

## EFFECTO ELECTROMÉRICO AUTÓGENO EN EL N-ÓXIDO DE PIRIDINA Y SU NITRACIÓN

Francisco Sánchez-Viesca y Ma. Reina Gómez

Facultad de Química, División de Estudios de Posgrado,  
Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria,  
Deleg. Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F. E-mail: franviesca@yahoo.com

### RESUMEN

Linton encontró que el momento dipolo del N-óxido de piridina es mucho menor que el valor teórico esperado. Debido a este resultado, propuso la existencia de 3 'estructuras excitadas', con carga eléctrica negativa en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo piridínico. Sin embargo, en una reacción de sustitución electrofílica típica como lo es la nitración, solamente se obtiene el producto de reacción en la posición 4. Esta discrepancia entre lo propuesto por Linton y la reactividad observada nos indujo a estudiar las propiedades físicas del N-óxido de piridina, ya que su reactividad es resultante de las mismas. Por otra parte, las estructuras con carga negativa en el anillo requieren una polarización inesperada y hubo que proponer un mecanismo viable de formación, mediante inducción intermolecular, como se detalla en la Discusión. Además, se encontró que solamente una de las tres estructuras antes propuestas tiene soporte tanto por la reactividad observada como por datos de resonancia magnética nuclear de carbono 13. Al descartar 2 de las 'estructuras excitadas' de Linton, se ha explicado por qué la nitración del N-óxido de piridina es regioselectiva.

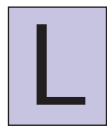
**Palabras Clave:** Efecto electromérico autógeno, estructuras resonantes, mecanismos de reacción, nitración del N-óxido de piridina.

### ABSTRACT

Linton found out that the dipole moment of pyridine N-oxide is appreciably smaller than the expected theoretical value. Thus, he postulated the contribution of three 'excited structures', with a negative electric charge at the 2-, 4- and 6-position. However, a typical electrophilic substitution such as nitration, afforded only the 4-nitro derivative. This discrepancy between theory and experiment prompted us to study the pyridine N-oxide physical properties, since its reactivity is derived from them. Besides, these negative charged rings require an unexpected polarization and a reaction mechanism must be provided. We propose intermolecular induced polarization as a viable path. We uncovered that only one of the three structures before mentioned is supported by the observed reactivity and by  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance data. On rejecting 2 of the Linton's 'excited structures', we have explained the regioselectivity found in pyridine N-oxide nitration.

**Key Words:** Autogenic electromeric effect, resonance structures, reaction mechanisms, pyridine N-oxide nitration.

### INTRODUCCIÓN



Las propiedades químicas de un compuesto, y por ende su reactividad, derivan de su estructura molecular y de las propiedades físicas resultantes de la misma. Por lo anterior, es de primordial interés

revisar la bibliografía relativa al N-óxido de piridina, ya que el conocimiento de sus propiedades físicas (propiedades esenciales) es indispensable para poder deducir una teoría, basada en hechos experimentales, que explique el porqué de la regioquímica observada en la reacción de nitración. Ésta no ha sido explicada mas que parcialmente.

Nota: Artículo recibido el 06 de marzo de 2013 y aceptado el 22 de abril de 2013.

## PARTE TEÓRICA

### a) N-óxido de piridina

Meissenheimer<sup>2</sup> preparó por vez primera el N-óxido de piridina al hacer reaccionar la base con ácido perbenzoico ( $\text{BzO}_2\text{H}$ ). Describió el picrato, el clorhidrato y el N-óxido libre, con pf 66-68°C, indicando que es deliquescente.

Años después, Linton<sup>3</sup> realizó un estudio sobre los momentos dipolo de varios óxidos de aminas. Indicó que el N-óxido de piridina cristaliza en agujas blancas al evaporar mediante vacío una solución etérea tibia. El compuesto fue guardado en desecador sobre pentóxido de fósforo.

El momento dipolo se obtuvo determinando la polarización molar de la disolución por medición de la constante dieléctrica usando soluciones diluidas de la sustancia polar en un disolvente apolar (en este caso benceno).

El momento dipolo del N-óxido de la trimetilamina es de 5.02 D y el del N-óxido de piridina es de 4.24 D. El valor observado para la unión semipolar  $^+\text{N}-\text{O}^-$  es de 4.38 D. Si a éste se suma el dipolo de la piridina, el N-óxido de piridina debería tener un momento dipolo de 6.6 D, según la estructura basal, 1.

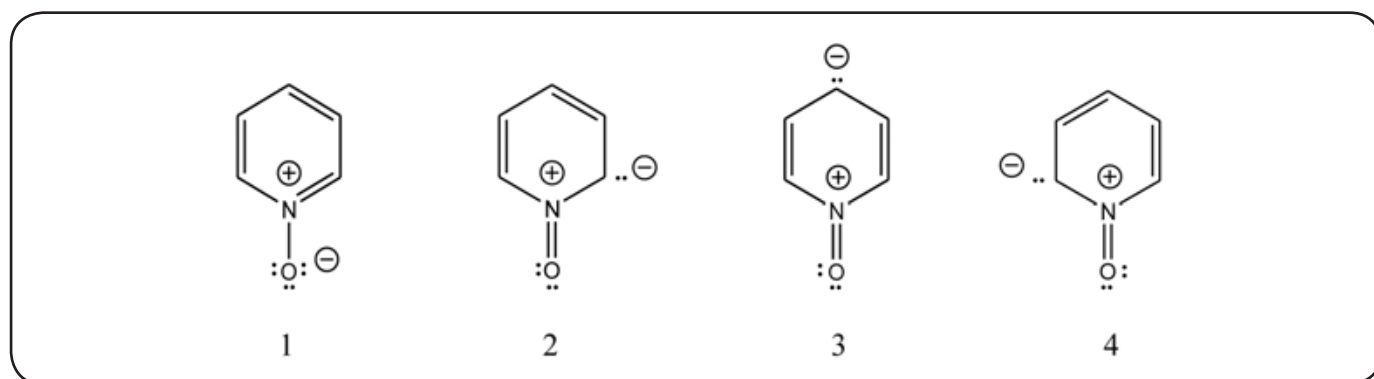
Para explicar el dipolo menor observado, se propusieron las estructuras excitadas 2 a 4, de signo opuesto, que contribuyen al estado final.

Trabajos similares fueron llevados a cabo en Holanda por den Hertog y Overhoff<sup>6</sup>. Posteriormente se describieron las propiedades del N-óxido de piridina como donador, es decir, como ligando para formar complejos de coordinación<sup>7</sup>. Un ejemplo es el compuesto formado con el nitrato de cobalto y 6 ligandos: el hexakis derivado  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{L}$ ,  $[\text{Co}(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_6](\text{NO}_3)_2$ .

Se han determinado los espectros de absorción del N-óxido de piridina en el infrarrojo y en el ultravioleta cercano<sup>8</sup>. En su espectro infrarrojo, en solución de disulfuro de carbono, la banda en  $1265\text{ cm}^{-1}$  fue asignada a vibración de tensión NO (stretching). Los datos del espectro electrónico del N-óxido de piridina en solución de ciclohexano son: bandas de transición  $\pi-\pi^*$  en 283 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_m = 4.11$  y 251 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_m = 3.30$ .

La absorción del N-óxido de piridina en el ultravioleta cercano (295-365 nm) ha sido fotografiada a alta resolución<sup>9</sup>. Los resultados indican una disminución en la distancia N-O en el estado excitado, acompañada por cambios en la estructura anular. Como puede verse esto corrobora la participación de al menos una de las estructuras propuestas por Linton.

Se determinó el espectro de microondas del N-óxido de piridina<sup>10</sup>, con el fin de establecer, por este método, el momento dipolo de esta molécula, hallando un valor de 4.13 D. Se encontró que la unión NO en el N-óxido de piridina es más corta y más



Ochiai y colaboradores llevaron a cabo una serie de investigaciones en Japón sobre la preparación y reacciones del N-óxido de piridina y otros compuestos relacionados. Dado que los artículos estaban escritos en japonés, Ochiai publicó en Estados Unidos una reseña de dichos trabajos<sup>4</sup>. En el apéndice de este resumen se encuentra una preparación detallada del N-óxido de piridina, empleando ácido acético glacial y peróxido de hidrógeno al 35%. El p.e. del N-óxido es de 138-140°/15 mm y el rendimiento de 96%. Otros experimentos fueron descritos con anterioridad<sup>5</sup>, señalando la formación del peroxiácido intermediario.

fuerte que la del N-óxido de trimetilamina. Esto se debe a la deslocalización electrónica  $\pi$  en las estructuras resonantes con carga negativa en el núcleo. Esto mismo se refleja en la polaridad reducida que presenta el N-óxido de piridina.

La estructura molecular del N-óxido de piridina ha sido determinada por difracción electrónica en fase gaseosa<sup>11</sup>. La distancia obtenida para la ligadura N-O es de 1.29 Å. Esta distancia es mayor que en el óxido nítrico, NO, 1.18 Å, pero es más corta que en  $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ , 1.34 Å, con cierto carácter  $\sigma$ . Una unión dativa N-O es usualmente más larga que una ligadura

N=O normal. Una ligadura sencilla C-N tiene un valor medio de 1.47 Å y una doble ligadura C=N tiene valores que oscilan entre 1.28 y 1.30 Å. La doble ligadura C=N en el N-óxido de piridina tiene un valor de 1.38 Å, entre simple y doble, lo cual concuerda con una estructura resonante quinoide.

Un estudio de resonancia magnética nuclear de carbono 13 del N-óxido de piridina<sup>12</sup> reveló que la resonancia del carbono  $\gamma$  ocurre, comparativamente, a campo más alto (a menor frecuencia):  $^{13}\text{C}-\alpha$ : 138.7;  $^{13}\text{C}-\beta$ : 125.6;  $^{13}\text{C}-\gamma$ : 123.2 ppm, a campo bajo (a mayor frecuencia) con respecto a tetrametilsilano interno y en solución de tetracloruro de carbono. El corrimiento del carbono  $\gamma$  hacia 'campo alto' implica una densidad electrónica alta en esa posición, de acuerdo con una contribución significativa de la estructura semiquinoide 3 al híbrido de resonancia del compuesto en estudio.

Debido a estos resultados, en bibliografía especializada en métodos espectroscópicos<sup>13</sup>, la molécula del N-óxido de piridina está representada precisamente por la estructura dipolar 3.

El desplazamiento químico de  $^{15}\text{N}$  en el N-óxido de piridina es de -86.2 ppm ( $\delta$  rel.  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ) y DMSO como disolvente<sup>14</sup>. En la piridina el valor correspondiente es -63.2 ppm y en el clorhidrato de piridina es de -164.8 ppm. Cuando se utiliza ciclohexano como disolvente y el desplazamiento químico es relativo a amoníaco gas, se tiene un valor de 324.4 ppm para el N-óxido de piridina<sup>15</sup>.

La estructura cristalina del N-óxido de piridina ha sido determinada por difracción de rayos X.<sup>16</sup> Se utilizaron monocristales transparentes, 'water white', casi esféricos, de alrededor de 1 mm de diámetro. Siendo extremadamente higroscópicos, se protegieron de la humedad mediante la presencia de un contenedor con pentóxido de fósforo colocado en los tubos sellados de Lindemann. El desecador se colocó de manera que no tocara el cristal y a su vez, no estuviera expuesto a los rayos X. Se utilizó la radiación Cu K $\alpha$ . Los cristales son ortorrómbicos. Las longitudes de las uniones C-C son similares a los valores promedio observados en moléculas aromáticas. La longitud de la unión C-N es de 1.34 Å, el valor promedio en sistemas heterocíclicos conjugados. La longitud de la unión N-O es de 1.35 Å, un poco más corta que el observado en el óxido de trimetilamina (1.388 Å). De todos estos datos puede deducirse una baja contribución de las estructuras excitadas de Linton.

En otra publicación posterior de rayos X se encontró que el N-óxido de piridina forma puentes de hidrógeno intermoleculares<sup>17</sup>.

#### b) Discusión

La determinación del momento dipolo del N-óxido de piridina realizada por Linton<sup>3</sup> hizo que éste postulara la existencia de las estructuras resonantes 2, 3, y 4, antes mencionadas.

No hay duda acerca del momento dipolo encontrado en esta molécula. La determinación del mismo mediante su espectro de microondas<sup>10</sup> dio incluso un valor algo menor, confirmando el bajo momento dipolo en el N-óxido de piridina. Sin embargo, de las estructuras resonantes propuestas por Linton, solamente la 3 ha tenido confirmación tanto espectroscópica como la basada en reactividad. Aunque la espectroscopía de microondas reveló que la ligadura N-O es más corta que en el N-óxido de trimetilamina, concorde con las estructuras 2, 3 y 4, el espectro de resonancia magnética nuclear<sup>12</sup> de carbono 13 encontró que solamente la señal del carbono  $\gamma$  (C-4) aparece a campo más alto (a menor frecuencia), no así las señales de C-2 y C-6. Esto confirma la importancia exclusiva de la estructura semiquinoide 3.

Por otra parte, de tener existencia e importancia las estructuras 2 y 4, la molécula debería reaccionar, al nitrarla, en las posiciones C-2 y C-6 para formar el N-óxido de la 2-nitropiridina, y además, en cantidad doble a la del N-óxido de la 4-nitropiridina. Sin embargo, como se detalla en el siguiente apartado, solamente hay nitración en la posición 4. Debido a la concordancia existente entre la espectroscopía de RMN y la reactividad observada, consideramos descartar las estructuras extremas de Linton 2 y 4.

Aun cuando la estructura resonante 3 ha sido confirmada por diferentes estudios, detallados en el apartado anterior, y también por la influencia directriz del N-óxido de piridina al reaccionar exclusivamente en 4 en una reacción de sustitución electrofílica aromática típica, la formación misma de la estructura resonante 3 presenta dificultades teóricas que no han sido contempladas y menos explicadas.

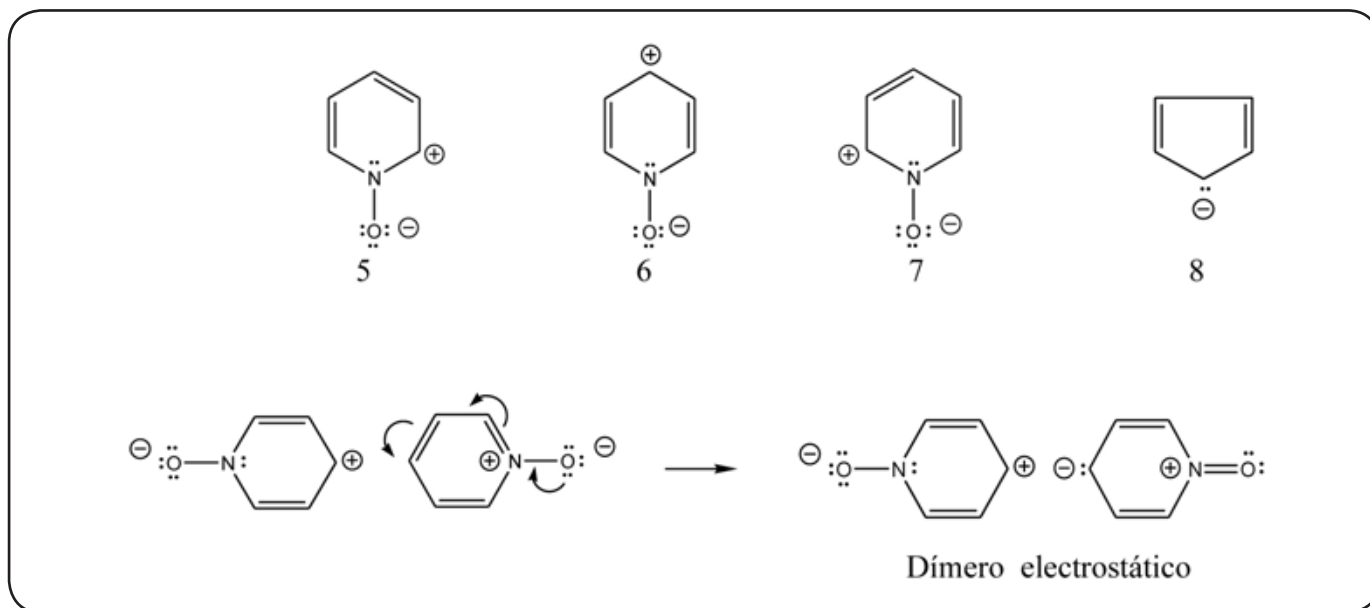
En efecto, es de sobra sabido cómo ocurre la polarización del grupo imino en la piridina. El corrimiento electrónico hacia el átomo de nitrógeno es la base de la reacción de Tchitchibabin<sup>18,19</sup> para obtener, por reacción nucleofílica, la 2-aminopiridina. Este corrimiento debe ser mucho mayor en el N-óxido de piridina, ya que el nitrógeno está ahora positivo (ión imonio o iminio). Sin embargo, esta tendencia de polarización debe invertirse para formar las estructuras excitadas de Linton. Se puede aducir que el oxígeno, negativo, aporta sus electrones debido a la atracción del nitrógeno positivo. Pero, no obstante este aporte electrónico que forma la doble ligadura ON, el nitrógeno sigue positivo debido a que ya tenía completo el octeto electrónico. O sea, el nitrógeno no sufrió cambio. Por otra parte, es más estable la carga negativa en oxígeno que en carbono y, además, se pierde la aromaticidad del anillo. De manera que hay que explicar por qué ocurre el corrimiento electrónico anómalo conducente a la formación de la estructura dipolar 3.

Nuestra explicación es la siguiente. El corrimiento electrónico esperado es el que forma las estructuras resonantes 5 a 7. En ellas el átomo de nitrógeno positivo es la fuerza motriz, quedando éste neutro, aun cuando esto implique la ruptura del anillo electrónico. Concomitantemente, se forman iones

carbonio en 2 y 4. Estos sextetos buscan estabilizarse y una de las maneras puede ser atraer electrones de otra molécula, v. gr., como los iones nitronio. Esto sí puede inducir la polarización inesperada para formar la estructura 3 propuesta por Linton. Es decir, proponemos que el corrimiento electrónico se lleva a cabo mediante inducción intermolecular, como se indica:

Linton para explicar el momento dipolo *sui generis* (menor que el esperado) del N-óxido de piridina, dado que solamente<sup>24</sup> se forma un producto de reacción.

Recientemente, la Universidad de Bremen ha descrito en forma detallada la nitración del N-óxido de piridina para obtener el



¿Por qué no se forman las estructuras 2 y 4, según indica el espectro de RMN de <sup>13</sup>C? Obsérvese que, a diferencia de las estructuras 2 y 4, la estructura 3 tiene similitud con la del anión del ciclopentadieno, 8, de carácter aromático.

De las estructuras resonantes 5 y 6, con momentos dipolo 1,3 y 1,5, respectivamente, la 6, con un momento dipolo mayor, es la más inestable y tiende a formar el dímero electrostático propuesto.

#### c) Nitración del N-óxido de piridina

Dado que ya era sabido<sup>20</sup> que en la nitración del benceno la especie reactiva era el ión nitronio, Ochiai, en Japón, basado en las estructuras excitadas propuestas por Linton, llevó a cabo la nitración del N-óxido de piridina en diferentes condiciones experimentales<sup>21-23</sup>. Unos años después, den Hertog y Overhoff, en Holanda, nitraron el N-óxido de piridina<sup>6</sup>, antes de que aparecieran los resúmenes en inglés de los 2 últimos trabajos citados.

Ambos grupos de trabajo encontraron que el producto de la nitración es el N-óxido de la 4-nitropiridina. Como se mencionó en el apartado anterior, este resultado experimental solamente avala una de las tres estructuras excitadas propuestas por

4-nitro derivado<sup>25</sup>, y se incluyen los espectros IR, de RMN de <sup>1</sup>H y de RMN de <sup>13</sup>C.

#### d) Discusión

Se ha señalado<sup>26</sup> que la nitración del N-óxido de piridina en la posición 4 puede efectuarse mucho más fácilmente que la nitración de la piridina, pero que la reacción es aún más difícil que la nitración del benceno. El N-óxido de piridina se nitrifica con ácidos nítrico y sulfúrico concentrados, a 130°, durante 3.5 horas<sup>4</sup>, mientras que el benceno reacciona con los mismos reactivos a 50°. Cf. <sup>27-29</sup>. La comparación resulta interesante porque nos hace ver que aún la única estructura excitada de Linton que es aceptable, la 3, no es muy importante. Es decir, a pesar de su carga negativa en la posición 4, el N-óxido de piridina tiene una reactividad más baja que el benceno, cuyo estado basal es neutro, teniendo en cuenta que la especie reactiva en la nitración es un ión positivo.

La cinética de nitración del N-óxido de piridina indica que la reacción ocurre a través de la base libre<sup>30-32</sup>. Este resultado experimental está de acuerdo con la teoría, ya que la estructura resonante 3 deriva obviamente de la base libre.

El dímero electrostático propuesto en la discusión anterior sería la fuente de la estructura resonante reactiva, el iluro **3**. Sin embargo, queda por aclarar cómo ocurre la nitración del otro componente del dímero, la estructura resonante **6**. Ésta debe pasar a la estructura basal original, **1**, habiendo a continuación 2 posibilidades teóricas: a) Que ahora el ión nitronio genere el efecto electromérico<sup>33,34</sup>, en este caso la polarización inesperada, es decir, el corrimiento electrónico hacia el anillo, formando el electrómero<sup>35-37</sup> **3**. El efecto electromérico ha sido llamado 'dynamic conjugation effect'<sup>38</sup>. La otra posibilidad, b), es que solamente una parte de las estructuras resonantes **6** pase a la estructura basal y que las estructuras restantes con carga positiva en 4 generen de nuevo más estructuras resonantes **3**, con carbaniones aptos para ser nitrados. Hay que hacer notar que estas alternativas teóricas no se excluyen mutuamente y pueden coexistir.

## CONCLUSIONES

- La formación de las 'estructuras excitadas' propuestas por Linton para el N-óxido de piridina, con carga negativa en 2, 4 y 6, requiere una explicación teórica, ya que esto implica un corrimiento electrónico contrario al efecto mesomérico propio del grupo imonio presente en el estado basal.
- Para formar los iluros propuestos, el efecto electrodonador del átomo de oxígeno del N-óxido de piridina debe superar el efecto mesomérico contrario antes citado.
- Para que se lleve a cabo el corrimiento electrónico anómalo requerido, es necesario un excitante o promotor, es decir, debe participar el átomo positivo de otra molécula (efecto electromérico).
- En ausencia de reactivo, se propone la participación de la forma resonante del N-óxido de piridina que tiene carga positiva en C-4, para poder formar los iluros propuestos. Inducción intermolecular como factor operante.
- Las 'estructuras excitadas' de Linton predicen reacción del N-óxido de piridina en las posiciones anulares 2, 4 y 6. Sin embargo, en una reacción de sustitución electrofílica típica como lo es la nitración, solamente hay reacción en C-4.
- La resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C del N-óxido de piridina solamente avala una densidad electrónica mayor en C-4.
- Estos resultados experimentales hacen descartar las 'estructuras excitadas' con carga negativa en C-2 y C-6, eliminando así una aporía teórica.
- Hemos aclarado el mecanismo de la transmisión de la resonancia en el N-óxido de piridina, al proponer la participación de inducción intermolecular. Se presentó una teoría coherente con el fin de lograr una intelección lógica y que, además, está en concordancia con los resultados experimentales, explicando la regioselectividad observada en la nitración del N-óxido de piridina.

## REFERENCIAS

1. Ellis, B. Scientific Essentialism (Cambridge University Press, Cambridge, 2001).
2. Meissenheimer, J. Pyridine, quinoline and isoquinoline N-oxide. *Ber.* **59B**, 1848-1853 (1926); *Chem. Abstr.* **21**, 94 (1927).
3. Linton, E.P. The Dipole Moments of Amine Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **62(8)**, 1945-1948 (1940).
4. Ochiai, E. Recent Japanese work on the Chemistry of Pyridine 1-Oxide and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **18(5)**, 534-551 (1953).
5. Ochiai, E., Katada M. & Hayashi, E. A synthesis of pyridine 1-oxide. *Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Japan)* **67**, 33 (1947); *Chem. Abstr.* **45**, 9541i-9542e (1951).
6. den Hertog, H.J. & Overhoff, J. Pyridine-N-Oxide as an Intermediate for the Preparation of 2- and 4-substituted Pyridines. *Rec. Trav. Chim.* **69(4)**, 468-473 (1950).
7. Quagliano, J.V. et al. The Donor Properties of Pyridine N-Oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **83(18)**, 3770-3773 (1961).
8. Ghersesti, S., Maccagnani, G., Mangini, A. & Montanari, F. Molecular spectra and molecular structure of heterocyclic compounds. Infrared and near ultraviolet absorption spectra of pyridine N-oxide derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **6(6)**, 859-868 (1969).
9. Bist, H.D. & Parihar, J.S. The 341 nm Band System of Pyridine-N-Oxide. *J. Mol. Spectrosc.* **59**, 435-441 (1976).
10. Brown, R.D., Burden, F.R. & Garland, W. Microwave Spectrum and Dipole Moment of Pyridine-N-Oxide. *Chem. Phys. Lett.* **7(4)**, 461-462 (1970).
11. Chiang, J.F. Molecular structure of pyridine N-oxide. *J. Chem. Phys.* **61**, 1280-1283 (1974).
12. Anet, F.A.L. & Yavari, I. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Study of Pyridine N-Oxide. *J. Org. Chem.* **41(22)**, 3589-3591 (1976).
13. Hesse, M., Meier, H. & Zeeh, B. Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica (Editorial Síntesis, Madrid, 2005) p. 157.
14. Referencia anterior, p. 236.
15. Witanowski, M., Stefanisk, L. & Webb, G.A. En Annual Reports on NMR Spectroscopy (ed. Webb, G.A.) vol. 25 (Academic Press, Londres, 1993).
16. Ülkü, D., Huddle, B.P. & Morrow, J.C. The Crystal Structure of Pyridine 1-Oxide. *Acta Cryst.* **B27**, 432-436 (1971).
17. Bodge, S.G., Zottola, M.A., McKay, S.E. & Blackstock, S.C. Heterocyclic N-Oxide CH---O Hydrogen Bonding (Part 3). Crystal Packing of 2,2'-Bipyridine-1,1'-Dioxide and Pyridine N-Oxide. *Cryst. Eng.* **1(3/4)**, 243-253 (1998).
18. Tchitchibabine, A.E. & Zeidé, O.A. Sur une nouvelle reaction des composés contenant le noyau pyridique. *Journ. Soc. Phys. Chim. R.* **46**, 1216-1236 (1914); en *Bull. Soc. Chim. France*, [4], **18**, 623-626 (1915).
19. Leffler, M.T. The Amination of Heterocyclic Bases by Alkali Amides. En Organic Reactions (ed. Adams, R.) vol. 1, cap. 4, p. 91-101 (J. Wiley, New York, 1942).
20. Alexander, E.R. Principles of Ionic Organic Reactions (J. Wiley & Sons, New York, 1950) pp. 249-251.
21. Ochiai, E. A new classification of tertiary amine oxides. *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)* **19**, 307-311 (1943); *Chem. Abstr.* **41**, 5880d (1947).
22. Ochiai, E., Hayashi, E. & Katada, M. Polarization of aromatic heterocyclic compounds. LVII. Nitration of pyridine 1-oxide. *Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Japan)* **67**, 79-81 (1947);



- Chem. Abstr.* **45**, 9538a (1951).
23. Ochiai, E. & Hayashi, E. Nitration of pyridine 1-oxide. *Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Japan)* **67**, 157 (1947); *Chem. Abstr.* **45**, 9541c (1951).
24. den Hertog, H.J. & Combé, W.P. Reactivity of 4-nitropyridine-N-oxide: Preparation of 4-substituted derivatives of pyridine-N-oxide and pyridine. *Rec. Trav. Chim.* **70(7)**, 581-590 (1951).
25. Notice of Preparation (NOP), 1004 Nitration of pyridine N-oxide to 4-nitropyridine N-oxide, Universidad de Bremen, 2006. [http://kriemhild.uft.uni-bremen.de/nop/en/instructions/pdf/1004\\_en.pdf](http://kriemhild.uft.uni-bremen.de/nop/en/instructions/pdf/1004_en.pdf)
26. Barnes, R.A. A Comparison of the Structure and Reactivity of Pyridine and Pyridine-1-oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **81(8)**, 1935-1938 (1959).
27. Morton, A.A. The Chemistry of Heterocyclic Compounds (McGraw-Hill, Nueva York, 1946) p. 211.
28. Gattermann, L. Laboratory Methods of Organic Chemistry (Macmillan, Londres, 1957) pp. 161-162.
29. Cumming, W.M., Hopper, I.V. & Wheeler, T.S. Systematic Organic Chemistry (Constable, Londres, 1950) 4a ed., pp. 276-277.
30. Moodie, R.B., Schofield, K. & Williamson, M.J. The Kinetics of Nitration of Pyridine 1-Oxide and Isoquinoline 2-Oxide. *Chem. & Ind.* 1577 (Sept. 12, 1964).
31. Gleghorn, J., Moodie, R.B., Schofield, K. & Williamson, M.J. Heteroaromatic reactivity. Part II. The kinetics of nitration of pyridine 1-oxide, 2,6-lutidine 1-oxide, and isoquinoline 2-oxide. *J. Chem. Soc. B*, 870-874 (1966).
32. Johnson, C.D., Katritzky, A.R., Shakir, N. & Viney, M. The Mechanism of the Electrophilic Substitution of Heteroaromatic Compounds. Part VIII. The  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -Nitration of Pyridine 1-Oxide. *J. Chem. Soc. B*, 1213-1219 (1967).
33. Baker, J.W. Electronic Theories of Organic Chemistry (Clarendon Press, Oxford, 1958) pp. 56-58.
34. Bond Polarization-Temporary Effects-Electromeric Effect. En línea, se accede con el título. Fuente: Tutors on Net, 2013.
35. Miall, S. & Mackenzie Miall, L. Diccionario de Química, trad. José Giral (Editorial Atlante, México D.F., 1953) p. 950.
36. White, J.H. A Reference Book of Chemistry (University of London Press, Londres, 1960) p. 47.
37. Electromerism, Collins English Dictionary Complete and Unabridged (Harper Collins Publishers, Nueva York, 2003).
38. Reutov, O.A. Fundamentals of Theoretical Organic Chemistry (Appleton-Century-Crofts, Nueva York, 1967) p. 77.