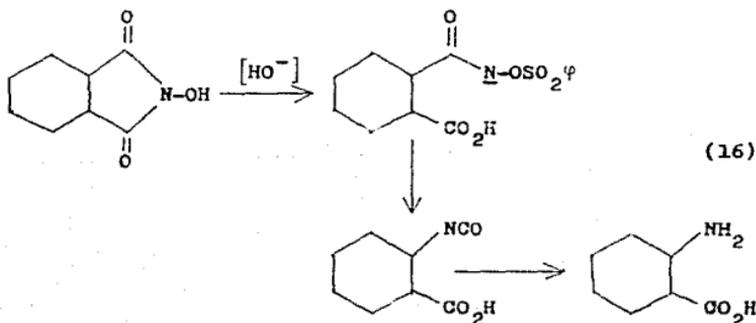
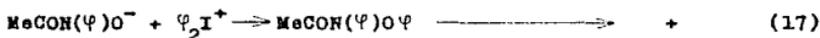


Figura 4.-Transposición de Lösen.

Las N-hidroxiimididas también realizan la transposición, pero aquí los intermediarios N-fosforiloxi y N-sulfoniloxi son lo suficientemente estables como para ser aislados¹². La transposición se induce en medio básico, hidrolizando primero el anillo imídico; el isocianato intermediario se hidroliza posteriormente bajo las condiciones de reacción:



Otro tipo de transposición con rompimiento del enlace N-O se lleva a cabo con sales de difenil-iodinio ($\varphi_2\text{I}^+$). La arilación inicial del $\text{MeCON}\varphi\text{O}^-$ se realiza por la reacción de la sal de difenil-iodinio, la subsecuente ruptura del enlace N-O(φ) da los derivados difenilos o- y p-sustituídos de una amida.



II.1.6 Productos de Condensación.

Una mezcla equimolecular de trimetilamina y trióxido de azufre al reaccionar con ácidos hidroxámicos da un aducto 1:1 cristalino aislable ($\text{RCONHOSO}_3\text{HNR}_3$) que se descompone en medio alcalino para dar un isocianato¹³.

II.1.7 Usos de Ácidos Hidroxámicos.

Los ácidos hidroxámicos son ácidos orgánicos muy débiles que tienen una amplia variedad de aplicaciones que incluyen su utilización como reactivos comerciales; en flotación de minerales en metalurgia extractiva, inhibidores de corrosión para cobre, en fungicidas, en productos farmacéuticos, como aditivos de

nol y es insoluble en éter. Tiene una constante de deformación a 25 °C de 2.8×10^{-8} . Reduce el nitrato de plata amoniacal y forma un complejo rojo-cereza con el cloruro férrico. Constante de acidéz: $pK_a = 9.3$.

Forma los siguientes derivados:

- a.-) Con el éter ($C_4H_9O_2N$) de peso molecular 103; son agujas de punto de fusión -- 25-26 °C y con punto de ebullición -- 59-60 °C a 13 mm de Hg y es soluble en agua.
- b.-) El ácido diacetohidroxámico (acetilderivado). Son agujas de punto de fusión -- 89 °C y es soluble en agua.
- c.-) El benzoil derivado. Son cristales que recristalizados de éter tienen un punto de fusión de 69-70 °C¹⁵.

El ácido acetilhidroxámico se ha utilizado en la preparación de productos de uso general para ácidos hidroxámicos, en particular, tiene actividad microbiológica sobre staphilococcus aureus y su sal de sodio sobre escherichia colli, es agente antituberculoso y fungicida¹⁶, se ha empleado para la determinación analítica de metales y como materia prima para fabricar derivados que desempeñan estas funciones.

Estructura¹⁷.

Un estudio de difracción de rayos X del hemihidrato del ácido acetilhidroxámico, muestra que los átomos C-1, N y O-2 son coplanares pero O-1 está fuera del plano, ver la figura 5.

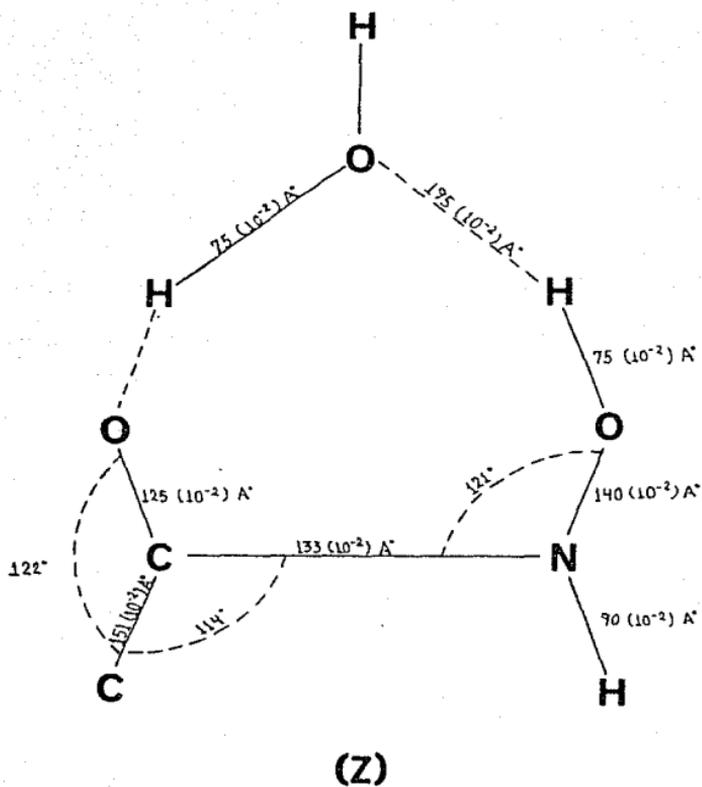


Figura 5.-Longitudes y ángulos de enlace para el hemihidrato del ácido acetilhidroxámico.

Las longitudes y ángulos de enlace para la porción $RC(O)N$ de la molécula son muy similares a las de amidas, se aprecia que el par electrónico libre del nitrógeno está parcialmente deslocalizado en el sistema π del grupo carbonilo, por lo tanto, se espera consecuentemente el isomerismo de esta porción de la molécula. Se observa también la presencia de una molécula de agua por cada dos de ácido hidroxámico, hecho no observado en la generalidad de amidas cristalinas, que probablemente se relaciona con la formación de una estructura cíclica estable de 7 miembros mediante la incorporación de la porción $O-H$ procedente del agua por cada 2 moléculas de ácido hidroxámico; esto implica que el isómero (Z) sería más estable para ácidos hidroxámicos que para amidas, a menos que la humedad sea rigurosamente excluida, el isómero (E), no es favorable para muchas amidas, pero de la misma forma, sería muy difícil encontrar esta estructura en los ácidos hidroxámicos dado que tienen un grupo $N-OH$ libre¹⁸.

II.2 Diversos Tipos de Disolventes.

II.2.1 Disolventes no-Acuosos¹⁹.

Al sustituir el agua por otro disolvente, las propiedades de las sustancias generalmente se modifican: pueden cambiar las constantes de equilibrio ácido-base, de óxido-reducción, de complejación, de solubilidad, o bien, desaparecer en el nuevo disolvente las especies químicas que existían en el agua, formándose otras especies en su lugar (nuevos grados de oxidación, ácidos, bases o complejos diferentes). Pueden emplearse mezclas de disolventes para variar de manera continua las propiedades de las sustancias disueltas. Conociendo las propiedades del agua, se pue--

den deducir, por lo menos cualitativamente, las nuevas propiedades en el nuevo disolvente conociendo sus propiedades generales.

Por su estructura, los disolventes pueden clasificarse en:

1.-)Disolventes moleculares, son poco disociantes.

a.-)Si tienen elevada constante dieléctrica disocian los pares iónicos.

b.-)Si tienen baja constante dieléctrica son poco disociantes.

2.-)Disolventes de estructura iónica o ionizados los cuales son disociantes.

II.2.2 Disolventes Disociantes.

Cuando el disolvente esta constituido por moléculas polares es capaz de fijar partículas, como por ejemplo el protón, y por ello es ionizante. Si tiene elevada constante dieléctrica, los enlaces iónicos se rompen practicamente en su totalidad. Se considera que un ácido HA es una sustancia susceptible de ceder un protón y una base B una molécula capaz de captarlo, de este modo, una reacción ácido-base es una interacción donde esta en juego el intercambio de protones.

Los disolventes análogos al agua pueden comportarse como ácidos y como bases. En la tabla II se representan algunos de estos disolventes incluyendo sus reacciones como ácidos y como bases.

Tabla II

Reacciones de los disolventes.

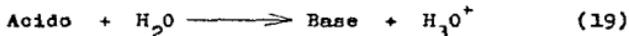
$H_2O + H^+ \longrightarrow H_3O^+$	$H_2O \longrightarrow HO^- + H^+$
$C_2H_5OH + H^+ \longrightarrow C_2H_5OH_2^+$	$C_2H_5OH \longrightarrow C_2H_5O^- + H^+$
$NH_3 + H^+ \longrightarrow NH_4^+$	$NH_3 \longrightarrow NH_2^- + H^+$

En un disolvente, es posible definir un pH y la fuerza de los pares ácido-base mediante la reacción:

$$pH = -\log [H^+] \quad (18)$$

Propiedades básicas del disolvente.

Al tener un ácido en disolución acuosa, el agua actúa como base:



La fuerza de un ácido se define por su acción sobre el agua y se determina por la constante K_a :

$$K_a = \frac{[\text{Base}] [H_3O^+]}{[\text{Acido}]} \quad (20)$$

En un disolvente básico S se tiene:



Con la constante de acidez (K_a) siguiente:

$$K_a = \frac{[\text{Base}] [\text{H}^+ \text{ solvatado}]}{[\text{Acido}]} \quad (22)$$

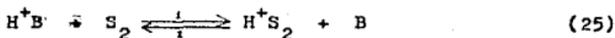
Se considera la actividad del disolvente constante en solución diluida.

Al comparar dos disolventes, S_1 y S_2 de la misma constante dieléctrica, pero de diferente basicidad en la reacción con un mismo ácido H^+B , se tendría:



Con

$$K_1 = \frac{[\text{B}] [\text{H}^+\text{S}_1]}{[\text{H}^+\text{B}]} \quad (24)$$



Y

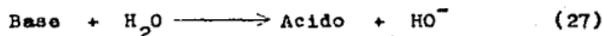
$$K_2 = \frac{[\text{B}] [\text{H}^+\text{S}_2]}{[\text{H}^+\text{B}]} \quad (26)$$

Al ser más básico el disolvente, la reacción procede en el

sentido 1, puesto que K es mayor.

Propiedades ácidas del disolvente.

En presencia de una base, el agua actúa como un ácido:



Y

$$K_b = \frac{[\text{Acido}] [\text{HO}^-]}{[\text{Base}]} \quad (28)$$

En un disolvente ácido HS:



Con

$$K_b = \frac{[\text{Acido}] [\text{S}^-]}{[\text{Base}]} \quad (30)$$

Si el producto iónico del disolvente es $K_1 = [\text{H}_2\text{S}^+][\text{S}^-]$ se cumplirá lo siguiente:

$$K_a K_b = K_1 \quad (31)$$

Al igual que los disolventes básicos, al comparar la reacción de los disolventes HS_1 y HS_2 de la misma constante dieléctrica

trica, pero de acidez diferente con la misma base B^- :



Y

$$K_1' = \frac{[HB][S_1^-]}{[B^-]} \quad (33)$$



Con

$$K_2' = \frac{[HB][S_2^-]}{[B^-]} \quad (35)$$

Si el disolvente es más ácido, la reacción se lleva a cabo en el sentido 1 y mas fuerza tiene la base B^- .

Los disolventes poco ácidos no reaccionan con las bases comunes, en principio es posible que reaccionen las bases mas fuertes con los ácidos más débiles. En los disolventes poco básicos pueden reaccionar los ácidos más fuertes con las bases más débiles.

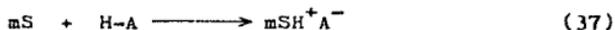
II.2.3 Comparación de las fuerzas de los pares Acido-Base en Diversos Disolventes.

La disolución iónica de un ácido:



Resulta de los fenómenos:

a.-) Acción química del disolvente. Consiste en la ionización mas o menos marcada del enlace H-A.



Fenómeno que se denomina solvólisis, que depende del carácter básico del disolvente. En un disolvente poco disociante es el fenómeno más importante.

La ionización del ácido se caracteriza por:

$$K_B = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (38)$$

O por α_1 , fracción ionizada del ácido.

$$\alpha_1 = \frac{[\text{H}^+] + [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 1 + \frac{1}{K_B} \quad (39)$$

b.-) Influencia de la constante dieléctrica. La disolución del par iónico H^+A^- , depende de la constante dieléctrica:



Con

$$K_D = \frac{[H^+][A^-]}{[H^+A^-]} \quad (41)$$

Si no se distingue HA de H^+A^- :

$$K_a = \alpha_1 K_D = \frac{[H^+][A^-]}{[HA] + [H^+A^-]} \quad (42)$$

Por lo tanto:

$$pK_a = \log \alpha_1 + pK_D \quad (43)$$

α_1 , depende de la basicidad del disolvente y K_D , de la constante dieléctrica y de los radios iónicos de las partículas solvatadas.

Si se comparan los pK_a de un mismo par ácido-base en disolventes de constante dieléctrica diferente, pero de igual basicidad, la diferencia entre las constantes dieléctricas es el principal factor responsable de la diferencia de los pK_a .

Con el fin de conocer esta influencia, es necesario distinguir su acción sobre los diferentes tipos de pares ácido-bases:

1.-) Pares HB^+/B . No existe atracción de tipo electrostático entre las especies H^+ y B solvatadas. La constante dieléctrica no tiene ninguna influencia. Ejemplo, el par NH_4^+/NH_3 .

2.-) Pares HA/A⁻. Si sufren la influencia de la constante dieléctrica. Ejemplo, el par CH₃COOH/CH₃COO⁻.

La magnitud de la acción de la constante dieléctrica se calcula con la fórmula:

$$pK_D = pK_0 + K \frac{z_1 z_2}{r_1 + r_2} + \frac{1}{\epsilon} \quad (44)$$

pK_0 = Constante en agua.

z_1, z_2 = Valores absolutos de las cargas de signo contrario.

r_1, r_2 = Radios de los iones solvatados.

$r_1 + r_2$ = Distancia mínima entre los iones solvatados.

Si se consideran los disolventes S₁ y S₂ de la misma basicidad, y los radios de los iones solvatados del mismo orden de magnitud, para las constantes pK_1 y pK_2 del par ácido-base en estos disolventes se da:

$$pK_1 - pK_2 = K \frac{1}{r_1 + r_2} \left(\frac{1}{\epsilon_1} - \frac{1}{\epsilon_2} \right) \quad (45)$$

II.2.4 Influencia de la Basicidad del Disolvente.

Considerando disolventes de diferente basicidad, pero de la misma constante dieléctrica, solo intervendrán en la diferencia de pK_a , la diferencia entre las propiedades químicas de los disolventes.

Al pasar de un disolvente a otro, para cada par ácido-base se tiene la diferencia de pK_a debido a la variación de basicidad de los disolventes.

$$pK_a = \log 1 + \frac{1}{K_B} \quad (46)$$

Estas diferencias se conservan suponiendo que r_1 y r_2 son del mismo orden de magnitud. En la tabla III se ilustran las diferencias de pK_a que sufren algunos ácidos en disolventes análogos al agua debido a la basicidad.

II.2.5 Caracterización de la Basicidad del Disolvente.

Considerando los pares ácido-base HB^+/B que no sufren la influencia de la constante dieléctrica, la influencia de la basicidad del disolvente relativa a la del agua puede determinarse por $pK_S - pK_{H_2O}$, que representa los valores de pK_a en el disolvente considerado y en el agua.

II.2.6 Caracterización de la Influencia de la Constante Dieléctrica.

Los pares ácido-base HA/A^- sufren tanto la influencia de la constante dieléctrica como de la basicidad del disolvente. Suponiendo que la basicidad del disolvente se conserva cuando se pasa de los pares ácido-base HB^+/B a los pares HA/A^- , la influencia de la constante dieléctrica puede determinarse para cada disolvente por medio de la ecuación 44. La tabla IV incluye algu--

nos ejemplos sobre la caracterización de la influencia de la constante dieléctrica de algunos disolventes en algunos ácidos.

Tabla III

pK_a comparados en diversos disolventes análogos al agua.

Par Acido-Base	Agua	Metanol	Etolol
	$\epsilon=78.5$	$\epsilon=32.6$	$\epsilon=24.3$
HB^+/B			
o-Cloroanilina	2.60	3.60	3.30
ϵ -naftilsmina	4.00	5.30	5.10
Anilina	4.60	6.00	5.70
Amoníaco	9.25	10.80	10.40
$(pK_a)_{H_2O} - (pK_a)_S$		1.3 ± 0.3	-1 ± 0.3
HA/A^-			
Acido oxálico	1.25	5.85	-
Acido benzoico	4.20	9.40	10.10
Acido acético	4.75	9.70	10.40
$(pK_a)_{H_2O} - (pK_a)_S$		-4.9 ± 0.3	-5.8 ± 0.15
Fenoles			
Acido salicílico	3.00	7.60	6.40
2,4 Dinitrofenol	4.10	7.90	8.30
Fenol	9.90	14.00	-
$(pK_a)_{H_2O} - (pK_a)_S$		-4.5 ± 0.4	-3.8 ± 0.4
Acido pícrico	0.80	3.80	4.10
$(pK_a)_{H_2O} - (pK_a)_S$		-3.00	-3.30

Tabla IV

Ejemplos sobre la caracterización de la influencia de la constante dieléctrica.

Compuesto	pK_S	pK_{H_2O}	$\Delta pK_{HB^+/B}$	$\Delta pK'_\xi$
Metanol				
α -Naftilamina	5.30	4.00	1.30	-
Acido acético	9.70	4.75	-	3.65
Etanol				
α -Naftilamina	5.10	4.00	1.10	-
Acido acético	10.10	4.20	-	4.80
n-Butanol				
Etilamina	11.40	10.60	0.80	-
Acido dicloroacético	7.40	1.30	-	5.30
Acido acético				
Urea	4.20	0.30	3.90	-
Acido tricloroacético	11.45	0.70	-	6.90

Nota. El valor de K es diferente para los fenoles cuando disminuye.

II.2.7 Disolventes poco Disociantes.

Comprende los disolventes de constante dieléctrica inferior a 20. En estos disolventes, la concentración de iones en solución es despreciable con respecto a los reactivos que se encuentran principalmente en estado de moléculas, entonces, los fenómenos más importantes son los de asociación molecular.

Al inspeccionar una reacción entre un ácido fuerte HA con una base B en un disolvente poco disociante, la asociación molecular puede representarse como sigue:



También puede haber reacción con el disolvente S:



Y



Escalas de Acidez Iónicas.

Considerando la pequeña parte disociada, se puede definir el pH y la escala de acidez iónica relacionada con la escala de acidez en el agua. En ácido acético ($\epsilon=6.2$), la escala se representa en la figura 6.

Los pK_a de algunos ácidos en el ácido acético, pueden compararse con los pK_a dados para el agua tomando en cuenta la escala de acidez iónica en el ácido acético como se ilustra en la tabla V.

Si se toma ΔpK_a promedio como 10.75, restando la influencia de la basicidad (3.8), se obtiene el aumento de pH debido a la influencia de la constante dieléctrica, esto es 7 unidades.

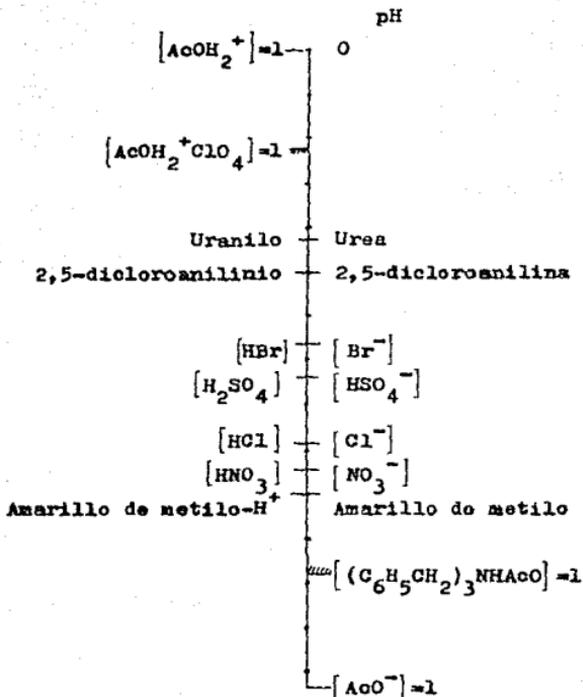


Figura 6.-Escala de acidez iónica en ácido acético.

La escala de acidez iónica esta limitada por la escasa disociación. En ácido acético no es posible alcanzar $\text{pH}=0$, es decir, una concentración de $[\text{AcOH}_2^+] = 1$.

Tabla V

pK_a de ácidos en ácido acético comparados con los pK_a dados para el agua.

Par ácido-base	pK_{AcOH}	pK_{H_2O}	$pK_{AcOH} - pK_{H_2O}$
	$pK_1 = 14.45$	$pK_1 = 14.00$	
HB ⁺ /B			
Urea	4.20	0.40	3.8
2,5-dicloroanilina	5.00	1.20	3.8
El ácido acético es menos básico que el agua 3.8 unidades			
HA/A ⁻			
Acido tricloroacético	11.45	0.70	10.75
Acido p-toluensulfónico	8.12	-4.10	12.20
AcOH ₂ ⁺ ClO ₄ ⁻	4.81	-	-

pK_1 = Constante del producto iónico.

Al disolver ácido perclórico 1 M. el pH de la solución es 2.4, como este es el ácido mas fuerte que se conoce (el mas disociado), entonces es el pH mas alto en acidez que se puede alcanzar:



Con

$$K_a = \frac{[AcOH_2^+][ClO_4^-]}{[AcOH_2^+ ClO_4^-]} = 10^{-4.8} \quad (51)$$

Una base fuerte se caracteriza por su acción sobre el disolvente:



Con

$$K_b = \frac{[\text{BH}^+ \text{AcO}^-]}{[B]} \quad (53)$$

El acetato de tribencilamonio, de $pK_a = 5.4$ es uno de los compuestos más disociados, pero en estos medios no se puede llegar a una concentración de base $[B] = 1 \text{ M}$. Los ácidos fuertes por un lado y las bases fuertes por el otro, tienen constantes de disociación muy cercanas.

Escala de acidez molecular.

En un disolvente poco disociante, como el ácido acético, la concentración de los iones es despreciable con respecto a la concentración de las moléculas y las reacciones ácido-base iónicas no permiten predecir los fenómenos importantes.

Al reaccionar un ácido HA con una base B, la transferencia del protón es:

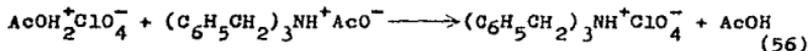


Con

$$K = \frac{[B][HA]}{[BHA]} \quad (55)$$

K representa la constante de equilibrio que debe conocerse. Para propósitos de comparación, se considera la intervención de un mismo compuesto, considerando las reacciones ácido-base de todas las bases con un mismo ácido.

Si el disolvente es básico, la zona de acidez está limitada hacia los medios ácidos: en el ácido acético, la escala de pH está limitada por $pHClO_4=0$. Hacia los medios básicos, la escala de acidez está limitada por la acidez del disolvente, en el ácido acético la escala está limitada por pP -tribencilamina=0. La amplitud de la escala está limitada por el equilibrio ácido fuerte-base fuerte:



Con

$$K = \frac{[AcOH_2^+ClO_4^-] [(C_6H_5CH_2)_3NH^+AcO^-]}{[(C_6H_5CH_2)_3NH^+ClO_4^-]} \quad (57)$$

Y

$$pK = pK_2 - pK_1 + pK_D = 9.6 \quad (58)$$

II.2.8 Mezclas de Disolventes.

Mezclando dos disolventes en diferentes proporciones, es posible cambiar de manera continua las propiedades ácido-base, por una parte, como consecuencia de las variaciones de la constante dieléctrica y por otra, de los cambios en las propiedades ácido-base del disolvente.

Pueden mezclarse dos líquidos, un líquido y un sólido soluble (a concentración superior a 1 M.), una formación de un eutéctico, un gas en un líquido o un compuesto líquido a temperatura ambiente con dos sólidos.

Es posible predecir las propiedades y el producto iónico de las mezclas y conocer, en cierta medida, las propiedades de un disolvente puro a partir de las propiedades en otro disolvente.

No obstante, las diferencias de solvatación son poco previsibles y en muchas ocasiones, dan lugar a modificaciones importantes.

Puede elaborarse un diagrama de mezclas de disolventes, conociendo la fuerza de los pares ácido-base, tipos HB^+/B y HA/A^- , y el pK_1 de ambos disolventes.

Si uno de los disolventes es el agua, se fija gráficamente como ordenada la escala iónica incluyendo las posiciones de los ácidos tipo HB^+/B y HA/A^- , la amplitud de la escala queda determinada por el pK_1 del agua. Como el ácido tipo HB^+/B no sufre la influencia de la constante dieléctrica, en línea recta perpendi-

cular debe hacerle corresponder con el valor dado en el otro disolvente, en donde el valor de las abscisas se determina por los valores $\frac{1}{\epsilon}$ de ambos disolventes. De la misma forma, la amplitud de la escala en las ordenadas en el otro disolvente se fija por su pK_1 . Los pares ácido-base tipo HA/A^- si sufren la influencia de la constante dieléctrica y su valor se determina numericamente por la diferencia entre el pK_a medio en el disolvente y el pK_a medido en el agua.

La reacción entre el ácido acético y la hidroxilamina se estudia en tres disolventes diferentes de baja constante dieléctrica y poco disociantes, uno ácido (ácido acético), uno neutro (acetato de etilo) y uno básico (n-butanol), con la finalidad de abarcar todas las posibilidades. Se elaboran dos diagramas de disolventes, uno de agua-ácido acético en que se conocen todos los datos necesarios y el otro, agua-alcohol butílico en que se desconoce el pK_1 del n-butanol pero se cuenta con datos suficientes para realizarlo.

Mezclas Agua-Acido Acético.

Datos:

Acido tipo $HB^+/B = \text{Urea}$.



pK_a en agua = 0.40

pK_a en ácido acético = 4.20

$$\Delta pK_a = 0$$

Acido tipo HA/A^- = Acido tricloroacético.



pK_a en agua = 0.70

pK_a en ácido acético = 11.45

$$\Delta pK_{HA/A^-}^{\epsilon} = 11.45 - 0.70 = 10.75$$

pK_1 del agua = 14.00

ϵ del agua = 78.50

pK_1 del ácido acético = 14.45

ϵ del ácido acético = 6.20

Hacia los medios ácidos, una concentración de $[H_3O^+] = 1 M$ representa el límite, dado que el par H_3O^+/H_2O no sufre la influencia de la constante dieléctrica ilustrado por una horizontal en función de $\frac{1}{\epsilon}$. En ácido acético puro, el límite se da hacia medios más ácidos, $[CH_3COOH_2^+] = 1 M.$, observar la figura 7.

En medio básico, el límite tiene lugar para $[HO^-] = 1 M.$, y cuando no hay agua, para $[CH_3COO^-] = 1 M.$ El par H_2O/HO^- es menos ácido a medida que disminuye.

Mezclas Agua-n-butanol.

Acido tipo HB^+/B = Etilamina.



pK_a en agua = 10.6

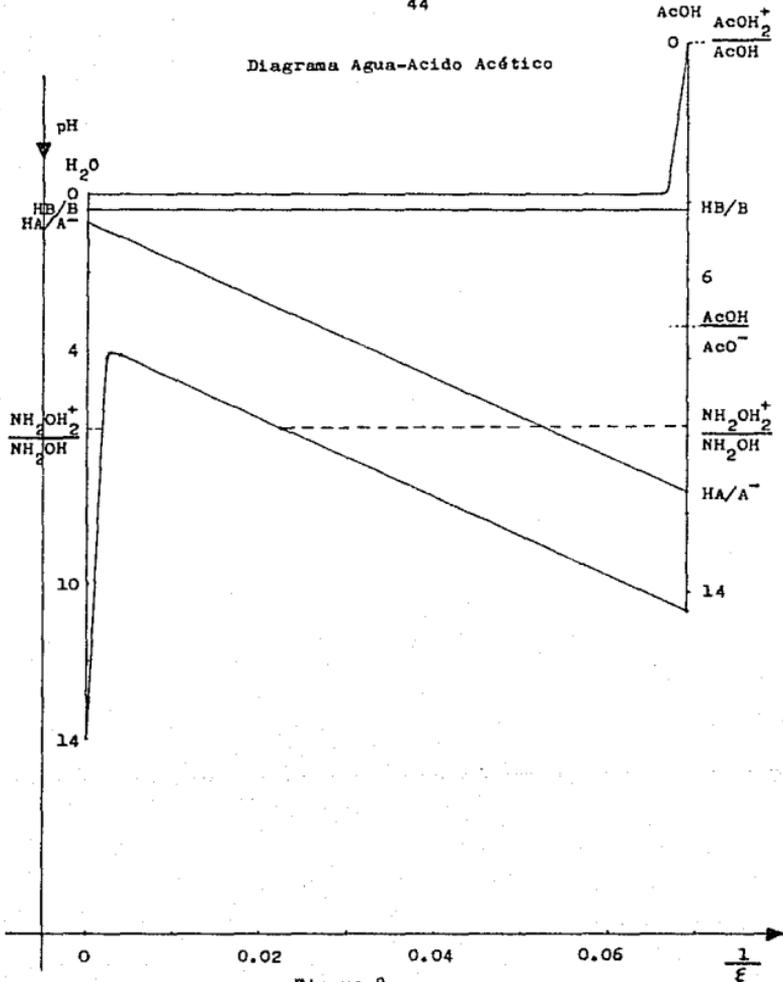
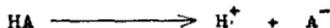


Figura 8.

pK_A en n-butanol = 11.4
 $\Delta pK = 0$

Acido tipo HA/A^- = Acido dicloroacético.



pK_A en agua = 1.3

pK_A en n-butanol = 7.4

$$\Delta pK_{HA/A^-}^f = 7.4 - 1.3 = 6.1$$

$$pK_1 \text{ del agua} = 14.00$$

$$\epsilon \text{ del agua} = 78.50$$

$$pK_1 \text{ del n-butanol} = \text{----}$$

$$\epsilon \text{ del n-butanol} = 17.10$$

Los límites hacia los medios ácidos se dan para una concentración de $[H_3O^+] = 1 M$. En medio básico, el límite lo determina la basicidad del n-butanol y el pK_1 de las mezclas esta dado por:

$$K_1 = [C_4H_9OH_2^+] [HO^-]$$

En la figura 8 se representa el diagrama agua-n-butanol.

Diagrama Agua-n-butanol

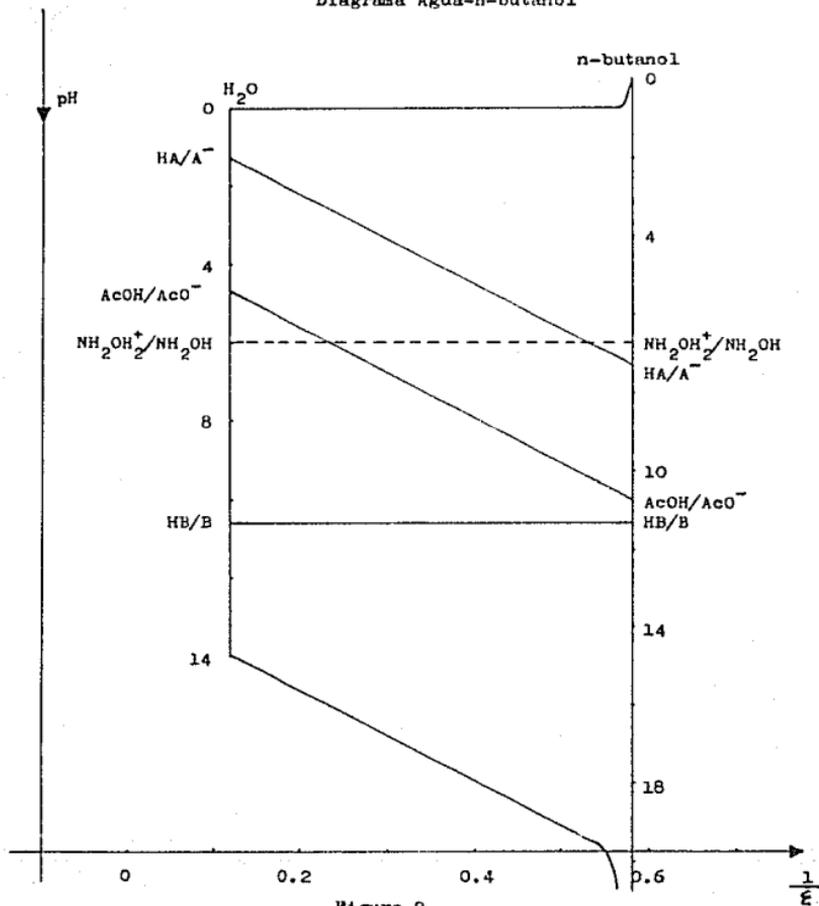


Figura 9.

CAPITULO III

P A R T E E X P E R I M E N T A L .

Reactivos:

Los disolventes se purificaron en el laboratorio por los métodos convencionales²⁰, las demás sustancias empleadas fueron -- grado reactivo analítico.

- 1) n-butanol
- 2) Acido acético concentrado
- 3) Sodio metálico
- 4) Clorhidrato de hidroxilamina
- 5) Fenolftaleína
- 6) Acido clorhídrico concentrado
- 7) Carbonato de potasio
- 8) Acetato de etilo
- 9) Eter absoluto
- 10) p-dioxano
- 11) Solución de hidróxido de sodio 0.1 M
- 12) Solución de ácido clorhídrico 0.1 M
- 13) Solución de cloruro férrico al 5% en HCl 0.3 M
- 14) Solución 0.1 N de ácido perclórico en p-dioxano

Equipo:

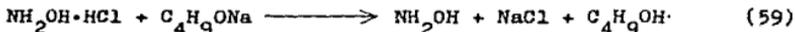
Aparato para determinar puntos de fusión Fisher-Johns
 Potenciómetro Sargent-Welch modelo LS
 Electrodo integrado Sargent-Welch S 30072-13
 Espectrómetro Pye Unicam SP 6-400 U V
 Celdas de 1 cm de plástico
 Espectrofotómetro IR Perkin-Elmer 599 B

III.1 Preparación de Hidroxilamina Libre²¹.

III.1.1 Obtención de Butóxido de Sodio.

A un matraz bola de 3 bocas provisto de un refrigerante para agua, se le adapta una trampa para humedad, que consiste de un tubo de vidrio doblado de manera conveniente que desemboque en un vaso de precipitado conteniendo mercurio y se colocan 23.5 gramos de sodio metálico en cintas y desde un embudo de adición se añaden gota a gota 300 ml. de n-butanol seco bajo agitación magnética. Una vez añadido el alcohol, se coloca un baño de aceite (Mujol) y se calienta hasta que el sodio se disuelva.

III.1.2 Hidroxilamina Libre.



Se ajusta un agitador mecánico a un matraz bola de 3 bocas, se depositan 70 gramos (1 mol) de clorhidrato de hidroxilamina finamente dividida y de 0.01 - 0.02 gramos de fenoltalefina sólida, se añaden 100 ml. de alcohol n-butílico y se agita por 10 mi

nutos. Se adiciona la solución de butóxido de sodio a una velocidad tal que nunca predomine el color del indicador. El punto final se alcanza en 2.5 hrs. aproximadamente.

El cloruro de sodio con la fenoltaleína se obtienen como precipitado al filtrar la mezcla de reacción, se lavan con 4 porciones de 15 ml. de éter absoluto y se seca, el precipitado se enfría para precipitar la hidroxilamina libre y se realiza una segunda operación de filtración, la hidroxilamina que no se usa de inmediato puede guardarse en un recipiente de vidrio tapado en un baño de hielo seco. Toda la hidroxilamina que no precipitó puede recuperarse agregando ácido clorhídrico concentrado hasta que cese la precipitación, se filtra y se seca, el filtrado obtenido es principalmente n-butanol que al destilar se recupera en su mayor parte.

III.2 Síntesis de Acido Acetilhidroxámico.

a.-)Disolvente n-butanol.

En un matraz bola de 2 bocas se disuelven 1.76 gramos de hidroxilamina en 50 ml. de n-butanol; con agitación magnética, se gotean desde un embudo de adición 3.05 ml. de ácido acético, se mantiene la agitación por 20 min. aproximadamente y el precipitado se filtra y se seca.

El filtrado se evapora a sequedad en el rotavapor para recolectar el producto que no precipitó.

b.-)Disolvente acetato de etilo.

1.76 gramos de hidroxilamina libre se disuelven en 50 ml. de acetato de etilo en un matraz bola de 2 bocas y se agregan gota a gota bajo agitación magnética 3.05 ml. de ácido acético. El resto del proceso es idéntico al ya descrito.

c.-)Disolvente ácido acético.

Este proceso difiere de los anteriores en que 1.76 gramos de hidroxilamina en forma sólida se colocan en el matraz bola de 2 bocas y por medio de un embudo de adición, bajo agitación continua se gotean 53.05 ml. de ácido acético.

Los productos obtenidos se recristalizan de acetato de etilo.

III.3 Análisis del Producto.

III.3.1 Titulación de la solución de hidróxido de sodio.

Se toma una alícuota de 20 ml. de la solución de hidróxido de sodio y se valora potenciométricamente con una solución de ácido clorhídrico de concentración conocida.

III.3.2 Valoración de los productos sintetizados.

Se pesan 0.5 gramos de cada producto de reacción y se añoran a 100 ml., se toma una alícuota de 40 ml. de cada uno y se diluye a 60 ml. para cuantear el total de ácido acetohidroxámico

obtenido en el potenciómetro, con una solución de NaOH previamente valorada.

III.3.3 Espectro de visible.

Se prepara una solución 0.1 N del producto, se toma una alícuota de 5 ml. y se agregan 0.6 ml. de solución de FeCl_3 al 5% en HCl 0.3 M completando el volumen a 10 ml. con agua destilada, se mide la absorbancia del complejo formado a diferentes longitudes de onda para determinar el máximo de absorbancia.

III.3.4 Curva patrón^{23,24}.

Mezclar los reactivos según el cuadro siguiente y medir la absorbancia al máximo de longitud de onda en el espectrofotómetro.

Reactivos	1	2	3	4	5	6	7
Acido acetilhidroxámico	-	0.1	0.2	0.4	1.0	2.0	4.0
FeCl_3 al 5% en HCl 0.3 M	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Agua	4.4	4.3	4.2	4.0	3.4	2.4	0.4

Una vez establecida la curva patrón, se comprueba la estabilidad del ácido acetilhidroxámico en solución acuosa en función del tiempo.

CAPITULO IV.

R E S U L T A D O S .

Tabla VI

Reactivos	Disolvente	% R	% Pureza
NH ₂ OH + AcOH	n-butanol	18.07	26.96
NH ₂ OH + AcOH en exceso	n-butanol	45.30	47.50
NH ₂ OH + AcOH	Acido acético	89.96	72.00
NH ₂ OH + AcOH	Acetato de etilo	42.27	46.20

Los productos obtenidos se recristalizan de acetato de etilo resultando un sólido blanco que funde de 83-88 °C no en su totalidad, todos los productos dieron positiva la prueba cualitativa con la solución de FeCl₃ al 5% en HCl 0.3 M.²²

Las curvas de titulación del valorante (NaOH), gráfica 1 y de los productos, gráficas 2-6 estan representadas en el anexo.

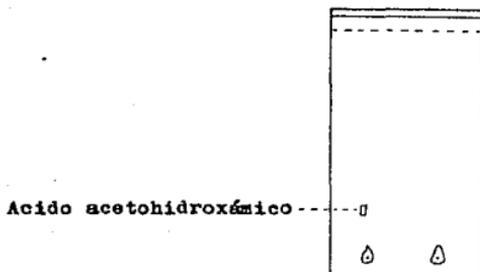
IV.1 Análisis por cromatografía en placa fina.

1)Localización: A = Producto, ácido acetohidroxámico

B = Acetato de sodio

2)Disolvente utilizado: Metanol

3) Eluyente utilizado: Acetato de etilo/Metanol 8:2



IV.2 Análisis por espectroscopía de infrarrojo^{24,25}.

Frecuencia de la banda (cm^{-1})	Vibraciones
1580	C=O
3450	N-H
1705	(CO)-N-H-X

Estas bandas se consideran características de ácidos hidroxámicos, ver el espectro en el anexo (gráfica 6)

IV.3 Análisis por espectroscopía del visible (complejo con Fe^{III})²²

Máximo de absorbancia ----- 520 nm.

Ver gráfica 7 del anexo.

IV.4 Curva patrón.

La variación de la concentración del complejo con respecto a la absorbancia es lineal a 520 nm., y la solución acuosa del ácido acetilhidroxámico es estable en un lapso de 15 días, esto se muestra mediante la formación de curvas patrón del complejo del ácido acetohidroxámico a diferentes fechas en las gráficas 8-11 del anexo.

CAPITULO V.

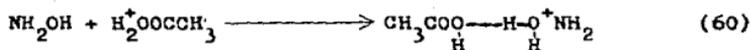
D I S C U S I O N .

La tabla VI resume los resultados obtenidos, en general, las reacciones de hidroxilamina con ácido acético se llevan a cabo en los diferentes disolventes empleados.

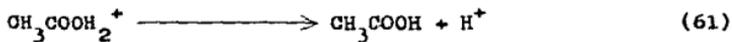
El mayor porcentaje de pureza y el mejor rendimiento, se obtienen en la reacción en medio ácido acético; puede explicarse planteando el mecanismo de reacción en 2 pasos generales, una reacción ácido-base entre el ácido acético y la hidroxilamina que corresponde a la solvatación de la hidroxilamina y un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno sobre el carbono carbonílico como segundo paso.

Tomando en cuenta las especies químicas presentes en el seno de la reacción, puede plantearse una escala iónica en el ácido acético en la figura 7.

La reacción ácido-base posible en este disolvente sería:



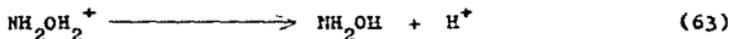
Para ácido acético:



Con

$$\text{pH}_1 = 0 + \log \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{CH}_3\text{COOH}_2^+]} \quad (62)$$

Para hidroxilamina:



Con

$$\text{pH}_2 = 9.8 + \log \frac{[\text{NH}_2\text{OH}]}{[\text{NH}_2\text{OH}_2^+]} \quad (64)$$

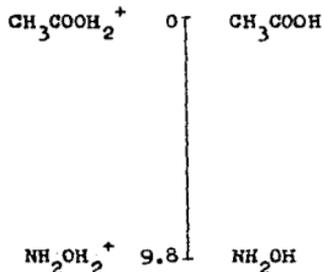


Figura 7.-Escala iónica en ácido acético.

Al equilibrio: $\text{pH}_1 = \text{pH}_2$

$$0 + \log \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{CH}_3\text{COOH}_2^+]} = 9.8 + \log \frac{[\text{NH}_2\text{OH}]}{[\text{NH}_2\text{OH}_2^+]} \quad (65)$$

$$\log \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{CH}_3\text{COOH}_2^+]} - \log \frac{[\text{NH}_2\text{OH}]}{[\text{NH}_2\text{OH}_2^+]} = 9.8 - 0 \quad (66)$$

$$\log \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{CH}_3\text{COOH}_2^+]} \frac{[\text{NH}_2\text{OH}_2^+]}{[\text{NH}_2\text{OH}]} = 9.8 \quad (67)$$

$$\log K_{\text{eq}} = 9.8 \quad (68)$$

$$K_{\text{eq}} = 10^{9.8} \quad (69)$$

Tomando en cuenta el valor de la constante de equilibrio, la reacción se lleva a cabo; como el fenómeno importante en los disolventes de baja constante dieléctrica es el de asociación molecular, el producto debe representarse rigurosamente como en la ecuación 60, posteriormente, el nitrógeno experimenta un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico para formar el ácido acetilhidroxámico.

Mediante cromatografía en placa fina se detectó como contaminante acetato de sodio, evaluándose mediante una titulación potenciométrica en medio no acuoso²⁶. Se disuelven 0.2 gramos de muestra en una mezcla de 5 ml de ácido acético y 45 ml de p-dioxano y se valoran en el potenciómetro con una solución 0.104 N de ácido perclórico en p-dioxano. En la gráfica 12 del anexo se observa que la inflexión en la curva de titulación permite detec-

tar el punto de equivalencia con facilidad.

Muestra:

% Acido acetilhidroxámico	= 57.50
% Acetato de sodio	= 41.00
	<hr/>
Total	98.50

El espectro de absorción de infrarrojo muestra las bandas de absorción características para ácidos hidroxámicos, aunque el efecto del contaminante no permite una clara definición en el rango de $1000-400\text{ cm}^{-1}$, a causa de que las bandas pueden estar enmascaradas, desplazadas o aparecer sobretonos.

El espectro de visible del complejo ácido acetohidroxámico- Fe^{III} tiene el máximo de absorbancia en la longitud de onda esperado ($\lambda_{\text{max}} = 520\text{ nm}$). Las curvas patrón, muestran la tendencia a una línea recta a este máximo. La disolución acuosa del ácido acetohidroxámico se utiliza durante una semana como reactivo en el laboratorio de Bioquímica II para elaborar la curva patrón de la práctica de acilactivación, de ahí la importancia de conocer su estabilidad a los 8 y 15 días (gráficas 9, 10 y 11 del anexo) en donde se observa que la tendencia a la línea recta se comprobó en todas las mediciones aunque si varía ligeramente la concentración.

La aparición de acetatos como contaminante, indica que se arrastró sodio desde la reacción hecha para la obtención del bu^oxido de sodio y establece una competencia con la hidroxilamina por el ácido acético.

Las características químicas de los disolventes empleados influye de manera determinante en el curso de la reacción, tanto en el disolvente básico (n-butanol) como en el neutro (acetato de etilo), la constante para la reacción ácido-base planteada es pequeña. El ácido acético en el agua es un ácido débil, en consecuencia su base conjugada es una base fuerte, por lo que se establece una competencia entre el sodio y la hidroxilamina para reaccionar con el ácido acético, constituyendo una diferencia muy marcada en el rendimiento y pureza del producto comparando con la reacción hecha en el disolvente ácido (ácido acético).

CONCLUSIONES.

- 1.-Se obtuvo el producto, ácido acetilhidroxámico con un 89.96 % de rendimiento y una pureza del 72 %.
- 2.-El mejor método de síntesis es el reportado en este trabajo en cuanto a rendimiento, costo y manipulación.
- 3.-El mejor resultado se dio en el disolvente ácido (ácido acético).
- 4.-El producto cumple con los objetivos requeridos para la realización de la curva estándar del complejo con Fe^{III} requerida para la práctica de acilactivación en el laboratorio de Bioquímica II.
- 5.-Se recomienda para la purificación del producto el empleo de resinas de intercambio iónico.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Kornblum, N. and Brown, R. A.; The action of acids on nitro-
nic esters and nitroparafin salts. Concerning the mechanisms
of the Nef and hydroxamic acid forming reactions of nitropara-
rafins.; Journal of the American Chemical Society; 87, 1742-
1747, (1965).

 - 2.- Neunhoffer, O. and Ruske, E.; Gemeinsame disproportionie-
rung von nitroverbindungen und aldehyden unter der einwir-
kung von aluminiumalkoholat.; Chem. Ber.; 94, 623-627,
(1961).

 - 3.- Johnson, J.; Nalley, E.; Kunz, Y. and Springfield, J.; The
geometric isomers of O-alkylbenzohydroximoyl chlorides. Syn-
thesis, identification and acid-catalized isomerization.;
Journal of Organic Chemistry; 41, 252-259, (1976).
- Cooley, J.; Bills, W. and Throckmorton, J.; Preparation of
some alkyl-substituted monohydroxamic acids, N-acyl-O-alkyl-
hydroxilamines.; Journal of the American Chemical Society;
25, 1734-1736, (1960).
- Freeman, J.; The carbonyl stretching frequencies of certain
carboxylic acid derivatives.; Journal of the American Chemi-
cal Society; 80, 5954-5956, (1958).

- Exner, O.; Chemical Abstracts; 61, 5493e, (1964).
- Exner, O.; Chemical Abstracts; 62, 16026g, (1965).
- 4.- Flapinger, R.; Ultraviolet absorption spectra of some hydroxamic acids and hydroxamic acid derivatives.; Journal of Organic Chemistry; 24, 802-804, (1959).
- 5.- Price, B. J. and Sutherland, I. O.; Hindered rotation in N-*o*-diacylhydroxylamines.; Chemical Communications; 1070, (1967).
- Walter, W. and Schaumann, E.; Untersuchungen zur behinderten rotation bei thiohydroxamsäuren.; Annalen; 743, 154-166, (1971).
- Raban, M. and Kost, D.; Barriers to rotation about the nitrogen-oxygen single bond in substituted hydroxylamines.; Journal of Organic Chemistry; 37, 499-501, (1972).
- 6.- Berndt, D. C. and Ward, I. E.; Proximity effects. Correlation of ortho-substituted benzohydroxamic acid reactivities; Journal of Organic Chemistry; 39, [6], 841-843, (1974).
- 7.- Aubert, J. and Hudson, R.; The " α -effect" of hydroxamic acids.; Chemical Communications; 938-939, (1970).
- 8.- Johnson, J.; Nalley, E.; Kunz, Y. and Springfield, J.; The geometric isomers of *o*-alkylbenzohydroxamoyl chlorides. Synthesis, identification and acid-catalyzed isomerization.; Journal of Organic Chemistry; 41, 252-259, (1976).

9.- Mukaiyama, T. and Nohira, H.; Dehydration reactions of hydroxamic acids. A new method for the preparation of isocyanates; Journal of Organic Chemistry; 26, 782-784, (1961).

Exner, O.; Chemical Abstracts; 49, 146741, (1955).

Exner, O.; Chemical Abstracts; 50, 15477f, (1956).

10.- Emery, T. and Neilands, J.; Periodate oxidation of hydroxylamine derivatives. Products, scope and application.; Journal of Organic Chemistry; 82, 4903-4904, (1960).

11.- Minor, W. and Ramsbottom, J.; The electron spin resonance spectra of some hydroxylamine free radicals. Part III Radicals formed by oxidations in alkaline solution.; Journal of the Chemical Society; B, 180-184, (1967).

Perkins, J and Ward, P.; Synthesis of stable acyl nitroxides.; J. C. S. Chemical Communications; 883-884, (1973).

12.- Bauer, L. and Exner, O.; The chemistry of hydroxamic acids and N-hydroximides.; Angew. Chem. Internat. Edit.; 13[6], 376-384, (1974).

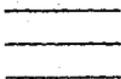
13.- Daniher, P.; The sulfation of hydroxamic acids.; Journal of Organic Chemistry; 34, 2908-2911, (1969).

14.- Monzyk, B. and Crumbliss, A.; Acid dissociation constants (K_a) and their temperature dependencies (ΔH_a , ΔS_a) for a series of carbon- and nitrogen-substituted hydroxamic acids

- in aqueous solution.; Journal of Organic Chemistry;
45, 4670-4675, (1980).
- 15.- Chapman and Hall; Dictionary of Organic Compounds; Chapman and Hall; New York London Toronto; 5a. Ed.; (1982).
- 16.- Hase, J.; Kobashi, K.; Kawaguchi, N. and Sakamoto, K.; Anti microbial activity of hydroxamic acids.; Chem. Pharm. Bull.; 19[2], 363-368, (1971).
- 17.- Barton and Ollis; Comprehensive Organic Chemistry; I. O. Sutherland, Oxford, 2, (1979).
- 18.- Bracher, B. H. and Small, R. W.; The crystal structure of acetohydroxamic acid hemihydrate.; Acta Crystallographic; B 26, 1705-1709, (1970).
- 19.- Charlot, Gaston; Química Analítica General; Toray-Masson; Tomo I, (1975).
- 20.- Vogel, Artur; Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry; Longman Inc., (1978).
- 21.- Harold Simmons Booth; Inorganic Synthesis; McGraw-Hill Book Company Inc.; New York and London; I, 87-89, (1939).
- 22.- Jencks, M.; Caplow, M.; Gilchrist, M. and Kallen, R.; Equilibrium constants for the synthesis of hydroxamic acids.; Biochemistry; 2[6], 1313-1320, (1963).

- 23.- Aksnes, G.; The complex between hydroxamic acids and ferric ions, and the use of the complex for quantitative determination of hydroxamic acids, acyl derivatives and ferric salts; Acta Chemica Scandinavica; 11, 710-716, (1957).
- 24.- Nakanishi, K.; Infrared Absorption Spectroscopy; Holaday, (1962).
- 25.- Sadtler, Spectro No. 35573K.
Aldrich, Spectro No. 15903-4.
- 26.- Pifer, Ch.; Wollish, E. and Morton, S.; Titrations in non-aqueous solutions. Effects of solvents for increasing sensitivity.; Analytical Chemistry; 25 [2], 310-314, (1953).

A N E X O



Lista de Gráficas del Anexo.

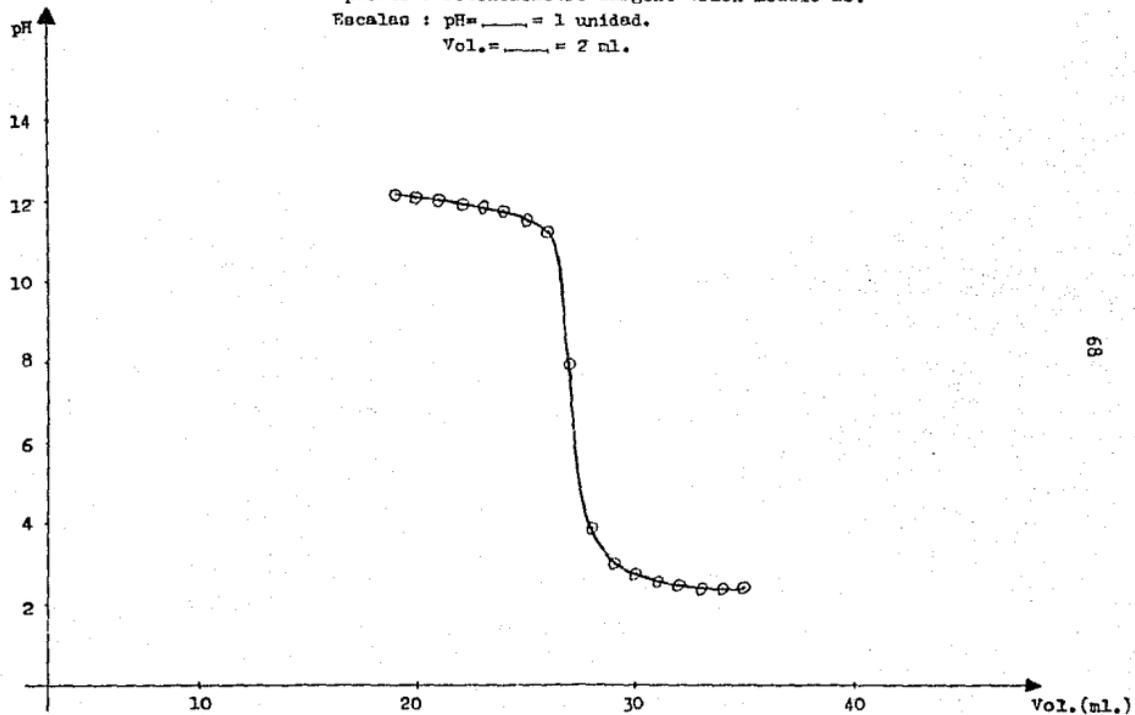
Nº		Pag.
1	Titulación de Hidróxido de Sodio por HCl 0.16 M.	68
2	Titulación del producto 1 por NaOH 0.12 M.	69
3	Titulación del producto 2 por NaOH 0.12 M.	70
4	Titulación del producto 3 por NaOH 0.14 M.	71
5	Titulación del producto 4 por NaOH 0.14 M.	72
6	Espectro de Infrarrojo del Acido Acetilhidroxámico.	73
7	Espectro del Visible del complejo del Acido Acetilhidroxámico con Fe^{III} .	74
8	Curva Estándar del complejo del Acido Acetilhidroxámico con Fe^{III} .	75
9	Curva Estándar del complejo del Acido Acetilhidroxámico con Fe^{III} (1a. fecha).	76
10	Curva Estándar del complejo del Acido Acetilhidroxámico con Fe^{III} (2a. fecha).	77
11	Curva Estándar del complejo del Acido Acetilhidroxámico con Fe^{III} (3a. fecha).	78
12	Titulación de Acetatos por Acido Perclórico en medio no acuoso.	79

1.- Titulación de Hidróxido de Sodio por HCl=0.106 M.

Aparato : Potenciómetro Sargent-Welch modelo LS.

Escala : pH=_____ = 1 unidad.

Vol.=_____ = 2 ml.

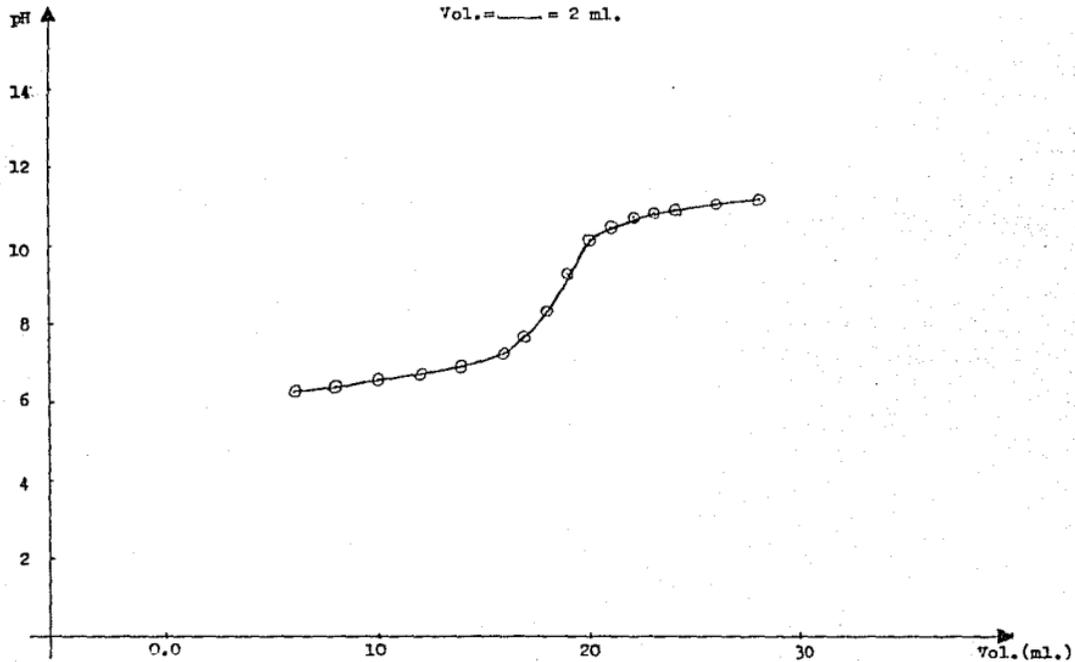


2.- Titulación del producto 1 por Hidróxido de Sodio 0.12 M.

Aparato : Potenciómetro Sargent-Welch modelo LS.

Escala : pH = ____ = 1 unidad.

Vol. = ____ = 2 ml.

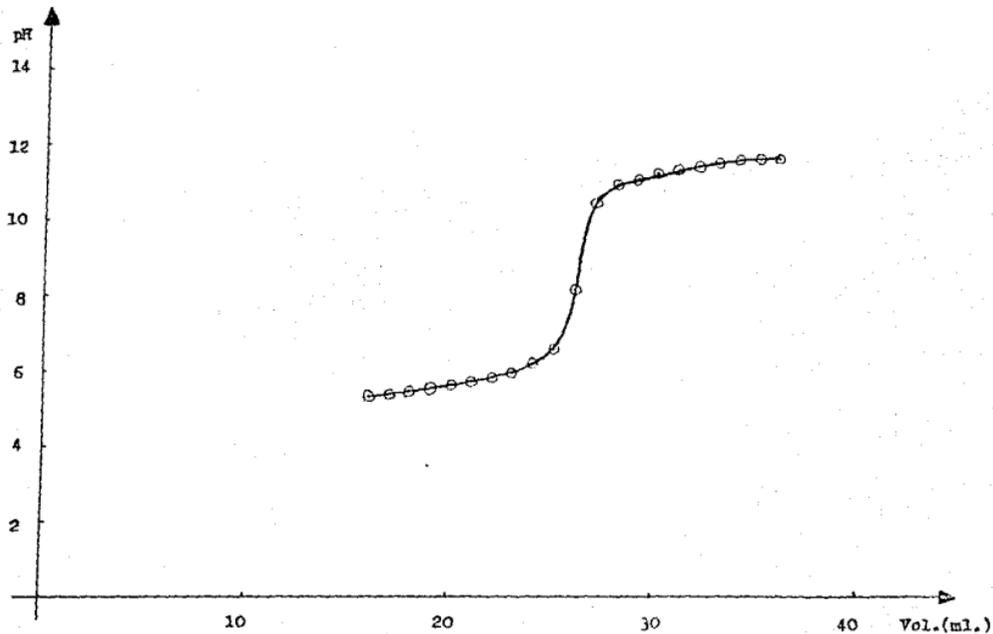


3.- Titulación del producto 2 por Hidróxido de Sodio 0.12 N.

Aparato : Potenciómetro Sargent-Welch modelo LS.

Escala : pH = _____ = 1 unidad.

Vol. = _____ = 2 ml.

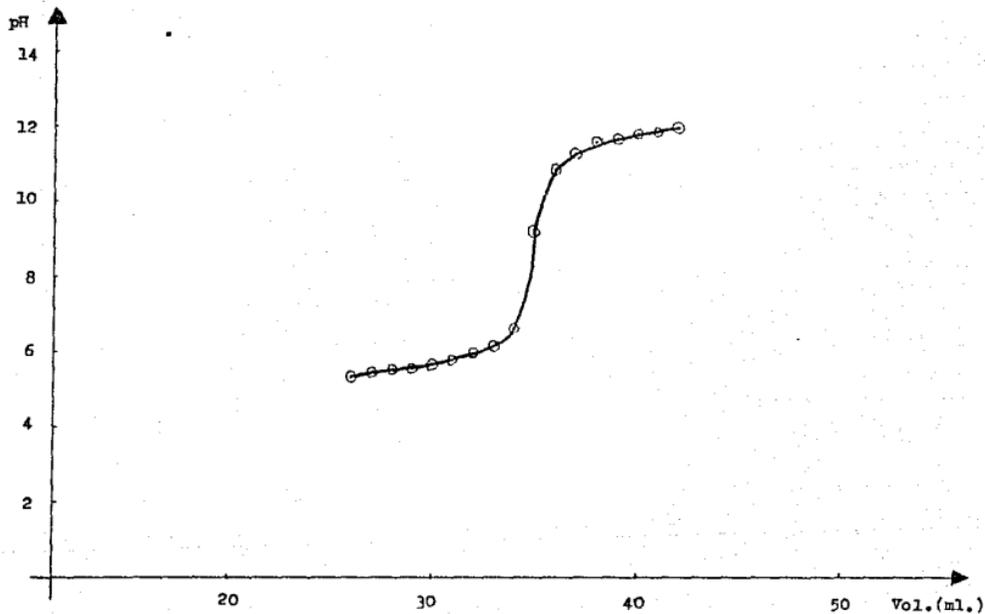


4.- Titulación del producto 3 por Hidróxido de Sodio 0.14 M.

Aparato : Potenciómetro Sargent-Welch modelo LS.

Escala : pH = _____ = 1 unidad.

Vol. = _____ = 2 ml.

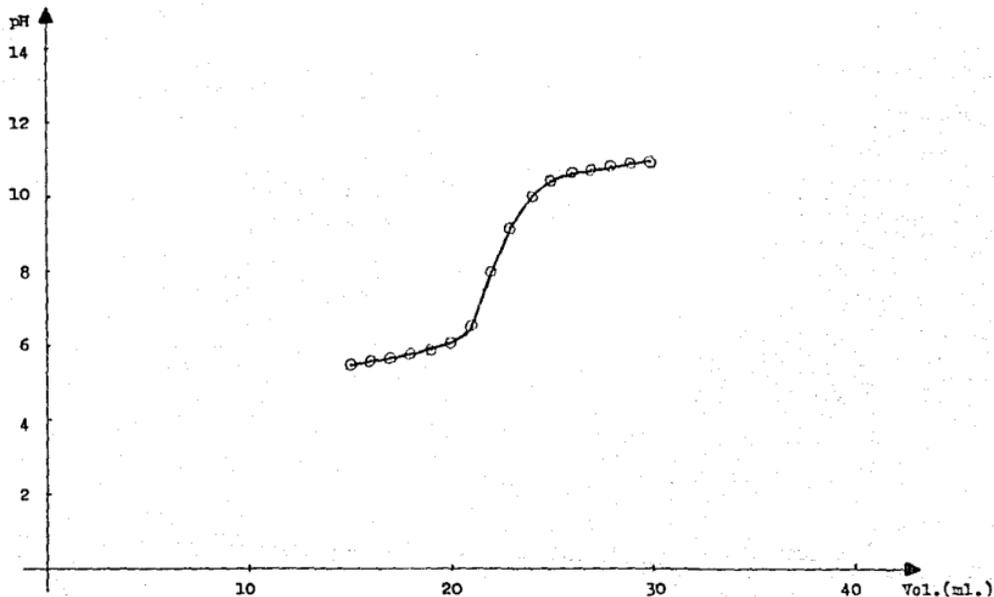


5.- Titulación del producto 4 por Hidróxido de Sodio 0.14 M.

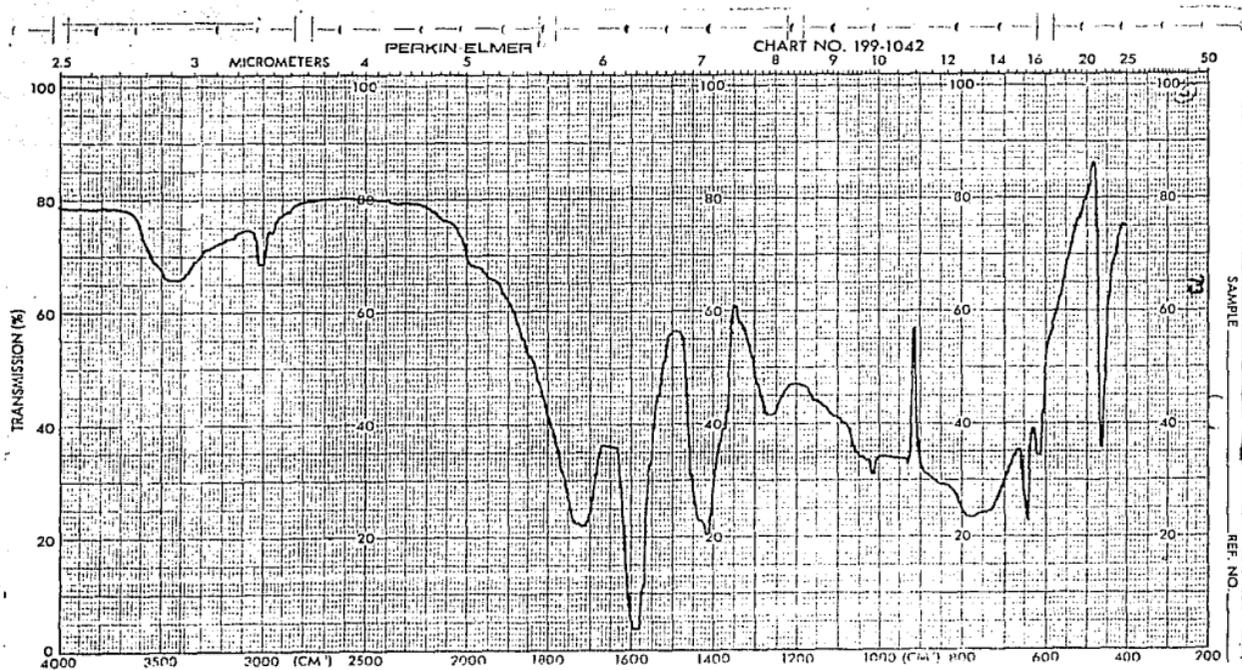
Aparato : Potenciómetro Sargent-Welch modelo LS.

Escala: pH = _____ = 1 unidad.

Vol. = _____ = 2 ml.



6.- Espectro de Infrarrojo del Acido Acetilhidroxámico.



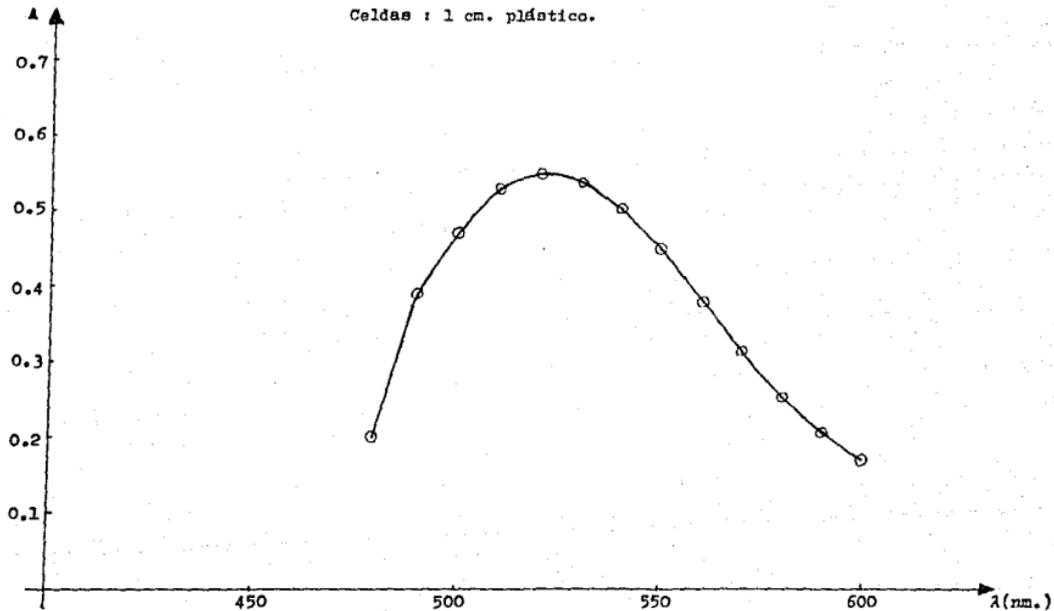
7.- Espectro del visible del complejo del ácido acetilhidroxámico con Fe^{III} .

Aparato : Espectrofotómetro PTE Unicam SP6-400 U. V.

Escala : $A_{\text{---}} = 0.05$ unidad.

$\lambda_{\text{---}} = 20$ nm.

Celdas : 1 cm. plástico.



8.- Curva estandar del complejo del ácido acetilhidroxámico con Fe^{III} .

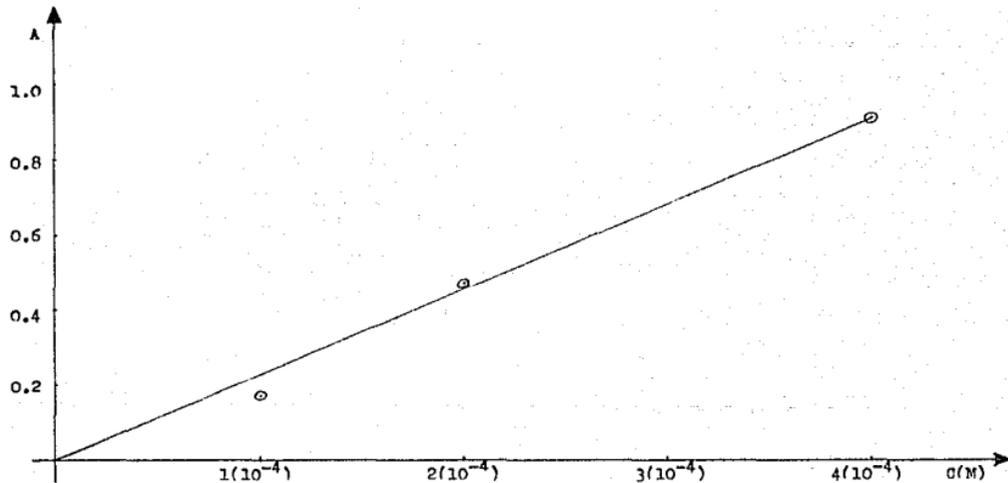
Aparato : Espectrofotómetro PYZ Unicam SP6-400 U. V.

Escala: $C = \text{---} = 0.2$ unidad.

$A = \text{---} = 0.2$ unidad.

$\lambda_{\text{max}} = 520$ nm.

Celdas : 1 cm. plástico.



9.- Curva estandar del complejo del ácido acetilhidroxámico con Fe^{III} (1a. fecha).

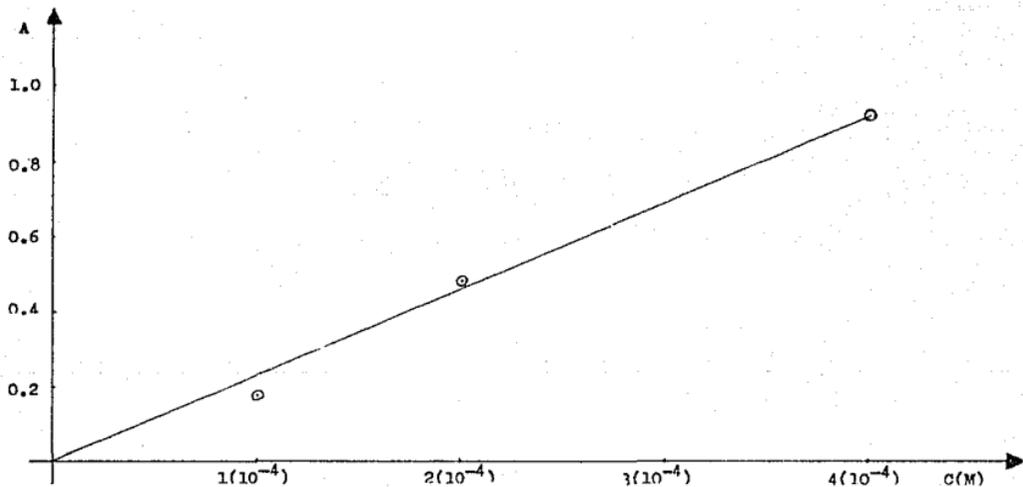
Aparato : Espectrofotómetro PVE Unicam SP6-400 U. V.

Escala : $C = \text{---} = 0.2$ unidad.

$A = \text{---} = 0.2$ unidad.

$\lambda_{\text{max}} = 520$ nm.

Celdas : 1 cm. plástico.



10.- Curva estandar del complejo del ácido acetilhidroxámico con Fe^{III} (2a. fecha : 1 semana despues).

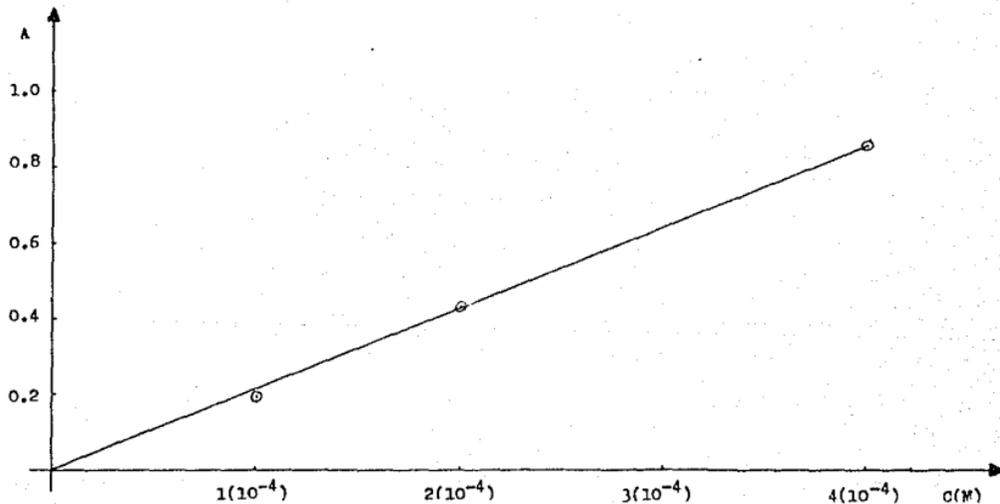
Aparato : Espectrofotómetro PVE Unicam SP6-400 U. V.

Escala : $C = \text{---} = 0.2$ unidad.

$A = \text{---} = 0.2$ unidad.

$\lambda_{\text{max}} = 520 \text{ nm.}$

Celdas : 1 cm. plástico.



11.- Curva estándar del complejo del ácido acetilhidroxámico
con Fe^{III} (3a. fecha : 2 semanas después).

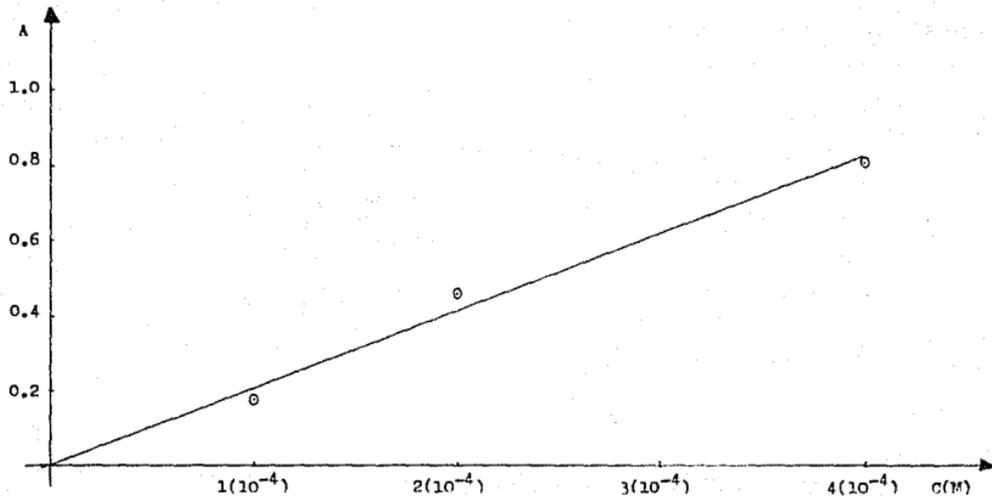
Aparato : Espectrofotómetro PYE Unicam SP6-400 U. V.

Escala : $C = \text{---} = 0.2$ unidad.

$A = \text{---} = 0.2$ unidad.

$\lambda_{\text{max}} = 520$ nm.

Celdas : 1 cm. plástico.



12.- Titulación de acetatos en medio no acuoso por ácido
perclórico 0.104 N.

Aparato : Potenciómetro Sargent-Welch modelo LS

Escalas : mV=_____ = 25 milivolts. ; Vol.=_____ = 0.5 ml.

