

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**FORMAÇÃO DE NITRONAS POR BENZALDEÍDOS E
N-METILHIDROXILAMINA. EFEITO DE
SUDSTITUINTE, CATALISE ACIDA GERAL
INTRAMOLECULAR E EFEITO ESPECIAL
DO ACIDO BÓRICO.**

EDESIO LUIZ SIMIONATTO

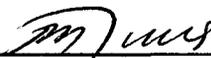
**FLORIANÓPOLIS
SANTA CATARINA - BRASIL
MARÇO - 1990**

**FORMAÇÃO DE NITRONAS POR BENZALDEIDOS E
N-METILHIDROXILAMINA. EFEITO DE SUBSTITUINTE,
CATALISE ACIDA GERAL INTRAMOLECULAR E
EFEITO ESPECIAL DO ACIDO BÓRICO.**

- EDESIO LUIZ SIMIONATTO -

ESTA TESE FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
"MESTRE EM QUÍMICA"

ESPECIALIDADE EM QUÍMICA ORGÂNICA E APROVADA EM SUA FORMA
FINAL PELO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA.



PROF. ROSENDO AUGUSTO YUNES, Ph.D.
Orientador e Coordenador

BANCA EXAMINADORA:



PROF. ROSENDO AUGUSTO YUNES, Ph.D.



PROF. MAURO C. M. LARANJEIRA, Ph.D.



PROF. FRANK HERBERT QUINA, Ph. D.

" A meus pais Claci e Euclides
e meus irmãos Elesia e Euclesio "

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Rosendo Augusto Yunes, que demonstrou mais que a orientação, uma grande amizade, e pela sua incansável dedicação nos momentos de decisão.
- A Pablo Rosendo Yunes pela colaboração no desenvolvimento da parte experimental.
- Aos verdadeiros colegas e amigos, pelo companheirismo, solidariedade e amizade.
- A UFSC, CAPES e CNPQ pelo apoio financeiro.

ABSTRACT

This work describes a study of substituent and buffer effects on the dehydration of carbinolamines intermediate in the conversion of benzaldehydes and N-Methylhydroxylamine to the corresponding nitrones.

The values of the equilibrium constants (K) for carbinolamine formation were determined in order to obtain the true dehydration rate constants.

The values of the equilibrium constants, the hydronium ion catalytic rate constants and the rate constants for the non-catalyzed reaction give Hammett correlations with σ^+ than with σ^0 , suggesting that the carbonyl carbon, or reaction center, is positively charged in the transition state for the dehydration.

The correlation between $\log K$ and pK_{BH} (pK_{BH} = acid dissociation constant of the protonated benzaldehydes) exhibits a negative deviation from 2-Hydroxybenzaldehyde due to the larger stabilization of the reagent relative to product by intramolecular hydrogen bonding.

The ratio between the ortho and para substituent effects on the rate constants of the spontaneous reaction is less than the unity for all the compounds except 2-Hydroxybenzaldehyde. This fact can be explained by the existence of intramolecular general acid catalysis in this latter compound.

In the Bronsted plot, a large positive deviation is observed for the rate constant of the spontaneous dehydration reaction of 2-Hydroxybenzaldehyde. This could be interpreted in terms of either bifunctional catalysis by water or, preferably, of intramolecular general acid catalysis. In the oxime formation from 2-Hydroxybenzaldehyde and

hydroxylamine, the rate constant in the presence of boric acid is 4700 times larger than that predicted from the Bronsted plot. This fact is explained on the basis of formation of a boric acid-carbinolamine complex in the transition state, favoring water departure to give a boric acid-saliciloxime complex.

RESUMO

Neste trabalho foram realizados estudos sobre a influência do substituinte e de diferentes tampões na etapa de desidratação de carbinolaminas, formadas a partir de benzaldeídos e N-Metilhidroxilamina, para dar nitronas.

Para obter o valor das verdadeiras constantes de desidratação foi primeiramente determinado o valor das constantes de equilíbrio de formação de carbinolaminas entre benzaldeídos e N-Metilhidroxilamina.

Os gráficos de Hammett para as constantes de equilíbrio, as constantes de velocidade de reação catalisada pelo íon hidrônio e da reação espontânea mostram uma melhor correlação com σ^+ do que com σ^0 para os p-substituintes sugerindo que o carbono do grupo carbonila, centro de reação, deve estar positivamente carregado no estado de transição da reação.

A correlação entre $\log K_{eq}$ vs pK_{BH} (K_{BH} = constante de dissociação ácida dos benzaldeídos protonados) mostra um desvio negativo do ponto correspondente ao 2-hidroxibenzaldeído indicando uma maior estabilização do reagente com respeito ao produto por ponte de hidrogênio intramolecular.

A relação orto/para das constantes de reação espontânea é menor do que um em todos os casos, com exceção do orto e para hidroxibenzaldeído, provavelmente devido a existência de catálise ácida geral intramolecular no caso do o-hidroxibenzaldeído.

Na correlação de Bronsted o valor da constante de velocidade de reação espontânea, considerada como catalisada pela água, apresenta um desvio positivo com respeito ao valor que corresponderia a linha de Bronsted, o que pode ser interpretado como catálise bifuncional pela água ou preferentemente como catálise ácida geral intramolecular. Verificou-se ainda que na reação de formação de oxima a partir do o-hidroxibenzaldeído e hidroxilamina o ponto correspondente ao ácido bórico na linha de Bronsted é 4700 vezes inferior ao valor experimental. Este fato é explicado pela formação de um complexo ácido bórico-carbinolamina que estabiliza o estado de transição da desidratação formando como produto o complexo ácido bórico-salicilaldoxima.

ÍNDICE GERAL

I - INTRODUÇÃO

1 - Nitronas	1
2 - Usos	1
3 - A Equação de Hammett e Equilíbrio Químico	3
4 - Correlação com σ^+	7
5 - Correlação com σ^-	12
6 - Catálise Ácida Geral	15
7 - Lei de Bronsted	16
7.1 - Reações com Catálise Ácida Geral	16
7.2 - Reações com Catálise Básica Geral	18
8 - Significado Físico das Constantes de Bronsted	19
9 - A Separação de Efeitos Polar, Estéricos e de Ressonância	21
10- Interpretação do Efeito Orto Baseado na Comparação com Sistemas Para Substituídos	23
11- Constantes de Substituintes em Posição Orto	23

II - PARTE EXPERIMENTAL

1 - Equipamentos	26
2 - Reagentes	26
3 - Determinações Cinéticas	26
4 - Constantes de Equilíbrio	32
5 - Determinação do pKa do 2-hidroxi e 4-hidroxi-benzaldeído	35

III - RESULTADOS	38
------------------------	----

IV - DISCUSSÃO	95
----------------------	----

V - BIBLIOGRAFIA	117
------------------------	-----

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 - Gráfico de Hammett para a dissociação de fendis	13
FIGURA 2 - Espectro UV do 4-hidroxibenzaldeido em pH 3,80, 10,30 e 7,60	37
FIGURA 3 - Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de 4-hidroxibenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	42
FIGURA 4 - Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de p-Metoxibenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	44
FIGURA 5 - Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de p-Clorobenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	46
FIGURA 6 - Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de p-Nitrobenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	48
FIGURA 7 - Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de Benzaldeido e N-Me- tilhidroxilamina	50
FIGURA 8 - Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de o-Clorobenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	52
FIGURA 9 - Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de o-metoxibenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	54
FIGURA 10- Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de o-Nitrobenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	56
FIGURA 11- Log de $k_2 \times \text{pH}$ para a reação de o-hidroxibenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	58
FIGURA 12- Absorbância $\times \text{pH}$ para o 2-hidroxibenzaldeido	60
FIGURA 13- Absorbância $\times \text{pH}$ para o 4-hidroxibenzaldeido	62
FIGURA 14- Gráfico de $1/\Delta A \times 1/(N)$ para o equilíbrio de 2-meto- xibenzaldeido e N-Metilhidroxilamina	64
FIGURA 15- Espectro de p-clorobenzaldeido antes, 30 s após e 2 horas após a adição de N-Metilhidroxilamina	65
FIGURA 16- Log $k_c \times \text{pKa}$ para a reação de p-clorobenzaldeido com N-Metilhidroxilamina	68
FIGURA 17- $k_2 \times \text{conc. de fosfato}$ para a reação de Hidroxilamina com 2-hidroxibenzaldeido	71

FIGURA 18- Log $k_c \times pK_a$ para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina	74
FIGURA 19- Gráfico de Hammett de $K_{eq} \times \sigma^+$	76
FIGURA 20- Gráfico de Hammett de $K_{eq} \times \sigma^n$	77
FIGURA 21- Gráfico de Hammett de $K_H \times \sigma^+$	79
FIGURA 22- Gráfico de Hammett de $K_H \times \sigma^n$	80
FIGURA 23- Gráfico de Hammett de $K_o \times \sigma^+$	82
FIGURA 24- Gráfico de Hammett de $K_o \times \sigma^n$	83
FIGURA 25- Gráfico de log $k_H \times pK_{BH}$	86
FIGURA 26- Gráfico de log $k_o \times pK_{BH}$	88
FIGURA 27- Gráfico de log $k_{eq} \times pK_{BH}$	90
FIGURA 28- $k_{obs} \times pH$ para a reação de hidroxilamina com 2-hidroxibenzaldeído	93
FIGURA 29- $k_2 \times pH$ para a reação de hidroxilamina com 2-hidrobenzaldeído	94

ÍNDICE DE TABELAS

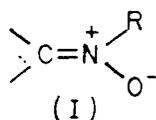
TABELA I	- pKa de ácidos benzóicos para e meta substituídos x σ	4
TABELA II	- Constantes polares de orto-substituintes	25
TABELA III	- Constantes de segunda ordem para reação de 4-hidroxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	41
TABELA IV	- Constantes de segunda ordem para reação de 4-metoxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	43
TABELA V	- Constantes de segunda ordem para reação de p-clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	45
TABELA VI	- Constantes de segunda ordem para reação de 4-nitrobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	47
TABELA VII	- Constantes de segunda ordem para reação de benzaldeído com N-Metilhidroxilamina	49
TABELA VIII	- Constantes de segunda ordem para reação de o-clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	51
TABELA IX	- Constantes de segunda ordem para reação de o-metoxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	53
TABELA X	- Constantes de segunda ordem para reação de o-nitrobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	55
TABELA XI	- Constantes de segunda ordem para reação de 2-hidroxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	57
TABELA XII	- Abs. em função do pH para o 2-hidroxibenzaldeído	59
TABELA XIII	- Abs. em função do pH para o 4-hidroxibenzaldeído	61
TABELA XIV	- Variação da absorvância do 2-metoxibenzaldeído em função da conc. de N-Metilhidroxilamina	63
TABELA XV	- Keq e os respectivos comprimentos de onda em que foram feitas as determinações	66
TABELA XVI	- Constantes catalíticas para a reação de 4-clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina	67

TABELA XVII - Constantes de velocidade em função da conc. de tampão acetato para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com Hidroxilamina	69
TABELA XVIII - Constantes de segunda ordem em função da conc. de fosfato para a reação de 2-hidroxibenzaldeído e Hidroxilamina	70
TABELA XIX - Constantes de segunda ordem para a reação 2-hidroxibenzaldeído em função da conc. de ácido succínico	72
TABELA XX - Constantes catalíticas para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com Hidroxilamina	73
TABELA XXI - $K_{eq} \times \sigma^+$ e σ^-	75
TABELA XXII - $K_H \times \sigma^+$ e σ^-	78
TABELA XXIII - $K_O \times \sigma^+$ e σ^-	81
TABELA XXIV - pK_a de benzaldeídos	84
TABELA XXV - $\text{Log } k_H \times pK_{BH}$	85
TABELA XXVI - $\text{Log } k_O \times pK_{BH}$	87
TABELA XXVII - $\text{Log } k_{eq} \times pK_{BH}$	89
TABELA XXVIII - Constantes de velocidade para a reação de 2-hidroxibenzaldeídos com hidroxilamina sem a presença de ácido bórico	91
TABELA XXIX - Constantes de velocidade para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com Hidroxilamina com a presença de ácido bórico	92
TABELA XXX - Relação orto/para das const. de equil.	101
TABELA XXXI - Relação orto/para das const. de desidratação	105

I - INTRODUÇÃO

1. - Nitronas

Nitronas são compostos que possuem a estrutura



A designação nitrona foi escolhida com a finalidade de indicar a relação química existente entre estes compostos e muitos outros compostos carboxílicos, como por exemplo as cetonas que deram origem ao nome nitrona.¹

O grupo nitrona possui uma grande semelhança com o grupo carbonila em facilitar: a remoção de um próton do carbono adjacente em condições básicas, a oxidação de um grupo metila adjacente ao grupo nitrona pelo dióxido de selênio, a adição de reagentes de Grignard, a adição de ácido hidroxâmico e a redução por complexos de hidretos metálicos.

2. - Usos

O principal uso das nitronas parece ser como intermediário em sínteses orgânicas.

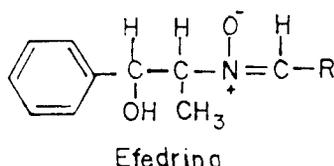
A reação de Kroehnke tem sido empregada para preparar, por hidrólise de nitronas apropriadas, uma variedade de compostos carbonílicos tais como: aldeídos, cetonas, glioxais, ácidos α -cetocarboxílicos, dialdeídos e α, β -aldeídos.²

A formação e hidrólise de nitronas tem considerável aplicação na química de esteróides.^{3,4,5}

As nitronas têm sido usadas para a síntese de corantes de neocianina, como supersensibilizantes.⁶

Um razoável número de experimentos farmacológicos, empregando nitronas, tem também sido publicados.^{7,8,9}

As nitronas foram empregadas a mais de 50 anos na síntese da efedrina e de homólogos da efedrina.¹⁰

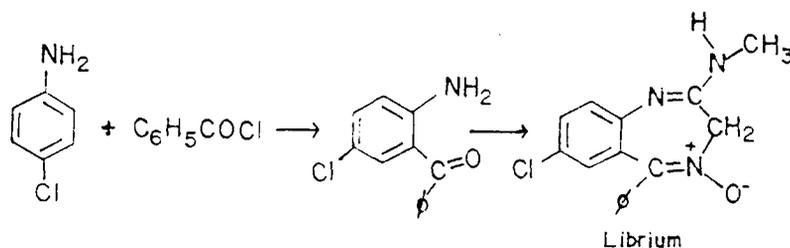


Foi demonstrado que as nitronas derivadas de benzaldeídos apresentam uma certa atividade antibacteriana.

No entanto, a substituição do benzaldeído por outro aldeído aromático ou heterocíclico, conduz a uma atividade antibacteriana de boa eficiência, com é o caso de derivados do 5-nitrofurfural e furfural.

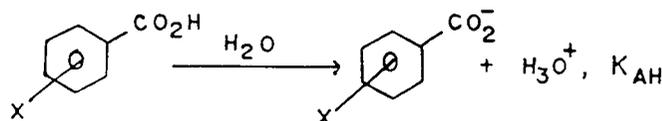
Em 1976 o Librium constituiu o medicamento receitado com o segundo maior volume de vendas nos Estados Unidos.¹¹

Librium é uma nitrona (clorodiazepóxido), feita mediante uma série de conversões químicas, que é utilizado na medicina como tranquilizante.



3. - A Equação de Hammett e Equilíbrio Químico.

A equação (2) abaixo representa a dissociação de uma família de ácidos benzóicos meta e para substituídos em água a 25° C e 1 atm., e como esperado, a magnitude de K_{AH} (constante de dissociação) é afetada pela natureza e posição do substituinte X.



Nós arbitrariamente usamos o efeito do substituinte X sobre a acidez do ácido benzóico como uma medida de algumas propriedades do substituintes.

A medida é representada pela letra grega sigma (σ), e é definida pela equação (3) abaixo:

$$\sigma = \text{p}K_{AH} (\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}) - \text{p}K_{AH} (\text{XC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}) \quad (3)$$

ou

$$\sigma = \log \frac{K_{AH} (\text{XC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})}{K_{AH} (\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H})} \quad (4)$$

Um valor positivo de σ indica que o substituinte aumenta a acidez do ácido benzóico, ou seja, corresponde a capacidade do substituinte em retirar elétrons.

Da mesma maneira, substituintes que nos dão um valor negativo de σ diminuem a acidez do ácido benzóico, ou melhor, se comportam como doadores de elétrons.

Na tabela (1) a seguir mostramos alguns valores pKa do ácido benzóico substituído com seus respectivos valores de σ .

Tabela I - pKa de ácidos benzóicos meta e para substituídos e os valores de σ para os substituintes correspondentes em água a 25° C. 12,25

Substituinte	pKa	σ
H	4,20	0,00
m-CH ₃ O	4,09	0,11
m-F	3,86	0,34
m-NO ₂	3,49	0,71
p-NO ₂	3,42	0,78
p-CH ₃	4,37	-0,17
p-CH ₃ O	4,48	-0,28

Se nós agora queremos analisar os efeitos destes substituintes sobre a força de outros ácidos aromáticos, devemos seguir o seguinte raciocínio :

Para um par de equilíbrios, Hammett verificou que o gráfico de meta e para substituintes normalmente dá uma correlação linear, e que compostos em posição orto se desviam desta correlação.

Então, o $\log K^1_x$ para um equilíbrio com substituintes em posição meta e para é uma função linear do $\log K^2_x$ para o outro equilíbrio.

Esta relação pode ser representada como na equação abaixo, tomando como exemplo o ácido benzóico e o ácido fenil acético.

$$\log (K^1_x)ArCH_2CO_2H = \log (K^1_x)ArCO_2H + \gamma \quad (5)$$

Onde p é a inclinação da reta, γ é o intercepto e K^1_x é a constante de ionização para um substituinte em posição para ou meta no anel aromático.

Para um outro substituinte uma reação análoga a equação acima pode ser escrita e quando subtraímos (6) de (5) temos (7).

$$\log (K^2_x)ArCH_2CO_2H = p \log (K^2_x)ArCO_2H + \gamma \quad (6)$$

$$\log (K^2_x/K^1_x)ArCH_2CO_2H = p \log (K^2_x/K^1_x)ArCO_2H \quad (7)$$

Na equação (7) acima Hammett usou 1x como referência, que corresponde ao átomo de hidrogênio com substituintes.

Com estas definições podemos escrever a equação de Hammett da seguinte maneira:

$$\log (K_x / K_H) = \rho \log (K_x / K_H)^{ArCO_2H} \quad (8)$$

Onde K_x e K_H do lado esquerdo da equação são as constantes de dissociação para um composto substituído em posição meta ou para e o termo $\log (K_x / K_H)^{ArCO_2H}$ tem um valor definido para um dado substituinte X, conforme a equação (9) onde:

$$\sigma = \log (K_x / K_H)^{ArCO_2H} \quad (8)$$

então a equação de Hammett toma a seguinte forma:

$$\log (K_x / K_H) = \rho \sigma \quad (10)$$

onde σ depende somente da natureza do substituinte e ρ depende da natureza da reação incluindo a temperatura da reação, solvente, etc.

A magnitude dos valores ρ dá idéia da sensibilidade da reação ao efeito do substituinte, e que, para o exemplo usado, valores positivos de ρ nos dizem que a constante de dissociação é favorecida pela capacidade do substituinte em retirar elétrons.

Um raciocínio análogo a equação de Hammett para o equilíbrio ácido-base é usado para a correlação de velocidades de reação.

Neste caso teremos:

$$\log (K_x / K_H) = \rho \sigma \quad (11)$$

onde a constante K_H é a constante de reação para o átomo de hidrogênio como substituinte e K_X é a constante de velocidade da reação para um substituinte X qualquer.

4. - Correlação com σ^+

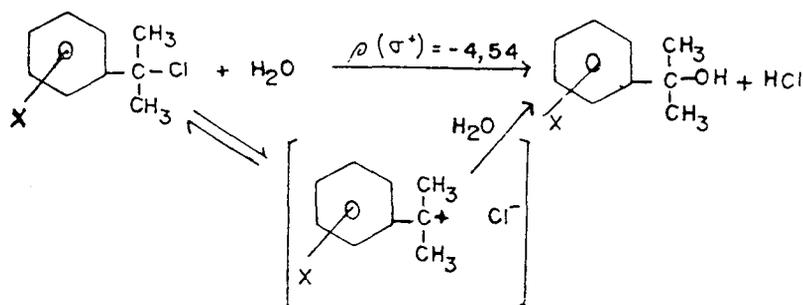
Através de alguns resultados experimentais, se pode ver que, em reações envolvendo a formação de um centro de reação deficiente de elétrons conjugado com o anel, substituintes que por conjugação tem a capacidade de doar elétrons possuem um efeito além daquele esperado tendo como base os valores normais de σ .^{13,14}

Correlações não muito satisfatórias são obtidas, pelo uso da equação de Hammett em certas reações, quando são usados os valores comuns de σ definidos pela equação (10), tendo como reação padrão a ionização do ácido benzóico.

Porém, melhores correlações são obtidas quando constantes alternativas de substituintes, σ^+ , são usadas.

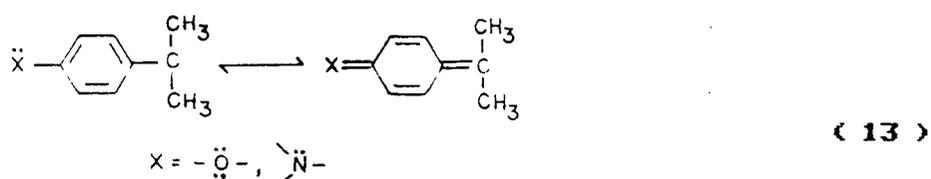
Estes valores de σ^+ são obtidos através de uma reação padrão diferente do equilíbrio usado para definir os valores de σ .

A reação padrão usada é a hidrólise do 2-cloro-2-fenilpropano em 90% acetona/água a 25° C.



Indiferente de ser a ionização inicial ou a subsequente captura do nucleófilo pelo carbocátion a etapa determinante da velocidade da reação, o complexo ativado desta reação envolve um carbono deficiente de elétrons.

Se o complexo ativado desta reação é próximo do intermediário, o carbocátion, as formas de ressonância abaixo indicam que certos substituintes em posição para, através de conjugação, têm o efeito de suprir elétrons além daquele esperado tendo como base os valores comuns de σ .



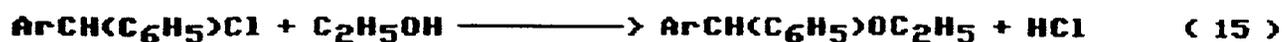
O valor de ρ da reação acima foi definido como -4,54 tendo como base alguns substituintes em posição para e meta incapazes de assistir o centro de reação por conjugação.

Os valores de σ^+ foram obtidos para os outros substituintes (capazes de fazer ressonância) pelos resultados experimentais de K_x usando a equação

$$\log K_x/K_H = - 4,54 \sigma^+ \quad (14)$$

onde K_H é o valor para a velocidade da reação quando o substituinte for o hidrogênio.

A seguintes reações de solvólise dão uma boa correlação com σ^+ e, como esperado, um alto valor negativo de ρ .



$$\rho(\sigma^+) = -4,05$$

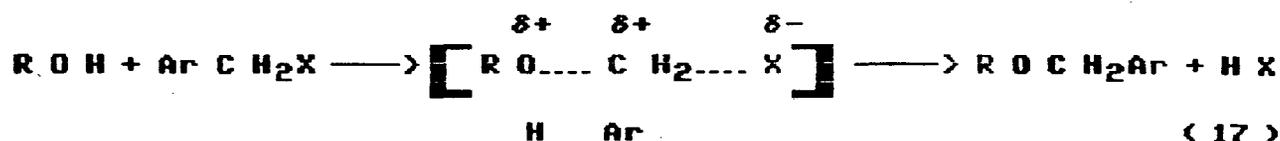


$$\rho(\sigma^+) = -4,82, \text{ R} = \text{CH}_3^-$$

$$\rho(\sigma^+) = -4,67, \text{ R} = \text{C}_2\text{H}_5^-$$

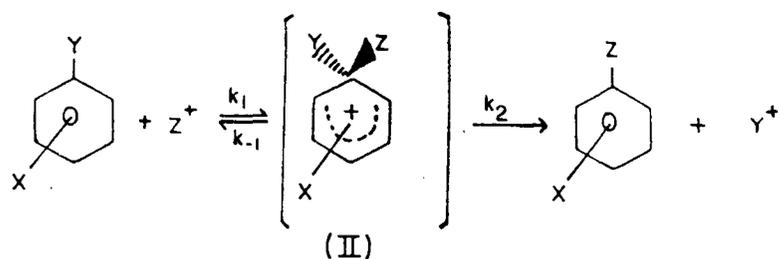
$$\rho(\sigma^+) = -4,43, \text{ R} = (\text{CH}_3)_2\text{CH}^-$$

Um composto benzóico que sofre solvólise por um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ envolvendo um complexo ativado com uma carga parcial positiva desenvolvida no grupo CH_2 , também se correlaciona com σ^+ .



Porém, este mecanismo envolve a criação de uma carga parcial positiva no carbono ligado ao anel aromático, então, esta reação vai apresentar um valor de ρ pequeno, se comparado com as reações anteriores.

O mecanismo de substituição eletrofílica aromática envolve um intermediário (II) :

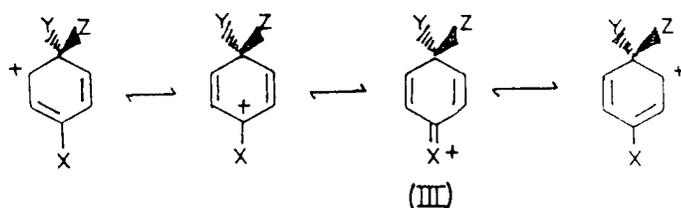


Normalmente, a formação deste intermediário, também chamado de intermediário de Wheland, é a etapa determinante da velocidade da reação ($k_2 > k_1$).

Boas correlações são obtidas com substituintes em posição para usando parâmetros de σ^+ .

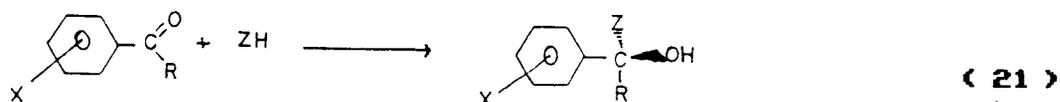
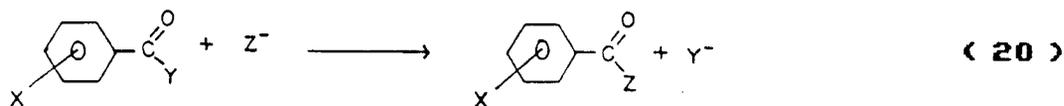
Substituintes que podem suprir esta deficiência de elétrons são um aumento na constante de velocidade maior do que era esperado por seus valores comuns de σ .

Isto pode ser verificado nas estruturas de ressonância abaixo:



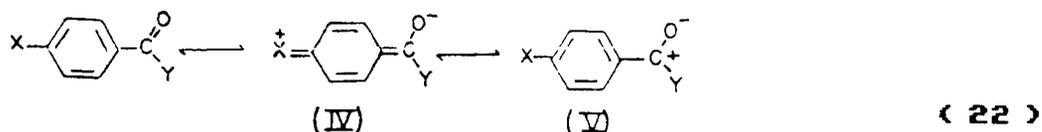
Uma estrutura canônica extra (III) é acrescentada ao intermediário (II) por certos substituintes estabilizando o intermediário e facilitando assim sua formação.

Existem reações do tipo:



em que pode ser esperada uma correlação melhor com σ^+ do que com σ .

Um fundamento para esta expectativa é que a estrutura (IV) serve para atenuar a estrutura (V) na forma híbrida total, por este motivo tornando o reagente menos suscetível ao ataque nucleofílico.



Reações representadas pelas equações (20 e 21) acima portanto dão uma correlação $\rho - \sigma^+$ com valores de ρ positivos.

Na prática, as vezes estas reações também dão correlações muito adequadas com valores comuns de σ .

A razão é que provavelmente a reação padrão que define σ , a ionização do ácido benzóico substituído com um grupo como por exemplo o CH_3O - .

Em outras palavras, o valor comum de σ para certos substituintes já inclui uma pequena contribuição das formas de ressonância.

5. - *Correlação com σ^-*

A figura (I) abaixo mostra um gráfico de Hammett para a dissociação de fenóis, note que o gráfico de pK_{AH} contra σ em vez do $\log K_{\text{AH}}$ nos dá uma inclinação negativa, o que corresponde a um valor de σ positivo para o gráfico de $\log K_{\text{AH}}$.^{15,16}

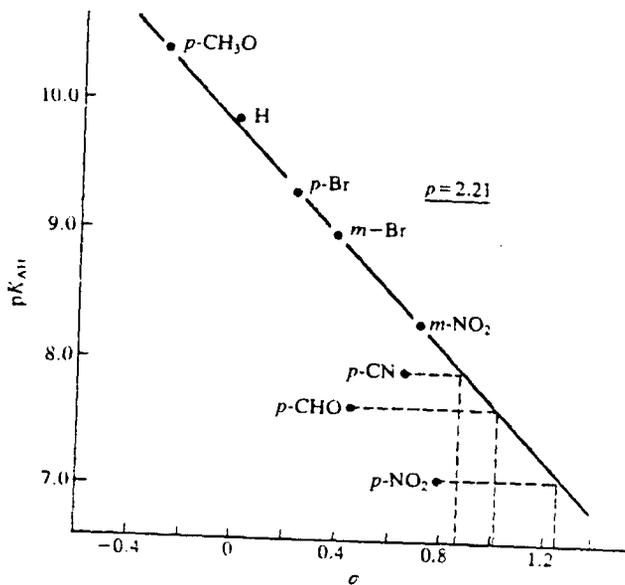


Figura 1 - Gráfico de Hammett para a dissociação de fendas em água a 25°C. 15

Como se pode verificar, alguns pontos se desviam da linearidade em quantidades muito maiores do que o erro experimental.

Aqueles compostos com substituintes que, por conjugação, podem retirar elétrons e que estão em posição para em relação ao grupo OH possuem um menor valor de pK_{AH} , isto é, são mais ácidos. Em outras palavras, certos substituintes como p-NO₂ e p-CN tem um efeito extra de aumentar a acidez.

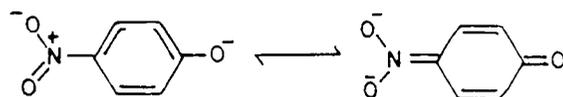
Os ânions destes fenóis têm suas cargas negativas mais extensivamente deslocalizadas por ressonância por substituintes com a capacidade de retirar elétrons; isto não é possível quando alguns substituintes estão em posição meta em relação ao grupo OH, ou se o substituinte não tem a capacidade de retirar elétrons por conjugação.

Este efeito eletrônico extra só é possível quando o centro de reação, que envolve uma maior densidade de elétrons, estiver conjugado com o substituinte através do anel benzênico.

Para estas reações um outro parâmetro de substituinte é empregado, e tem o símbolo de σ^- . Seus valores numéricos são avaliados através da extrapolação dos seus valores de pK_{AH} , como mostrado na figura (1) acima.

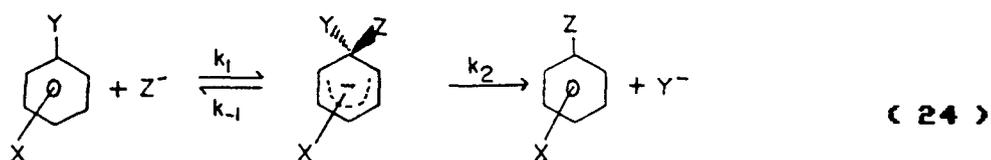
É por estas razões que o grupo p-NO₂ tem um efeito muito maior do que o antecipado pelos valores comuns de σ , desativando a nucleofilicidade do ion fenóxido em uma reação SN₂.

Isto é devido a conjugação entre o oxigênio e o grupo p-NO₂.



(23)

Uma classe importante de reações em que os valores de σ^- são muito usados é a substituição nucleofílica aromática.



Consequentemente o aumento da carga negativa no complexo ativado acima, também chamado de intermediário de Meisenheimer, é muito mais efetivamente deslocalizada por conjugação.

Isto é verdadeiro independentemente de ser a formação do intermediário ou a subsequente decomposição do mesmo a etapa determinante da velocidade da reação.

6. - *Catálise Ácida Geral*

Se uma reação de um composto S é de primeira ordem em relação a (S), e catalisada não somente pelo íon hidrogênio mas também por um ácido fraco não dissociado AH, a expressão da lei de velocidade experimental vai ter a seguinte forma: 17,18,19



onde

$$-d(\text{S}) / dt = k_{\text{obs}} [\text{S}] \quad (26)$$

$$K_{\text{obs}} = k_0 + k_H [\text{H}_3\text{O}^+] + k_{\text{AH}} [\text{AH}] \quad (27)$$

k_{obs} = Constante de velocidade experimental de pseudo primeira ordem.

k_0 = Constante de velocidade de primeira ordem para a reação espontânea.

k_H = Constante de velocidade de segunda ordem para a reação catalisada pelo íon hidrônio.

K_{AH} = Constante de velocidade de segunda ordem para a reação catalisada pelo ácido geral AH.

Reações em que as velocidades são descritas pelas equações (25, 26 e 27) acima mostram catálise ácida geral. Normalmente a catálise ácida geral é facilmente distinguível experimentalmente da catálise ácida específica.

A variação da constante de pseudo primeira ordem, k_{obs} , com a concentração do ácido (AH), é investigada a pH constante, porém é possível variar a razão AH/A^- pela equação:

$$pK_a = pH + \log AH/A^- \quad (28)$$

De acordo com a equação (27) a constante catalítica para o ácido geral é obtida pelo coeficiente angular do plote de $k_{obs} \times (AH)$, sendo que o intercepto no dá o valor de $k_0 + k_H (H_3O^+)$.

7. - Lei de Bronsted

7.1 - Reações com Catálise Ácida Geral

A relação de Bronsted (ou lei de catálise) entre a constante de acidez K_{AH} de uma série de ácidos catalisadores e suas constantes

catalíticas é logarítmica.^{20, 21, 22}

$$\log k_{AH} = \alpha \log K_{AH} + cte. \quad (29)$$

onde α é um parâmetro de reação.

$$\text{Sabendo que } pK_{AH} = -\log K_{AH}$$

a equação (29) pode ser escrita como

$$\log k_{AH} = -\alpha pK_{AH} + cte. \quad (30)$$

Nós temos visto anteriormente que a constante catalítica k_{AH} para um único ácido AH em uma reação com catálise ácida geral é determinada pela variação da constante de velocidade a pH constante, porém é possível variar a razão AH/A^- .

Pela equação (27) o gráfico de k_{obs} em função da concentração do ácido (AH) a pH constante, apresentada uma inclinação da qual obtemos o valor de k_{AH} .

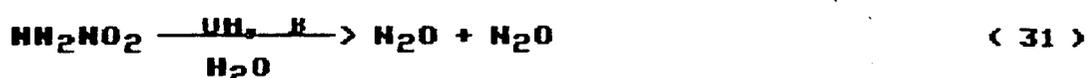
Os valores de α para uma reação com catálise ácida geral são obtidos pelo gráfico do logaritmo de k_{AH} para uma série de ácidos usados com catalisadores contra os seus respectivos valores de pK_{AH} .

Os valores de α para uma variedade de reações em solução normalmente estão na faixa de 0,0 e 1,0.

Valores de α próximos de zero ou 1,0 são difíceis de se determinar experimentalmente.

7.2 - Reações com Catálise Básica Geral

A relação empírica entre a propriedade ácido-base de um composto e sua eficácia como catalisador foi estabelecida primeiramente para uma reação com catálise básica geral, -a decomposição da nitramida.



$$-d(\text{NH}_2\text{NO}_2)/dt = k_{\text{obs}}(\text{NH}_2\text{NO}_2) \quad (32)$$

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{OH}}(\text{OH}^-) + k_{\text{B}}(\text{B}) \quad (33)$$

k_{obs} = Constante de velocidade de pseudo primeira ordem experimental

k_0 = Constante de velocidade de primeira ordem para a reação espontânea

k_{OH} = Constante de velocidade de segunda ordem para a reação catalisada pelo íon hidróxido

k_{B} = Constante de velocidade de segunda ordem para a reação catalisada pela base geral B

A decomposição da nitramida foi investigada em soluções aquosas por Bronsted e Pedersen²¹, que pela medida de k_{B} mantendo o pH constante e com a relação logarítmica análoga a feita para ácidos gerais obtiveram:

$$\log k_B = -\beta \log K_{BH} + \text{cte.} \quad (34)$$

k_B = Constante catalítica para a base geral B

β = Parâmetro de Bronsted para a reação catalisada por bases gerais

K_{BH} = Constante de acidez para ácido conjugado da espécie básica que catalisa a reação

Como

$$pK_{BH} = -\log K_{BH} \quad (35)$$

então

$$\log k_B = \beta pK_{BH} \quad (36)$$

Os valores de β para as reações com catálise básica geral são obtidos pelo gráfico do $\log k_B$ para uma série de bases usadas com catalisador contra seus respectivos valores de pK_{BH} .

Estes valores de β para estas reações geralmente estão na faixa de zero e um.

β - Significado Físico das Constantes de Bronsted

α (β) podem ser interpretados em termos da extensão da transferência do próton no estado de transição.

Medem portanto, o quanto o estado de transição se assemelha a produtos ou a reagentes, com respeito a sua sensibilidade, em uma reação de transferência de prótons, isto é, uma reação ácido-base.

Estes valores de α (β) podem nos fornecer uma medida da facilidade da reação, podendo ser considerado como um fator de seletividade relacionado com a reatividade.

Quando α (β) são iguais a zero, o próton não está transferido e o estado de transição é semelhante aos reagentes.

Neste caso a reação ou o estado de transição não se mostram sensíveis tanto para ácidos como para bases; quem catalisa a reação é uma outra espécie presente na solução que em soluções aquosas geralmente é a água.

Quando α (β) são iguais a um, o próton está completamente transferido e o estado de transição se assemelha a produtos.

Aqui a reação se mostra bastante sensível, e os catalisadores mais potentes presentes na solução é que atuarão em solução aquosa, são os íons H^+ e OH^- . Isto determina que a reação é especificamente catalisada, e, como consequência, a velocidade de transferência do próton se aproxima da velocidade controlada por difusão.

O estado de transição se assemelha mais à espécie menos estável na reação, então se

$\Delta G^\ddagger > 0; \alpha > 0,5$ o estado de transição se assemelha mais a produtos.

$\Delta G^\ddagger < 0; \alpha < 0,5$ o estado de transição se aproxima mais a reagentes.

A estabilidade do estado de transição é que permite a detecção de uma catálise geral, pois uma maior estabilidade do estado de transição ou do intermediário aproxima o E. T. aos reagentes aumentando a probabilidade de que α (β) sejam menor do que um, e, como consequência,

a catálise geral é observada.^{23, 24, 25}

9. - A separação de Efeitos Polar, Estéricos e de Ressonância

A cinética de formação e hidrólise de ésteres carboxílicos tem sido investigada extensivamente.

O efeito de vários fatores estruturais influenciando a reatividade tem sido reconhecido, como por exemplo, o impedimento estérico e a polaridade do substituinte.^{26,27}

A dominante influência de um fator particular é algumas vezes clara (por exemplo, o impedimento estérico é responsável pela dificuldade de esterificação do ácido benzóico 2-6 -disubstituído).

Em muitos casos, entretanto, o efeito simultâneo de vários fatores é concebível e uma completa compreensão requer sua separação.

Um método de separação de efeitos polar e estérico na hidrólise de ésteres foi sugerido por Ingold em 1930.

De acordo com Ingold a razão do coeficiente de velocidade para a hidrólise alcalina e ácida de um éster sob dadas condições é uma função somente da polaridade de grupos substituintes, ainda que os coeficientes de velocidades são afetados individualmente por impedimento estérico.

A sugestão de Ingold recebeu pouco interesse nos 20 anos seguintes, porém foi Taft em 1950 quem formulou as bases para uma separação quantitativa dos efeitos polar, estérico e de ressonância na hidrólise de ésteres.²⁸

Taft sugeriu a equação abaixo para avaliar o efeito polar de um substituinte R no éster RCO_2R' .

$$\sigma^* = \log (k / k^0)_B - \log (k / k^0)_A / 2,48 \quad (37)$$

onde σ^* é uma constante polar do substituinte R. O coeficiente de velocidade k se refere à reação de $\text{RCO}_2\text{R}'$ com R qualquer, e k^0 à reação de $\text{MeCO}_2\text{R}'$ como padrão. A e B se referem à hidrólise ácida e básica respectivamente da reação com um mesmo R' , solvente, temperatura, etc.

O fator 2,48 coloca o valor de σ^* na mesma escala dos valores de σ determinados por Hammett.

Esta equação pode ser aplicada também a ésteres benzóicos orto substituídos, o - $\text{XC}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{R}'$, com o o - $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{R}'$ como padrão.

Associa-se aos termos da equação (37) os seguintes significados: $\log (k/k^0)_B$ mede a soma dos efeitos polar, estérico e de ressonância de R (ou X), $\log (k/k^0)_A$ mede a soma dos efeitos estéricos e de ressonância de R (ou X); a diferença dá o efeito polar de R (ou X).

A equação

$$E_s = \log (k/k^0)_A \quad (38)$$

define uma constante estérica do substituinte, embora para sistemas que estão conjugados com $\text{CO}_2\text{R}'$, E_s contém também uma contribuição da ressonância.

Este procedimento está baseado em 3 suposições:

- a) A energia livre de ativação relativa pode ser tratada como a soma de contribuições independentes dos efeitos polar, estérico e de ressonância.
- b) Nas reações ácidas e básicas os efeitos estéricos e de ressonância são

os mesmos.

c) Os efeitos polares dos substituintes são marcadamente maiores na reação básica do que na reação ácida.

10. - Interpretação do Efeito Orto Baseado na Comparação com Sistemas Para Substituídos.

A idéia de que sistemas substituídos em posição para fornecem uma base para a interpretação do efeito orto é de cerca de 40 anos. Isto foi feito por hidrólise alcalina do benzoato de etila orto substituído.

A igualdade aproximada dos valores de σ_p e σ_o de Taft para vários substituintes tem iduzido muitos autores a usar uma constante apropriada de substituintes em posição para (σ_p , σ_p^0 , σ_p^+ , etc) como uma medida do efeito polar de um substituinte em posição orto.

As influências adicionais podem então ser reveladas.

Valores de (k_o/k_p) ou $\log(k_o/k_p)$ tem sido tomados como uma base para avaliar o efeito orto.

Wolfenden e Jencks analisaram velocidades e equilíbrios para a reação de benzaldeídos orto e para substituídos com semicarbazida.³⁰

11. - Constantes de Substituintes em Posição Orto.

Muitos autores têm escolhido uma reação acreditando ser livre de efeitos estéricos para orto substituintes e têm feito uma escala de valores de σ_o assumindo $\rho_o = \rho$ para estas reações.

McDaniel e Brown³¹ sugerem que valores de pKa do íon piridínio 2-substituído dariam uma base para valores de r_0 .

Usualmente, entretanto, sistemas em que o centro de reação é um tanto separado do anel têm sido escolhidos (por exemplo: a dissociação do ácido fenilpropiónico)³².

Valores de r_0 têm também sido baseado em dados espectroscópicos.

Em 1969 Charton reuniu valores de constantes de substituintes em posição orto.³³

Alguns destes valores podem ser verificados na tabela II a seguir.

Tabela II - Constantes polares de orto-substituintes

Provável Condição	OCH ₃	Me	F	Cl	Br	I	NO ₂	Ref.
σ	-0,39	-0,17	0,24	0,20	0,21	0,21	0,80	37
σ	-0,13	-	0,13	0,24 ^h	-	-	0,55*	35 ^h
σ	-	-0,14	0,53	0,83	0,91	0,84	-	36
σ^0	-0,53	-0,16	0,16	0,31	-	-	0,94	34
σ^0	-0,67	-0,14	0,23	0,37	0,41	0,43	0,97	38
σ^+	-0,43	-0,25	-	0,45	0,55	-	0,75	39
σ^-	-0,00	-0,13	0,54	0,68	0,70	0,63	1,24	40
σ^-	-0,37	-0,13	0,29	0,50	0,55	0,64	1,20	40

Há uma fraca semelhança entre os vários valores determinados para um dado substituinte, no entanto, é importante lembrar que os processos de definição extremamente variados e em consequência valores de σ_0 podem ter variação equivalente aos verificados nos valores de σ , σ^0 , σ^+ , σ^h e σ^- de Hammett.

Sem dúvida, em alguns casos, o processo de definição está sujeito a uma inesperada interferência estérica ou outras interferências do substituinte em posição orto.

Estas situações têm sugerido uma investigação do verdadeiro valor da constante do substituinte em posição orto.

II - PARTE EXPERIMENTAL

1. - Equipamentos

As corridas cinéticas e os espectros UV foram realizados em um espectrofotômetro UV-Vis Varian 634 e UV-Vis Varian DMS-80, ao qual foi acoplado um termostato calibrado para 25^o C marca ética, com uma variação de $\pm 0,1^{\circ}$ C. Os gráficos foram registrados em um registrador potenciométrico acoplado ao espectrofotômetro.

Foram utilizadas cubetas de quartzo com tampa esmerilhada e com 10 mm de caminho ótico.

O pH das soluções foi determinado em um potenciômetro digital marca Digimed DMPH-2 ou Micronal B374, ambos equipados com eletrodo duplo de vidro do tipo Ingold e previamente calibrados com soluções padrão adquiridas da Merck.

Todas as soluções foram preparadas com água deionizada e destilada.

As substâncias foram pedadas em uma balança analítica Mettler H31AR.

2. - Reagentes

Todos os reagentes utilizados no preparo das soluções e misturas de reação foram de grau analítico de acordo com os requisitos da American Chemical Society (ACS), fornecidos pelas companhias Merck e / ou Aldrich, e purificados sempre que fosse necessário.

3. - Determinações Cinéticas

As velocidades de reação foram medidas espectrofotometricamente a 25° C, força iônica 1,0 (KCl), medindo o aumento relativo na absorbância devido à formação da nitrona nos seus respectivos comprimentos de onda.

As medidas cinéticas foram realizadas com uma concentração de N-Metilhidroxilamina em suficiente excesso de maneira que fossem obtidas constantes de pseudo primeira ordem com relação à N-Metilhidroxilamina.

A mistura reacional foi preparada em um volume de 10 ml contendo uma concentração de N-Metilhidroxilamina de $4,00 \times 10^{-2}M$ e cloreto de potássio em concentração suficiente para manter a força iônica constante (1,0). Estas soluções foram ajustadas ao pH desejado com uma variação de $\pm 0,03$ unidades.

Desta solução transferiu-se 2,97 ml para uma cubeta de quartzo; que após alcançar o equilíbrio térmico, foi iniciada a reação pela adição de 30 microlitros de uma solução 0,01 M de benzaldeído, com o auxílio de uma microseringa Hamilton.

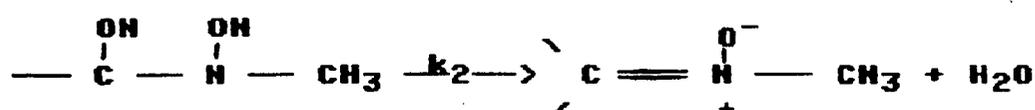
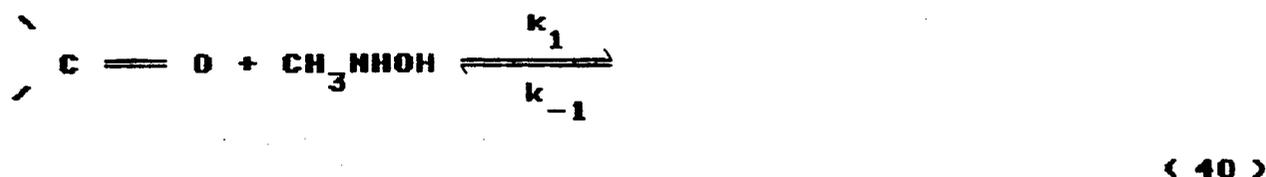
As constantes de velocidade de pseudo primeira ordem foram calculadas tendo como base o log da diferença entre a absorbância no tempo infinito da reação e a absorbância no tempo "x" vs o tempo "x", conforme a equação abaixo

$$k_{obs} = \log (A_{t\infty} - A_{tx}) / t_x \quad (39)$$

Estes cálculos foram feitos através de um programa de computação para TK 3000 com um erro de determinação nunca maior do que 3% .

Com os dados obtidos no presente trabalho, e fazendo uma

analogia com mecanismos similares, pode-se formular o mecanismo da reação entre N-Metilhidroxilamina e benzaldeídos substituídos como:³⁰



onde a velocidade da reação será dada por:

$$v = k_2 (I) \quad (41)$$

sendo que (I) é a concentração do intermediário que está em equilíbrio com os reagentes

$$K_{eq} = (I) / (C)1 (N) \quad (42)$$

onde (C)1 é a concentração de aldeído na forma livre e (N) a concentração de N-Metilhidroxilamina, e como o aldeído vai estar parte como intermediário (I) e parte como aldeído livre (C)1 a concentração total do aldeído será dada por:

$$(C)t = (C)1 + (I) \quad (43)$$

$$(C)1 = (C)t - (I) \quad (44)$$

que substituindo na equação (42) temos

$$[I] = K_{eq} [C] t [N] / 1 + K_{eq} [N] \quad (45)$$

e substituindo (I) na equação de velocidade (41) temos

$$v = k_2 K_{eq} [C] t [N] / 1 + K_{eq} [N] \quad (46)$$

e que

$$v / [C] t = k_2 K_{eq} [N] / 1 + K_{eq} [N] = k_{obs} \quad (47)$$

onde

$$k_2 = k_o + k_H [H_3O^+] + k_{OH} [OH^-] \quad (48)$$

k_o = Constante de velocidade da reação espontânea.

k_H = Constante de velocidade de reação catalisada pelo íon hidrônio.

k_{OH} = Constante de velocidade da reação catalisada pelo íon hidróxido.

Em pH ácido, devido ao equilíbrio existente entre a forma ácida e a forma básica da N-Metilhidroxilamina, e como somente a forma básica da N-Metilhidroxilamina é que reage, utilizou-se um fator de correção para o cálculo da constante de segunda ordem, o qual foi obtido pela equação abaixo:

$$[N]_1 = [K_a / (K_a + [H^+])] [N] t \quad (49)$$

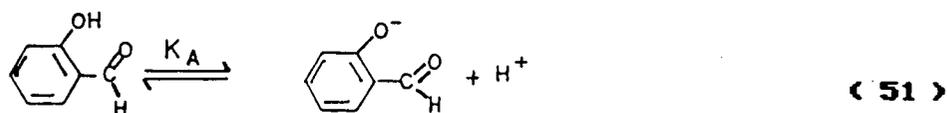
onde $[N]_1$ representa a concentração de amina na forma básica.
então

$$k_2 = k_{obs} / [K_{eq} [N]_1 / (1 + K_{eq} [N]_1)] \quad (50)$$

A equação (50) acima é a equação matemática que explica os resultados experimentais.

Os valores da K_a da N-Metilhidroxilamina e Hidroxilamina foram $7,079 \times 10^{-7}$ e $6,760 \times 10^{-7}$, respectivamente, o que nos dá um valor de pK_a de 6,17 e 6,15.⁴³

Para o caso do 2-Hidroxibenzaldeído e 4-Hidroxibenzaldeído que possuem $pK_a = 8,30$ e $7,80$ respectivamente, vamos ter que levar em conta o equilíbrio



onde a constante de dissociação será dada por

$$K_a = \frac{[\text{CO}^-] [\text{H}^+]}{[\text{COH}]} \quad (52)$$

Como a concentração total do aldeído vai estar parte na forma de fenóxido $[\text{CO}^-]$ e parte na forma fenólica $[\text{COH}]$

$$[\text{C}]_t = [\text{COH}] + [\text{CO}^-] \quad (53)$$

então

$$[\text{CO}^-] = [\text{C}]_t - [\text{COH}] \quad (54)$$

que, substituindo na equação de equilíbrio, fornece

$$K_a = \frac{[\text{C}]_t - [\text{COH}]}{[\text{COH}]} [\text{H}^+] \quad (55)$$

Isolando o aldeído na forma de fenol vamos ter

$$[COH] = [C]t [H^+] / K_a + [H^+] \quad (56)$$

onde

$$f_c = [H^+] / K_a + [H^+] \quad (57)$$

representa a fração de aldeído que se encontra na forma de fenol visto que, como demonstrado em outros trabalhos, a reação do ânion salicilato não ocorre.³⁰

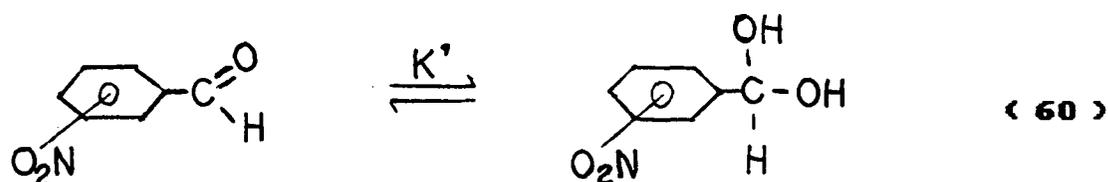
Então, para estes casos, a equação de velocidade (50) tomará a seguinte forma:

$$v = k_2 K_{eq} [C]t [H] f_c / 1 + K_{eq} [H] \quad (58)$$

e

$$v/[C]t = k_2 K_{eq} [H] f_c / 1 + K_{eq} [H] + K_{obs} \quad (59)$$

Para os compostos p-nitrobenzaldeído que sofrem hidratação, como demonstrado na equação abaixo, foi também aplicada uma outra correção nas constantes de velocidade.



$$K' = [C(OH)_2] / [CHO] \quad (61)$$

Como a concentração total do aldeído (Ct) vai ser a concentração do aldeído mais a parte hidratada

$$[Ct] = [CHO] + [C(OH)_2] \quad (62)$$

então

$$[C(OH)_2] = [Ct] - [CHO] \quad (63)$$

que substituindo na equação de equilíbrio (61) acima vamos ter

$$K' = [Ct] - [CHO] / [CHO] \quad (64)$$

então

$$[CHO] = [Ct] / (1 + K') \quad (65)$$

A equação de velocidade (46) vai tomar a seguinte forma:

$$v = k_2 K_{eq} [Ct] [H] / (1 + K') (1 + K_{eq} [H]) \quad (66)$$

e de aqui

$$v/[Ct] = \overset{COR}{k_{obs}} = k_{obs} (1 + K') = k_2 K_{eq} [H] / (1 + K_{eq} [H]) \quad (67)$$

Os valores de K' foram tomados da literatura e são de 0,25 para o p-nitrobenzaldeído⁴¹ e de 0,43 para o o-nitrobenzaldeído⁴².

4. - Constantes de Equilíbrio

Onde a concentração total do aldeído $(C)_t$ vai estar parte como carbonila livre $(C)_l$ e parte como intermediário (I)

$$(C)_t = (C)_l + (I) \quad (71)$$

e

$$(C)_l = (C)_t - (I) \quad (72)$$

então

$$K_{eq} = (I) / [(C)_t - (I)] (H) \quad (73)$$

$$K_{eq} = (I) / [(C)_t - (I)] (H) \quad (74)$$

$$K_{eq} (C)_t (H) = (I) (1 + K_{eq} (H)) \quad (75)$$

logo

$$(I) = K_{eq} (C)_t (H) / 1 + K_{eq} (H) \quad (76)$$

Na equação (76) acima fazendo $1/(I)$ temos:

$$1/(I) = 1 / K_{eq} (C)_t (H) + 1/(C)_t \quad (77)$$

que é a equação da reta.

A concentração do intermediário (I) , pode ser obtida pela diferença da absorbância do aldeído antes (A_1) e após a adição da N-Metilhidroxilamina (A_2) , já que a desidratação deste intermediário nesta região de pH não vai interferir por ser muito lenta e por não absorver na região em que se determina o equilíbrio.

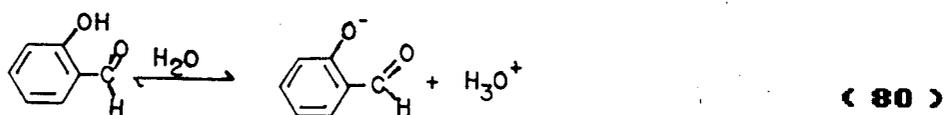
$$(I) = A_1 - A_2 = \Delta A \quad (78)$$

então

$$1/\Delta A = 1/K_{eq} (C)t (H) + 1/(C)t \quad (79)$$

5. - Determinação dos pKa do 2-hidroxi e 4-hidroxiben- zaldeido

Os 4-hidroxi e 2-hidroxibenzaldeidos, quando em soluções básicas, sofrem desprotonação do grupo fenólico, formando seus respectivos íons. Em determinada faixa de pH, ocorre um equilíbrio entre as formas molecular e iônica e seus pKa podem então ser determinados.



A constante de dissociação ácida neste equilíbrio é dada por

$$K_a = (COH) / (CO^-) (H^+) \quad (81)$$

reordenando e logaritmando a equação acima temos

$$pK_a = pH + \log [(CO^-) / (COH)] \quad (82)$$

Se as espécies iônica e molecular possuem espectros UV-VIS significativamente diferentes como pode ser observado na fig. 2, a razão espécie molecular / espécie iônica pode ser determinada espectrofotometricamente.

Selecionou-se para uso nas determinações, os comprimentos de onda correspondentes às maiores diferenças nas absorvâncias das duas

espécies.

Os comprimentos de onda selecionados foram 380 e 330 nm para 2-hidroxi e 4-hidroxibenzaldeido, respectivamente.

As absorbâncias obtidas nos limites superiores de pH são devidas unicamente ao benzaldeido na forma iônica

$$A_I = \langle CO^- \rangle$$

e as absorbâncias obtidas nos limites inferiores de pH são devidas a forma molecular

$$A_M = \langle COH \rangle$$

Nos pH intermediários a absorbância é devido a uma contribuição das espécies molecular e iônica

$$A_X = A_M + A_I \quad (83)$$

As tabelas XII e XIII reúnem os dados obtidos experimentalmente.

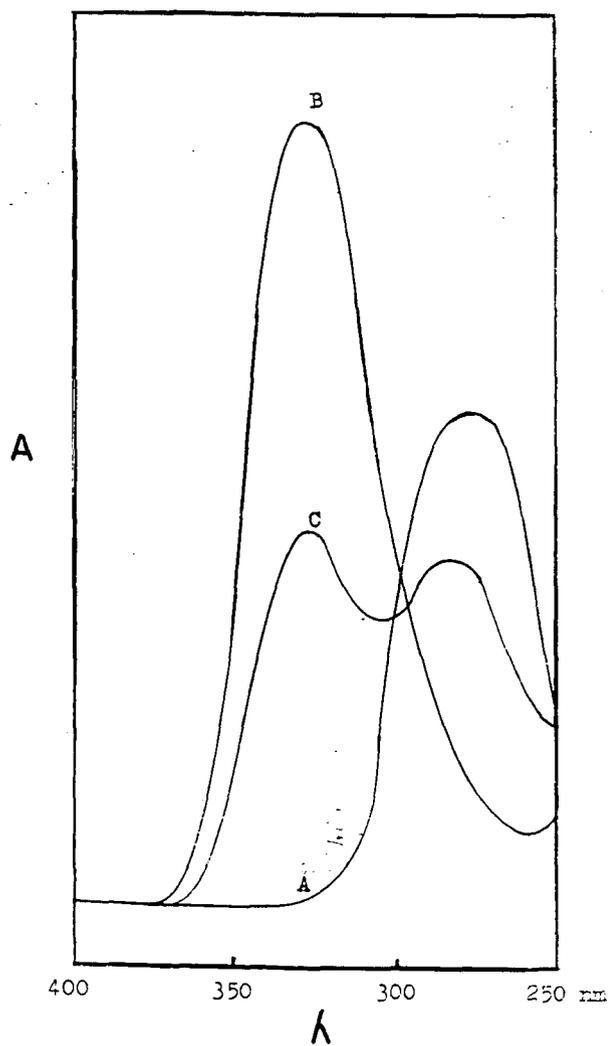


Figura 2 - Espectros do 4-hidroxibenzaldeído em água, 25° C, força iônica 1,0 (KCl) a pH 3,80 (A), pH 10,30 (B) e pH 7,6 (C).

III - RESULTADOS

As constantes de velocidades observada de pseudo primeira ordem, e as respectivas constantes de velocidade de segunda ordem em função do pH estão apresentadas nas tabelas III a XI.

As figuras 3 a 11, que mostram o perfil de $\log k_2$ versus pH, demonstram a existência de reação catalisada pelo íon hidrônio, uma reação espontânea (independente do pH) e, em alguns casos, uma reação catalisada pelo íon hidróxido.

Nas tabelas XII e XIII estão apresentadas as absorvâncias do 2-hidroxibenzaldeído e 4-hidroxibenzaldeído em função do pH e os valores do pKa podem ser visualizados nas figuras 12 e 13.

Na figura 14 mostramos um gráfico dos dados que constam na tabela XIV, da mudança da absorvância em função da concentração de base nitrogenada, onde a reação da N-metilhidroxilamina com o-Metoxibenzaldeído foi acompanhada a 280 nm, a pH 7,00, 25° C e força iônica 1,0 (KCl). O valor da constante de equilíbrio foi estimado em 3,87 pelo intercepto no eixo dos x, com coeficiente de correlação de 0,997.

Na figura 15 mostramos o espectro do 4-Clorobenzaldeído antes (A), 30 segundos após (B) e 2 horas após a adição da N-Metilhidroxilamina.

O mesmo procedimento foi utilizado para o cálculo das constantes de equilíbrio para os outros benzaldeídos substituídos e os resultados estão apresentados na tabela XV.

As constantes de velocidade de segunda ordem para formação de nitronas por N-Metilhidroxilamina e benzaldeído substituídos, e para a formação de oximas através de hidroxilaminas a natureza e concentrações de tampões.

Os resultados cinéticos obtidos nestes estudos estão apresentados nas tabelas XVI e XX e podem ser observados nas figuras 16 a 18.

Foram utilizadas na reação de formação de oxima os tampões acetato, succinato e fosfato monobásico.

A correlação das constantes catalíticas dos ácidos para a formação de oximas em função de seus valores de pKa, pelo método dos mínimos quadrados, apresenta um valor de $\alpha = 0,731$ com um coeficiente de correlação de 0,997. Sendo que para estes cálculos foram aplicadas as correções estatísticas originalmente propostas por Bronsted, os valores foram tomados segundo Bell e Evans.

Os valores de pKa corrigidos estatisticamente estão indicados na tabela XX e o gráfico de Bronsted está representado na figura 18.

Considerando o valor da constante catalítica para a reação espontânea, tanto para a formação de nitrona como para a formação de oxima, podemos verificar que a constante catalítica do solvente esperada pela reta teórica de Bronsted é 600 vezes menor do que a constante experimental para a formação de nitrona e 8000 vezes menor para a formação de oxima; neste mesmo gráfico podemos verificar que a constante para a catálise ácida geral para o ácido bórico é 4700 vezes maior do que esperado pela correlação teórica para a formação de oxima.

As constantes de equilíbrio entre N-Metilhidroxilamina e benzaldeídos substituídos estão apresentadas na tabela XXI, e os gráficos de Hammett de $\log K_{eq}$ vs σ^+ e σ^h podem ser observados nas figuras 19 e 20, sendo que a melhor correlação é com σ^+ , com um valor de $\rho = 1,193$.

O mesmo gráfico de Hammett é feito para as constantes de reação espontânea, apresentando também uma melhor correlação com σ^+ ; o valor de ρ para as constantes catalíticas é $-0,302$ enquanto que para as

constantes não catalisadas é - 0,490. Estes resultados, que constam nas tabelas XXII e XXIII, podem ser visualizados nas figuras 21 e 24.

Na tabela XXIV estão apresentados os valores de pK_{BH} de benzaldeídos substituídos. Na tabela XXV estão os valores das constantes catalíticas para os benzaldeídos substituídos em função de seus pK_{BH} e o respectivo gráfico pode ser visualizado na figura 25. Os valores das constantes da reação não catalisada correlacionados com seus respectivos pK_{BH} estão apresentados na tabela XXVI e o gráfico na figura 26.

A correlação entre constantes de equilíbrio e os valores de pK_{BH} está apresentada na tabela XXVII e graficado na figura 27.

No gráfico de $\log k_0$ vs pK_{BH} podemos verificar que o ponto experimental do 2-hidroxibenzaldeído situa-se muito acima do esperado pela reta teórica, enquanto que o mesmo 2-hidroxibenzaldeído no gráfico de $\log K_{eq}$ vs pK_{BH} apresenta um valor experimental muito abaixo do esperado pela reta teórica.

Os valores de pK_{BH} do benzaldeído e dos benzaldeídos p-substituídos foram tomados da literatura,⁴⁴ enquanto que para os o-substituídos foram calculados teoricamente através da equação

$$pK_{BH} = - 6,7 - 2,6 \sigma^* \quad (84)$$

empregando os valores de σ^* (sigma orto) tomados de Yates e col.⁴⁴

Nas tabelas XXVIII e XXIX mostramos os valores de k_{obs} e k_2 em função do pH para a formação da salicilaldoxima; estes dados estão graficados nas figuras 28 e 29.

Tabela III - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de 4-hidroxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em função do pH em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

pH	$k_{obs}/s^{-1} \times 10^{-4}$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2$
2,00	6,128	676,00	2,829
2,50	7,8993	275,70	2,440
3,09	7,9583	71,45	1,854
3,51	7,8365	26,78	1,427
3,98	7,2697	8,45	0,926
4,52	7,1039	2,42	0,383
5,00	6,8646	0,811	- 0,090
5,50	5,7457	0,241	- 0,617
5,99	3,7846	0,072	- 1,142
6,50	2,281	0,0260	- 1,585
7,00	0,8038	0,00724	- 2,140
7,55	0,3119	0,00256	- 2,591
8,11	0,5027	0,004020	- 2,395
9,06	0,4163	0,003297	- 2,491

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de 4-Hidroxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

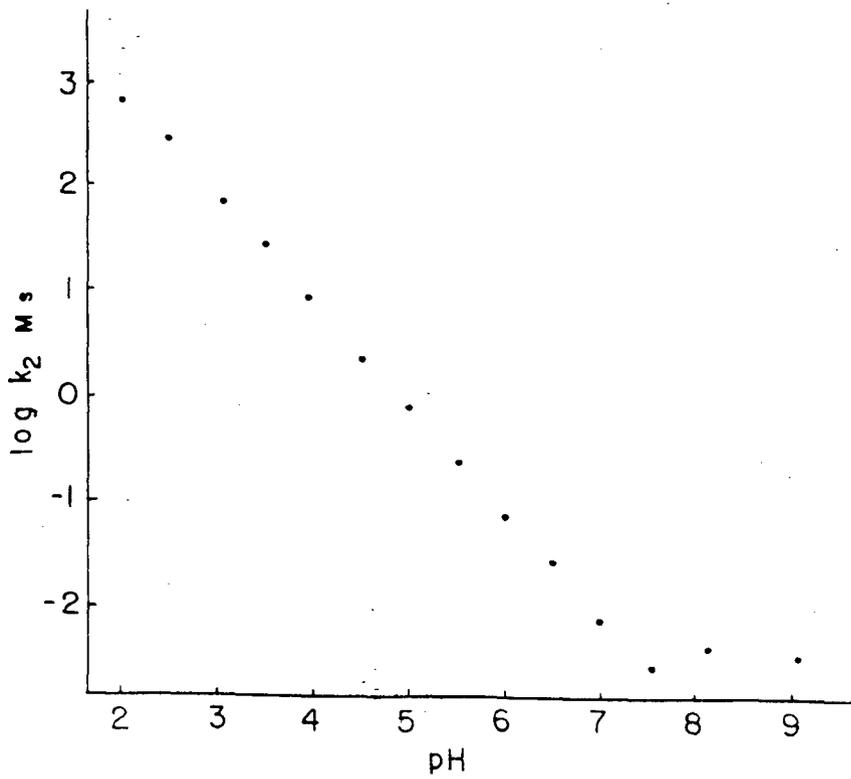


Figura 3 - Log das constantes de velocidades de segunda ordem vs pH para a reação entre p-hidroxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina.

Tabela IV - Constantes de velocidade de segunda ordem em função do pH para a reação de 4-hidroxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

pH	$k_{obs}/s^{-1} \times 10^{-4}$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2/M^{-1}s^{-1}$
2,00	10,00	569,00	2,75
2,50	9,77	177,00	2,24
3,03	6,58	35,00	1,54
3,50	9,19	16,50	1,219
4,00	6,316	3,16	0,500
4,50	9,309	1,71	0,232
4,98	5,27	0,33	- 0,481
5,50	7,247	0,16	- 0,795
6,02	5,42	0,0501	- 1,300
6,50	2,264	0,0136	- 1,886
6,60	1,504	0,00837	- 2,077
7,03	0,891	0,00415	- 2,380
7,15	0,7024	0,00316	- 2,500
7,500	0,6556	0,00283	- 2,548
8,00	1,930	0,00809	- 2,091

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de 4-Hidroxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

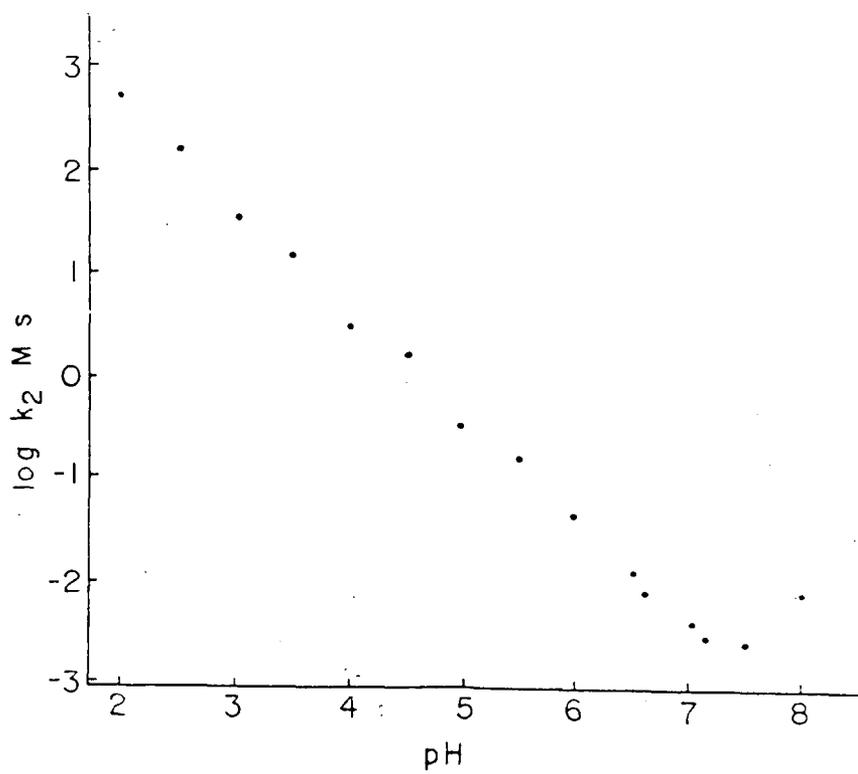


Figura 4 - \log das constantes de segunda ordem vs pH para a reação de *p*-metoxibenzaldeído com *N*-Metilhidroxilamina

Tabela V - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de p-Clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em função do pH, em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

pH	$k_{obs}/s^{-1} \times 10^{-3}$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2/M^{-1}s^{-1}$
2,02	4,123	211,00	2,324
2,78	4,20	37,30	1,571
3,75	3,75	3,38	0,528
4,15	2,44	0,93	- 0,031
4,91	3,36	0,237	- 0,625
5,70	1,92	0,0296	- 1,528
7,15	0,331	0,00171	- 2,767
8,03	1,1968	0,000952	- 3,021
9,01	0,21	0,00100	- 3,000

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de p-Clorobenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

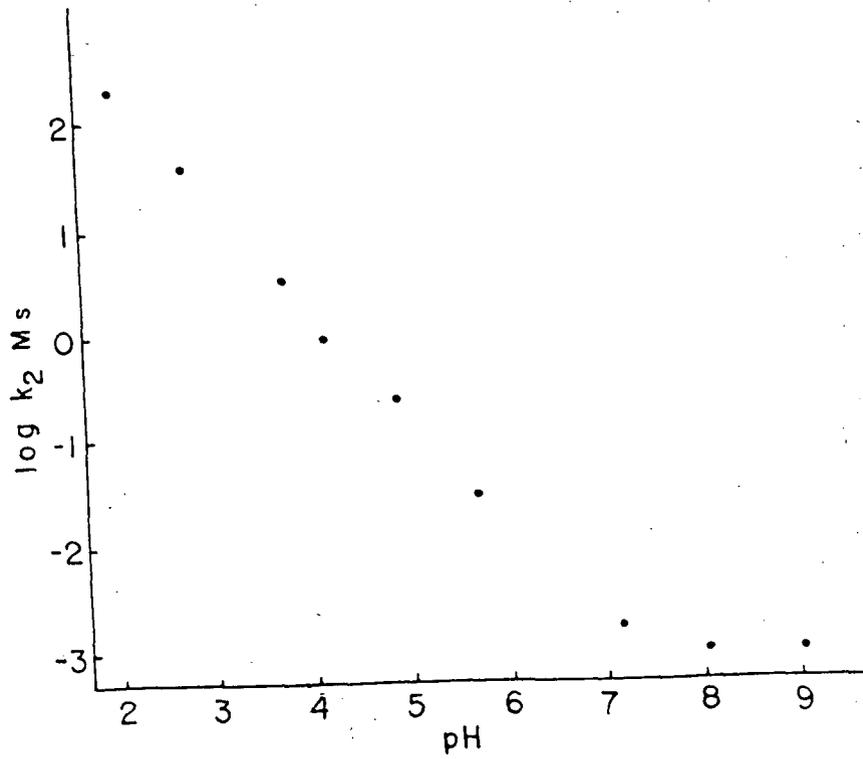


Figura 5 - \log das constantes de segunda ordem vs pH para a reação de p-clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina

Tabela VI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de 4-Nitrobenzaldeído e N-Metilhidroxilamina em função do pH em água à 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

PH	cor k _{obs}	/s ⁻¹ x 10 ⁻³	k ₂ /M ⁻¹ s ⁻¹	log k ₂ /s ⁻¹
2,10	6,862		148,10	2,17
2,50	7,472		64,20	1,80
3,00	6,780		18,40	1,26
3,50	6,568		5,66	0,75
4,02	6,289		1,64	0,21
4,53	6,266		0,519	- 0,280
5,00	5,186		0,153	- 0,800
5,50	3,693		0,0416	- 1,380
6,00	2,478		0,0133	- 1,870
6,50	0,816		0,00288	- 2,540
6,84	0,334		0,001023	- 2,990
7,00	0,330		0,0009739	- 3,010
7,41	0,150		0,0005465	- 3,260
7,50	0,165		0,0004561	- 3,340
8,15	0,173		0,000466	- 3,330
8,60	0,149		0,000400	- 3,390
8,90	0,446		0,001194	- 2,920
9,11	0,745		0,001993	- 2,700
9,83	1,992		0,00532	- 2,270

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de 4-Nitrobenzaldeído = 1,0 x 10⁻⁴ M.

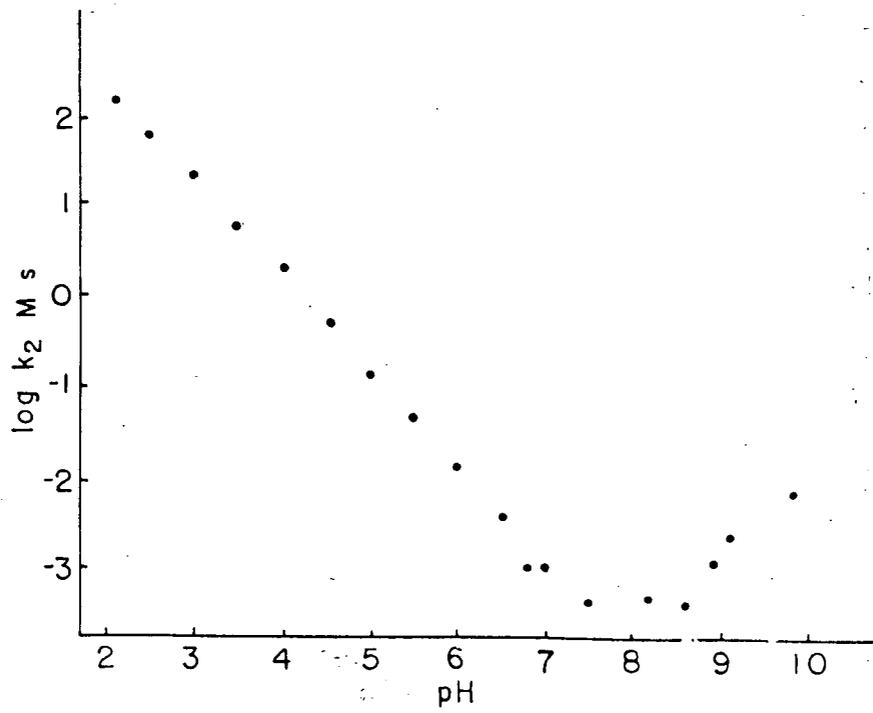


Figura 6 - log das constantes de segunda ordem vs pH para a reação de p-nitrobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina

Tabela VII- Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de Benzaldeído e N-Metilhidroxilamina em função do pH em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

pH	k_{obs}	$/s^{-1} \times 10^{-3}$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2/s^{-1}$
2,00	4,3628		416,00	2,619
2,50	3,674		110,00	2,041
3,00	4,8792		46,60	1,668
3,50	5,176		15,66	1,194
4,00	5,224		5,026	0,701
4,50	4,234		1,310	0,117
5,50	3,988		0,411	- 0,386
5,50	3,816		0,144	- 0,841
6,00	2,896		0,050	- 1,301
6,50	1,8104		0,0195	- 1,709
7,02	0,7182		0,006224	- 2,205
7,52	0,2727		0,002193	- 2,658
7,97	0,1255		0,000986	- 3,006
8,25	0,1307		0,001020	- 2,991
8,60	0,1532		0,001192	- 2,923

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de Benzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

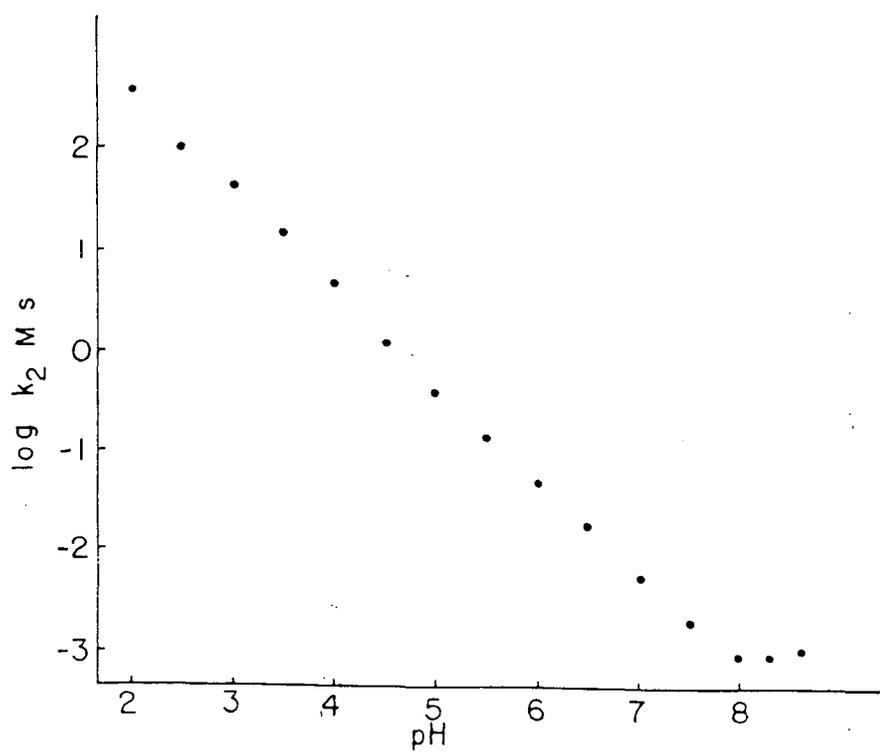


Figura 7 - log das constantes de segunda ordem vs pH para a reação de Benzaldeído com N-Metilhidroxilamina

Tabela VIII- Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de o-Clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

PH	k_{obs}	$/s^{-1} \times 10^{-3}$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2/s^{-1}$
2,00	3,9928		51,41	1,71
2,50	3,7796		15,35	1,186
3,00	2,6906		3,46	0,539
3,50	3,2472		1,323	0,120
4,00	3,3718		0,438	- 0,358
4,50	3,3108		0,139	- 0,855
5,00	3,0812		0,0439	- 1,357
5,50	2,5606		0,014	- 1,851
6,00	1,7158		0,004621	- 2,335
6,50	0,7172		0,001303	- 2,884
7,00	0,3156		0,0004851	- 3,310
8,18	0,0846		0,0001199	- 3,920
8,44	0,1000		0,0001413	- 3,849

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de o-Clorobenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

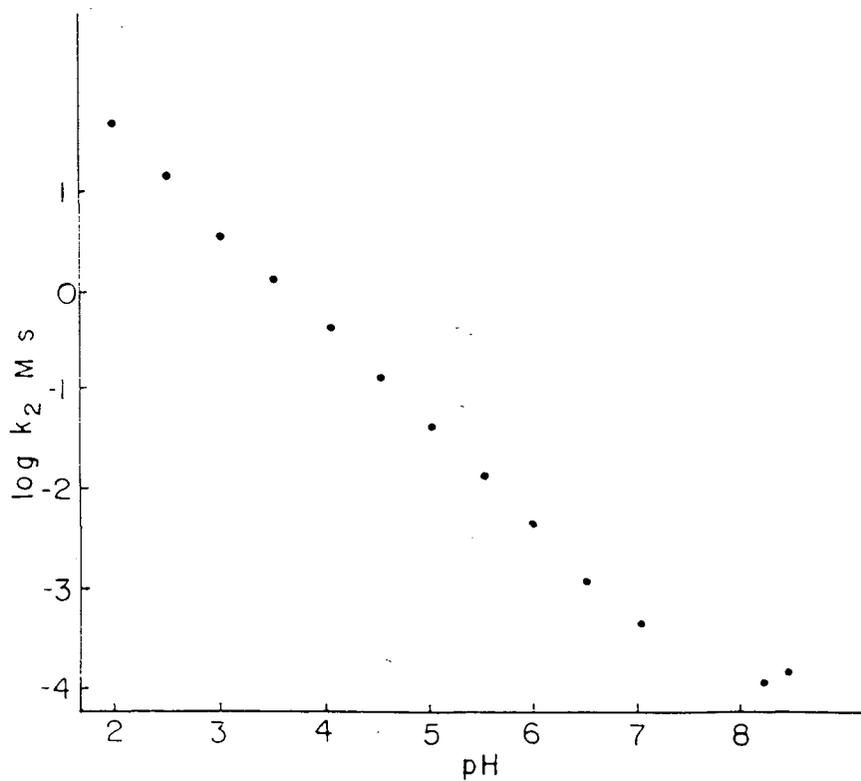


Figura 8 - \log das constantes de segunda ordem em função do pH para a reação de o-clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em água a 25 C e força iônica 1,0 (KCl).

Tabela IX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de o-Metoxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

pH	k_{obs}	$/s^{-1} \times 10^{-3}$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2/s^{-1}$
1,51	5,96		648,00	2,810
2,75	5,22		82,07	1,910
3,53	5,10		13,32	1,120
4,46	5,16		1,616	0,208
5,30	4,50		0,253	- 0,595
6,07	2,736		0,0397	- 1,400
7,26	0,1539		0,003141	- 2,500
8,00	0,1173		0,001099	- 2,960
8,69	0,2626		0,0008237	- 3,084
9,20	1,332		0,001844	- 2,734
10,03	0,3156		0,009351	- 2,029

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de o-Metoxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

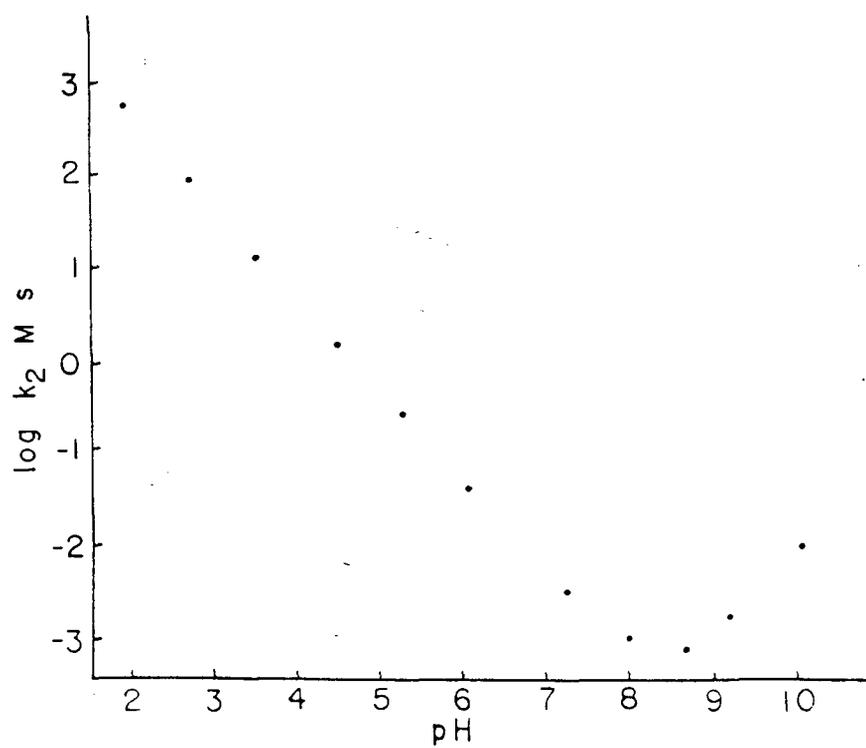


Figura 9 - \log das constantes de segunda ordem vs pH para a reação de o-Metoxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina

Tabela X - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de o-Nitrobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em função do pH em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

pH	cor k _{obs}	/s ⁻¹ x 10 ⁻³	k ₂ /M ⁻¹ s ⁻¹	log k ₂ /s ⁻¹
2,00	1,52		25,97	1,410
2,54	1,973		9,72	0,980
3,00	2,106		3,360	0,530
3,50	1,92		1,04	0,017
4,23	1,786		0,183	- 0,737
4,50	1,80		0,100	- 1,000
5,00	1,746		0,033	- 1,481
5,70	0,986		0,005299	- 2,275
6,00	0,706		0,002592	- 2,586
6,50	0,290		0,000726	- 3,138
7,07	0,1513		0,0003185	- 3,496
8,10	0,0717		0,0001415	- 3,849
8,70	0,1228		0,0002410	- 3,617
9,01	0,2112		0,0004142	- 3,382

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de o-Nitrobenzaldeído = 1,0 x 10⁻⁴ M.

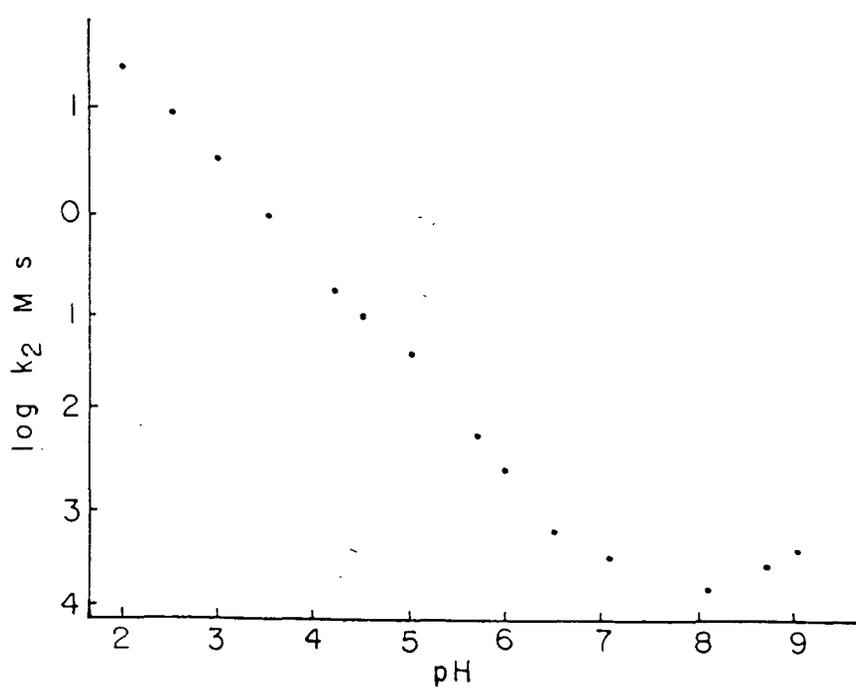


Figura 10 - \log das constantes de segunda ordem vs pH para a reação de o-Nitrobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina

Tabela XI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre o-Nitrobenzaldeído e N-Metilhidroxilamina em função do pH em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

pH	k_{obs}	$/s^{-1} \times 10^{-4}$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2/s^{-1}$
2,00	7,536		146,00	2,167
2,50	7,564		46,50	1,671
3,00	6,571		12,90	1,110
3,50	7,459		4,63	0,666
4,00	7,346		1,45	0,161
4,50	8,030		0,51	- 0,292
5,00	8,169		0,172	- 0,764
5,50	8,2061		0,0632	- 1,199
6,00	9,686		0,0336	- 1,474
6,50	10,436		0,0223	- 1,651
7,00	11,269		0,0199	- 1,701
7,50	12,680		0,0227	- 1,643
8,00	14,05		0,0318	- 1,497
8,50	20,66		0,0798	- 1,097
9,00	25,69		0,230	- 0,638
9,50	24,96		0,626	- 0,209
9,97	26,52		1,886	0,275

Concentração de N-Metilhidroxilamina = 0,04 M.

Concentração de o-Hidroxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

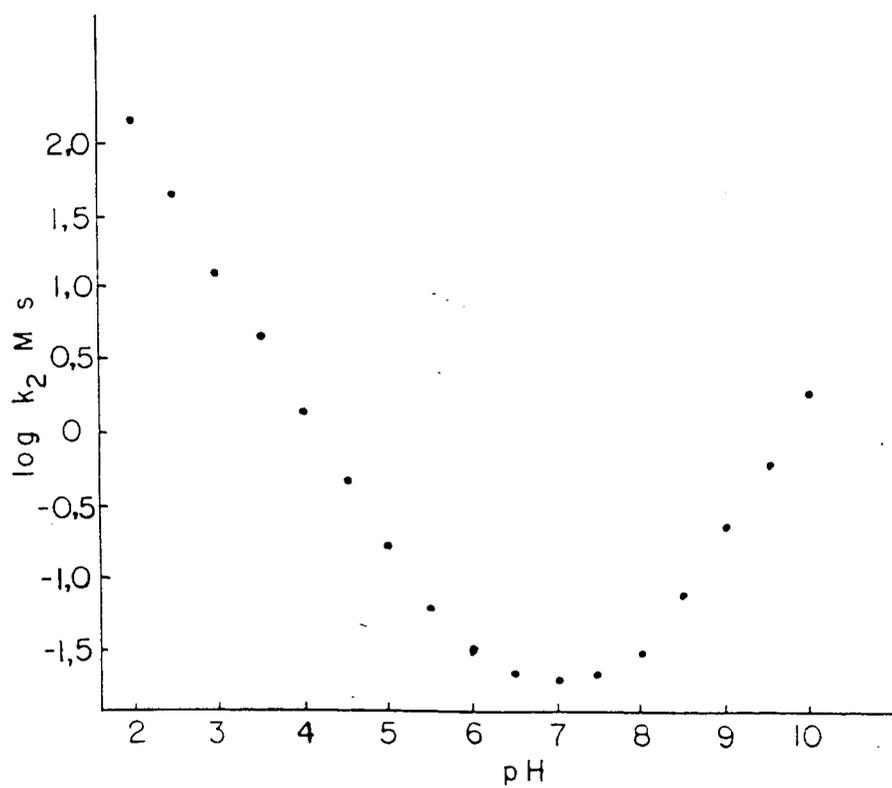


Figura 10 - log das constantes de segunda ordem vs pH para a reação de o-Hidroxibenzaldeído com N-Metilhidroxilamina

Tabela XII - Absorbância em função do pH para o 2-Hidroxibenzaldeído em água a 25^o C e força iônica 1,0 (KCl), a 380 nm.

pH	Absorbância
3,95	0,005
4,49	0,005
5,22	0,005
6,00	0,006
6,50	0,013
6,80	0,018
7,12	0,030
7,52	0,061
7,86	0,102
7,95	0,124
8,13	0,150
8,31	0,203
8,54	0,239
8,86	0,309
9,00	0,323
9,36	0,361
9,64	0,378
10,20	0,390
10,72	0,400
11,29	0,401
11,76	0,401
12,24	0,401

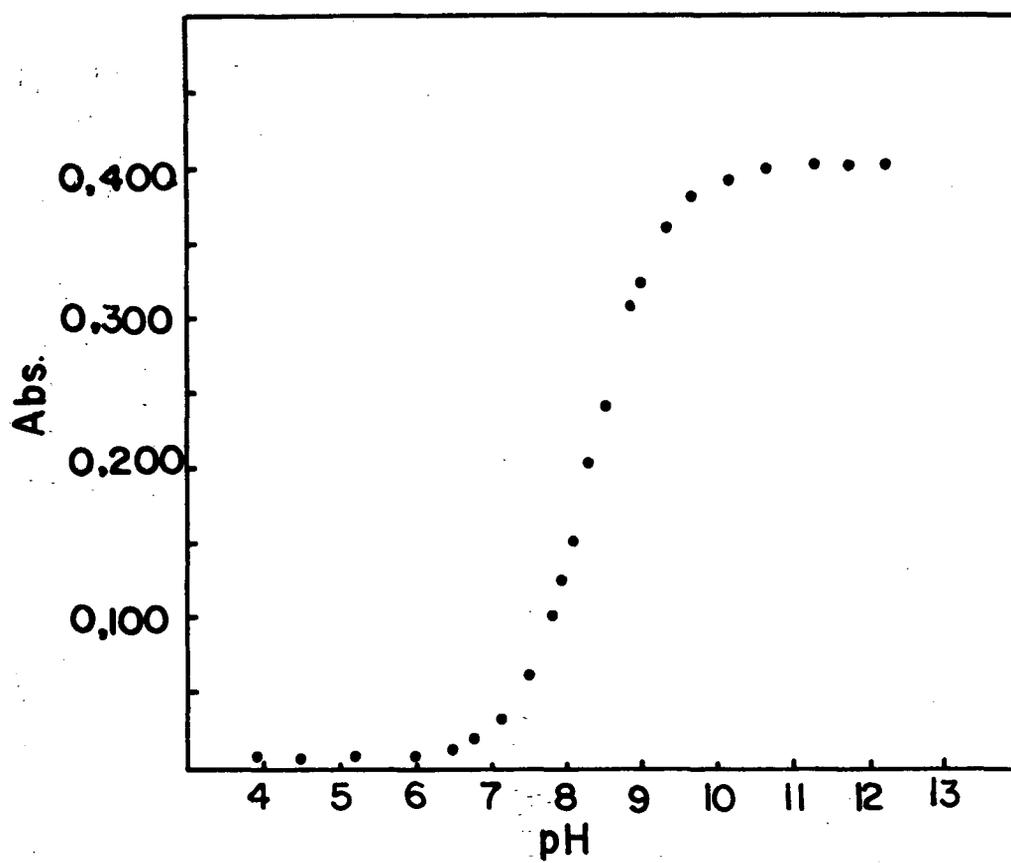


Figura 12 - Gráfico da absorvância em função do pH para o 2-hidroxibenzaldeído em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl)

Tabela XIII - Absorbância em função do pH para o 4-Hidroxibenzalde-
ido em água a 25^o C e força iônica 1,0 (KCl), a 330 nm.

pH	Absorbância
4,81	1,098
5,25	1,090
5,85	1,088
6,38	1,045
6,60	1,012
6,81	0,975
7,08	0,917
7,36	0,813
7,69	0,732
8,09	0,607
8,43	0,488
8,76	0,407
9,06	0,352
9,17	0,348
9,58	0,311
9,94	0,297
10,21	0,292
10,62	0,288
11,75	0,286
12,30	0,286

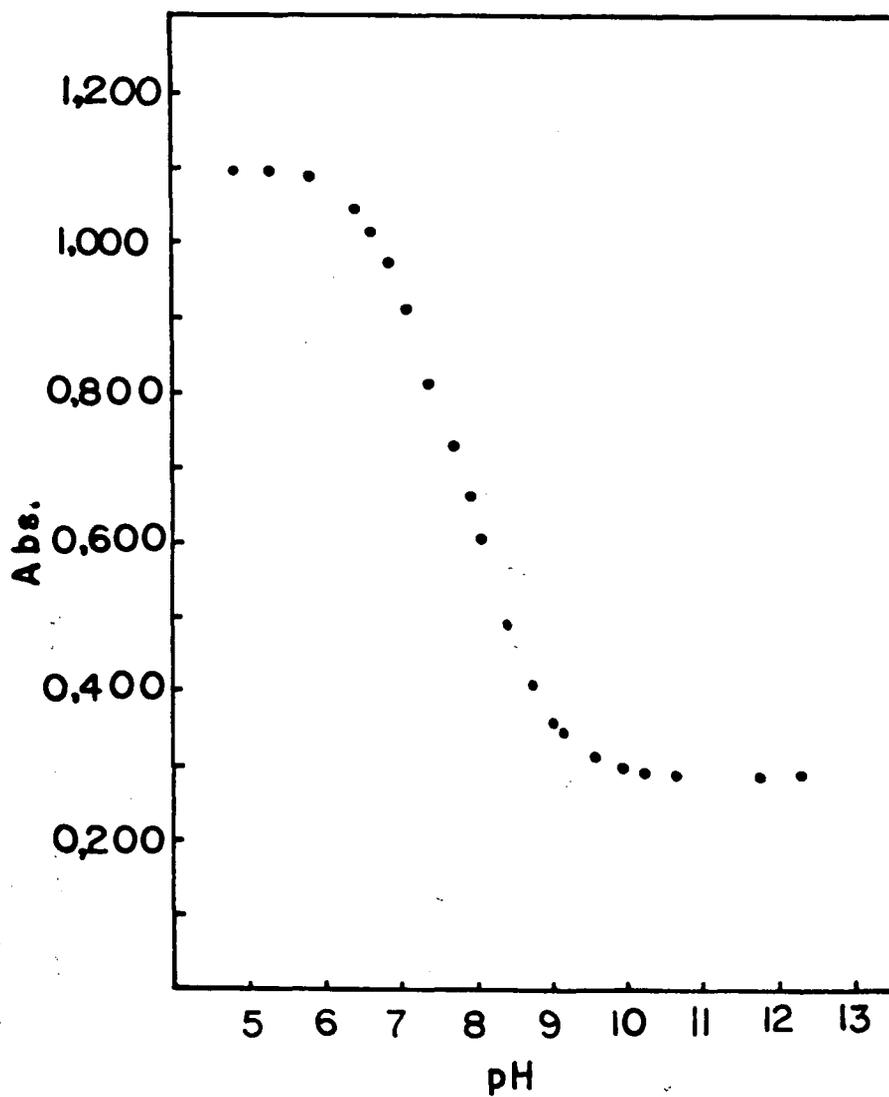


Figura 13 - Gráfico da absorvância em função do pH para o 4-hidroxibenzaldeído em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl)

Tabela XIV - Variação da absorbância do 2-Metoxibenzaldeído em função da concentração de N-Metilhidroxilamina (N), em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

A	(N)	1/ΔA	1/(N)
323,41	0,2 M	$3,095 \times 10^{-3}$	5,00
202,02	0,1 M	$4,950 \times 10^{-3}$	10,00
166,11	0,08 M	$6,020 \times 10^{-3}$	12,50
132,97	0,057 M	$7,520 \times 10^{-3}$	17,50

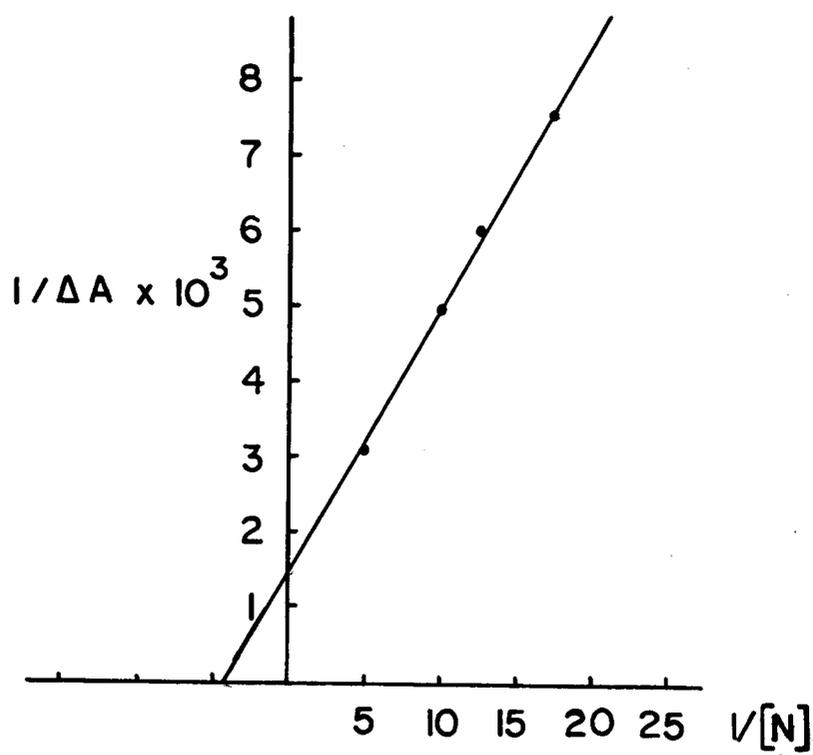


Figura 14 - Gráfico de $1/\Delta A \times 1/(N)$ para o equilíbrio entre 2-metoxibenzaldeído e N-Metilhidroxilamina em água a 25° C, pH 7,50 e força iônica 1,0 (KCl).

$$Y = 3,5684 \times 10^{-4} \cdot X + 1,3817 \times 10^{-3}$$

$$K_{eq} = 3,87 \quad r = 0,997$$

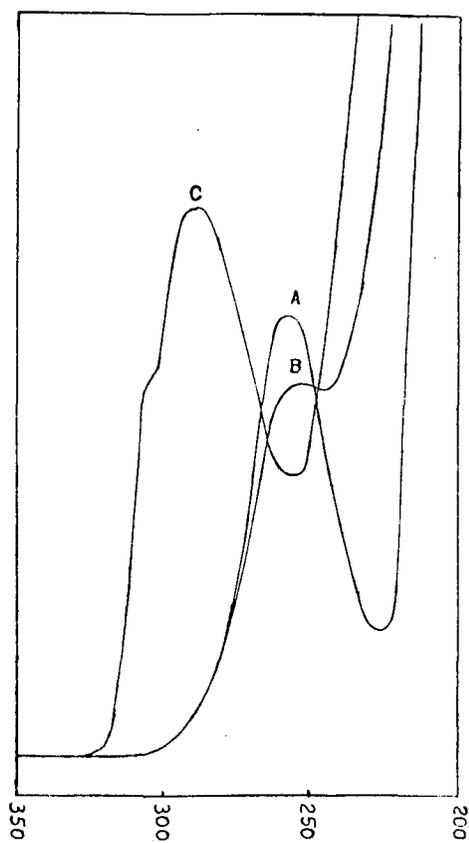


Figura 15 - Espectro do 4-Clorobenzaldeído em água: (A) antes, (B) 30 segundos após e (C) 2 horas após a adição da N-Metilhidroxilamina, pH 7,50, 25^o C e força iônica 1,0 (KCl).

Tabela XV - Constantes de equilíbrio de benzaldeídos substituídos com N-Metilhidroxilamina e os respectivos comprimentos de onda em que foram feitas as determinações em água a 25^o C, força iônica 1,0 (KCl) e pH neutro.

X	K_{eq}/M^{-1}	λ/nm
H	3,70	250
p-CH ₃ O	0,62	280
o-CH ₃ O	3,87	255
p-Cl	6,60	260
o-Cl	26,00	250
p-NO ₂	39,00	265
o-NO ₂	62,00	260
p-OH	0,32	275
o-OH	1,80	255,5
p-O ⁻	0,21	332
o-O ⁻	245,00	263

Tabela XVI - Constantes catalíticas (kc) para a etapa de desidratação na formação de Nitrona por p-Clorobenzaldeido e N-Metilhidroxilamina em água a 25^o C e força iônica 1,0 (KCl).

Catalisador	kc	log kc	pKa cor.	
Prdton Hidratado	$9,2 \times 10^5$	5,96	1,27	(a)
Succinato monoanion	8,8	0,944	4,88	(a)
Fosfato monoanion	0,81	- 0,091	6,43	(a)
N-Metilhidroxilamonio	0,46	- 0,337	6,45	(a)
Água	$1,715 \times 10^{-5}$	- 4,76	16,04	(b)

(a) - Ref. 43

(b) - Este trabalho

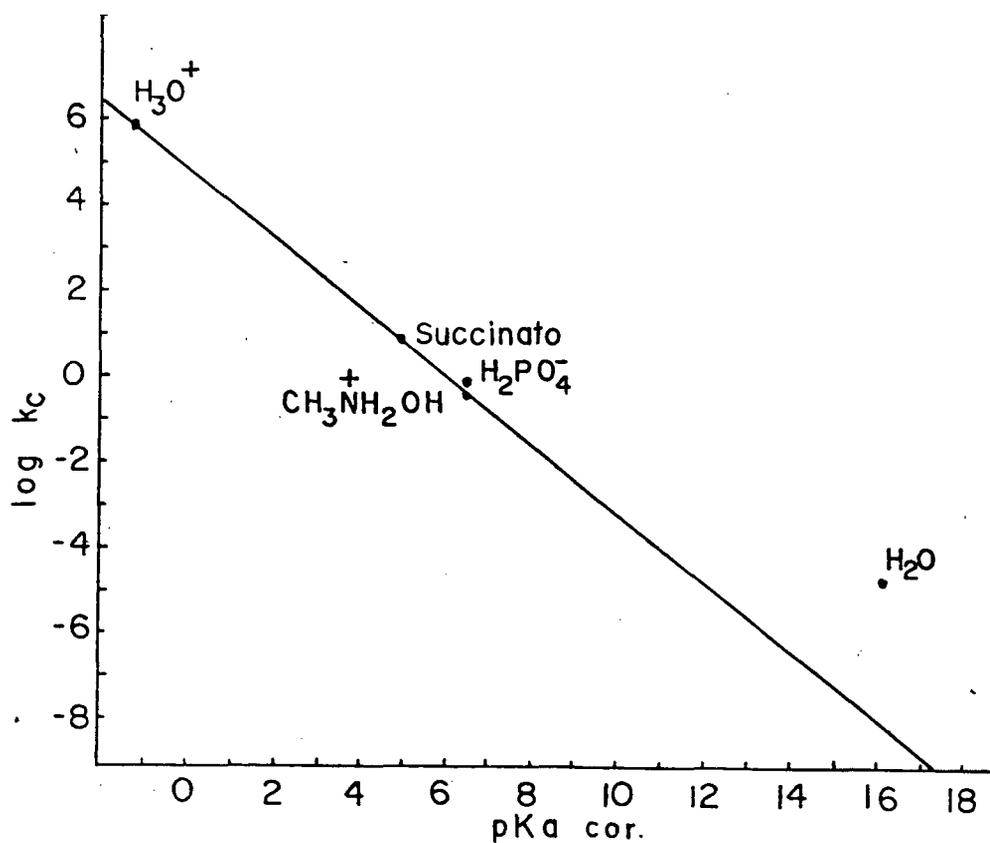


Figura 16 - Gráfico de Bronsted para as constantes catalíticas da reação de p-clorobenzaldeído com N-Metilhidroxilamina em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

$$\alpha = 0,770$$

$$r = 0,991$$

Tabela XVII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido acético em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

CH ₃ COOH	pH	K _{obs} / ×10 ⁻³ s ⁻¹	K ₂ / M ⁻¹ s ⁻¹
0,1	4,05	14,93	49,60
0,3	4,05	18,22	60,53
0,4	4,05	18,99	63,089
0,5	4,05	19,98	66,378
0,1	4,65	18,25	15,587
0,3	4,65	21,35	18,235
0,4	4,65	23,18	19,798
0,5	4,65	22,70	20,071
0,1	5,25	15,70	3,676
0,3	5,25	17,57	4,114
0,4	5,25	20,07	4,672
0,5	5,25	21,20	4,964

Concentração inicial de hidroxilamina = 0,02 M.

Concentração inicial de 2-hidroxibenzaldeído = 1,0 × 10⁻⁴ M

Tabela XVIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina em função da concentração total de tampão fosfato monobásico em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

$H_2PO_4^- / M$	pH	$K_{obs} / \times 10^{-3} s^{-1}$	$K_2 / M^{-1} s^{-1}$
0,1	6,0	8,564	0,542
0,3	6,0	9,941	0,629
0,4	6,0	10,97	0,694
0,5	6,0	11,78	0,745
0,1	6,60	7,261	0,261
0,3	6,60	9,157	0,329
0,4	6,60	10,32	0,371
0,5	6,60	11,37	0,409
0,1	7,20	4,193	0,128
0,3	7,20	5,135	0,157
0,4	7,20	6,223	0,190
0,5	7,20	6,496	0,198

Concentração inicial de hidroxilamina = 0,02 M.

Concentração inicial de 2-hidroxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

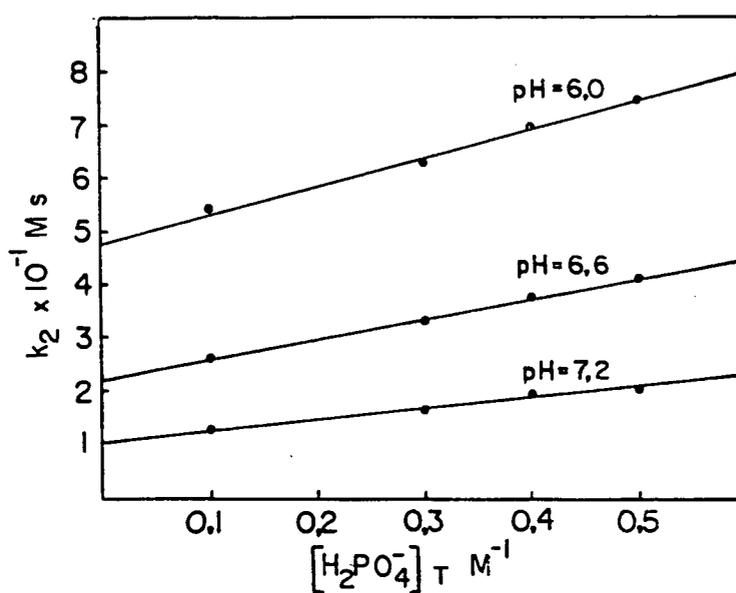


Figura 17 - Gráfico das constantes de segunda ordem para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina em função da concentração total de fosfato monobásico em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

Tabela XIX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido succínico em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

Succínico/M	pH	$K_{obs}/\times 10^{-3}s^{-1}$	$K_2/M^{-1}s^{-1}$
0,1	5,48	11,09	1,648
0,3	5,48	13,81	2,053
0,4	5,48	14,68	2,182
0,5	5,48	16,70	2,483

Concentração de Hidroxilamina = 0,02 M.

Concentração de 2-Hidroxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

Tabela XX - Constantes catalíticas para a etapa de desidratação na formação de oxima por 2-Hidroxibenzaldeído e Hidroxilamina em água a 25° C e força iônica 1,0 (KCl).

Catalisador	kc	log kc	pKa cor.
Ácido acético	23,64	1,370	4,37
Fosfato monoanion	0,713	- 1,130	6,43
Succinato	4,024	0,604	4,88
Próton Hidratado	$5,456 \times 10^{-5}$	5,736	- 1,27
Água	$1,003 \times 10^{-3}$	- 2,99	16,04
Ácido bórico	45,00	1,653	8,85

$$\alpha = 0,780$$

$$r = 0,997$$

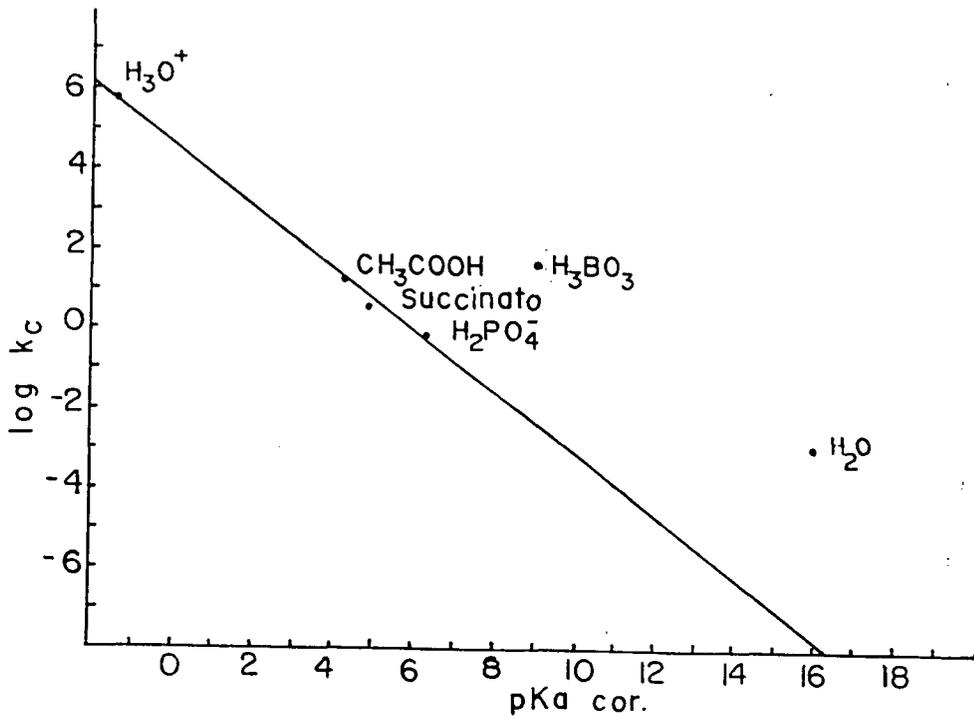


Figura 18 - Gráfico de Bronsted para as constantes catalíticas da reação 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

$$\alpha = 0,780$$

$$r = 0,997$$

Tabela XXI - Constantes de equilíbrio para a reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos em função das constantes de substituinte σ^N e σ^+ , em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

X	Keq	log Keq	σ^N	σ^+
H	3,7	0,568	0,0	0,0
p-CH ₃ O	0,62	- 0,207	- 0,09	- 0,79
o-CH ₃ O	3,87	0,587	-	-
p-Cl	6,6	0,819	0,29	0,11
o-Cl	26,0	1,414	-	-
p-NO ₂	39,0	1,591	0,778	0,778
o-NO ₂	62,0	1,792	-	-
p-OH	0,32	- 0,494	- 0,12	- 0,91
o-OH	1,80	0,255	-	-
p-O ⁻	0,21	- 0,677	- 0,50	- 2,3
o-O ⁻	245,00	2,389	-	-

$$r(\sigma^N) = 0,944 \text{ (com p-O}^-) \quad \rho = 1,91$$

$$r(\sigma^N) = 0,929 \text{ (sem p-O}^-) \quad \rho = 2,06$$

$$r-(\sigma^+) = 0,921 \text{ (com p-O}^-) \quad \rho = 0,75$$

$$r(\sigma^+) = 0,996 \text{ (sem p-O}^-) \quad \rho = 1,19$$

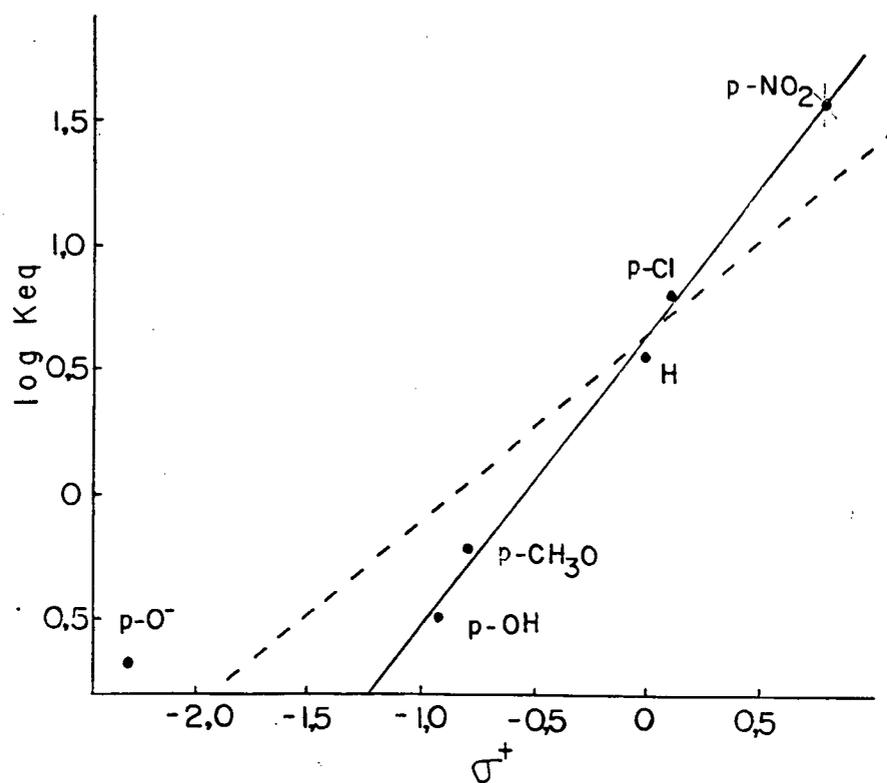


Figura 19 - Gráfico de Hammett das constantes de equilíbrio entre benzaldeídos substituídos e N-Metilhidroxilamina em função das constantes

$$r \text{ (com p-O}^- \text{)} = 0,921 \text{ (- - -)} \quad \rho = 0,75$$

$$r \text{ (sem p-O}^- \text{)} = 0,996 \text{ (———)} \quad \rho = 1,195$$

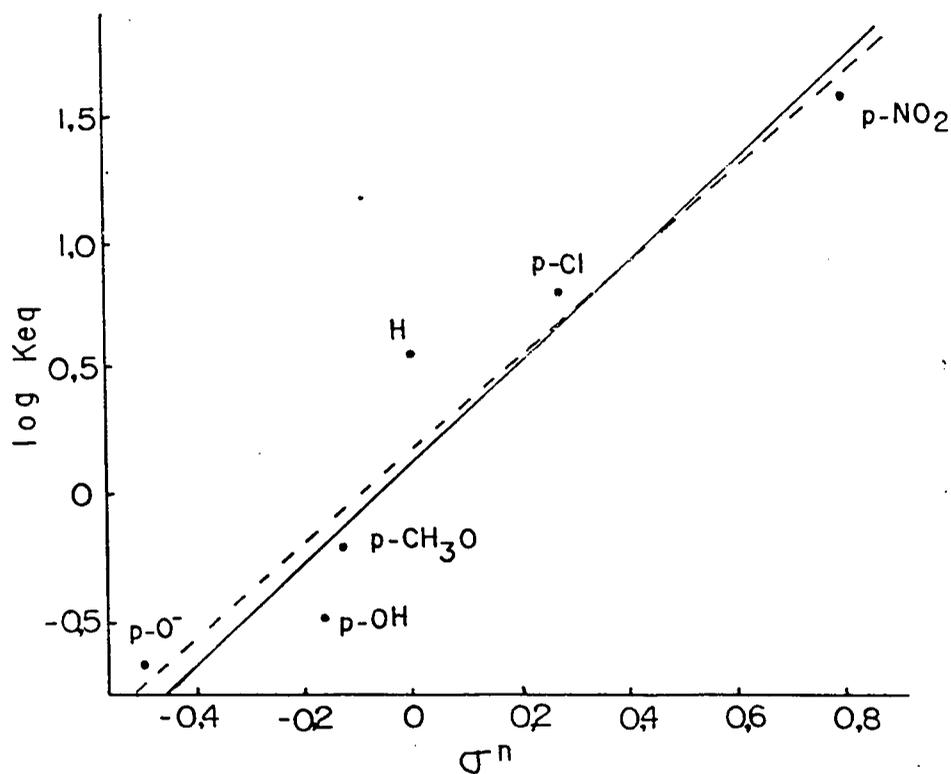


Figura 20 - Gráfico de Hammett para as constantes de equilíbrio entre N-Metilhidroxilamina e benzaldeídos substituídos

$$r \text{ (com } p\text{-O}^- \text{)} = 0,944 \quad \rho = 1,81 \text{ (- - -)}$$

$$r \text{ (sem } p\text{-O}^- \text{)} = 0,929 \quad \rho = 2,06 \text{ (———)}$$

Tabela XXII - Constantes catalíticas do íon hidrônio para a reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos em função das constantes de substituinte σ^{N} e $\sigma^{\text{+}}$, em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl).

X	K_{H}	$\log K_{\text{H}}$	σ^{N}	$\sigma^{\text{+}}$
H	41109	4,613	0,0	0,0
p-CH ₃ O	57153	4,757	- 0,09	- 0,79
o-CH ₃ O	52744	4,722	-	-
p-Cl	25129	4,400	0,29	0,11
o-Cl	5133	3,710	-	-
p-NO ₂	21020	4,322	0,778	0,778
o-NO ₂	1534	3,186	-	-
p-OH	68013	4,832	- 0,12	- 0,91
o-OH	17718	4,248	-	-

Correlação com $\sigma^{\text{N}} = 0,914$ $\rho = - 0,536$

Correlação com $\sigma^{\text{+}} = 0,953$ $\rho = - 0,302$

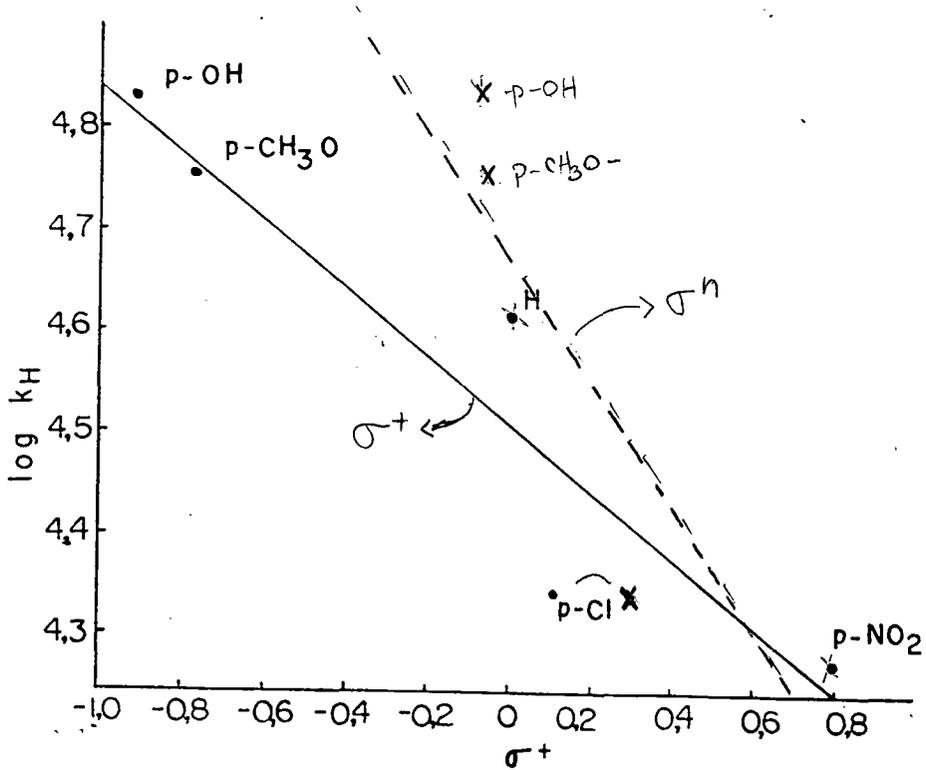


Figura 21 - Gráfico de Hammett para as constantes catalíticas de íon hidrônio para a reação de N-Metilhidroxilamina e benzaldeídos substituídos.

$$r = 0,953$$

$$\rho = -0,302$$

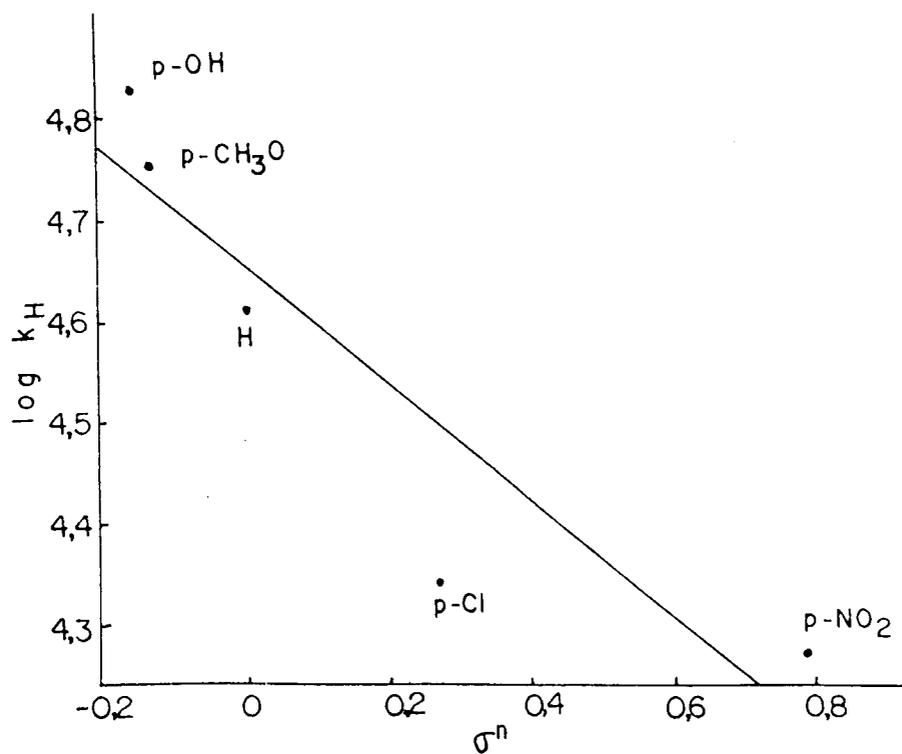


Figura 22 - Gráfico de Hammett para as constantes catalíticas de íon hidrônio para a reação de N-Metilhidroxilamina e benzaldeídos substituídos.

$$r = 0,914$$

$$\rho = - 0,536$$

Tabela XXIII - Constantes de reação espontânea (K_0) para a reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos em função das constantes de substituintes σ^N e σ^+ , em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl)

X	K_0	$\log K_0$	σ^h	σ^+
o-OH	199,0 $\times 10^{-4}$	- 1,701	-	-
o-NO ₂	1,435 $\times 10^{-4}$	- 3,843	-	-
o-CH ₃ O	8,772 $\times 10^{-4}$	- 3,056	-	-
o-Cl	1,667 $\times 10^{-4}$	- 3,778	-	-
H	9,860 $\times 10^{-4}$	- 3,006	0,0	0,0
p-NO ₂	3,134 $\times 10^{-4}$	- 3,503	0,778	0,778
p-Cl	9,520 $\times 10^{-4}$	- 3,021	0,290	0,110
p-OH	25,64 $\times 10^{-4}$	- 2,591	- 0,12	- 0,91
p-CH ₃ O	18,28 $\times 10^{-4}$	- 2,738	- 0,09	- 0,790

$$r(\sigma^N) = 0,944 \quad \rho = - 0,876$$

$$r(\sigma^+) = 0,979 \quad \rho = - 0,490$$

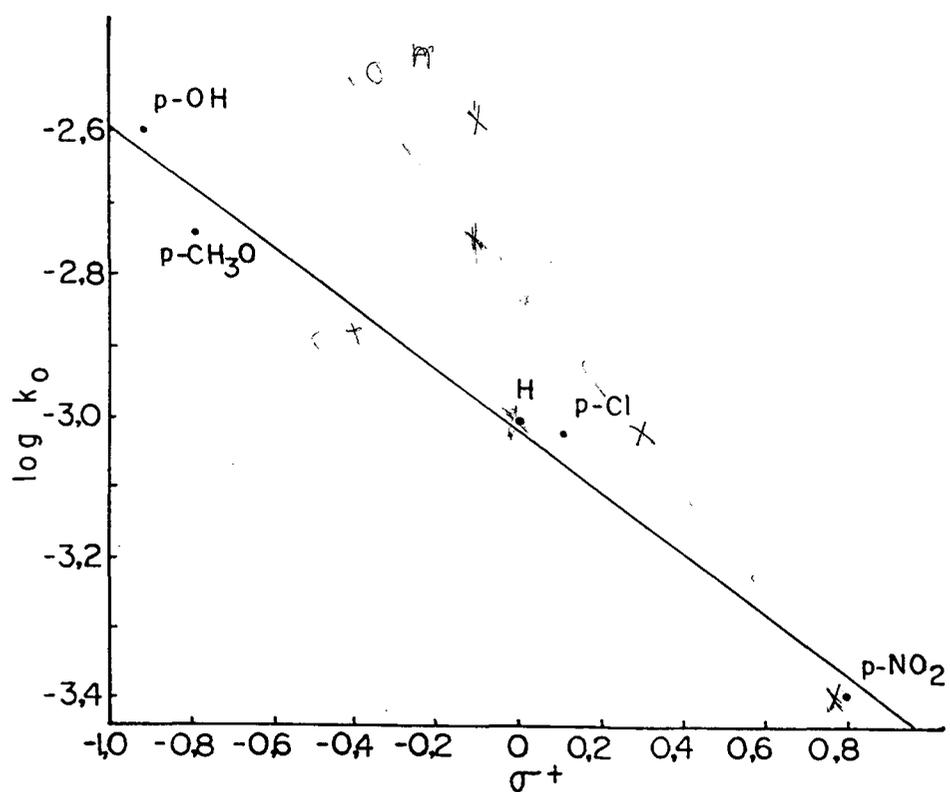


Figura 23 - Gráfico de Hammett para as constantes de reação espontânea da reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos

$$r = 0,979$$

$$\rho = - 0,490$$

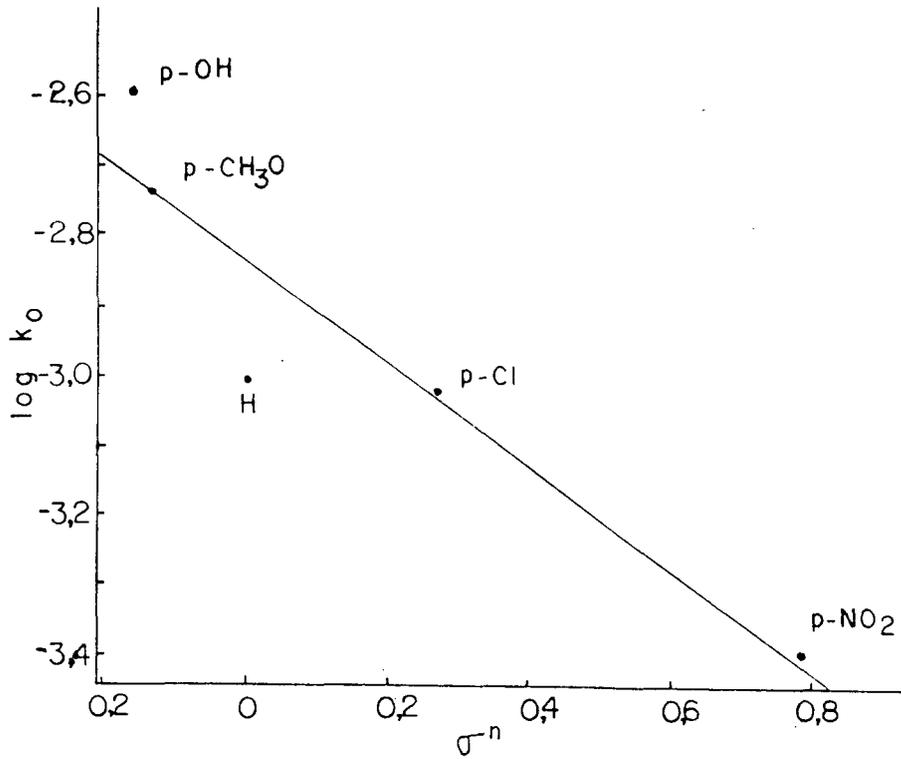


Figura 24 - Gráfico de Hammett para as constantes de reação espontânea da reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos

$$r = 0,944$$

$$\rho = - 0,876$$

Tabela XXIV - Constantes de dissociação de benzaldeídos substituídos.

X	PK_{BH}
H	- 7,10 (a)
p-CH ₃ O	- 5,54 (a)
p-OH	- 5,95 (b)
p-Cl	- 7,26 (a)
p-NO ₂	- 8,45 (a)
o-OH	- 9,872 (c)
o-Cl	-10,028 (c)
o-CH ₃ O	- 7,012 (c)
o-NO ₂	-11,874 (c)

(a) - Yates e col.⁴⁴

(b) - Greig e col.⁵³

(c) - Através da equação (86)

Tabela XXV - Constantes catalíticas para o íon hidrônio (k_H) na equação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos em função de suas constantes de dissociação.

X	pK_{BH}	k_H	$\log k_H$
H	- 7,10	41109	4,613
p-CH ₃ O	- 5,54	57153	4,757
p-OH	- 5,95	68013	4,832
p-Cl	- 7,26	25129	4,400
p-NO ₂	- 8,45	21020	4,322
o-OH	- 9,872	12908	4,110
o-Cl	-10,028	5133	3,710
o-CH ₃ O	- 7,012	52744	4,722
o-NO ₂	-11,874	1534	3,186

r (com o-OH) = 0,959

r (sem o-OH) = 0,976

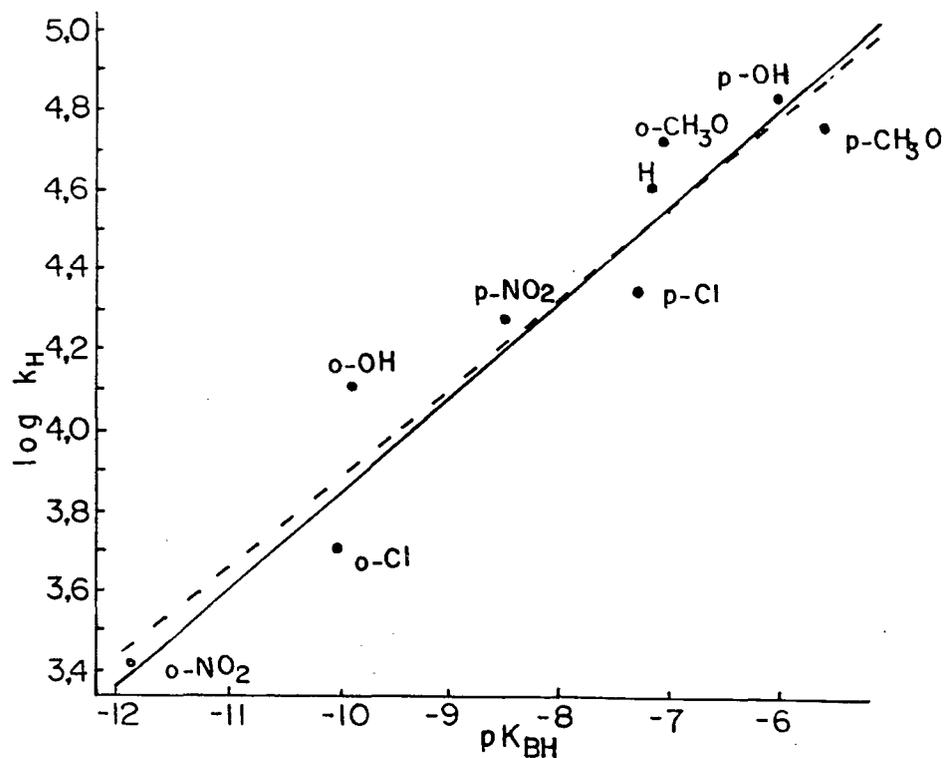


Figura 25 - Log das constantes catalíticas para o íon hidrônio na reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos

$r = 0,959$ (com o-OH) (- - -)

$r = 0,976$ (sem o-OH) (—)

Tabela XXVI - Constantes de reação espontânea (k_0) para a reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos em função de suas constantes de dissociação. (pK_{BH})

X	pK_{BH}	k_0	$\log k_0$
H	- 7,10	$9,86 \times 10^{-4}$	- 3,006
p-CH ₃ O	- 5,54	$18,28 \times 10^{-4}$	- 2,738
p-OH	- 5,95	$25,64 \times 10^{-4}$	- 2,591
p-Cl	- 7,26	$9,52 \times 10^{-4}$	- 3,021
p-NO ₂	- 8,45	$3,134 \times 10^{-4}$	- 3,503
o-OH	- 9,872	$199,00 \times 10^{-4}$	- 1,701
o-Cl	-10,028	$1,667 \times 10^{-4}$	- 3,778
o-CH ₃ O	- 7,012	$8,772 \times 10^{-4}$	- 3,056
o-NO ₂	-11,874	$1,45 \times 10^{-4}$	- 3,849

r (com o-OH) = 0,361

r (sem o-OH) = 0,954

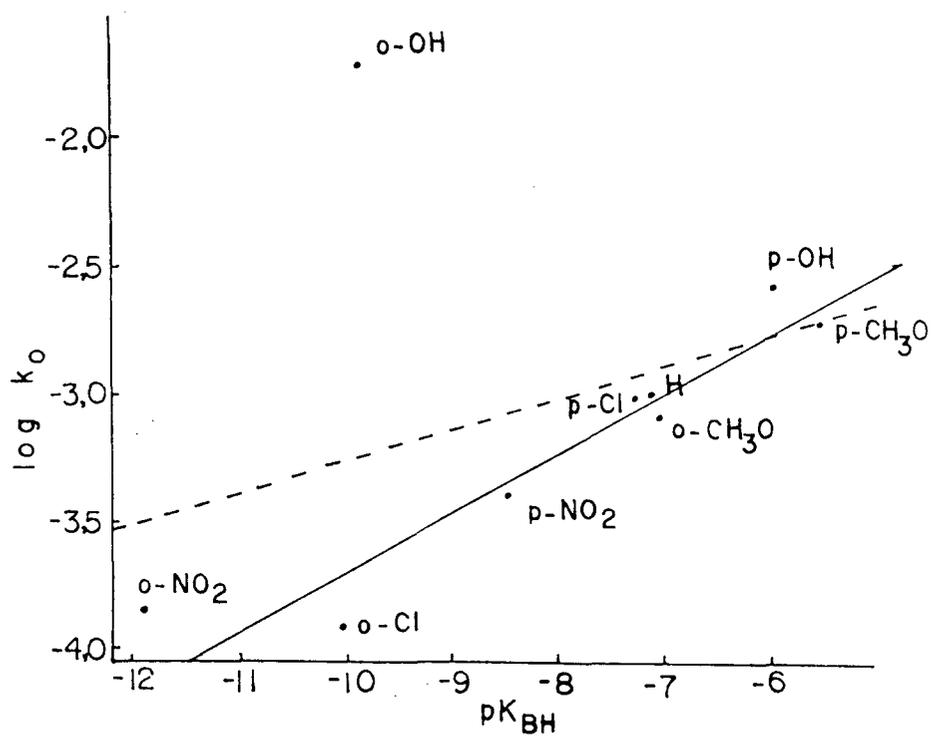


Figura 26 - Log das constantes de reação espontânea para a reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos

r (com *o*-OH) = 0,361 (- - -)

r (sem *o*-OH) = 0,954 (———)

Tabela XXVII - Constantes de equilíbrio (Keq) para a reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos em função de suas constantes de dissociação. (PK_{BH})

X	PK _{BH}	Keq	log Keq
H	- 7,10	3,70	0,568
P-CH ₃ O	- 5,54	0,62	- 0,207
P-OH	- 5,95	0,32	- 0,494
P-Cl	- 7,26	6,60	0,819
P-NO ₂	- 8,45	39,00	1,591
o-OH	- 9,872	1,80	0,255
o-Cl	-10,038	26,00	1,414
o-CH ₃ O	- 7,012	3,87	0,587
o-NO ₂	-11,874	62,00	1,792

r (com o-OH) = 0,758

r (sem o-OH) = 0,889

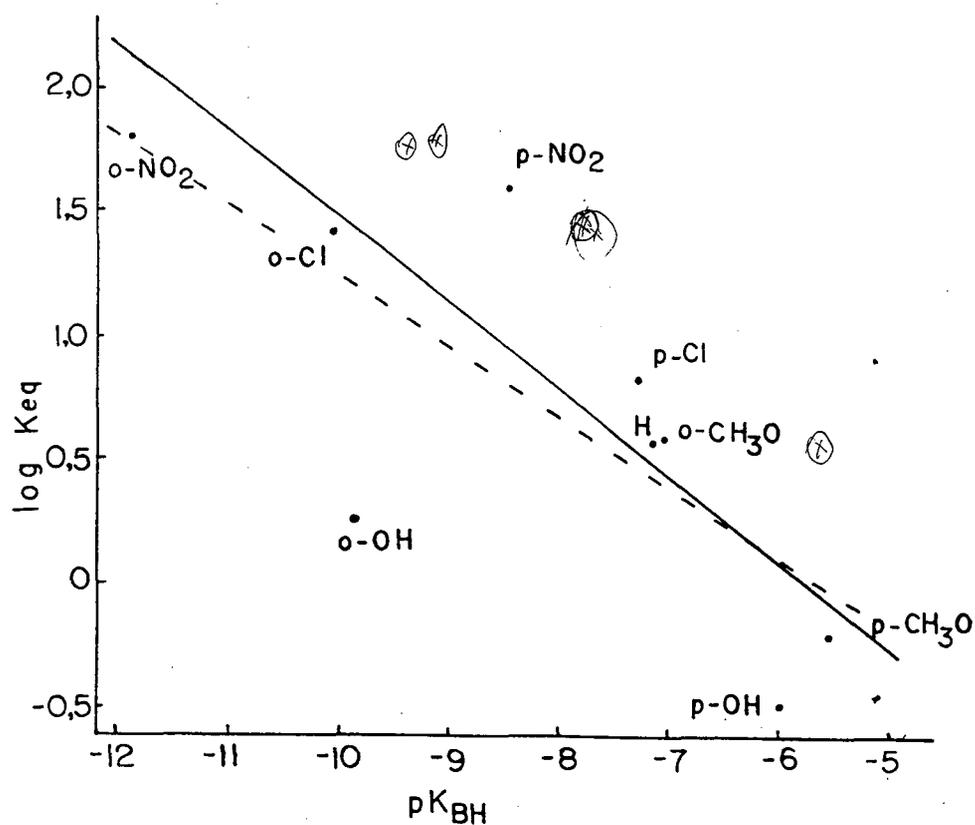


Figura 27 - Log das constantes de equilíbrio vs pK_{BH} para a reação de N-Metilhidroxilamina com benzaldeídos substituídos

$$r \text{ (com o-OH)} = 0,758 \text{ (- - -)}$$

$$r \text{ (sem o-OH)} = 0,889 \text{ (———)}$$

Tabela XXVIII - Constantes de velocidade observada e de segunda ordem em função do pH para a reação de 2-Hidroxibenzaldeído com Hidroxilamina, em água a 25°C e força iônica 1,0 (KCl) sem a presença de ácido bórico como tampão.

pH	$k_{obs} / \times 10^{-3} s^{-1}$	$k_2 / M^{-1} s^{-1}$	$\log k_2$
1,66	5,12	7911	3,898
2,75	7,72	970	2,986
3,80	7,80	87,0	1,942
4,10	7,81	44,21	1,645
4,20	7,87	35,47	1,549
4,60	6,30	11,50	1,060
5,60	4,80	1,098	0,040
6,43	2,68	0,209	- 0,679
7,60	0,896	0,0557	- 1,254
8,00	0,8138	0,0608	- 1,216
8,60	0,6535	0,0929	- 1,031
9,40	0,4097	0,305	- 0,515
10,28	0,4484	1,969	0,294
10,90	0,6856	12,439	1,094

Concentração de Hidroxilamina = 0,01 M.

Concentração de 2-Hidroxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

$K_{eq} = 2,00$

Tabela XXIX - Constantes de velocidade observado (k_{obs}) e de segunda ordem (k_2) para a reação de 2-Hidroxibenzaldeído com Hidroxilamina em água a 25°C, força iônica 1,0 (KCl) e na presença de ácido bórico como tampão.

pH	$k_{obs} / \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	$k_2 / \text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$\log k_2$
1,10	1,535	8612	3,935
1,50	3,431	7663	3,884
2,00	5,391	3808	3,580
2,66	7,64	1180	3,071
2,68	7,84	1157	3,063
2,70	7,096	1000	3,000
3,09	7,88	452,8	2,655
3,30	7,22	255,9	2,408
3,42	8,06	216,8	2,336
3,52	8,20	175,3	2,243
4,20	7,81	35,2	1,546
4,70	6,69	9,77	0,989
5,30	5,95	2,41	0,382
5,70	6,09	1,17	0,068
6,10	7,198	0,775	- 0,110
6,45	8,385	0,646	- 0,189
6,90	10,34	0,643	- 0,191
7,15	9,35	0,560	- 0,251
7,32	9,119	0,547	- 0,262
7,85	8,70	0,612	- 0,213
8,10	8,29	0,697	- 0,156
8,40	6,64	0,769	- 0,114
9,00	4,39	1,347	0,129
9,50	2,87	2,466	0,391
10,00	1,450	3,78	0,577
10,50	0,834	6,782	0,831
10,85	0,984	17,85	1,251
11,65	3,197	365,10	2,562
11,87	5,295	1003,90	3,001
12,10	9,98	3211,00	3,506

Concentração de Hidroxilamina = 0,01 M.

Concentração de 2-Hidroxibenzaldeído = $1,0 \times 10^{-4}$ M.

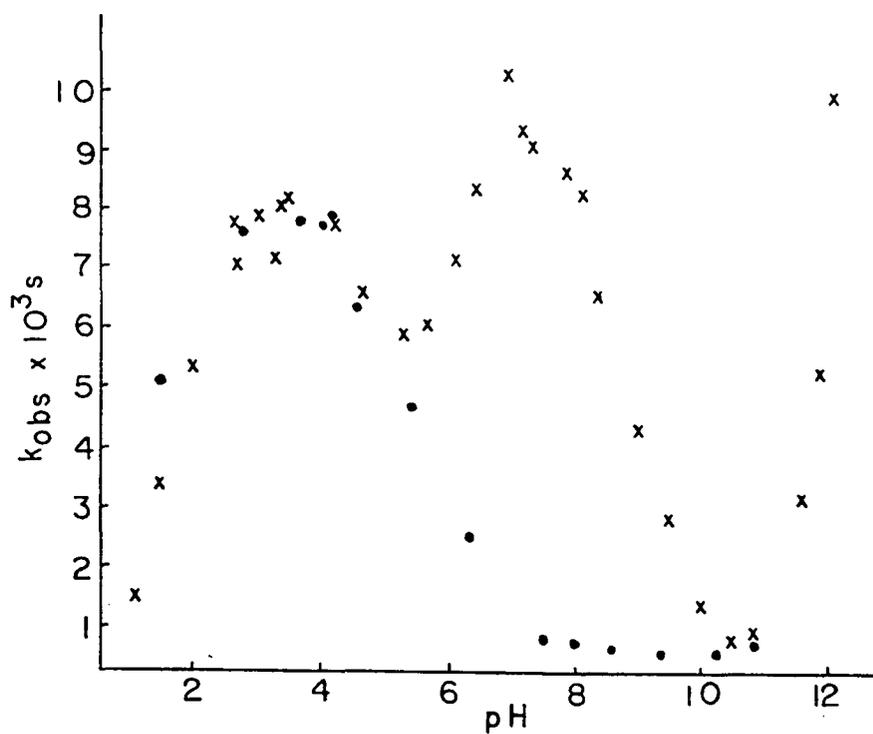


Figura 28 - Gráfico de k_{obs} vs pH para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina na presença de ácido bórico (x) e sem a presença de ácido bórico como tampão (.)

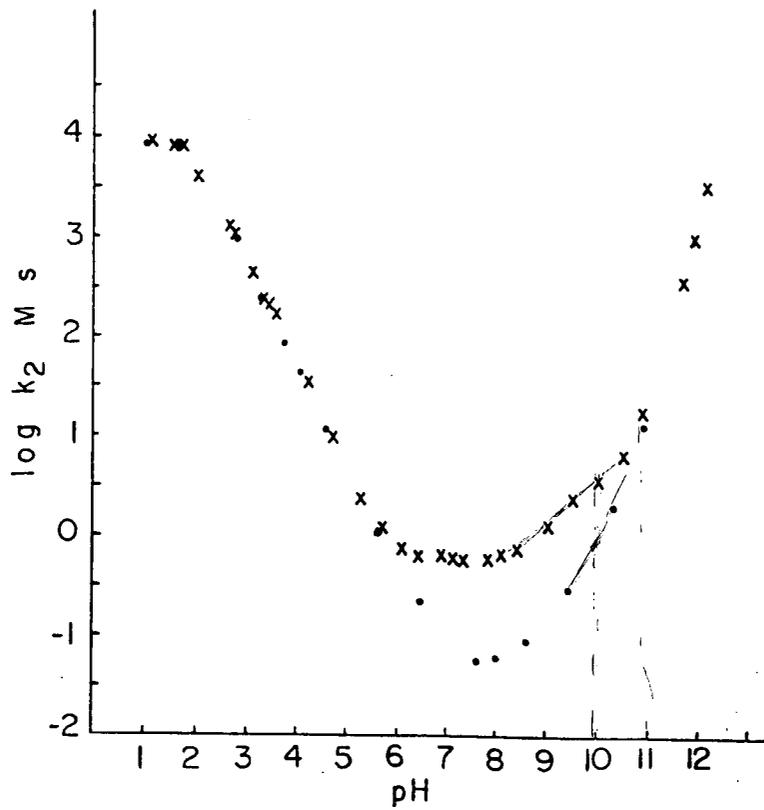


Figura 29 - Gráfico de $\log k_2 \times \text{pH}$ para a reação de 2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina com a presença de ácido bórico como tampão (x) e sem a presença de ácido bórico (●)

IV - DISCUSSÃO

A reação de formação de nitrona a partir de p-Clorobenzaldeido e N-Metilhidroxilamina foi estudada por Reimann e Jencks,⁴³ que observaram que a velocidade de reação diminui acentuadamente a pH menores que 2. Esta diminuição não pode ser interpretada por um mecanismo de reação de reação adicional pelo qual é atribuída a uma mudança de etapa determinante de velocidade de reação em um mecanismo de duas etapas. Assim, a pH quase neutro ou moderadamente ácido, a desidratação catalisada por ácidos, de um intermediário de adição entre benzaldeidos e N-Metilhidroxilamina, é determinante da velocidade de reação enquanto que a pH muito ácido (menores que 2) o ataque de pequena concentração de N-Metilhidroxilamina, como base livre, sobre o aldeido determina a velocidade da reação considerando que a desidratação catalisada por ácido se torna rápida comparada com o ataque.

Reimann e Jencks⁴³ não conseguiram determinar uma região de desidratação independente do pH, explicando que não foi possível para eles trabalhar a pH maiores que 8, em razão da decomposição da N-Metilhidroxilamina. No entanto, as curvas por eles obtidas permitiram sugerir a existência de um mecanismo de desidratação não catalisado ou independente do pH. Masui e Yujima⁴⁶ observaram uma região que independe do pH trabalhando com N-ciclohexilhidroxilamina e aldeidos alifáticos.

Trabalhando com N-Metilhidroxilamina a pH 10 na região de 230 nm, com o objetivo de medir a velocidade de decomposição, foi determinada uma constante de $2,0 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. No entanto, a velocidade de reação entre p-Clorobenzaldeido e N-Metilhidroxilamina a pH 8,0 e pH 9,0 é de $2,0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Como se pode observar, esta última é 10 vezes mais rápida, pelo qual é claro que não será afetada significativamente pela velocidade de decomposição. Assim, conseguimos determinar a velocidade de desidratação espontânea, ou que independe do pH, para a maioria dos benzaldeidos substituídos.

Os únicos casos que apresentam velocidades de desidratação espontânea com uma velocidade na ordem de $10^{-5} s^{-1}$ são o p-Hidroxibenzaldeído e o p-metoxibenzaldeído.

Entretanto, estes dois aldeídos já apresentam uma região de velocidade constante entre pH 7 e pH 8, e por isto, se pode acreditar que elas não são afetadas pelas velocidades de decomposição da N-Metilhidroxilamina.

O interesse fundamental do trabalho foi estudar a etapa de desidratação de carbinolaminas para a formação de nitronas, considerando que o mesmo não foi muito estudado, e que a interpretação dos estados de transição das reações de desidratação apresenta alguns aspectos não claramente elucidados. Na realidade, não existem na literatura muitos dados sobre a desidratação de carbinolaminas, que são intermediários de grande importância em reações entre bases nitrogenadas e aldeídos ou cetonas. O motivo, como indicam Lamaty et al.⁴⁶, é que a determinação de velocidade de desidratação supõe uma medida adequada da constante de equilíbrio de formação de carbinolaminas (Kad). Esta constante, no entanto, pode ser medida somente em alguns casos. Neste trabalho foi possível determinar estas constantes e, desta forma, obter as verdadeiras constantes de desidratação.

Para analisar os resultados, estudaremos por etapas as constantes de equilíbrio, as velocidades de desidratação catalisadas por ácidos, e as velocidades de desidratação espontânea.

1. - Constantes de Equilíbrio na Formação de Carbinolaminas

Para determinar estas constantes de equilíbrio, foi usado o método empregado por Jencks et al.⁴³ e os valores obtidos estão indicados na tabela XV.

Utilizando valores de σ^n de Hoefnagel et al.⁴⁷, para H, p-CH₃O, p-Cl, p-NO₂ e p-OH obtemos um $\rho = 2,05$ com um coeficiente de correlação $r = 0,931$. Incluindo o substituinte carregado O⁻ na correlação, e considerando que este valor de constante de substituinte não é confiável⁴⁸ obteve-se um $\rho = 1,91$ e o coeficiente de correlação $r = 0,946$.

Como era de se esperar, a correlação com σ^+ para H, p-CH₃O, p-NO₂, p-Cl e p-OH é melhor do que a anterior, $\rho = 1,19$ e $r = 0,996$. Neste caso, quando adicionado o substituinte carregado O⁻, o coeficiente de correlação diminui notavelmente, $\rho = 0,75$ e $r = 0,921$.

Os valores de σ^n foram desenvolvidos baseado na idéia de que as constantes de substituintes deveriam ser avaliadas em séries de reações onde a interação por ressonância entre o substituinte e o centro de reação é praticamente nula.⁴⁹

Taft e col^{50,51} desenvolveram os valores de sigma normal σ^n , tomados de um trabalho de Wepster⁴⁷ mais recente, obtidos das constantes de dissociação de ácidos arilacéticos.

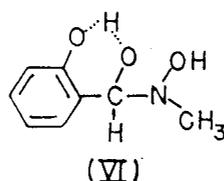
A concordância entre estes valores correspondentes ao 4-NH₂ e 4-N(CH₃)₂.

O valor de σ^+ se aplica quando se origina uma carga positiva no centro de reação que, por sua vez, está em conjugação (ou ressonância) direta com os substituintes. A reação empregada para definir σ^+ foi a solvólise do 2-cloro-2fenilpropano em 90% acetona a 25° C⁵².

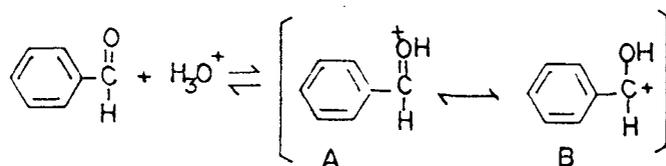
A melhor correlação com σ^+ das constantes de equilíbrio de formação de carbinolaminas, a partir de aldeídos e N-Metilhidroxilamina, pode explicar-se pelo fato de que a ressonância direta existente entre os substituintes, fundamentalmente p-CH₃O E p-OH, e a carbonila centro de reação no estado inicial é quebrada (ou desaparece) no estado final, a carbinolamina.

é interessante salientar que o valor da constante de equilíbrio do salicilaldeído com o grupo hidroxila desprotonado (o-O⁻), que deveria ser menor do que a do benzaldeído considerando os efeitos +M e +I do grupo o-O⁻, é muito maior.

Evidentemente deve-se considerar a estabilização da carbinolamina que se forma por ponte de hidrogênio entre o grupo o-O⁻ e a hidroxila sobre o carbono formando um anel de 6 átomos, ou seja uma estrutura estável formada por uma ponte de hidrogênio intramolecular linear. (VI).



Os valores de pK_{BH} , que correspondem ao comportamento dos aldeídos como base:



onde o aldeído protonado apresenta uma carga positiva sobre o carbono carbonílico (ver estruturas de ressonância **a** e **b**), podem ser correlacionados com as constantes de equilíbrio.

Os valores de pK_{BH} do benzaldeído, $p\text{-CH}_3\text{O}$, $p\text{-Cl}$ e $p\text{-NO}_2$ benzaldeídos foram tomados de Yates e col.⁴⁴, e o valor de pK_{BH} do $p\text{-Hidroxibenzaldeído}$ de Greig e col.⁵³ Um bom coeficiente de correlação é obtido $r = 0,967$ com valor de $p = 0,699$ bastante baixo.

Foi demonstrado que os valores de pK_{BH} de benzaldeídos são muito bem correlacionados pela equação (86) a seguir:⁴⁴

$$pK_{BH} = - 6,7 - 2,6 \cdot \sigma^* \quad (86)$$

Considerando as constantes de substituintes aparentes em posição orto (σ^*) correspondentes à ácidos carbonílicos ⁵⁴ foram calculados os valores de pK_{BH} dos benzaldeídos orto substituídos.

Considerando todos os valores de pK_{BH} com exceção do $o\text{-OH}$, que deve apresentar resultados anormais por pontes de hidrogênio com o hidroxila do carbono da carbinolamina, o coeficiente de correlação é muito baixo $r = 0,889$ com um $\beta = 0,340$.

Se considerarmos a linha de correlação obtida entre as constantes de equilíbrio e pK_{BH} de aldeídos $p\text{-substituídos}$, observamos (fig. 27) que a maior parte dos pontos correspondentes aos $o\text{-substituídos}$ ficam abaixo da linha, ou seja apresentam um desvio negativo a respeito da mesma. Sabemos que o pK_a mede tanto os efeitos estéricos como os efeitos polares dos substituintes; assim, os valores menores do $o\text{-NO}_2$ e

o-Cl benzaldeídos devem ser atribuídos aos efeitos estéricos na carbinolamina com respeito aos reagentes, já que, considerando os efeitos polares, eles deveriam dar uma constante de equilíbrio maior do que a obtida experimentalmente. Os efeitos do o-nitrobenzaldeído foram demonstrados por Forbes⁵⁵ através de estudos espectroscópicos.

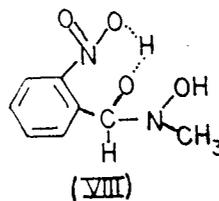
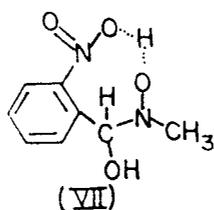
No caso do desvio negativo maior, apresentado pela constante de equilíbrio correspondente ao o-hidroxibenzaldeído, devemos considerar a ponte de hidrogênio existente entre o o-OH e o oxigênio carbonílico, que deve estabilizar, por um anel de 6 átomos, o estado inicial do equilíbrio⁵⁵ mais do que a ponte de hidrogênio mais fraca que a forma com o hidroxila do carbono do produto final do equilíbrio, a carbinolamina.

É importante salientar que a relação das constantes de equilíbrio para a formação de carbinolaminas entre orto-benzaldeídos com respeito ao seu isômero para substituído é em todos os casos maior do que um (ver tabela XXX). O mesmo ocorre com a maioria dos benzaldeídos orto e para substituídos na formação de carbinolaminas com semicarbazida³⁰. Isto vem a confirmar a sugestão de Jencks e col.³⁰ no sentido que este fato é devido a maior estabilização, por doação de elétrons por ressonância, de benzaldeídos p-substituídos do que no caso de orto substituídos. Evidentemente os efeitos estéricos ou indutivos sobre reagentes e produtos não podem explicar este comportamento.

É de se fazer notar que a relação orto/para para o grupo nitro é maior de 1,0, neste caso 1,59, enquanto que é 0,67 para a formação da carbinolamina a partir de benzaldeído e semicarbazida . Uma possível explicação seria a estabilização da carbinolamina formada na adição da N-Metilhidroxilamina ao benzaldeído por formação de uma ponte de hidrogênio entre a hidroxila, mais ácida, ligada ao nitrogênio com o oxigênio carregado negativamente do grupo nitro (VII) por um anel de 8 átomos, ou menos possivelmente com hidroxila ligada ao carbono e o grupo nitro por um anel de 7 átomos (VIII).

Tabela XXX - Relação orto/para das constantes de equilíbrio para a formação de carbinolaminas a partir de benzaldeídos e semicarbazida³⁰ (a) e N-Metilhidroxilamina (b)

	(a) K_{ad} orto / K_{ad} para	(b) K_{ad} orto / K_{ad} para
CH_3O^-	4,9	6,2
HO^-	4,5	5,6
Cl^-	4,5	3,9
NO_2^-	0,67	1,59



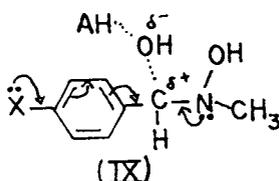
2 - Constantes de Desidratação Catalisada pelo íon Hidrônio.

A correlação das constantes desidratação, catalisada pelo íon hidrônio (k_H), com σ^n dá um valor de $\rho = -0,536$ e um coeficiente de correlação bastante baixo $r = 0,914$. No entanto, a correlação com σ^+ dá um valor de $\rho = -0,302$ e um coeficiente de correlação melhor $r = 0,953$.

Duas observações devem ser realizadas. A primeira, com respeito ao valor bastante baixo de ρ . Isto significa que, no estado de transição da desidratação, não existe uma grande formação de carga no carbono centro de reação de onde sai o grupo hidroxila. A catálise pelo íon hidrônio neste caso deve facilitar muito a saída do hidrogênio como água, e de aqui, à ruptura da ligação C—O no estado de transição deve ser muito pouco avançada.

A segunda observação é a melhor correlação com σ^+ .

Este fato mostra que existe carga positiva formada sobre o carbono centro de reação e que este está fundamentalmente em conjugação direta com o anel aromático e os seus substituintes. Ou melhor, o estado de transição apresenta o carbono centro de reação estabilizado pela conjugação como os substituintes no anel aromático (IX). Agora o problema é: quanto de formação da dupla ligação C=N existe? Em que medida, como, por que mecanismo o par de elétrons livres do N que irão formar a dupla ligação são, como se pensa, a força diretriz da reação? Evidentemente se o ET está totalmente não balanceado, ou seja, somente com a ruptura da ligação C—O avançada, e o par de elétrons sobre o nitrogênio em sua posição normal, então devemos pensar que existe outra força que leva o íon hidróxido, fortemente básico, a sair. Caso contrário devemos pensar que o par de elétrons livres do nitrogênio participam de alguma forma na saída do íon hidróxido.



A correlação das constantes catalíticas do íon hidrônio para os substituintes em posição para com o pK_{BH} dos benzaldeídos dá um $\beta = 0,194$ e $r = 0,90$ (sem o cloro $\beta = -0,18$ e $r = 0,955$). O cloro apresenta um comportamento especial já que aumenta a basicidade do aldeído possivelmente por efeito de ressonância com o carbono carbonílico carregado positivamente (estrutura b), e diminui a velocidade da reação porque o efeito indutivo deve predominar, na saída do hidróxido, considerando o estado de transição IX.

Quando se realiza a correlação com todos os compostos estudados (orto e para substituídos) com exceção do o-OH, que deve apresentar um comportamento especial por formação de ponte de hidrogênio, a correlação melhora consideravelmente: $\beta = 0,237$ e $r = 0,973$.

O o-hidroxibenzaldeído apresenta uma velocidade 2,4 vezes maior do que a correspondente a linha de correlação, o que pode ser atribuído em primeira aproximação a alguma estabilização adicional do grupo hidróxido que sai por ponte de hidrogênio. No entanto, existe outra hipótese possível que será analisada mais adiante.

3 - Constantes de Velocidade de Desidratação Espontânea.

A correlação das constantes de velocidade de reação espontânea dos aldeídos para substituídos com σ^{\ddagger} dá um $\rho = -0,876$ e $r = 0,944$. Como no caso anterior a correlação melhora com σ^+ , $\rho = -0,490$ e $r = 0,979$.

Se pode observar que o valor de ρ é maior que no caso das velocidades de desidratação catalisada pelo íon hidrônio. Isto pode ser interpretado considerando que, no estado de transição, a ruptura da ligação C—O deve estar mais avançada neste último caso. Este fato é razoável considerando que a estabilização do grupo hidróxido que sai é menor neste caso e o estado de transição deve ser mais avançado. Mais adiante será analisado este último aspecto para esta etapa de desidratação.

A correlação dos aldeídos substituídos em para com os seus respectivos pK_{BH} apresenta um $\beta = 0,255$ e $r = 0,953$.

Quando é com todos os compostos estudados com exceção do salicilaldeído temos $\beta = 0,216$ e $r = 0,949$. Neste caso, a constante de velocidade do salicilaldeído é 80 vezes maior do que a correspondente a linha de correlação, o qual indica claramente a existência de uma catálise intramolecular.

A relação das constantes de velocidade de desidratação para as respectivas carbinolaminas orto substituídas com respeito as para substituídas estão indicadas na tabela XXXI em comparação com as derivadas de benzaldeídos e semicarbazida.

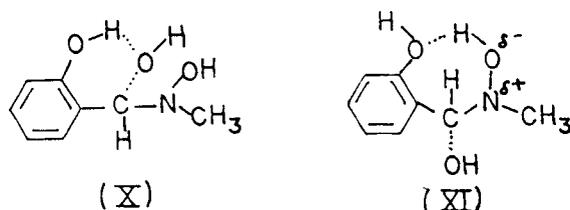
Tabela XXXI - Relação orto/ para das constantes de velocidade de desidratação de carbinolaminas derivadas de benzaldeídos e semicarbazida³⁰ (a) e N-Metilhidroxilamina (b).

	(a) $\frac{k_{oo}^H}{k_{op}^H}$	(b) $\frac{k_{oo}^H}{k_{op}^H}$	(b) $\frac{k_{oo}^O}{k_{op}^O}$
CH ₃ O	2,27	0,92	0,45
HO	0,49	0,26	7,37
Cl	0,49	0,23	0,14
NO ₂	0,79	0,14	0,35

Nos casos das constantes de velocidade de desidratação de carbinolaminas catalisada pelo íon hidrônio, para as carbinolaminas da N-Metilhidroxilamina, todos os substituintes apresentam uma relação menor do que 1. No entanto, no caso das carbinolaminas derivadas da semicarbazida o grupo CH₃O dá uma relação orto/para de 2,27. Este fato não tem uma explicação clara e definida.

Já no caso das constantes de velocidade de desidratação espontânea, que não depende do pH, o grupo hidroxila apresenta uma relação orto/para de 7,37. Este fato está indicando uma estabilização especial do estado de transição da desidratação com o orto substituinte; esta estabilização poderia ser produzida pela formação de uma ponte hidrogênio entre a hidroxila aromática e a hidroxila ligada ao carbono do centro de reação (X) ou, por uma ponte de hidrogênio entre a hidroxila ligada ao nitrogênio e a hidroxila aromática (XI).

Como não se observa um comportamento similar no caso do grupo metoxi é de se esperar que a estrutura (X) represente melhor o estado de transição da reação.



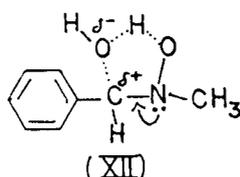
4 - Correlação de Bronsted.

Considerando os valores das constantes catalíticas de diferentes ácidos, incluindo o hidrônio, dadas por Jencks e col.⁴³, pode se observar um coeficiente de $\alpha = 0,77$ com um $r = 0,991$.

É interessante salientar que o ponto correspondente ao hidrônio cai na linha de correlação não mostrando nenhum efeito especial. No entanto, a constante de velocidade espontânea, que independe do pH, considerada como a região da reação onde a catálise é pelo solvente, neste caso a água, apresenta um ponto com um grande desvio positivo que corresponde a uma velocidade aproximadamente 600 vezes maior que a calculada do ponto correspondente ao pKa da água na linha de Bronsted.

Este dado somente pode ser explicado, considerando que existe catálise bifuncional da água ou pela existência de catálise intramolecular pelo grupo hidroxila ligado ao nitrogênio, como foi sugerido para a reação de formação de nitrona a partir de furfural e fenilhidroxilamina por Fett, Simionatto e Yunes⁵⁶. Evidentemente o fosfato monoânion também deveria apresentar catálise bifuncional, fato que não é observado. Por outra parte a analogia na reação de formação de nitrona a partir de furfural e

fenilhidroxilamina leva a pensar que a catálise intramolecular deve ser o mecanismo preferido.



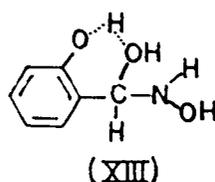
Por outra parte, se é certo que anéis de 5 átomos com ponte de H não são os mais estáveis pelo fato de que a ponte de H é certamente não linear, existem muitos exemplos de ponte de H estáveis em anéis deste tipo⁵⁷.

O estudo da catálise ácida geral foi realizado para a reação de Hidroxilamina e o-hidroxibenzaldeído utilizando-se ácido acético, fosfato monoânion e ácido succínico monobásico.

A correlação realizada incluindo o ponto correspondente ao íon hidrônio deu um $\alpha = 0,715$ e $r = 0,995$, empregando os valores de pKa estatisticamente corrigidos segundo Bell e Evans.

Neste caso o ponto que corresponde a reação espontânea também apresenta um notável desvio positivo com respeito ao correspondente valor da linha de Bronsted, $1,46 \times 10^{-7}$, a velocidade é aproximadamente 8000 vezes maior que o valor teórico da linha de Bronsted. Considerando que o coeficiente angular obtido é similar ao do p-Clorobenzaldeído e que esta razão não pode existir por um erro experimental na linha de Bronsted, ainda que foi obtida somente com 4 pontos, é evidente que a catálise intramolecular proposta é bastante maior que a correspondente ao p-Clorobenzaldeído. Possivelmente isto seria em razão de poder existir a catálise intramolecular pelo grupo

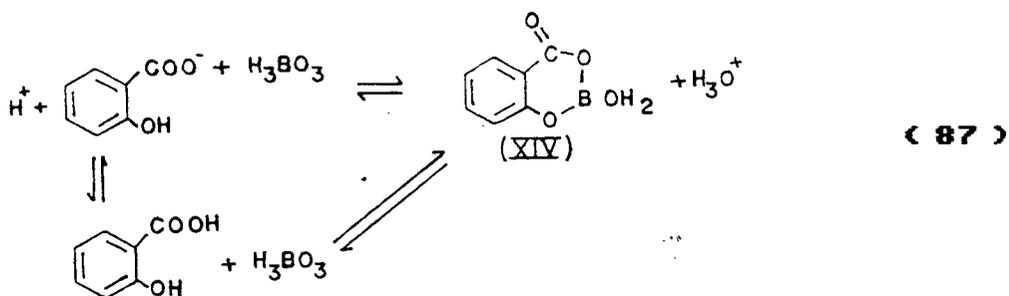
hidroxila em posição orto e o grupo hidroxila sobre o carbono. Esta ponte evidentemente deve facilitar a saída do hidróxido. (XIII)



Um outro fato a ser notado, e que pode se observar no gráfico de Bronsted, é que o ponto correspondente ao ácido bórico apresenta um importante desvio positivo na linha correlação. O desvio corresponde a uma velocidade 4700 maior que a teórica dada pelo ponto da linha de Bronsted, que corresponde ao pKa do ácido bórico.

O ácido bórico forma complexos 1:1 ou 1:2 com cis diois⁵⁸, com alfa hidroxiaácidos⁵⁹, com ácidos dicarboxílicos⁶⁰, com nucleosídios e outros⁶¹.

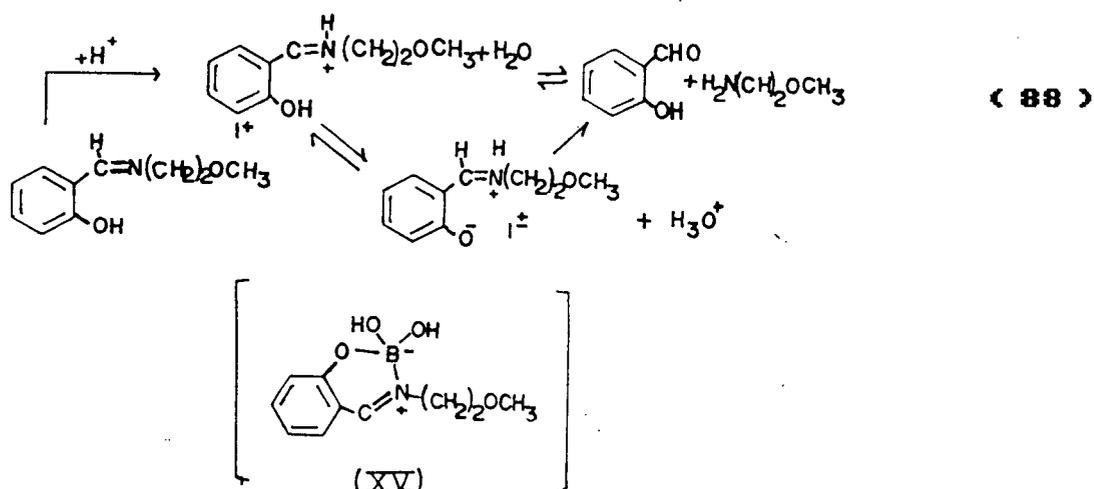
A cinética de formação de complexos entre ácido bórico e ácido salicílico (eq 87) foi estudada por Queen.⁶²



As baixas concentrações de ácido salicílico somente os complexos 1:1 são importantes. As estruturas de complexos 1:2 sugerem

que a estrutura dos complexos 1:1 é cíclica como a indicada na eq. 87⁶³. Este fato também é apoiado pela demonstração de que o ácido bórico catalisa a hidrólise do salicilato de metila, mas não a correspondente reação do o-metoxibenzoato de metila⁶⁴

Okuyana e col.⁶⁵ demonstraram que a hidrólise de N-salicilidene-2-metoxietilamina, que apresenta catálise intramolecular pelo grupo orto-O⁻ em pH neutro e catálise nucleofílica pela morfolina, é acelerada pelo ácido bórico a pH maiores que 5,5 e desacelerada a pH menores que 5,5. Okuyana sugeriu que a catálise seria através da formação de um intermediário (XV).



Este intermediário, onde o boro está tetracoordenado, é similar aos complexos acima mencionados e a complexos isolados da reação da N-salicilideneamina com ácido bórico em anidrido acético.⁶⁶

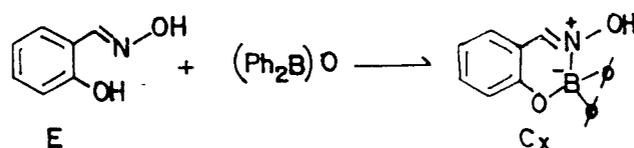
Segundo Okuyana e col.⁶⁴, o ácido bórico desacelera a hidrólise na região de baixos pH (menores que 5,5) onde a reação de 1+ predomina, enquanto que acelera a hidrólise a altos pH (maiores que 5,5) onde a

espécie que predomina é $1 \pm$.

O antecedente mais importante para o nosso trabalho é o fato de que a salicilaldoxima forma complexo com ácido bórico.

A formação deste complexo foi demonstrada por Ripan e col.⁶⁷, que comprovaram que o mesmo se forma entre pH 7 e 11,47 apresentando a máxima estabilidade entre pH 8,8 e 9,4 com 10^{-4} M de salicilaldoxima e 10^{-2} a $8,0 \times 10^{-2}$ de ácido bórico.

Em um estudo mais recente, Kliegel e col.⁶⁸ demonstraram que a forma E da salicilaldoxima com oxi-bis (difênilborano) dá um complexo Cx como é indicado na equação (92) abaixo.



(89)

Desta forma a notável catálise pelo ácido bórico deve explicar-se considerando que o mesmo participa do estado de transição que leva a formação do complexo salicilaldoxima-ácido bórico. Para isto consideramos: i) que o trabalho foi realizado nas concentrações na qual o complexo é formado, ii) que a formação do complexo é muito rápida e que a etapa determinante da velocidade da reação para a formação da salicilaldoxima é a desidratação da carbinolamina formada pela adição de hidroxilamina ao salicilaldeído e o ácido bórico deve participar do estado de transição desta etapa da reação, iii) que o complexo formado deve ter uma estrutura semelhante a indicada por Kliegel e col.⁶⁸ para o complexo entre salicilaldoxima e oxi-bis (difênilborano), iv) a análise do perfil de k_{obs} vs pH (fig. 29) mostra que a velocidade aumenta entre pH 5 e 7 aproximadamente. Isto pode ser atribuído ao aumento da concentração da

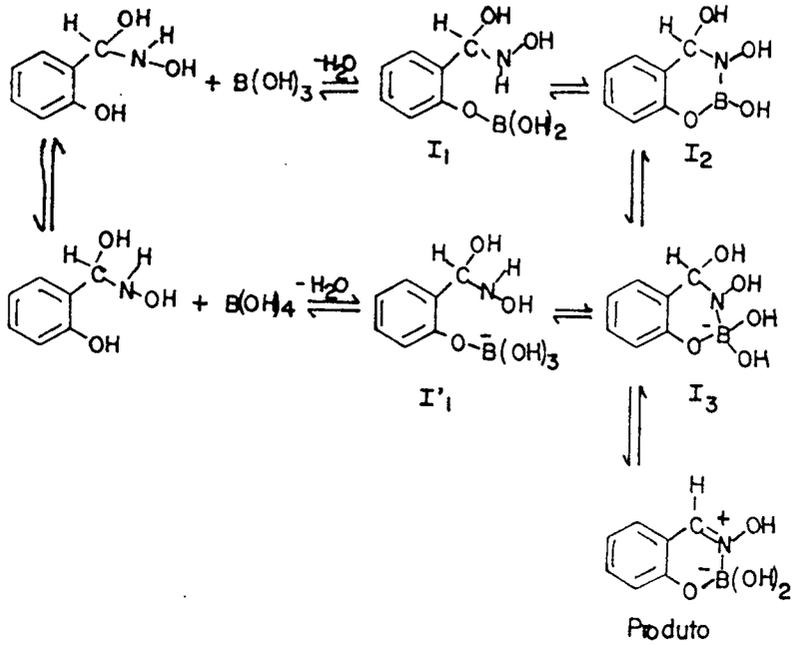
hidroxilamina como base livre. Depois de pH 7,5 a velocidade decresce até aproximadamente pH 10,0. Isto pode ser explicado considerando que a espécie reativa é o salicilaldeído com o grupo OH em posição orto não dissociado. O grupo O⁻ em posição orto forma uma carbinolamina muito estável, por formação de ponte de H entre este oxigênio carregado negativamente e a hidroxila ligada ao carbono, e por isto é pouco reativa.

Considerando que o pKa de dissociação do grupo OH em posição orto é 8,30 nas condições de reação, é evidente que a medida em que diminui a concentração da espécie não dissociada diminui paralelamente a velocidade da reação.

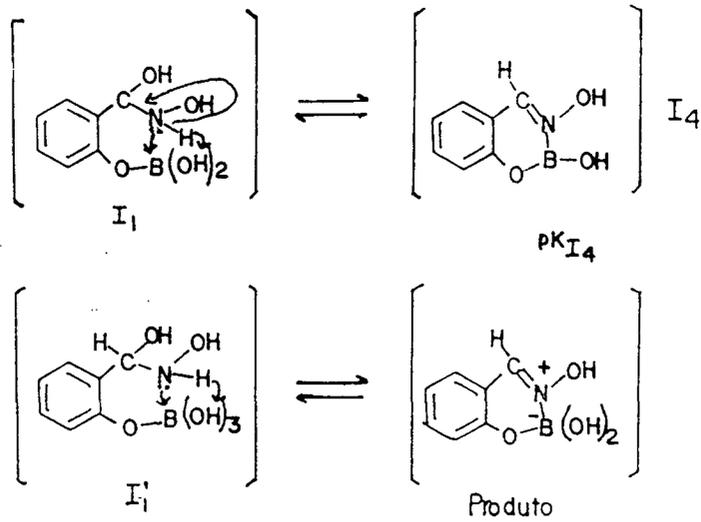
Na fig. 29 pode se observar o perfil de log k₂ vs pH para o salicilaldeído com o grupo hidroxila não dissociado. Como era de se esperar, a catálise pelo ácido bórico (0,01 M) se apresenta como uma curva de valor constante na região entre pH 6 e 8 . O aumento dos valores da velocidade em pH maiores que 8 corresponde a contribuição da catálise pelo íon hidróxido.

Esta análise permite sugerir os possíveis mecanismos de reação como é indicado nos esquemas A e B.

MECANISMO A



MECANISMO B



A diferença existente entre os mecanismos do esquema anterior consiste em que no mecanismo A depois da reação entre o ácido bórico e o grupo hidroxila em posição orto da carbinolamina, para formar o intermediário I_1 ou I'_1 , o boro se liga ao nitrogênio com a saída de água formando diretamente ou via intermediário I_3 onde a repulsão eletrônica entre a carga negativa sobre o boro e os elétrons livres do nitrogênio deve forçar a saída do grupo hidroxila e favorecer a formação da dupla ligação dando o produto: o complexo ácido bórico-salicilaldoxima.

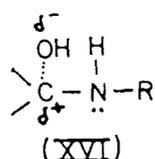
No mecanismo B a passagem do intermediário I_1 ou I'_1 a produto é por um mecanismo "concertado", em certo sentido, no qual ao mesmo tempo em que se forma a ligação nitrogênio-boro se quebra a ligação N-Hidrogênio e se forma a dupla ligação com a saída do hidróxido.

5 - Discussão Final e Conclusões.

O primeiro aspecto a ser considerado é a melhor correlação das constantes de velocidade com τ^+ do que com τ^n .

Este fato leva a considerar que o carbono do centro de reação deve estar no estado de transição com certa carga positiva. Isto é, seria um estado de transição não balanceado ou não equilibrado, como foi observado por Jencks e col.⁷⁰ na formação de semicarbazona de benzaldeídos.

Assim, o ET poderia ser indicado pela estrutura (XVI) onde o par de elétrons livres sobre o nitrogênio não deu lugar ainda a formação da dupla ligação enquanto existe uma certa ruptura da ligação C-O. Este tipo de ET, totalmente não balanceado, cria o problema de explicar qual é a força diretriz da reação, porque ocorre a saída do íon hidróxido, fortemente básico, na reação que ocorre espontaneamente, considerando que o primeiro passo da reação deve ser o início da ruptura da ligação C-O.



A segunda possibilidade é considerarmos a reação como qualquer outra eliminação E₂ e aplicar os modelos de ET para este tipo de reações sugeridos por Winstein e col.⁶⁹. Neste caso, o estado de transição que interpretaria o indicado seria similar ao E₂C:



Neste estado de transição, o papel da base B é representado pelo anel aromático ligado ao carbono. Isto explicaria os efeitos de conjugação dos substituintes e a melhor correlação com σ^+ .

Este estado de transição explicaria também a força diretriz do par de elétrons livres sobre o nitrogênio, que de alguma forma estão formando uma dupla ligação.

Esta é uma primeira conclusão importante deste trabalho, ou seja, a etapa de desidratação da carbinolamina formada de benzaldeídos e N-Metilhidroxilamina apresenta possivelmente um ET semelhante ao tipo E_2C indicado por Winstein.⁶⁹

O fato indicando de que a ruptura da ligação C-O que corresponde a saída do grupo hidróxido da carbinolamina para dar o produto, seja mais avançada que a formação da dupla ligação, permite entender melhor a catálise intramolecular produzida pelo grupo hidroxila em posição orto da salicilaldeído que está mostrado na estrutura X, fato indicado pela grande relação orto/para mostrada pela reação espontânea.

Neste caso, quando não existe a estabilização do grupo hidróxido que está saindo pelo catalisador ácido como na região catalisada pelo íon hidrônio, o grupo hidroxila em orto realiza esta função.

Já no caso do p-Clorobenzaldeído e p-Hidroxibenzaldeído a equação de Bronsted mostra que a reação espontânea ocorre por uma catálise intramolecular produzida pela hidroxila ligada ao nitrogênio através de um anel de 5 átomos (estrutura XIII). Este comportamento se explica porque a saída do hidróxido deixa este grupo carregado negativamente e por não existir uma estabilização da carga, a energia necessária para a saída seria muito grande e a reação dificilmente ocorreria.

Assim, a segunda conclusão é a presença de catálise intramolecular explicada pela necessidade de estabilização do grupo hidróxido de saída.

Foi observado ainda que a reação é catalisada especialmente pelo ácido bórico. A constante de velocidade experimental é 4700 vezes superior a calculada pela linha de Bronsted para o pKa correspondente. Este fato é explicado pela formação de um complexo ácido-bórico-carbinolamina que permite acelerar a saída da água deixando como produto o complexo ácido-bórico-salicilaldoxima.

A terceira conclusão importante é a observação da catálise de desidratação por ácido bórico no caso da carbinolamina derivada do salicilaldeído e hidroxilamina.

Finalmente como era de se esperar as constantes de equilíbrio de carbinolaminas a partir de aldeídos e N-Metilhidroxilamina apresentam uma melhor correlação com σ^+ do que com σ^N e a relação das constantes de velocidade orto/para apresentam valores maiores do que 1. Isto está demonstrando a maior interação dos substituintes doadores de elétrons em posição para com a carbinolamina enquanto que em posição orto a interação com a carbinolamina é menor. As carbinolaminas derivadas do salicilaldeído e N-Metilhidroxilamina apresentam a formação de pontes de hidrogênio intramolecular.

U - BIBLIOGRAFIA

- 1 - SMITH, L. I. Chem. Rev. v-23, p-193, 1938.
- 2 - KROEHNKE, F. Angew. Chem. v-65, p-612, 1953 e v-75, p-181, 1963.
- 3 - BARTON, D. H. R. & BEATON, J. J. Amer. Chem. Soc., v-82, p-2641, 1960.
- 4 - BARTON, D. H. R. & BEATON, J. - J. Amer. Chem. Soc., v-83, p-4083, 1961.
- 5 - REICHSTEIN, T. et al., U. S. Patent 2, 904, 545.
- 6 - McQUEEN, D. M., U.S. Patent 2, 246, 894.
- 7 - GRAY, J. D. A. & LAMBERT, R. A. Nature, v-162, p-733, 1948.
- 8 - KIESE, M. & PLATTING, H. K. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. v-233, p-484, 1958.
- 9 - MICHALSKY, J., BORKOVEC, J. & HADACEK, J. Chem. Listy p-1379.
- 10 - KIIEGEL, B. W. Dia Pharmazia v-32, p-11, 1977.
- 11 - SHREVE, R. H. & PRINK Jr., J. A. - Indústrias de Processos Químicos. New York, McGraw-Hill, p-677-696, 1977.
- × 12 - MASKILL, H. - The Physical Basis of Organic Chemistry, New York, Oxford University Press, 1985.
- 13 - OKAMOTO, Y. & BROWN, H. C. J. Org. Chem., v-22, p-485, 1957.
- 14 - OKAMOTO, Y., INUKAIAN, T. & BROWN, H. C. - J. Am. Chem. Soc., v-80, p-4972, 1958.
- × 15 - MASKILL, H. - The Physical Basis of Organic Chemistry, New York, Oxford University Press, p. 208, 1985.
- 16 - BENKESER, R. A., DEBOER, C. E., ROBINSON, R. E. & SAUVÉE, D. M., J. Amer. Chem. Soc., v-78, p-682, 1956.
- 17 - BENDER, M. L. Mechanisms or Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, New York, Wiley, 1971.
- 18 - MOORE, J. W. & PEARSON, R. G. Kinetics and Mechanisms, New York, Wiley, 3rd edn., chapt 9, 1981.
- 19 - BELL, R. P., Acid base catalysis, New York, Oxford Press, 1941.
- 20 - KRESGE, A. J. CHEN, H. L., J. Amer. Chem. Soc., v-93, p-413, 1971.
- 21 - BRONSTED, J. N. & PEDERSEN, K., Z. Phys. Chem., v-108, p-185, 1923.
- 22 - BELL, R. P., The Proton in Chemistry, 2nd edn, New York, Chapman-Hall, 1973.

- 23 - JONES, R. A. Y., Physical and Mechanistic Organic Chemistry, London, Cambridge University Press, 1979.
- 24 - CALDIN, E. & GOLD, U., Proton Transfer Reactions, London, Chapman-Hall, 1975.
- 25 - BELL, R. P., Advances in Linear Free Energy Relationships, London, Chapman-Hall.
- 26 - MEYER, U. & SUDBOROUGH, Chem. Ber., v-27, p-1580, 1894.
- 27 - INGOLD, C. K., J. Chem. Soc., p-1032, 1930.
- 28 - TAFT, R. W. - Steric Effects in Organic Chemistry, Chapt. 13, New York, Wiley, 1956.
- 29 - KINDLER, K. - Ann. Chim. v-464, p-278, 1928.
- 30 - WOLFENDER, R. & JENCKS, W. P. - J. Amer. Chem. Soc. v-83, p-2763, 1961.
- 31 - McDANIEL, D. H. & BROWN, H. C. - J. Amer. Chem. Soc., v-77, p-3756, 1955.
- 32 - SOLOMON, I. J. & FILLER, R., J. Amer. Chem. Soc., v-85, p-3492, 1963.
- 33 - CHAPMAN, N. B., SHORTER, J. Advances in Linear Free Energy Relationships, New York, Plenum Press, 1972.
- 34 - TAFT, R. W. - Steric Effects in Organic Chemistry, Chapt-13, New York, Wiley, 1956.
- 35 - SOLOMON, I. J. & FILLER, R. - J. Amer. Chem. Soc., v-85, p-3492, 1963. x
- 36 - BUCKLEY, A., CHAPMAN, N. B. & SHORTER, J., J. Chem. Soc. B. p-195, 1969.
- 37 - JONES, D. A. K. & SMITH, G. G., J. Org. Chem., v-29, p-3531, 1964.
- 38 - SMITH, G. G., LUM, K. K., KIRBY, J. A. & POSPOSIL, J., J. Org. Chem. v-34, p-2090, 1969.
- 39 - BARLIN, G. B. and PERRIN, D. D. - Quart. Rev., v-20, p-75, 1966.
- 40 - TRIBLE, M. T. & TRAYNHAM, J. G., J. Amer. Chem. Soc., v-91, p-379, 1969.
- 41 - SAYER, J. M. J. Org. Chem. v.40, Nr.17, p-2545, 1975.
- 42 - LAUIRON, E., TRONCIN, H., TIROUFLET, J. Bull. Soc. Chim. Fr., p-524, 1962.
- 43 - JENCKS, W. P. & REIMANN, J. E. - J. Amer. Chem. Soc., v-88, p-3973, 1966.
- 44 - YATES, K. & STEWART, R. - Can J. Chem., v-37, p-664, 1959.
- 45 - MASUI, M. & YUJIMA, C. - J. Chem. Soc. B., p-56, 1966.
- 46 - LAMATY, G., ROQUE, J. P., NATAT, A. & SILOU, T., Tetrahedron, v-42, p-2657, 1986.
- 47 - HOEFNAGEL, A. J. & WEPSTER, B. M. - J. Amer. Chem. Soc., v-95, p-5357, 1973.

- 48 - HINE, J. - Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry, New York, Krieger Pub., 1981.
- 49 - BEKKUN, H. U., VERKADE, P. E. & WEPSTER, B. M., Rel. Trav. Pays-Bas., v-78, p-815, 1959.
- 50 - TAFT, R. W. & LEWIS, I. C. - J. Amer. Chem. Soc., v-81, p-5343, 1959.
- 51 - TAFT, R. W. - J. Chem. Phys. - v-64, p-6805, 1960.
- 52 - OKAMOTO, Y. & BROWN, H. C. - J. Org. Chem., v-22, p-4851, 1957.
- 53 - GREIG, C. C., JOHNSON, C. D., ROSE, S. & TAYLOR, P. G., J. Org. Chem., v-44, p-476, 1979.
- 54 - PERRIN, D. D., DEMPSEY, B. & SEJEANT. pKa Prediction of Organic Acids and Bases. Chapman-Hall, 1981.
- 55 - BEARDEN, J. U. & FORRES, W. F. - Can. J. Chem., v-38, p-1837, 1960.
- 56 - FETT, R., SIMIONATTO, E. L. & YUNES, R. A. - J. Phys. Org. Chem. - Em publicação 1990.
- 57 - JENCKS, W. P. - Catalysis in Chemistry and Enzymology. New York, McGraw-Hill, 1969, p-346.
- 58 - KUVECK, J., TAYLOR, J. P. - Anal. Chem. v-41, p-1730, 1969.
- 59 - VEERMAAS, N. - Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. v-51, p-955, 1932.
- 60 - FRIEDMAN, S. & PIZER, R. - J. Amer. Chem. Soc. v-97, p-6059, 1975.
- 61 - WESER, U. - Z. Naturforsch., v-22, p-457, 1967.
- 62 - QUEEN, A. - Can. J. Chem., v-55, p-3035, 1977.
- 63 - BOESCHEN, J. - Adv. Carbohydr. Chem., v-4, p-189, 1949.
- 64 - CAPON, B. & GHOSH, B. C. - J. Chem. Soc. B. - p-472, 1966.
- 65 - NAGAMATSU, H., OKUYAMA, T. & FUENO, T., - Bull. Chem. Soc. Jpn., v-57, p-2502-2507, 1984.
- 66 - TRIPATHI, S. M. & TANDON, J. P. - J. Inorg. Nucl. Chem., v-40, p-983, 1978.
- 67 - RIPAN, R., KISS-IMREH, G. & SZEKELY, Z. - Revue Roumaine de Chimie., v-10, p-965-71, 1965.
- 68 - KLIEGEL, W., RETTIG, S. J. & TROTTER, J. - Can. J. Chem., v-62, p-1363, 1984.
- 69 - BELTRAME, P., BISLE, D., LOYD D. J., PARKER, A. J., RUANE, M. & WINSTEIN, S. - J. Amer. Chem. Soc., v-94, p-2240, 1972.
- 70 - FUNDERBURK, L. H. & JENCKS, W. P. - J. Amer. Chem. Soc., v-100, p-6708, 1978.