

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ESTUDO MECANÍSTICO DA REAÇÃO ENTRE HIDROXILAMINA E  
ACETATOS DE ARILA**

**Deise Juliane Mazera**

**Florianópolis, novembro de 2007**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ESTUDO MECANÍSTICO DA REAÇÃO ENTRE HIDROXILAMINA E  
ACETATOS DE ARILA**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química Orgânica.

**Doutoranda: Deise Juliane Mazera  
Orientador: Prof. Dr. José Carlos Gesser.**

**Florianópolis, novembro de 2007**

**DEISE JULIANE MAZERA**

**ESTUDO MECANÍSTICO DA REAÇÃO ENTRE HIDROXILAMINA E  
ACETATOS DE ARILA**

Esta Tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Doutor em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 12 de dezembro de 2007.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. José Carlos Gesser  
Orientador (DQ-UFSC)

---

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Relator (DQ-FURB)

---

Prof. Dr. Josefredo Pliego  
(DQ-UFSJ)

---

Prof. Dr. Miguel Caro  
(DQ-UFSC)

---

Prof. Dr. Josiel B. Domingos  
(DQ-UFSC)

---

Prof. Dr. Eduardo Caraseck  
(DQ-UFSC)

---

Prof. Dr. Ademir Neves  
Coordenador do Programa

*"O pensamento lógico pode levar  
você de A a B, mas a imaginação  
te leva a qualquer parte do  
Universo"*

*Albert Einstein*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Carlos Gesser que, com seu profundo conhecimento científico, sua constante tranqüilidade e bom humor, transmitiu-me ensinamentos que se farão presentes para sempre em minha vida.

A toda minha família, minha mãe Zair, meu pai José e meus irmãos Ana Cláudia, Raquel, Miria e Édio.

Ao Prof. Dr. Josefredo Pliego e à professora Dr. Stella Pliego pela excelente orientação em química teórica.

Ao professor Miguel Caro pelo auxílio na obtenção e análise de espectros de RMN.

A todos os meus amigos do LacBio, Andréia, Rodrigo, Rosane, Juan, Adriano, Robson, Mariana, Dayane e Fabrício.

Aos meus amigos do Departamento de Química.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Química da UFSC.

Ao Departamento de Química da UFSC.

Aos funcionários da biblioteca setorial do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas da UFSC.

Aos funcionários da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC..

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

A UFSC

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e meu crescimento pessoal.

## ÍNDICE ANALÍTICO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE ACILA EM SISTEMAS BIOLÓGICOS .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE ACILA EM ÉSTERES CARBOXÍLICOS .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Mecanismos de Hidrólise de Ésteres Carboxílicos .....	8
<b>1.3 DETERMINAÇÃO DE MECANISMOS EM REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE ACILA .....</b>	<b>11</b>
1.3.1 Relações Lineares de Energia Livre .....	11
1.3.1.1 A equação de Hammett.....	11
1.3.1.2 A equação de Bronsted .....	13
<b>1.4 O EFEITO <math>\alpha</math>.....</b>	<b>15</b>
<b>1.5 REAÇÃO DE ACETATOS DE ARILA COM HIDROXILAMINA.....</b>	<b>19</b>
<b>1.6 MÉTODOS TEÓRICOS .....</b>	<b>22</b>
1.6.1 Cálculos <i>ab initio</i> .....	22
1.6.1.1 Equação de Schrödinger.....	23
1.6.1.2 Método de Hartree-Fock .....	24
1.6.1.3 Teoria do Funcional de Densidade (DFT) .....	25
1.6.1.4 Conjunto de funções de base .....	26
1.6.1.5 Base mínima ou single-zeta.....	27
1.6.1.6 Base dupla ou double-zeta (DZ) .....	28
1.6.1.7 Base triple-zeta-valence (TZ) .....	28
1.6.1.8 Funções de polarização .....	29
1.6.2 Efeito do Solvente.....	30
1.6.2.1 Modelos teóricos.....	30
1.6.2.2 Modelos Contínuos: Uma breve introdução.....	30
1.6.2.3 Modelos contínuos: implementações, confiabilidade e comparações.....	32
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>34</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>34</b>
<b>3 JUSTIFICATIVAS.....</b>	<b>36</b>
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS .....</b>	<b>38</b>

<b>4.2 METODOLOGIA.....</b>	<b>39</b>
4.2.1 Preparação e Caracterização dos Ésteres Arílicos.....	39
4.2.2 Experimentos Cinéticos .....	40
4.2.2.1 Reação de acilação (primeira etapa) .....	40
4.2.2.2. Reação de acilação em D <sub>2</sub> O .....	42
4.2.2.3 Cinética da transformação do intermediário O-acilado no intermediário mais estável N-acilado.....	42
4.2.3 Determinação da Quantidade inicial de N-acilhidroxilamina .....	43
4.2.4 Parâmetros de Ativação.....	44
4.2.5 Experimentos de RMN.....	44
4.2.5.1 Detecção da O-acilhidroxilamina .....	44
4.2.5.2 Detecção dos possíveis produtos de substituição aromática nucleofílica.....	44
4.2.6 Cálculos Teóricos .....	45
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>5.1 SISTEMA ESTUDADO .....</b>	<b>46</b>
<b>5.2 ANÁLISE DA FORMAÇÃO DA O-ACILHIDROXILAMINA.....</b>	<b>47</b>
<b>5.3 ANÁLISE DA REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO AROMÁTICA NUCLEOFÍLICA     S<sub>N</sub>(AR) VERSUS SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA ACÍLICA S<sub>N</sub>(C). .....</b>	<b>50</b>
<b>5.4 FORMAÇÃO DA N-ACILHIDROXILAMINA VERSUS FORMAÇÃO DA O-     ACILHIDROXILAMINA .....</b>	<b>55</b>
<b>5.5 ESTUDO CINÉTICO DA PRIMEIRA FASE DA REAÇÃO DOS ACETATOS     DE ARILA COM HIDROXILAMINA E IMPLICAÇÕES NO MECANISMO     REACIONAL. ....</b>	<b>57</b>
<b>5.6 ESTUDO CINÉTICO DA PRIMEIRA FASE DA REAÇÃO DO ACETATO DE     2,4-DINITROFENILA E ACETATO DE FENILA COM DERIVADOS DA     HIDROXILAMINA E IMPLICAÇÕES NO MECANISMO REACIONAL.....</b>	<b>62</b>
<b>5.7 SOBRE O MECANISMO REACIONAL – COMPARAÇÃO COM DADOS DA     LITERATURA.....</b>	<b>67</b>
<b>5.8 ESTUDOS DO EFEITO ISOTÓPICO CINÉTICO DO SOLVENTE.....</b>	<b>68</b>
<b>5.9 PARÂMETROS DE ATIVAÇÃO.....</b>	<b>69</b>
<b>5.10 CÁLCULOS “AB INITIO” .....</b>	<b>70</b>
<b>5.11 MECANISMO PROPOSTO E SUA CONSEQÜÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO     DOS PRODUTOS (GRUPOS DE SAÍDA DE pK<sub>A</sub> MAIOR QUE SEIS).....</b>	<b>77</b>

<b>5.12 MECANISMO PROPOSTO E SUA CONSEQÜÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO DOS PRODUTOS (GRUPOS DE SAÍDA DE pKA MENOR QUE SEIS). .....</b>	<b>81</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>83</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>84</b>
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>95</b>
8.1 MAZERA, D. J.; GESSER, J. C.; PLIEGO, J. R. on the mechanism of the reaction between aryl acetates and hydroxylamine. <i>Arkivoc</i> , v. 2007, Part XV, p. 199-214, 2007. ....	95



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> <i>Estrutura da acetil coenzima A.</i> .....	1
<b>Figura 2:</b> <i>Ligação do antibiótico Vancomicina com o dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala em bactérias grã-positivas e grã-negativas.</i> .....	4
<b>Figura 3:</b> <i>Repulsão entre a Vancomicina e a parede celular da bactéria devido a modificação do aminoácido terminal D-alanina por D-lactato.</i> .....	5
<b>Figura 4:</b> <i>Diagrama de More O'Ferrall para a reação de íons fenolatos com acetatos de fenila<sup>17</sup>.</i> .....	7
<b>Figura 5:</b> <i>Logaritmo da velocidade relativa para a adição de metilítio a benzofenonas substituídas em função dos valores de <math>\sigma</math> para os respectivos fenóis.</i> .....	12
<b>Figura 6:</b> <i>Espécies nucleofílicas que podem apresentar o efeito <math>\alpha</math> em processos catalíticos.</i> .....	15
<b>Figura 7:</b> <i>Velocidade de reações de diferentes nucleófilos com acetato de p-nitrofenila, em solução aquosa a 25°C, em função da basicidade do nucleófilo.</i> .....	16
<b>Figura 8:</b> <i>Diagrama de energia em função da coordenada de reação para uma reação com formação de um intermediário tetraédrico.</i> .....	18
<b>Figura 9:</b> <i>Diferentes modelos, propostos por Jencks, para a formação da O-acilhidroxilamina a partir do acetato de p-nitrofenila e hidroxilamina.</i> .....	20
<b>Figura 10:</b> <i>Modelo proposto por Jencks para a decomposição, limitante da velocidade, do intermediário da reação entre acetato de p-nitrofenila e hidroxilamina.</i> .....	21
<b>Figura 11:</b> <i>Intermediário dipolar-iônico, proposto por Hengge, para a reação do acetato de p-nitrofenila com hidroxilamina a pH 6,0.</i> .....	22
<b>Figura 12:</b> <i>Representação da orientação dos dipolos das moléculas do solvente em torno do soluto.</i> .....	31
<b>Figura 13:</b> <i>Molécula de água imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico.</i> .....	32
<b>Figura 14:</b> <i>Correlação entre valores de pK<sub>a</sub> teórico e experimental.</i> .....	33
<b>Figura 15:</b> <i>Estrutura do complexo formado entre Fe<sup>+3</sup> e ácidos hidroxâmicos.</i> .....	42
<b>Figura 16:</b> <i>Espectros de RMN de <sup>13</sup>C para a reação entre acetato de fenila e hidroxilamina em etanol deuterado.</i> .....	48
<b>Figura 17:</b> <i>Gráfico da constante de velocidade em condições de primeira ordem para a reação da O-acilhidroxilamina com hidroxilamina em função da concentração de hidroxilamina a 25,0 °C, <math>\mu= 0,5</math> mol/L ( KCl ) e pH 7,0.</i> .....	49

<b>Figura 18:</b> Possíveis formas de ataque da hidroxilamina através do átomo de nitrogênio sobre o acetato de 2,4,6-trinitrofenila.....	51
<b>Figura 19:</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ para o acetato de 2,4,6-trinitrofenila em $\text{CD}_3\text{OD}$ .....	52
<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ mostrando o sinal em 7,27 correspondente aos hidrogênios aromáticos do 2,4,6-trinitrofenol.....	53
<b>Figura 21:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para absorção dos hidrogênios aromáticos na reação entre acetato de 2,4,6-trinitrofenila e hidroxilamina, em $\text{CD}_3\text{OD}$ .....	54
<b>Figura 22:</b> Possíveis compostos formados devido a ocorrência de reação de substituição nucleofílica aromática entre hidroxilamina e acetato de 2,4,6-trinitrofenila. ....	55
<b>Figura 23:</b> Estrutura do acetato de 2,4,6-trinitrofenila obtida por modelagem molecular.....	57
<b>Figura 24:</b> Constantes de velocidade em condições de primeira ordem para a reação de hidroxilamina com acetato de fenila ( <b>A</b> ) e acetato de 2,4-dinitrofenila ( <b>B</b> ), a 25 °C, pH 7 e $\mu = 0,5 \text{ mol/L}$ (KCl). ....	58
<b>Figura 25:</b> Gráfico de Bronsted para a reação de acetatos de arila substituídos com hidroxilamina a 25 °C, pH 7 e $\mu = 0,5 \text{ mol/L}$ (KCl).....	60
<b>Figura 26:</b> Gráfico de Bronsted para a hidrólise do acetato de 2,4-dinitrofenila a pH 7,0 com $\alpha$ -nucleófilos a 25.0°C, força iônica 0,5 mol/L ( KCl ) e 0,01 mol/L de tampão fosfato.....	64
<b>Figura 27:</b> Diagrama de More O´Ferral-Jencks para a reação de N-acilação da hidroxilamina através de acetatos de arila com bons grupos de saída ( $\text{pK}_a < 6$ ). ....	66
<b>Figura 28:</b> Gráfico de Bronsted para a reação de acetatos de arila substituídos com hidroxilamina através de seu átomo de nitrogênio (●) e oxigênio (▲) e para a reação com íon hidróxido (■) a 25 °C.....	67
<b>Figura 29:</b> Estados de transição mais estáveis ( <b>TS1O</b> e <b>TS1N</b> ) para a formação do intermediário tetraédrico na reação da hidroxilamina com acetato de fenila através de seu átomo de oxigênio, ( <b>A</b> ) e nitrogênio, ( <b>B</b> ). ....	72
<b>Figura 30:</b> Estrutura dos complexos formados entre a hidroxilamina dipolar iônica ( $\text{NH}_3^+\text{O}^-$ ) e o intermediário tetraédrico neutro. ....	73
<b>Figura 31:</b> Estrutura do complexo formado devido a interação da hidroxilamina dipolar iônica ( $^+\text{NH}_3\text{O}^-$ ) com o intermediário tetraédrico neutro. ....	74
<b>Figura 32:</b> Estados de transição mais estáveis para a decomposição do intermediário tetraédrico na reação da hidroxilamina com acetato de fenila através de seu átomo de oxigênio ( <b>TS2O: Figura (A)</b> ) e nitrogênio ( <b>TS2N: Figura (B)</b> ). ....	75

**Figura 33:** *Diagrama de energia obtido para a formação da O-acilhidroxilamina (■) e da N-acilhidroxilamina (●) a partir do acetato de fenila e hidroxilamina.....77*

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: <i>Biossíntese da acetil coenzima A.</i> .....	1
Esquema 2: <i>Reações típicas da acetil coenzima A.</i> .....	2
Esquema 3: <i>Reação envolvida nos passos iniciais da biossíntese de ácidos graxos.</i> .....	3
Esquema 4: <i>Reação da Acetil coenzima A para produzir a Malonil Coenzima A na biossíntese de ácido graxos.</i> .....	3
Esquema 5: <i>Reação da malonil coenzima A na biossíntese de ácido graxos.</i> .....	3
Esquema 6: <i>Mecanismo genérico de adição-eliminação em reações de substituição nucleofílica em ésteres carboxílicos.</i> .....	6
Esquema 7: <i>Formação do íon acílio na diazotação da benzamida (R= radical benzil).</i> .....	6
Esquema 8: <i>Mecanismo da reação de aminólise de ésteres carboxílicos.</i> .....	10
Esquema 9: <i>Possível aumento da nucleofilicidade em nucleófilos do tipo <math>\alpha</math> devido ao efeito de ressonância.</i> .....	17
Esquema 10: <i>Formação da O e N-acilhidroxilamina a partir da reação de ésteres carboxílicos com hidroxilamina.</i> .....	19
Esquema 11: <i>Formação da N-acilhidroxilamina através da reação de O-acilhidroxilamina com hidroxilamina.</i> .....	19
Esquema 12: <i>Formação da N e O-acilhidroxilamina a partir do acetato de fenila e hidroxilamina.</i> .....	34
Esquema 13: <i>Reação de acetatos de arila com hidroxilamina formando O- e N-acilhidroxilamina.</i> .....	46
Esquema 14: <i>Reação da O-acilhidroxilamina com hidroxilamina formando N-acilhidroxilamina.</i> .....	47
Esquema 15: <i>Reação do bis(2,4-dinitrofenil)fosfato com derivados da hidroxilamina.</i> .....	51
Esquema 16: <i>Reação do acetato de fenila com hidroxilamina com a identificação dos respectivos hidrogênios para a atribuição dos sinais de RMN de <math>^1\text{H}</math>.</i> .....	52
Esquema 17: <i>Provável mecanismo envolvido na formação da O acilhidroxilamina a partir do acetato de fenila e hidroxilamina.</i> .....	78
Esquema 18: <i>Provável mecanismo envolvido na formação da N acilhidroxilamina a partir do acetato de fenila e hidroxilamina.</i> .....	79

Esquema 19: <i>Mecanismo proposto para a reação dos acetatos <b>1-3</b> com hidroxilamina</i> .....	79
Esquema 20: <i>Mecanismo proposto para a reação dos acetatos <b>4-5</b> com hidroxilamina</i> .....	81

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Classificação dos possíveis mecanismos para a hidrólise e formação de ésteres. ....	9
<b>Tabela 2:</b> Número de funções obtidas para a molécula de H <sub>2</sub> O com a base STO-3G. ....	27
<b>Tabela 3:</b> Número de funções obtidas para a molécula de H <sub>2</sub> O com a base Double-Zeta. ....	28
<b>Tabela 4:</b> Número de funções obtidas para a molécula de H <sub>2</sub> O com a base TZ. ....	28
<b>Tabela 5:</b> Ésteres e nucleófilos utilizados para a investigação de reações de acilação. ....	40
<b>Tabela 6:</b> Porcentagem de N-acilhidroxilamina formada em função dos substratos analisados para a reação da hidroxilamina com acetatos de arila a 25 °C, pH 7,0 (tampão fosfato 0,01 mol/L). ....	56
<b>Tabela 7:</b> Constantes de velocidade de segunda ordem $k_2$ (M <sup>-1</sup> .sec <sup>-1</sup> ) e de terceira ordem $k_3$ (M <sup>-2</sup> .sec <sup>-1</sup> ) para a clivagem de acetatos de arila por NH <sub>2</sub> OH a 25 °C, pH 7 e $\mu = 0,5$ mol/L (KCl). ....	59
<b>Tabela 8:</b> Constantes de velocidade de segunda ordem, $k_{2N}$ (M <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> ) e $k_{2O}$ (M <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> ), e de terceira ordem, $k_{3N}$ (M <sup>-2</sup> .s <sup>-1</sup> ) e $k_{3O}$ (M <sup>-2</sup> .s <sup>-1</sup> ), para a clivagem de acetatos de arila por NH <sub>2</sub> OH a 25 °C, pH 7 e $\mu = 0,5$ mol/L (KCl). ....	60
<b>Tabela 9:</b> Constantes de velocidade de segunda ordem $k_2$ (M <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> ) e decompostas em ataque pelo nitrogênio ( $k_N$ ) e oxigênio ( $k_O$ ) para a clivagem do acetato de fenila por nucleófilos derivados da hidroxilamina a 25 °C, pH 7 e $\mu = 0,5$ mol/L (KCl). ....	62
<b>Tabela 10:</b> Constantes de velocidade de segunda ordem $k_2$ (M <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> ) e decompostas para o ataque pelo nitrogênio ( $k_N$ ) e oxigênio ( $k_O$ ) na clivagem do acetato de 2,4-dinitrofenila por nucleófilos derivados da hidroxilamina a 25 °C, pH 7 e $\mu = 0,5$ mol/L (KCl). ....	63
<b>Tabela 11:</b> Porcentagem de ataque pelo átomo de nitrogênio dos derivados de hidroxilamina para o acetato de fenila e 2,4-dinitrofenila a 25 °C, pH 7,0 (tampão fosfato 0,01 mol/L). ....	63
<b>Tabela 12:</b> Parâmetros de estrutura-reatividade para a reação entre derivados da hidroxilamina, através do átomo de nitrogênio, e acetatos de arila com grupos de saída de pKa menor que sete. ....	65
<b>Tabela 13:</b> Parâmetros de ativação para a reação da hidroxilamina com acetatos de arila substituídos. ....	69

**Tabela 14:** Barreiras de energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) em Kcal mol<sup>-1</sup> a 25 °C para a formação do intermediário tetraédrico envolvido na reação de NH<sub>2</sub>OH com acetato de fenila em água..... 71

**Tabela 15:** Barreiras de energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) em Kcal mol<sup>-1</sup> a 25 °C para a decomposição do intermediário tetraédrico envolvido na reação de NH<sub>2</sub>OH com acetato de fenila em água\* ..... 75

**LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIações**

<b>A<sub>AC</sub>1</b>	- Hidrólise unimolecular catalisada por ácido com quebra da ligação O-acil.
<b>A<sub>AC</sub>2</b>	- Hidrólise bimolecular catalisada por ácido com quebra da ligação O-acil.
<b>ADN</b>	- ácido desoxirribonucléico
<b>Ad<sub>N</sub>-E(C)</b>	- Reação de adição eliminação no carbono carbonílico
<b>Ala</b>	- alanina
<b>A<sub>AL</sub>1</b>	- Hidrólise unimolecular catalisada por ácido com quebra da ligação O-alquil.
<b>A<sub>AL</sub>2</b>	- Hidrólise bimolecular catalisada por ácido com quebra da ligação O-alquil.
<b>B<sub>AC</sub>1</b>	- Hidrólise unimolecular catalisada por base com quebra da ligação O-acil.
<b>B<sub>AC</sub>2</b>	- Hidrólise bimolecular catalisada por base com quebra da ligação O-acil.
<b>B<sub>AL</sub>1</b>	- Hidrólise unimolecular catalisada por base com quebra da ligação O-alquil.
<b>B<sub>AL</sub>2</b>	- Hidrólise bimolecular catalisada por base com quebra da ligação O-alquil.
<b>BLYP</b>	- combinação dos funcionais de densidade de Becke e de Lee, Yang e Parr
<b>B3LYP</b>	- funcional de densidade que inclui termos de troca exatos no funcional LYP
<b>CD<sub>3</sub>OD</b>	- metanol deuterado
<b>Coa</b>	- coenzima A
<b>DMSO</b>	- dimetilsulfóxido
<b>D<sub>2</sub>O</b>	- água deuterada
<b>Ea</b>	- energia de ativação
<b>GTO</b>	- orbital do tipo Slater
<b>HF</b>	- Hartree Fock
<b>IR</b>	- infravermelho com transformada de Fourier



<b>k<sub>2</sub></b>	- constante de velocidade total de segunda ordem
<b>k<sub>3</sub></b>	- constante de velocidade total de terceira ordem
<b>k<sub>2N</sub></b>	- constante de velocidade de segunda ordem com ataque somente pelo átomo de nitrogênio
<b>k<sub>2O</sub></b>	- constante de velocidade de segunda ordem com ataque somente pelo átomo de oxigênio
<b>k<sub>3N</sub></b>	- constante de velocidade de terceira ordem com ataque somente pelo átomo de nitrogênio
<b>k<sub>3O</sub></b>	- constante de velocidade de terceira ordem com ataque somente pelo átomo de oxigênio
<b>k<sub>obs</sub></b>	- constante de velocidade total em condições de pseudo-primeira ordem
<b>Lac</b>	- lactato
<b>PCM</b>	- modelo contínuo de polarização
<b>pKa</b>	- recíproco do logaritmo da constante de acidez de um ácido
<b>QM/MM</b>	- mecânica quântica/mecânica molecular
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	- espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	- espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13
<b>SN<sub>1</sub></b>	- substituição nucleofílica unimolecular
<b>SN<sub>2</sub></b>	- substituição nucleofílica bimolecular
<b>S<sub>N</sub>(Ar)</b>	- substituição nucleofílica aromática
<b>S<sub>N</sub>(C)</b>	- substituição nucleofílica acíclica
<b>S<sub>N</sub>(P)</b>	- substituição nucleofílica no fósforo
<b>STO</b>	- Orbital do tipo Slater
<b>TSAB</b>	- estado de transição para a conversão do <b>Dímero A</b> no <b>Dímero B</b>
<b>TS1O_nãocat</b>	- estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de oxigênio; sem catálise.
<b>TS1N_nãocat</b>	- estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de nitrogênio; sem catálise.

- TS1O\_H<sub>2</sub>O** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de oxigênio; com catálise pela água
- TS1N\_H<sub>2</sub>O** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de nitrogênio; com catálise pela água
- TS1O\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>b</sub>** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de oxigênio; com catálise básica pelo átomo de oxigênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS1N\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>b</sub>** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de nitrogênio; com catálise básica pelo átomo de oxigênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS1O\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>b</sub>** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de oxigênio; com catálise básica pelo átomo de nitrogênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS1N\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>b</sub>** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de nitrogênio; com catálise básica pelo átomo de nitrogênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS1O** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de oxigênio; com catálise básica pelo átomo de nitrogênio e ácida pelo átomo de oxigênio, simultaneamente, por uma segunda molécula de hidroxilamina.
- TS1N** - estado de transição obtido para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de nitrogênio; com catálise básica pelo átomo de nitrogênio e ácida pelo átomo de oxigênio, simultaneamente, por uma segunda molécula de hidroxilamina.
- TS2O\_nãocat** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado, sem catálise

- TS2N\_nãocat** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico N-acilado, sem catálise
- TS2O\_H<sub>2</sub>O** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado, com catálise pela H<sub>2</sub>O
- TS2N\_H<sub>2</sub>O** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico N-acilado, com catálise pela H<sub>2</sub>O
- TS2O\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>ab</sub>** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado, com catálise bifuncional pelo átomo de oxigênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS2N\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>ab</sub>** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico N-acilado, com catálise bifuncional pelo átomo de oxigênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS2O\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>ab</sub>** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado, com catálise bifuncional pelo átomo de nitrogênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS2N\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>ab</sub>** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico N-acilado, com catálise bifuncional pelo átomo de nitrogênio de uma segunda molécula de hidroxilamina
- TS2O** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado, com catálise básica pelo átomo de oxigênio e ácida pelo átomo de nitrogênio, simultaneamente, por uma segunda molécula de hidroxilamina na forma dipolar iônica.
- TS2N** - estado de transição para a decomposição do intermediário tetraédrico N-acilado, com catálise básica pelo átomo de oxigênio e ácida pelo átomo de nitrogênio, simultaneamente, por uma segunda molécula de hidroxilamina na forma dipolar iônica.
- UV-VIS** - ultravioleta-visível
- $\Delta H^\#$**  - variação de entalpia de ativação
- $\Delta S^\#$**  - variação de entropia de ativação
- $\Delta G^\#$**  - variação de energia livre de Gibbs de ativação
- $\mu$**  - força iônica do meio
- $\sigma$**  - constante do substituinte
- $\rho$**  - coeficiente de Hammett

$\alpha$	- coeficiente de Brønsted para uma reação catalisada por ácido geral
$\beta$	- coeficiente de Brønsted para uma reação catalisada por base geral
$\beta_{Nu}$	- coeficiente angular de uma relação de Brønsted estendida
$\beta_{Lg}$	- coeficiente angular de uma relação de Brønsted estendida
$\beta_{Eq}$	- soma entre $\beta_{Nu}$ e $\beta_{Lg}$

**ABSTRACT**

The reaction of aryl acetates and hydroxylamine produces *O*-acylhydroxylamine and *N*-acylhydroxylamine, the latter being essentially observed for good leaving group esters and the former for poor leaving esters. For both acylation reactions, kinetics studies suggested a tetrahedral intermediate intervention for nucleofuges in a pKa range of 1 to 9. Esters having leaving groups with a pKa value less than 6 react by a rate-determining step inferred to be the tetrahedral intermediate formation, while for esters having leaving groups with a pKa value higher than 6, the rate-limiting step has been proposed to be the tetrahedral intermediate decomposition. General bifunctional acid-base catalysis by a second hydroxylamine molecule was identified as one of the components of the reaction for the intermediate collapse to products in the poor leaving group ester.

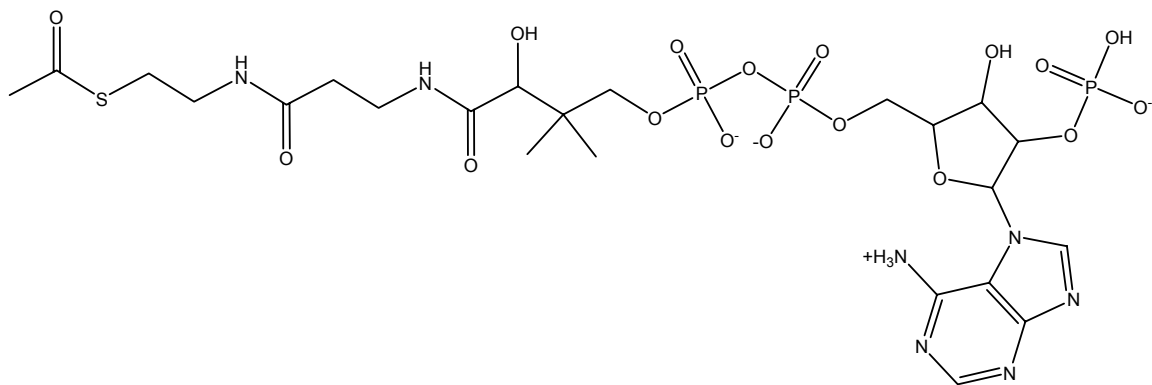
## RESUMO

A reação de acetatos de arila com hidroxilamina produz a O-acilhidroxilamina e a N-acilhidroxilamina, esta última sendo observada como produto para a reação de ésteres com bons grupos de saída enquanto que a primeira é formada na reação de ésteres com grupos de saída ruins. Para ambas as reações de acilação, estudos cinéticos sugerem que a reação ocorre via formação de um intermediário tetraédrico para nucleófilos contendo grupos de saída com  $pK_a$  na faixa de 1 a 9. Ésteres tendo grupos de saída com valores de  $pK_a$  menor que 6 reagem por um mecanismo no qual a etapa determinante da velocidade é a formação do intermediário tetraédrico, enquanto que para aqueles com valores de  $pK_a$  maior que seis a decomposição do intermediário tetraédrico é proposta como etapa limitante da velocidade. Catálise ácido-básica geral, por uma segunda molécula de hidroxilamina, foi identificada como um dos componentes da reação para a decomposição do intermediário na série de ésteres com grupos de saída ruins.

# 1 INTRODUÇÃO

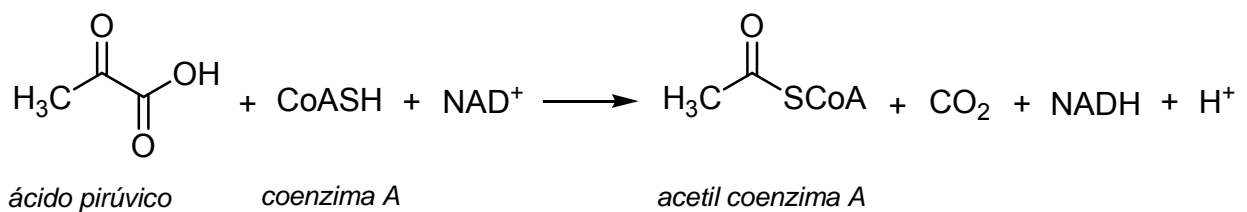
## 1.1 REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE ACILA EM SISTEMAS BIOLÓGICOS

Em sistemas biológicos, algumas das reações mais importantes e conhecidas, envolvendo a transferência de grupamento acila, ocorrem na biossíntese de compostos como ácidos graxos, terpenos e esteróides através da participação de um tioéster, a acetil coenzima A, **Figura 1**.



**Figura 1:** Estrutura da acetil coenzima A.

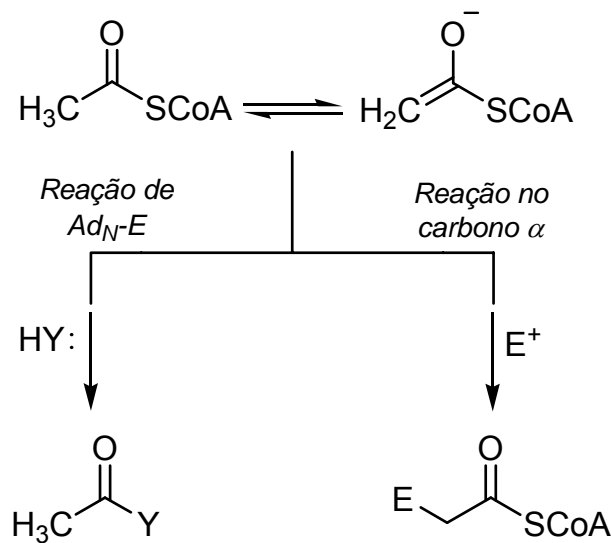
Sua formação ocorre em várias etapas a partir do ácido pirúvico, um intermediário chave no metabolismo da glicose, e está resumido no **Esquema 1**.<sup>1</sup>



**Esquema 1:** Biossíntese da acetil coenzima A.

Todos os passos individuais na biossíntese da acetil coenzima A são catalisados por enzimas e a coenzima A atua como receptora do grupo acetil. A acetilação do grupo sulfidril da coenzima A, um tiol, produz a acetil coenzima A.

Em algumas reações a acetil coenzima A atua como agente de transferência de acetila enquanto em outras reações o átomo de carbono  $\alpha$  do grupo acetil é o sítio reativo, **Esquema 2**.<sup>1</sup>



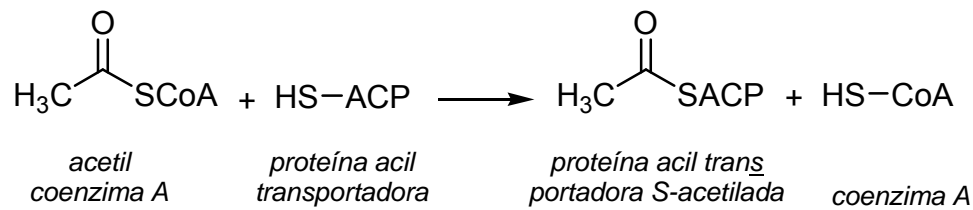
**Esquema 2:** *Reações típicas da acetil coenzima A.*

Tioésteres, compostos do tipo  $\text{RCOSR}'$ , são melhores agentes para a transferência de acila do que os ésteres carboxílicos, compostos do tipo  $\text{RCOOR}'$ , pois a ligação entre o carbono e o enxofre em um tioéster é mais longa que em ésteres e a delocalização do par de elétrons do enxofre no orbital  $\pi$  do grupo carbonila não é tão pronunciada quanto nos ésteres.

Uma reação importante de transferência de acila, envolvendo a participação da acetil coenzima A, ocorre nos passos iniciais da biossíntese de ácidos graxos, derivados carboxílicos de moléculas alifáticas de cadeia longa, normalmente encontrados na forma de triacilgliceróis tanto em plantas quanto em animais.

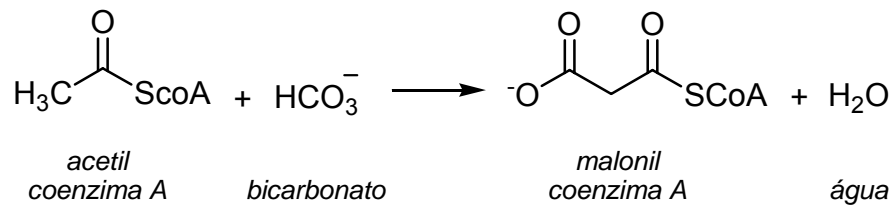
Ácidos graxos poliinsaturados são componentes estruturais da membrana celular, sendo parte integrante de sua estrutura lipoproteica. São também precursores de um grupo de substâncias denominadas eicosanóides; hormônios locais na regulação de processos fisiológicos como, por exemplo, processos inflamatórios. Sua biossíntese ocorre por intermédio da acetil coenzima A. Inicialmente há a transferência do grupo acetil de uma molécula da acetil coenzima A para o grupo sulfidril de uma certa espécie de proteína chamada “proteína acil transportadora”, **Esquema 3**.<sup>1</sup>





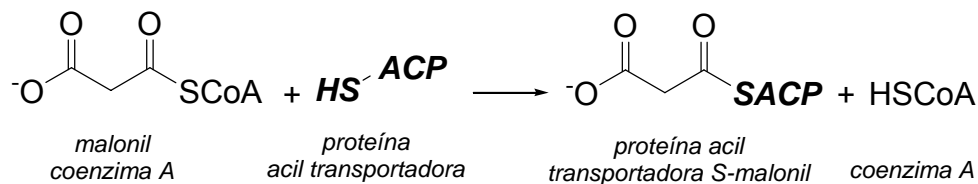
**Esquema 3:** Reação envolvida nos passos iniciais da biossíntese de ácidos graxos.

Uma segunda molécula da acetil coenzima A reage com dióxido de carbono (que em pH fisiológico encontra-se na forma de bicarbonato) para formar a *malonil coenzima A*, **Esquema 4**.



**Esquema 4:** Reação da Acetil coenzima A para produzir a Malonil Coenzima A na biossíntese de ácido graxos.

Em uma outra etapa desta rota sintética, a Malonil Coenzima A reage através de uma substituição nucleofílica acílica transferindo o grupo Malonil para uma *proteína acil transportadora*, **Esquema 5**.<sup>1</sup>



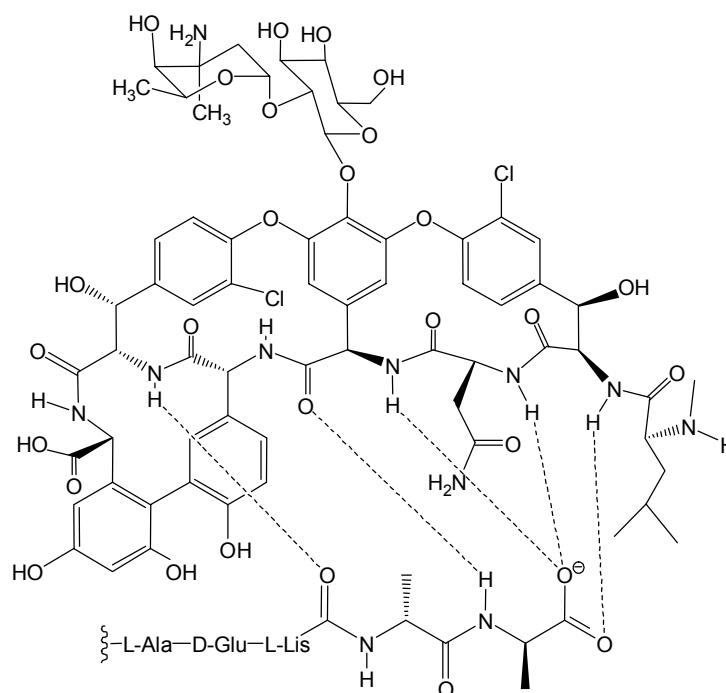
**Esquema 5:** Reação da malonil coenzima A na biossíntese de ácido graxos.

Depois da síntese de ambas as “*unidades de construção*” a “proteína acil carregadora S-acetilada” e a “proteína S-malonil acil transportadora”, ocorre a formação de uma ligação, através de uma condensação de *Claisen*, entre o átomo de carbono  $\alpha$  do grupo malonil e o carbono carbonílico do grupo acetil. A formação dessa ligação carbono-carbono é acompanhada por uma decarboxilação. Os passos subsequentes

dessa rota sintética envolvem redução e desidratação. Sucessivas repetições da mesma levam ao ácido graxo correspondente.

Isso exemplifica o papel fundamental de reações de transferência de acila em reações biologicamente importantes.

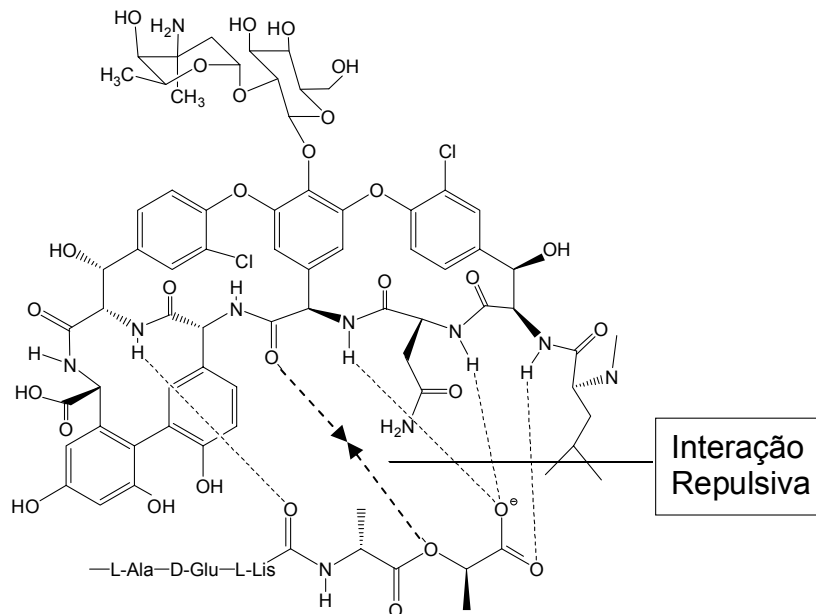
Uma linha de pesquisa promissora, que também envolve reações de transferência de acila, a partir de ésteres carboxílicos, é a preparação e análise da atividade química e biológica de agentes nucleofílicos derivados da hidroxilamina capazes de re-sensibilizar bactérias resistentes à Vancomicina. A Vancomicina é um antibiótico ativo contra cocos Gram-positivos, estreptococos, *Clostridium difficile* e *Corynebacterium*. É um antibiótico que afeta o metabolismo de construção da parede celular das bactérias ligando-se na porção **D-Ala-D-Ala**, um dipeptídeo terminal, **Figura 2.**<sup>2</sup>



**Figura 2:** *Ligação do antibiótico Vancomicina com o dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.*

A Vancomicina é considerada o último recurso para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas, infelizmente, cepas de enterococos vêm tornando-se altamente resistentes a este antibiótico.<sup>3</sup>

Muitas bactérias tornam-se resistentes à Vancomicina através da modificação genética em micro-organismos, que como resultado passam a sintetizar o depsipeptídeo **D-Ala-D-Lac** ao invés do dipeptídeo **D-Ala-D-Ala**.<sup>4</sup> A modificação do aminoácido terminal D-alanina por D-lactato introduz uma interação eletrostática repulsiva no lugar da ligação de hidrogênio, **Figura 3**; como consequência, a afinidade da Vancomicina com a camada de peptidoglicano diminui em um fator de 1000 vezes.<sup>5</sup>



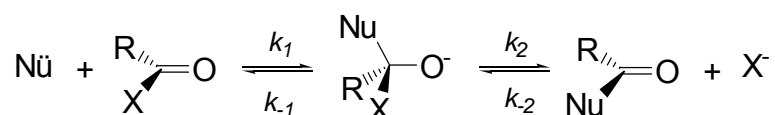
**Figura 3:** *Repulsão entre a Vancomicina e a parede celular da bactéria devido a modificação do aminoácido terminal D-alanina por D-lactato.*

Uma das estratégias que vêm sendo utilizadas para superar a resistência bacteriana frente à Vancomicina envolve a síntese química de pequenas moléculas capazes de clivar cataliticamente a ligação **D-Ala-D-Lac**, uma reação de transferência de acila. Esta metodologia baseia-se na hipótese de reduzir a concentração de precursores de peptidoglicano contendo a unidade terminal modificada e assim re-sensibilizar bactérias resistentes à Vancomicina.<sup>2</sup>

Outro exemplo importante é a reação de transferência de grupamento acila mediada por lipases; A reação de acilação, pelo ácido octanóico, de hidroxilamina, hidrazina e seus derivados catalisada pela lipase tem-se mostrado muito eficiente.<sup>6,7</sup>

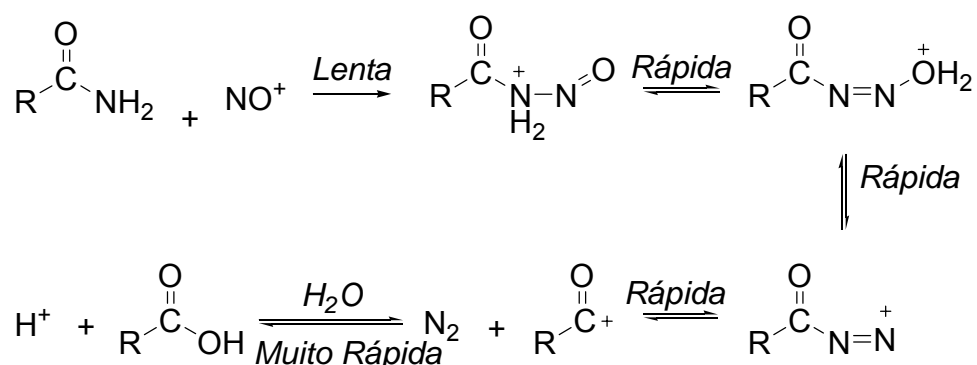
## 1.2 REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE ACILA EM ÉSTERES CARBOXÍLICOS

O estudo das reações de substituição nucleofílica em centros carbonílicos é uma linha de pesquisa muito explorada dada a importância do grupo funcional carbonila em química e bioquímica, conforme visto anteriormente. Desde a descoberta de que na hidrólise de ésteres alquílicos o oxigênio carbonílico faz troca isotópica, as reações de transferência de acila têm sido analisadas sob o ponto de vista da formação de um intermediário tetraédrico.<sup>8</sup> Hoje sabe-se que os mecanismos das reações de substituição nucleofílica em ésteres carboxílicos ocorrem, em geral, pela adição do nucleófilo ao grupamento carbonila envolvendo a formação de um intermediário tetraédrico com posterior eliminação do grupo de saída, um processo de adição – eliminação, conforme **Esquema 6**.<sup>9</sup>



**Esquema 6:** Mecanismo genérico de adição-eliminação em reações de substituição nucleofílica em ésteres carboxílicos.

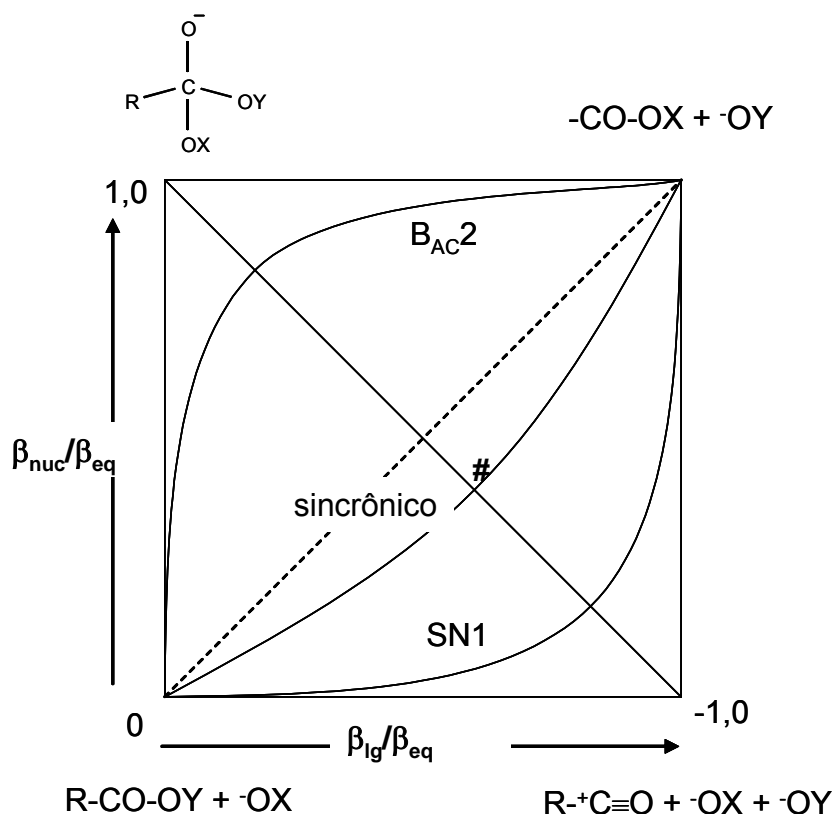
Para reações de transferência de acila que envolvem ésteres com bons grupos de saída, propõe-se que a formação de um intermediário tetraédrico ocorra por um mecanismo **S<sub>N</sub>1** com a formação de um íon acílio (RCO<sup>+</sup>).<sup>10</sup> Todas as evidências mostram que este tipo de mecanismo não ocorre quando os grupos acila possuem um próton “lábil”.<sup>10</sup> Alguns exemplos para um mecanismo do tipo S<sub>N</sub>1 são apresentados na hidrólise catalisada por ácido de 2,6-dimetilbenzoatos de metila substituídos na posição 4<sup>11</sup>, na hidrólise de cloretos de benzoíla<sup>12,13,14,15</sup> e na diazotação da benzamida, **Esquema 7**.<sup>16</sup>



**Esquema 7:** Formação do íon acílio na diazotação da benzamida. (R= grupo fenil).

Esses dois mecanismos,  $S_N1$  e a adição com posterior eliminação, representam os dois extremos na formação e quebra das ligações com o nucleófilo e o nucleóforo e são os mecanismos mais encontrados e por isso melhor estabelecidos.

Um terceiro mecanismo no qual a formação e a quebra das ligações com o nucleófilo e o nucleóforo ocorrem simultaneamente também é possível. O “espectro mecanístico” pode ser representado por um diagrama de energia livre, como aquele demonstrado na **Figura 4** para a reação de íons fenolatos com acetatos de fenila.<sup>17</sup>



**Figura 4:** Diagrama de More O'Ferrall para a reação de íons fenolatos com acetatos de fenila.<sup>17</sup>

$\beta_{Nu}/\beta_{Eq}$  mede o grau de formação da ligação entre o nucleófilo e o substrato enquanto  $\beta_{Lg}/\beta_{Eq}$  mede o grau de quebra da ligação entre o substrato e o grupo de saída, ambos no estado de transição da reação. Portanto, um mecanismo sincrônico, que não envolve a formação de um intermediário mas de um único estado de transição para o qual a formação e a quebra das ligações ocorrem simultaneamente e com a mesma extensão, é descrito por uma coordenada de reação que une a extremidade inferior esquerda e superior direita deste diagrama.

Já o caminho que descreve o mecanismo concertado, em que a quebra e a formação de novas ligações embora ocorram simultaneamente mas não exatamente com a mesma extensão, pode atravessar qualquer área deste diagrama; como o caminho que é representado pelo estado de transição identificado pelo símbolo #, observado por Williams e colaboradores, **Figura 4**.<sup>17</sup>

### 1.2.1 Mecanismos de Hidrólise de Ésteres Carboxílicos

De todas as reações de substituição nucleofílica acílica, a hidrólise de ésteres é a mais estudada e a melhor compreendida.<sup>18</sup> A hidrólise de ésteres é usualmente catalisada por ácidos ou bases. Ésteres são normalmente estáveis em meio aquoso neutro, mas são clivados quando aquecidos com água na presença de ácidos ou bases fortes. No último caso, a reação é chamada de saponificação e resulta no sal do ácido carboxílico. No caso da catálise ácida, a protonação do oxigênio carbonílico faz com que o carbono carbonílico se torne mais eletrofílico e, desta forma, mais susceptível ao ataque pelo nucleófilo. A hidrólise de ésteres também pode ser catalisada por íons metálicos, enzimas e por nucleófilos.<sup>19</sup>

Ingold classificou a hidrólise dos ésteres, catalisada por ácido ou por base em oito possíveis mecanismos de acordo com os seguintes critérios:

- a) Catálise ácida ou básica;
- b) Reação unimolecular ou bimolecular e
- c) Clivagem O-acil ou O-alquil.

Todos os mecanismos são apresentados na **Tabela 1** e são, essencialmente, mecanismos do tipo  $S_N1$ ,  $S_N2$  ou tetraédrico. Os mecanismos catalisados por ácido são reversíveis e também simétricos; neste caso a transferência de próton interna pode não ocorrer diretamente, mas por meio do solvente.<sup>19</sup>

As reações catalisadas por base não são reversíveis, já que nestas o produto de hidrólise é o íon carboxilato correspondente e este é bastante estável.

As designações A, B, AC e AL referem-se a catálise ácida, básica, clivagem acílica e alquílica, respectivamente.

Dos oito mecanismos, aqueles classificados como  $B_{AC}1$  e  $A_{AL}2$  não são observados com muita frequência para a hidrólise de ésteres carboxílicos. Os

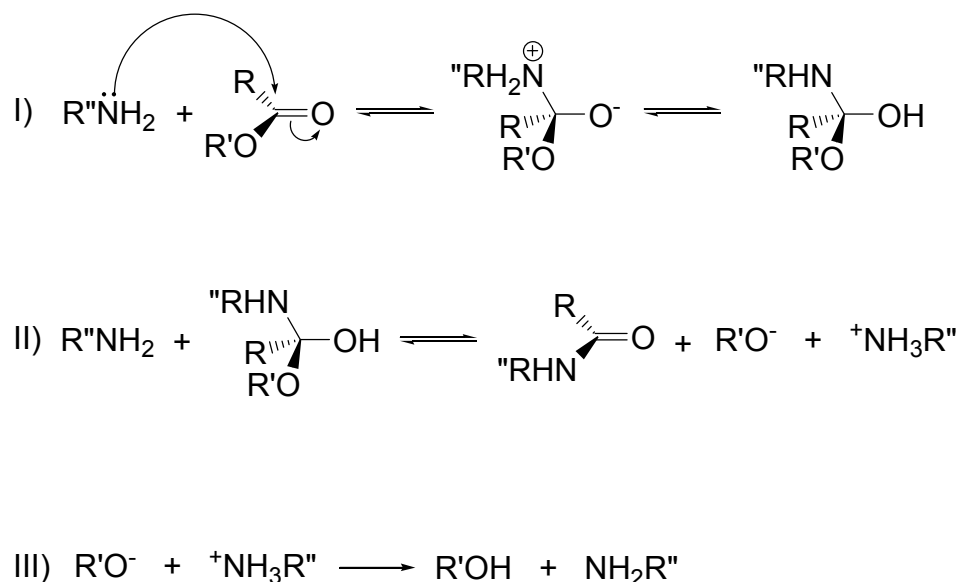
mecanismos mais comuns são o  $B_{AC2}$ , para catálise básica, e  $A_{AC2}$  para catálise ácida, ou seja, os dois mecanismos em que há a formação do intermediário tetraédrico. Ambos envolvem a clivagem da ligação acil-oxigênio.<sup>19</sup>

**Tabela 1:** Classificação dos possíveis mecanismos para a hidrólise e formação de ésteres.

Clivagem Acílica e Catálise Ácida	$A_{AC1}$ $S_N1$
	$A_{AC2}$ Intermediário Tetraédrico
Clivagem Alquílica e catálise Ácida	$A_{AL1}$ $S_N1$
	$A_{AL2}$ $S_N2$
Clivagem Acílica e catálise básica	$B_{AC1}$ $S_N1$

Clivagem Acídica e catálise básica	$  \begin{array}{c}  \text{Intermediário Tetraédrico} \\  \text{B}_{\text{AC}2}  \end{array}  $
Clivagem Alquílica e catálise básica	$  \text{B}_{\text{AL}1} \quad \text{S}_{\text{N}1}  $
	$  \text{B}_{\text{AL}2} \quad \text{S}_{\text{N}2}  $

A reação de aminas com ésteres segue o mesmo mecanismo que normalmente ocorre para outras reações de substituição nucleofílica acídica. Um intermediário tetraédrico é formado no primeiro estágio e dissociado no segundo, **Esquema 8**.<sup>1</sup>



**Esquema 8:** Mecanismo da reação de aminólise de ésteres carboxílicos.



### 1.3 DETERMINAÇÃO DE MECANISMOS EM REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE ACILA

Químicos e Bioquímicos utilizam uma variedade de métodos clássicos para a determinação de mecanismos de reações químicas, incluindo cinéticas, estudos de estrutura-reatividade, efeitos de solventes e estereoquímicos. Porém, a ferramenta mais comum, e provavelmente mais popular, para a determinação de mecanismos de reação é a análise das relações lineares de energia livre.<sup>20-26</sup>

#### 1.3.1 Relações Lineares de Energia Livre

Relações lineares de energia livre são observações empíricas que podem ser obtidas quando o perfil da superfície de energia potencial de uma reação não é muito alterado como, por exemplo, quando se varia um substituinte na estrutura do substrato. O coeficiente angular obtido a partir das relações lineares de energia livre entre as constantes de velocidade e efeitos de substituintes está relacionado à estrutura do estado de transição.

As relações lineares de energia livre mais comumente utilizadas são as correlações de Bronsted e Hammett.

##### 1.3.1.1 A equação de Hammett

A correlação de Hammett, **equação (1)**, é uma ferramenta química que envolve cinética e equilíbrio químico. Ela faz a correlação entre a velocidade de muitas reações de derivados de fenila *para* e *meta* substituídos ( $\log k_x$ ), e os valores das diferenças de pKa do ácido benzóico com e sem um substituinte x.<sup>27</sup>

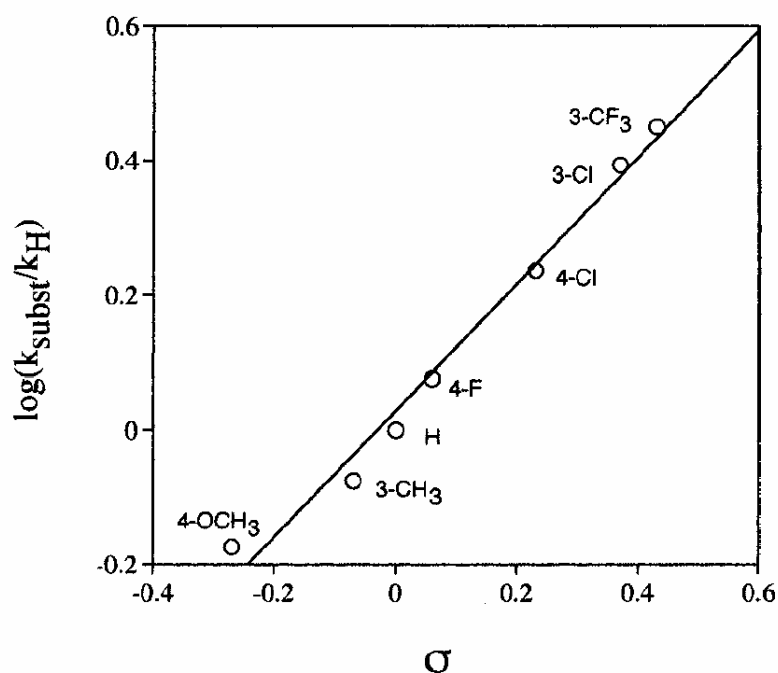
$$\log k_x = \rho(\log K_a^X - \log K_a^H) + \log k_H = \rho\sigma + \log k_H \quad (1)$$

Nesta equação,  $\log k_H$  refere-se ao logaritmo da constante de velocidade para reações de derivados fenílicos não substituídos e  $\log K_a^X - \log K_a^H$  ou  $\sigma$ , também conhecido como constante do substituinte, refere-se à diferença entre os valores de

pKa para o ácido benzóico substituído e o não substituído. Esses últimos valores são encontrados tabelados na literatura.<sup>27</sup>

O valor de  $\rho$ , para uma determinada reação, é uma medida de sua sensibilidade a mudanças no substituinte. Um valor de  $\rho$  positivo indica que substituintes retiradores de elétrons aumentam a velocidade da reação enquanto um valor negativo indica que esses substituintes diminuem a mesma. Além disso, o valor de  $\rho$  é também uma medida da mudança na carga do sistema, relativamente àquela presente na ionização do ácido benzóico, para a qual  $\rho$  é definido como 1 e a mudança na carga do grupo carboxila é  $-1$ .

Como exemplo, a **Figura 5** ilustra a correlação de Hammett para a adição de metilítio a benzofenonas substituídas.<sup>28</sup> Neste experimento, o valor de  $\rho$  encontrado foi de 0,94, que é muito próximo ao valor encontrado para a reação padrão de ionização do ácido benzóico.



**Figura 5:** Logaritmo da velocidade relativa para a adição de metilítio a benzofenonas substituídas em função dos valores de  $\sigma$  para os respectivos fenóis. Reações feitas em éter etílico a 0 °C.<sup>28</sup>

Portanto o estado de transição deve ser estabilizado por substituintes retiradores de elétrons e destabilizado por substituintes doadores de elétrons. Isso indica a

formação de uma carga parcial negativa, próxima a um, no estado de transição do passo limitante da reação.

### 1.3.1.2 A equação de Bronsted

Relações lineares de energia livre também são observadas em uma reação de transferência de próton envolvendo um substrato e um ácido ou base, **equações (2) e (3)**, respectivamente. Estas equações também são conhecidas como equações de Bronsted.

$$\log k_{HA} = -\alpha pK_a^{HA} + C \quad (2)$$

$$\log k_B = \beta pK_a^{HB} + C \quad (3)$$

Nestas equações,  $\log k_{HA}$  refere-se ao logaritmo da constante de velocidade para reações de um determinado substrato, catalisadas por ácidos que apresentam diferentes pKas ( $pK_a^{HA}$ ). Já  $\log k_B$  refere-se ao logaritmo da constante de velocidade para reações de um determinado substrato catalisadas por bases, também apresentando diferentes pKas ( $pK_a^B$ ) e C representa uma constante.<sup>27</sup>

Em um gráfico do logaritmo da constante de velocidade para a reação de transferência de próton em função do pKa do ácido ou base, os coeficientes angulares são denominados como  $\alpha$  e  $\beta$  conforme a reação apresente catálise ácida ou básica geral, respectivamente. Estes coeficientes angulares comparam a mudança na energia do estado de transição, relativamente aos reagentes, com mudanças na reação de dissociação ácida, ou básica.<sup>27</sup>

Bases também podem agir como nucleófilos, através da doação de um par de elétrons para um centro eletrofílico. Formalmente, este processo pode envolver a adição ou remoção de uma unidade de carga e, com isto, há uma correlação entre o logaritmo da constante de velocidade ( $\log k^{Nu}$ ) e o valor de pKa do ácido conjugado do nucleófilo ( $pK_a^{Hnu}$ ) conforme demonstrado na **equação (4)**.

$$\log k_{Nu} = \beta_{Nu} pK_a^{Hnu} + C \quad (4)$$

O coeficiente de correlação,  $\beta_{Nu}$ , também pode ser utilizado para extrair informações a respeito do mecanismo da reação em questão.<sup>27</sup> Neste caso,  $\beta_{Nu}$  mede o grau de formação da ligação entre o nucleófilo e o sítio eletrofílico.

Pode-se também observar uma correlação entre o logaritmo da constante de velocidade ( $\log k_{lg}$ ) e o valor de pKa do ácido conjugado do nucleófugo ( $pK_a^{Hlg}$ ). Neste caso, analisa-se a reação com um único nucleófilo e um substrato com diferentes grupos de saída e obtém-se um coeficiente de correlação, denominado  $\beta_{lg}$ , **equação (5)**.

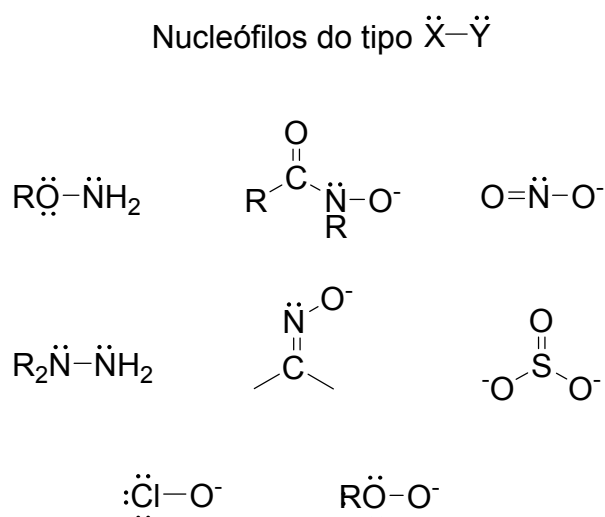
$$\log k_{lg} = \beta_{lg} pK_a^{Hlg} + C \quad (5)$$

O valor  $\beta_{lg}$  pode ser interpretado como a medida da extensão da quebra da ligação entre o grupo de saída e um sítio eletrofílico. Estas relações são chamadas de equações extendidas de Bronsted. Se a estrutura do nucleófilo é bruscamente variada, como, por exemplo, de íons carboxilatos para aminas, pode ocorrer uma quebra nesta correlação.<sup>27</sup>

Como exemplo da aplicabilidade das correlações de Bronsted, podemos afirmar que a distinção entre um mecanismo concertado e um associativo por etapas (formação do intermediário tetraédrico), para uma reação de substituição nucleofílica acílica, pode ser obtida pelo estudo do efeito do substituinte sobre o nucleófilo. A maior ou menor basicidade do nucleófilo comparada com aquela do grupo de saída refletirá diferentes coeficientes de Bronsted, pois este é função das diferenças eletrônicas dos dois estados de transição. Uma mudança na etapa determinante da velocidade, refletida em uma mudança no coeficiente de Bronsted, poderá ocorrer quando a basicidade do nucleófilo e do grupo de saída forem similares. Este método não pode ser aplicado com precisão se os nucleófilos têm estruturas diferentes daquela do grupo de saída porque, neste caso, não se pode prever o pKa em que ocorre a mudança no passo determinante da velocidade. Conseqüentemente, a ausência de uma inflexão não necessariamente excluirá um mecanismo por etapas. Então, deve-se escolher nucleófilos com basicidade abaixo e acima daquela do grupo de saída para que seja observada uma quebra no gráfico de Bronsted em um mecanismo por etapas. Este método tem sido aplicado em reações de transferência dos grupos sulfurila<sup>29</sup>, fosforila<sup>30, 31</sup>, sulfonoíla<sup>32</sup> e acetila<sup>33</sup>.

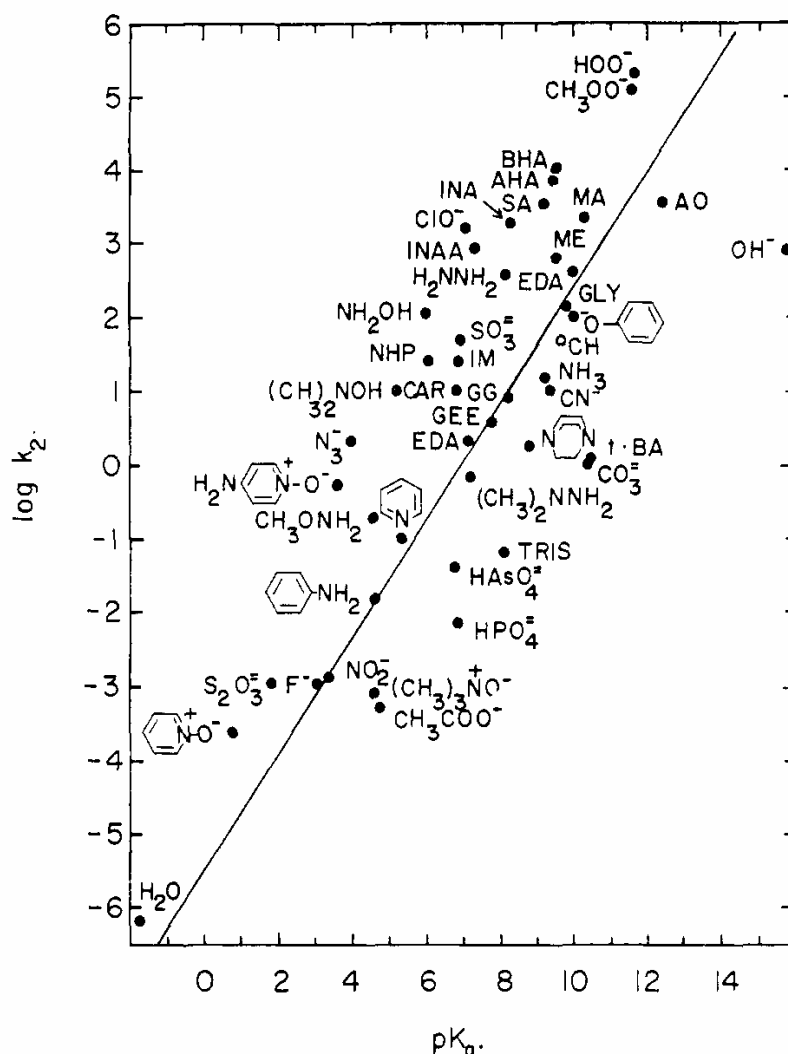
## 1.4 O EFEITO $\alpha$

O planejamento e síntese de agentes nucleofílicos altamente reativos é uma das peças chaves para desenvolvimento da química e bioquímica. Neste contexto, o chamado efeito  $\alpha$  tem sido amplamente empregado.<sup>34</sup> Trata-se de um fenômeno observado freqüentemente em compostos que contêm um átomo eletronegativo com um par de elétrons não compartilhado adjacente ao átomo nucleofílico. Isto produz uma reatividade nucleofílica mais alta do que seria esperado para um nucleófilo com o mesmo valor de pKa. Alguns exemplos típicos de nucleófilos detentores deste efeito incluem hidroxilamina, hidrazina, o ânion hipoclorito, ácidos hidroxâmicos, oximas, hidroperóxidos, nitrito e sulfito, **Figura 6**.<sup>35</sup>



**Figura 6:** *Espécies nucleofílicas que podem apresentar o efeito  $\alpha$  em processos catalíticos.*

Um dos trabalhos mais interessantes e conclusivos nesta área foi realizado por Jencks e Carrioulo<sup>36</sup> na clivagem nucleofílica do acetato de *p*-nitrofenila. Apesar da nucleofilicidade da maioria dos nucleófilos aumentar linearmente com o aumento do pKa (como esperado pela lei de Bronsted), muitos nucleófilos que possuem pares de elétrons desemparelhados sofrem um desvio positivo e significativo desta correlação, **Figura 7**. Dentre esses, podemos citar o íon hidroperóxido, hidrazina e hidroxilamina. Para certos nucleófilos o aumento na reatividade é maior que  $10^3$  ou  $10^4$  vezes.



**Figura 7:** Velocidade de reações de diferentes nucleófilos com acetato de *p*-nitrofenila, em solução aquosa a 25°C, em função da basicidade do nucleófilo. **GEE:** éster etílico de glicina; **GLY:** glicina; **GG:** glicilglicina; **IM:** imidazol; **AHA:** ácido acetohidroxâmico; **BHA:** ácido *n*-butilhidroxâmico.<sup>36</sup>

Um aumento de velocidade semelhante ao anteriormente descrito, e também atribuído ao efeito  $\alpha$ , foi apresentado por Bruice e colaboradores<sup>37</sup> para a clivagem nucleofílica do acetato de fenila por hidrazinas.

O efeito  $\alpha$  é também muito significativo em sistemas biológicos. A hidroxilamina e a hidrazina, por exemplo, atacam bases nucleicas no **DNA** muito mais eficientemente do que a amônia, resultando na transformação do **DNA** em sua forma não natural.<sup>38</sup>

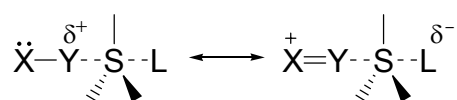
Apesar de muitos estudos serem realizados para compreender as origens do efeito  $\alpha$  em termos de fatores físico-químicos como polarizabilidade e ligações de

hidrogênio, ainda há muitas incertezas nesse contexto.<sup>39,40,41,42</sup> Além disso, não é bem certo se esse efeito é aplicável para reações envolvendo substratos pouco reativos.

Nesse contexto, cientistas associam a alta reatividade destes nucleófilos  $\alpha$  a diferentes fatores. Em alguns casos especula-se que o fato do átomo adjacente ao centro nucleofílico ter pouco ou nenhum substituinte proporciona um impedimento estéreo relativamente pequeno a estes compostos; em outros, como na alta reatividade do ânion hidropéroxido, por exemplo, a alta polarizabilidade do átomo de oxigênio é interpretada como o fator determinante da reatividade.<sup>35</sup>

É provável que o átomo eletronegativo que está na posição  $\alpha$ , com o seu par de elétrons livres, contribua diretamente para o aumento da nucleofilicidade de alguns, senão todos, destes nucleófilos. A explicação proposta, mais freqüentemente, para o efeito  $\alpha$  é a de que os pares de elétrons sobre os átomos na posição  $\alpha$  aumentam a nucleofilicidade do átomo vizinho pelo aumento da densidade eletrônica efetiva no centro da reação.<sup>35</sup>

Pode-se ainda argumentar que a remoção parcial dos elétrons de Y no nucleófilo X-Y, **Esquema 9**, por doação ao substrato S durante o ataque nucleofílico, no caminho que leva ao estado de transição, cria uma deficiência eletrônica sobre Y. Esta deficiência eletrônica pode ser compensada pela doação eletrônica de X. O resultado será um aumento na densidade eletrônica efetiva no substrato e, conseqüentemente, na nucleofilicidade de X-Y.<sup>43</sup>



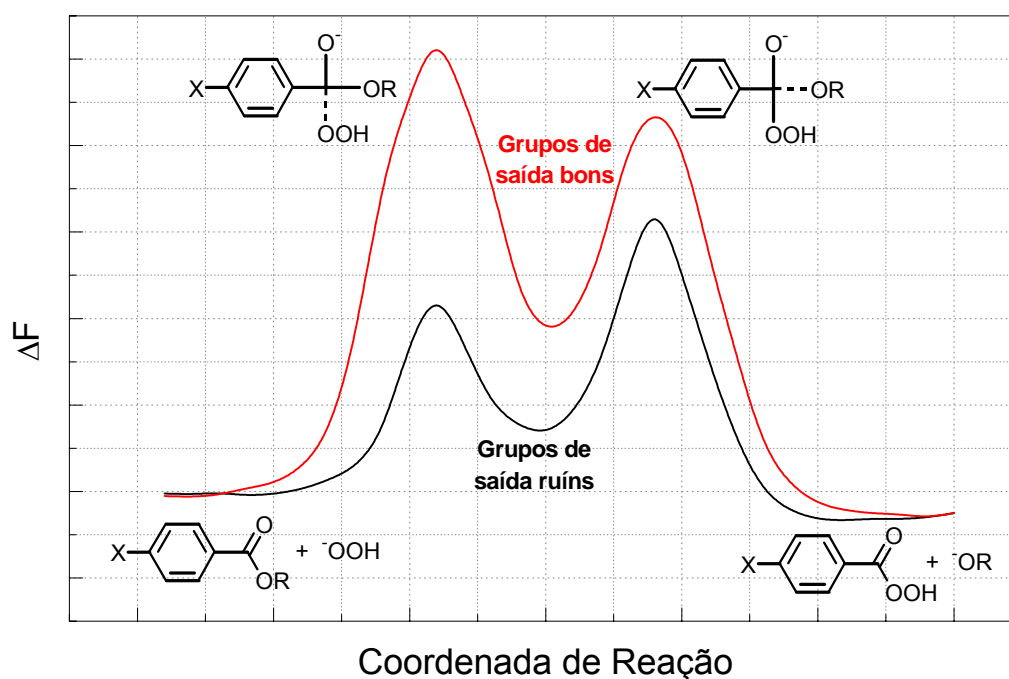
**Esquema 9:** *Possível aumento da nucleofilicidade em nucleófilos do tipo  $\alpha$  devido ao efeito de ressonância.*

Conforme o exposto, podemos facilmente perceber que o desenvolvimento de nucleófilos altamente reativos requer, em princípio, a compreensão dos fatores que governam a origem do efeito  $\alpha$  e, concomitantemente, o esclarecimento de vários aspectos ainda obscuros, discutidos anteriormente.

Uma contribuição significativa neste tema é dada por Nomura e colaboradores<sup>44</sup> que descrevem os resultados de estudos sistemáticos sobre a clivagem nucleofílica de 4-nitro e 4-metil benzoatos tendo ambos grupos de saída arílicos e alquílicos. Como nucleófilo  $\alpha$  foi utilizado, dentre outros, peróxido de hidrogênio. Foi demonstrado que o

efeito  $\alpha$  ocorre expressivamente somente na clivagem de substratos que possuem grupos de saída bons. Já para a clivagem de ésteres alquílicos esse efeito não foi observado. Esses resultados foram associados com diferenças na posição do estado de transição do passo determinante da velocidade no curso da coordenada de reação.

No caso de reações em que ocorre a formação de um intermediário tetraédrico, **Figura 8**, substratos com grupos de saída bons apresentarão uma cinética de reação controlada pela eficiência do ataque nucleofílico, logo o efeito  $\alpha$  será evidente.



**Figura 8:** Diagrama de energia em função da coordenada de reação para uma reação com formação de um intermediário tetraédrico.<sup>44</sup>

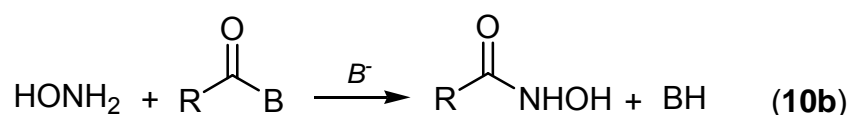
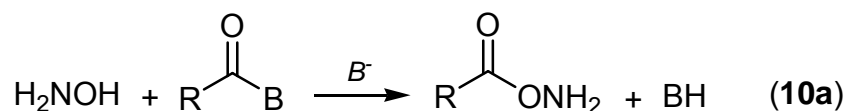
Neste mesmo tipo de reação, quando o grupo de saída é ruim, a formação do intermediário tetraédrico ocorrerá em uma etapa de pré-equilíbrio e sua concentração não será afetada pela habilidade do nucleófilo ao exercer o efeito  $\alpha$ ; assim, a cinética da reação será governada pela quebra deste intermediário tetraédrico.

Há ainda a possibilidade da reação ocorrer via um mecanismo concertado, sem a formação de um intermediário tetraédrico. Neste caso, segundo os autores, os argumentos para a origem do efeito  $\alpha$  não deverão ser modificados.<sup>44</sup>



## 1.5 REAÇÃO DE ACETATOS DE ARILA COM HIDROXILAMINA

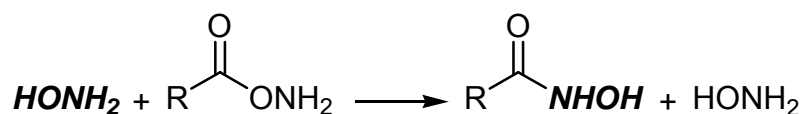
Em 1958, Jencks<sup>45</sup> descobriu que a reação de acetato ou benzoato de *p*-nitrofenila com hidroxilamina em solução aquosa ou alcoólica, em pH neutro, forma inicialmente, como produto majoritário, um composto instável identificado como O-acilhidroxilamina, **Esquema 10a**, além de uma quantidade menor de N-acilhidroxilamina também chamada de ácido hidroxâmico, **Esquema 10b**.



*B* = grupo de saída

**Esquema 10:** Formação da O e N-acilhidroxilamina a partir da reação de ésteres carboxílicos com hidroxilamina.

Foi observado que a O-acilhidroxilamina não produz nenhuma coloração com cloreto férrico e reage rapidamente com hidroxilamina concentrada para formar a correspondente N-acilhidroxilamina, **Esquema 11**. Nesse mesmo trabalho também foi mostrada a formação de quantidades variáveis de O-acilhidroxilamina com outros agentes acilantes.

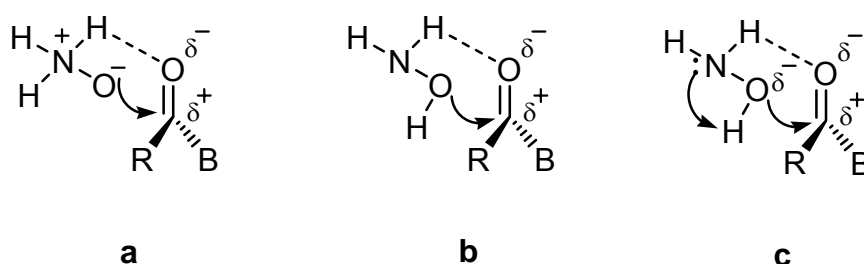


**Esquema 11:** Formação da N-acilhidroxilamina através da reação de O-acilhidroxilamina com hidroxilamina.

A acilação da hidroxilamina sobre o átomo de oxigênio ao invés do átomo de nitrogênio, que normalmente é muito mais nucleofílico, mereceu atenção especial em trabalhos subseqüentes realizado por Jencks.<sup>46</sup> Nestes, foram apresentados dados cinéticos para a acilação da hidroxilamina que resultaram na N e O-acilhidroxilamina, e para a posterior reação da O-acilhidroxilamina com hidroxilamina para formar N-

acilhidroxilamina. A partir destes dados cinéticos, Jencks concluiu que a reação inicial do acetato de *p*-nitrofenila com hidroxilamina é bimolecular e ocorre através da forma neutra da hidroxilamina na faixa de pH de 6 a 8. Jencks postulou um mecanismo em múltiplas etapas para a reação mostrada no **Esquema 10a**, mas não determinou a etapa limitante da velocidade. Neste trabalho, três mecanismos foram propostos caso a etapa limitante da velocidade fosse a formação do intermediário tetraédrico:

- (I) ataque da hidroxilamina na forma dipolar iônica, com ligação de hidrogênio entre o grupo amônio da hidroxilamina e a carbonila do éster. Esta ligação de hidrogênio aumentaria a polarização e a reatividade da carbonila, **Figura 9a**;
- (II) ataque do grupo hidroxila neutro promovido por ligação de hidrogênio com o grupo amino. O ataque do átomo oxigênio é favorecido tanto pela alta eletronegatividade do oxigênio quanto pela polarização da carbonila, **Figura 9b**;
- (III) ataque da hidroxilamina com assistência básica geral intramolecular concertada pelo grupo amino e ligação de hidrogênio entre o oxigênio carbonílico e o grupo amino parcialmente protonado, **Figura 9c**.

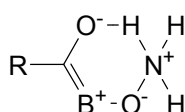


*R= acetil, B= p-nitrofenil.*

**Figura 9:** Diferentes modelos, propostos por Jencks, para a formação da O-acilhidroxilamina a partir do acetato de *p*-nitrofenila e hidroxilamina. **(a):** ataque da hidroxilamina na forma dipolar iônica; **(b):** ataque pelo grupo hidroxílico neutro e **(c):** ataque da hidroxilamina com assistência básica geral.<sup>46</sup>

Nesse mesmo trabalho,<sup>46</sup> Jencks propôs que, caso a etapa limitante da velocidade fosse a decomposição do intermediário tetraédrico, o grupo amino deveria exercer um efeito de aceleração da velocidade de O-acilação da hidroxilamina através de uma interação específica entre o mesmo e o grupo carbonila do éster. Isto porque a alta nucleofilicidade do grupo OH não poderia ser atribuída a uma característica

intrínseca do oxigênio levando-se em conta que a alquilação da hidroxilamina ocorre sobre o átomo de nitrogênio. Jencks ainda propôs que deveria ocorrer um alinhamento entre a molécula de hidroxilamina e o éster, de acordo com a **Figura 10**, em que grupos de saída, com aumento da capacidade elétron doadora através de efeitos indutivos ou de ressonância, favoreceriam esse alinhamento com o conseqüente ataque preferencial na carbonila através do átomo de oxigênio. Segundo Jencks, isso explicaria o aumento na razão O para N acilação observada em ésteres com grupos de saída como função do aumento na característica elétron doadora, ou seja, grupos de saída piores.



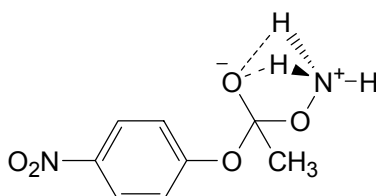
*B= grupo de saída*

**Figura 10:** Modelo proposto por Jencks para a decomposição, limitante da velocidade, do intermediário da reação entre acetato de *p*-nitrofenila e hidroxilamina.

A reação da hidroxilamina com O-acilhidroxilamina, ao contrário de sua reação com o acetato de *p*-nitrofenila, apresentou uma velocidade máxima em pH 6,2 e proporcional a concentração de hidroxilamina em uma potência maior que 1; além de uma aceleração da velocidade com a adição de tampão fosfato. Considerando estes efeitos, Jencks sugeriu que esta reação está sujeita à catálise ácida geral pelo íon hidroxilamônio e por fosfato. Para a reação do acetato de *p*-nitrofenila com hidroxilamina não foi observada catálise ácida geral sugerindo que a molécula de hidroxilamina atua como um ácido tão bem quanto uma base nesta reação.

Com o objetivo de propor uma etapa determinante da velocidade e a estrutura do estado de transição na reação de transferência de acila do acetato de *p*-nitrofenila para hidroxilamina, Cleland e Hengge<sup>47</sup> estudaram efeitos isotópicos cinéticos para esta reação a pH 6,0 e 12,0. O efeito isotópico do solvente também foi medido a pH 7,5 e 12,0. Os resultados obtidos levaram os autores a sugerir que deve ocorrer uma mudança no mecanismo entre os valores de pH 6,0 e 12,0: o ataque da hidroxilamina na forma neutra e na forma do oxiânion devem ocorrer em pH baixo e alto respectivamente. O fato de não observarem quantidades significativas do produto N-acilado fez com que os autores descartassem o ataque pelo átomo de nitrogênio em ambas as regiões de pH. Segundo os autores, a formação da O-acilhidroxilamina, em

pH 6,0, se dá através da formação de um intermediário tetraédrico neutro, originado a partir do ataque do grupo hidroxil da hidroxilamina neutra com concorrente transferência de próton para o átomo de nitrogênio vizinho, produzindo, assim, o intermediário dipolar-iônico mostrado na **Figura 11**. Eles sugeriram que o nucleófilo deve ser facilmente expelido na reação reversa e que, portanto, a decomposição deste intermediário tetraédrico deveria ser a etapa limitante da velocidade. Conseqüentemente o grupo amino deveria contribuir para a reatividade do grupo hidroxila por agir como uma base geral intramolecular e também por polarizar eletrofilicamente o grupo carbonila. Hengge ainda propôs que o estado de transição para a quebra do intermediário exibe considerável clivagem da ligação com o grupo de saída.



**Figura 11:** *Intermediário dipolar-iônico, proposto por Hengge, para a reação do acetato de p-nitrofenila com hidroxilamina a pH 6,0.*<sup>47</sup>

A pH 12,0, Hengge propôs que a reação ocorre através de um ataque concertado do ânion da hidroxilamina e saída do *p*-nitrofenolato, com um estado de transição que é mais adiantado do que aquele observado na reação análoga com íon hidróxido.<sup>48</sup>

## 1.6 MÉTODOS TEÓRICOS

### 1.6.1 Cálculos *ab initio*

Uma das maiores realizações intelectuais ocorridas no século XX foi o desenvolvimento da mecânica quântica,<sup>49,50</sup> que concedeu ao ser humano fundamentos necessários ao estudo e melhor entendimento do comportamento dos sistemas físico-químicos. Com este desenvolvimento, surge uma nova abordagem para

a química: a química quântica, que através da resolução da equação de Schrödinger, possibilita a descrição de sistemas atômicos e moleculares.<sup>51</sup>

### 1.6.1.1 Equação de Schrödinger

A descrição do movimento dos núcleos e elétrons é descrita de forma altamente precisa pela equação de Schrödinger, **equação (6)**:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (6)$$

Nesta equação,  $\Psi$  é a função de onda,  $E$  é a energia associada a esta função e o termo  $\hat{H}$  é o operador matemático (hamiltoniano) de  $\Psi$  com respeito às coordenadas de cada elétron. A equação de Schrödinger não tem solução analítica para sistemas moleculares, mas pode ser resolvida por métodos aproximados.<sup>51</sup>

A equação de Schrödinger independente do tempo para um sistema com  $n$  elétrons e  $m$  núcleos pode ser escrita pela **equação (7)**:

$$H\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (7)$$

$R$  representa as coordenadas dos  $m$  núcleos e  $r$  as coordenadas dos  $n$  elétrons.<sup>61</sup>

Tendo em vista que estão presentes termos eletrônicos e nucleares, é necessário considerá-los separadamente para simplificar os cálculos. A aproximação de Born-Oppenheimer considera a separação entre movimentos nucleares e eletrônicos pelo fato do movimento nuclear ser muito mais lento do que o eletrônico. Desta forma, os elétrons criam uma energia potencial efetiva para o movimento dos núcleos<sup>50</sup>. O Hamiltoniano pode ser descrito pela **equação (8)**:

$$\hat{H} = \hat{T}_{\text{núcleos}}(R) + \hat{H}_{\text{elétrons}}(R, r) \quad (8)$$

E a função  $\Psi$  representada pela **equação (9)**:

$$\psi(\mathbf{R},\mathbf{r})=\theta_{\text{núcleos}}(\mathbf{R})\phi_{\text{elétrons}}(\mathbf{R},\mathbf{r}) \quad (9)$$

Mesmo com essa separação de variáveis, percebeu-se que a equação de Schrödinger não tem solução analítica para sistemas moleculares, e neste caso faz-se uso de métodos aproximados que são baseados em teoremas matemáticos. Esses métodos são chamados *ab initio*<sup>52</sup>, e permitem obter soluções precisas da equação de Schrödinger.

Os cinco métodos *ab initio* mais usados são: Método de Hartree-Fock, Teoria de Perturbação de Moller-Plesset, Método CI (Configuration Interaction), Teoria Coupled-Cluster, Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

Além desses, existem também os métodos aproximados que permitem a inclusão de parâmetros empíricos a fim de simplificar os cálculos. Esses métodos são chamados de semi-empíricos<sup>52</sup> e são menos precisos e confiáveis devido essa inclusão de parâmetros.

#### 1.6.1.2 Método de Hartree-Fock

No método de Hartree-Fock, cada elétron movimenta-se sob a ação de um campo médio resultante da presença dos demais elétrons.

A utilização do método de Hartree-Fock implicou no uso do método de campo autoconsistente (SCF),<sup>53</sup> que é capaz de obter soluções para as funções de onda do sistema a partir de uma função tentativa. Essa função tentativa é obtida a partir de uma estimativa inicial da função de onda, a qual é aperfeiçoada iterativamente até convergir. Devido à existência de sistemas moleculares com um número maior de elétrons, foi necessária a inclusão das equações de Roothaan no método Hartree-Fock. Essa inclusão permitiu a representação das funções de onda através de um conjunto de funções de base.<sup>54</sup> Esse conjunto de funções de base permite uma descrição mais adequada dos orbitais moleculares para cálculos computacionais e será apresentado com mais detalhes posteriormente.

Ao considerarmos um sistema real, onde os elétrons interagem um com os outros de forma instantânea, podemos perceber que o método Hartree-Fock não é o ideal para se fazer previsões químicas. Essa evidência induz a um erro entre a energia exata do sistema e a obtida pelo método de Hartree-Fock. A diferença entre essas

energias é chamada de energia de correlação ( $\Delta E_{corr}$ ), e é representada pela **equação (10)**:

$$\Delta E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad (10)$$

Em conclusão, o método de Hartree-Fock é uma excelente abordagem inicial e é amplamente utilizado para se determinar geometrias. Sua função é responsável por 99% da energia total de um sistema.<sup>51</sup>

### 1.6.1.3 Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

Em 1927, Thomas e Fermi propuseram uma abordagem diferente e simples para a obtenção da energia eletrônica de um sistema poliatômico. Ao invés de utilizar funções de onda que possuem  $3N$  coordenadas ( $N$  igual ao número de elétrons) eles utilizaram a densidade eletrônica ( $\rho$ ), que é definida em 3 dimensões. Desta forma, eles reduziram o número de integrais utilizadas para descrever um sistema, proporcionando redução de recursos computacionais. Neste caso, a energia total ( $E$ ) de um sistema é descrita como um funcional da densidade eletrônica ( $\rho$ ), como mostra a **equação (11)**:

$$E[\rho] = T_{Ne}[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (11)$$

O primeiro termo da equação é a energia cinética, o segundo termo é a energia potencial de interação elétron-núcleo e o terceiro termo é a energia potencial de repulsão elétron-elétron.<sup>51</sup>

Por cerca de 30 anos, a aproximação de Thomas e Fermi não despertou muito interesse na comunidade científica, provavelmente por falta de rigor matemático. No entanto, na década de 60, Hohenberg e Kohn publicaram trabalhos mostrando que existe um funcional da densidade eletrônica para uma molécula no estado fundamental. A energia de troca ( $E_{troca}$ ) foi incluída nesse modelo, pois elétrons com mesmo spin ficam mais separados, e a energia tende a cair. Desta forma, o efeito da troca que está ligado ao spin é adicionado na **equação (11)** para se obter a energia total, levando a um funcional da forma<sup>51</sup>:

$$E_{Ne}[\rho] = T_{Ne}[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] + E_{troca}[\rho] + E_{corr}[\rho] \quad (12)$$

Os funcionais diferem pelos dois últimos termos, chamados funcionais de troca e correlação, e os nomes são compostos conforme os funcionais usados. Por exemplo, o funcional de troca de Becke recebe o símbolo B e o de correlação de Lee, Yang e Parr o termo LYP. A combinação destes dois funcionais é denominada BLYP. Outro funcional muito popular é o B3LYP, que inclui termos de troca exatos no funcional BLYP. Esse funcional tem proporcionado melhores resultados em cálculos na química computacional. Nesse sentido, podemos mencionar o trabalho de Gonzales e colaboradores<sup>55</sup>, reportado em 2001. Dos diversos funcionais utilizados, concluiu-se que o funcional híbrido B3LYP é superior na descrição de estados de transição para reações S<sub>N</sub>2.

A grande disseminação da utilização da DFT em laboratórios de pesquisa se deve à introdução direta da correlação desde o início dos cálculos e à obtenção de resultados superiores quando comparados ao método HF. O ganho computacional também é bem maior quando comparados a outros métodos correlacionados.<sup>51</sup>

#### 1.6.1.4 Conjunto de funções de base

O maior problema a ser resolvido no modelo Hartree-Fock está na escolha das funções matemáticas a serem utilizadas para representar os orbitais de Hartree-Fock. Uma das sugestões mais importantes a esse método foi formalizada por J.J.Roothaan através da técnica que ficou popularizada como o método da combinação linear de orbitais atômicos ou funções de base. Em outras palavras, orbitais atômicos e moleculares podem ser obtidos como combinação linear de funções de base. Embora o modelo de Hartree-Fock-Roothaan tenha se tornado computacionalmente atrativo, para ser utilizado adequadamente impõem a solução de questões de caráter técnico, tais como:

- Quais funções matemáticas podem ser utilizadas como conjuntos de base?
- Quantas funções de base devem ser utilizadas para representar adequadamente o sistema em estudo?<sup>51</sup>

As tentativas para obter uma solução para estas questões têm sido objeto de diversas revisões na literatura. Normalmente três critérios são considerados para nortear a escolha com relação ao tipo e número de funções de base:



- As funções de base devem levar em consideração a facilidade de ajuste com relação ao sistema em que está sendo utilizado, bem como propiciar a obtenção de propriedades físicas compatíveis com as observadas experimentalmente, caso a aproximação de Hartree-Fock-Roothaan seja suficiente para representar adequadamente a distribuição eletrônica.
- Número de funções de base a ser utilizado deve corresponder ao de uma série completa, ou tão próximo desta quanto possível. Em outras palavras, o cálculo Hartree-Fock não deveria apresentar dependência significativa com relação ao número de funções de base.
- A escolha pelo tipo e número de funções de base também é norteadada por um aspecto puramente computacional: a determinação de todas as integrais necessárias ao cálculo de qualquer propriedade do sistema deve ser obtida sem grande dificuldade.<sup>51</sup>

Existem diversos tipos de conjuntos de funções de base e a seguir serão relatados alguns.

#### 1.6.1.5 Base mínima ou single-zeta

Cada orbital atômico até a camada de valência é representado por apenas 1 função de base (gaussiana); por exemplo, a base STO-3G

Ao analisarmos a molécula de água com essa base temos um total de sete funções como mostrado na **Tabela 2**.<sup>51</sup>

**Tabela 2:** Número de funções obtidas para a molécula de H<sub>2</sub>O com a base STO-3G.

Átomo	Configuração	Número de funções
H	1s <sup>1</sup>	1 função s
H	1s <sup>1</sup>	1 função s
O	1s <sup>2</sup> 2s <sup>2</sup> 2p <sup>4</sup>	2 funções s 3 funções p (p <sub>x</sub> , p <sub>y</sub> , p <sub>z</sub> )

### 1.6.1.6 Base dupla ou double-zeta (DZ)

Cada orbital de valência é representado por duas funções de base, mas cada orbital interno continua a ser representado por apenas uma função de base para a água. A **Tabela 3** nos fornece um total de 13 funções ao se utilizar esse tipo de base.<sup>51</sup> Comparando-se essa base com a single-zeta melhores resultados são obtidos quando comparados aos experimentais; por exemplo, as bases 6-31G e 3-21G

**Tabela 3:** Número de funções obtidas para a molécula de H<sub>2</sub>O com a base Double-Zeta.

Átomo	Configuração	Número de funções
H	1s <sup>1</sup>	2 funções s
H	1s <sup>1</sup>	2 funções s
O	1s <sup>2</sup> 2s <sup>2</sup> 2p <sup>4</sup>	1 função s (orbital interno)
		2 funções s (orbital de valência)
		6 funções p (p <sub>x</sub> , p <sub>y</sub> , p <sub>z</sub> ) (valência)

### 1.6.1.7 Base triple-zeta-valence (TZ)

Cada orbital de valência é representado por 3 funções e os orbitais internos são obtidos pela combinação de funções GTO, com exceção do hidrogênio. Com esta base, são obtidas 19 funções de base para a água (**Tabela 4**). Como exemplo temos a base 6-311G.

Pople e colaboradores<sup>56</sup> desenvolveram esse tipo de base para vários elementos da tabela periódica. Eles também verificaram a dependência entre as funções gaussianas e os resultados obtidos para diversos sistemas.

**Tabela 4:** Número de funções obtidas para a molécula de H<sub>2</sub>O com a base TZ.

Átomo	Configuração	Número de funções
H	1s <sup>1</sup>	3 funções s
H	1s <sup>1</sup>	3 funções s
O	1s <sup>2</sup> 2s <sup>2</sup> 2p <sup>4</sup>	1 função s (orbital interno)
		3 funções s (orbital de valência)
		9 funções p (p <sub>x</sub> , p <sub>y</sub> , p <sub>z</sub> ) (valência)

### 1.6.1.8 Funções de polarização

As funções de polarização auxiliam na descrição das distorções da nuvem eletrônica em ambiente molecular, importantes na descrição das ligações químicas, e correspondem a funções adicionais com momento angular diferente daquele apresentado pela base original. Por exemplo, para o átomo de carbono uma função de base convencional incluiria apenas funções de base do tipo s e p. A inclusão de funções de polarização corresponderia a inclusão de funções do tipo d, f, g, etc.<sup>53</sup>

O número de funções de polarização empregado em cálculos Hartree-Fock em geral é reduzido, embora sua influência seja significativa na tendência de determinadas propriedades moleculares. Para átomos do 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> períodos da tabela periódica as funções de base mais freqüentemente empregadas na literatura utilizam de uma a três funções de polarização do tipo d.<sup>53</sup>

### 1.6.1.9 Funções difusas

Um outro conjunto de funções usualmente incluído em cálculos moleculares é o das funções difusas. Ao contrário das funções de polarização que alteram significativamente diversas propriedades moleculares, este conjunto é normalmente necessário para o cálculo de propriedades de ânions. As funções de base são freqüentemente desenvolvidas em sistemas atômicos neutros. Quando são utilizadas em sistemas aniônicos, a nuvem eletrônica desses sistemas apresenta uma tendência à expansão, além do que, a descrição do comportamento deste elétron adicional não ser contemplada na obtenção do conjunto de base atômica.

Uma vez que a facilidade com que a distribuição eletrônica tem de expandir-se está diretamente relacionada ao conjunto de base utilizado, pode-se verificar que o conjunto de base original deve ser aumentado na região de valência, ou seja, devem ser incluídas funções de base do mesmo tipo das funções já existentes, mas com expoentes que descrevam melhor a região de valência.<sup>53</sup>

O termo + na base 6-31+G(d), por exemplo, indica a presença de funções difusas no cálculo.<sup>51</sup>

## 1.6.2 Efeito do Solvente

### 1.6.2.1 Modelos teóricos

Ao analisar-se a química e a bioquímica, pode-se perceber que parte considerável das reações envolvidas ocorre em fase líquida. Há muito sabe-se da importância do solvente na condução de reações químicas, o qual afeta a velocidade das reações e determina a formação dos produtos.<sup>57-61</sup> Desta forma, modelos teóricos capazes de incluir o efeito que o meio exerce nas reações são de grande valor.

Os modelos teóricos do solvente podem ser classificados em três categorias: Modelo do Contínuo Dielétrico<sup>62</sup> simulação de líquidos com potenciais obtidos da combinação Mecânica Quântica/Mecânica Molecular (QM/MM)<sup>63</sup>, e o Modelo baseado na Teoria de Equações Integrais para líquidos<sup>64</sup>. Dentre estes modelos, podemos destacar o modelo em que o solvente é considerado um dielétrico contínuo que circunda o soluto<sup>53</sup>. Este é muito difundido ao se estudar reações em solução devido à sua praticidade, e por considerar várias propriedades importantes na interação soluto-solvente, como:

- A constante dielétrica;
- A distribuição de cargas no soluto;
- Tamanho e forma da cavidade.<sup>51</sup>

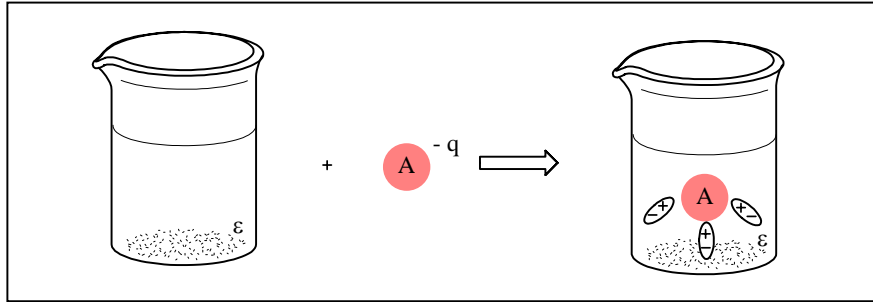
### 1.6.2.2 Modelos contínuos: uma breve introdução

Deve-se considerar que a interação do soluto com o meio ocorre através de forças intermoleculares<sup>53</sup>, como:

- Eletrostáticas;
- Dispersão;
- Repulsão de troca.

Usualmente, as forças eletrostáticas são as mais importantes, enquanto os termos de dispersão e repulsão tendem a se cancelar. Ao inserir-se um soluto A, com carga negativa, em um solvente X, as moléculas do solvente se orientam em torno do

soluto. Isto pode ser visto na **Figura 12**, onde pode se verificar que os dipolos que representam as moléculas do solvente estão orientados eletrostaticamente em torno do soluto.<sup>51</sup>



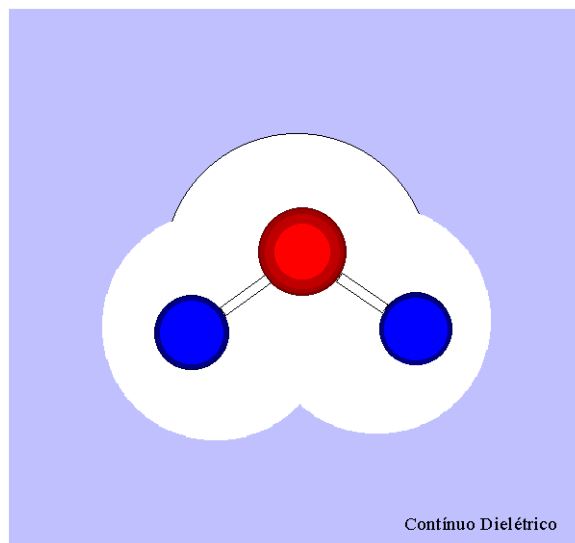
**Figura 12:** Representação da orientação dos dipolos das moléculas do solvente em torno do soluto.

No modelo contínuo, o solvente é considerado como constituído por um contínuo de dipolos pontuais. Cada ponto no espaço tem um vetor de polarização ( $\vec{\rho}$ ) por unidade de volume, como mostra a **equação (13)**:

$$\vec{\rho} = \frac{1}{\Delta V} \sum_i \langle \mu_x \rangle \quad (13)$$

$\Delta V$  o volume da região e  $\mu_x$ , o momento de dipolo da molécula do solvente.<sup>51</sup>

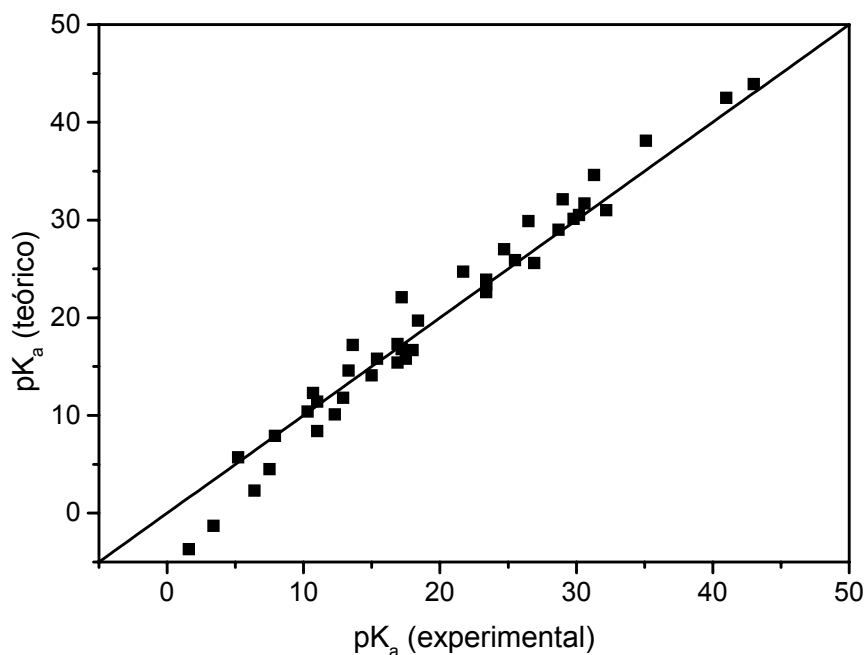
Além da constante dielétrica do solvente e da distribuição de cargas no soluto, é necessário definir outras propriedades da interação soluto-solvente, como o tamanho e a forma da cavidade do soluto. O tamanho da cavidade deve ser definido empiricamente e é geralmente baseado no desvio da energia livre de solvatação teórica e experimental. Na **Figura 13** temos as cavidades obtidas através de esferas centradas nos átomos para a molécula de água. Nota-se que as esferas se sobrepõem de modo a fornecer as cavidades de forma realistas.<sup>51</sup>



**Figura 13:** Molécula de água imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico.<sup>51</sup>

#### 1.6.2.3 Modelos contínuos: implementações, confiabilidade e comparações.

O modelo contínuo é uma aproximação, onde moléculas explícitas do solvente são representadas por um contínuo dielétrico. Para funcionar adequadamente, é necessário a introdução de um certo empirismo, que se traduz na definição da cavidade do soluto, a qual varia conforme o solvente.<sup>53,65</sup> Para solventes não aquosos, uma parametrização adequada das cavidades para descrever íons não podia ser feita até recentemente, devido à ausência de dados experimentais de energia livre de solvatação de íons orgânicos nestes solventes. Entretanto, em um trabalho recente<sup>66</sup>, Pliego e Riveros divulgaram pela primeira vez dados extensos de solvatação de íons orgânicos em dimetilsulfóxido (DMSO). Em seguida, eles fizeram a primeira parametrização de um modelo contínuo, o PCM (Polarizable Continuum Model), para descrever a solvatação de ânions em DMSO.<sup>65</sup> A parametrização foi validada no cálculo de  $pK_a$  de compostos orgânicos<sup>67</sup> e os resultados mostraram que a mesma é adequada para estudar reações ânion-molécula em DMSO,<sup>59,68</sup> ou seja, mostraram a confiabilidade do modelo contínuo para este solvente. A **Figura 14** mostra a correlação entre os valores de  $pK_a$  teóricos e experimentais para 41 ácidos orgânicos com diferentes grupos funcionais, onde o hidrogênio ionizável está ligado ao carbono, oxigênio, nitrogênio, enxofre ou flúor.



**Figura 14:** Correlação entre valores de  $pK_a$  teórico e experimental.<sup>67</sup>

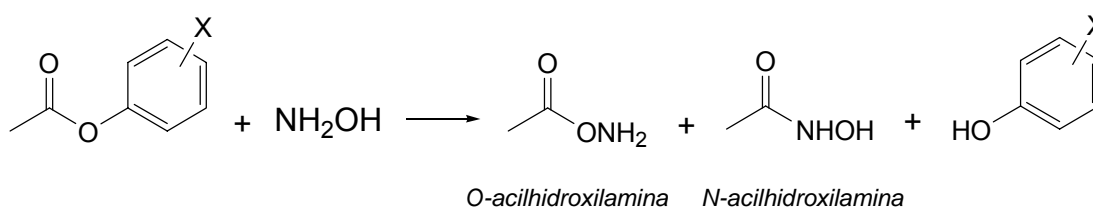
Ao se abordar os modelos contínuos nesta seção, menciona-se acima o modelo contínuo PCM desenvolvido por Tomasi e colaboradores,<sup>69-74</sup> mas pode-se citar outros exemplos que também fazem uso desse formalismo, como o modelo de Chipman,<sup>75</sup> e o modelo SMx desenvolvido por Cramer, Truhlar e colaboradores,<sup>76-78</sup> entre outros. Esses modelos diferem na forma de tratar o problema eletrostático e na definição da cavidade, assim como no tratamento da densidade de carga do soluto. Dentre estes modelos, o PCM é o mais utilizado por ser mais sofisticado e realista. A cavidade do soluto está relacionada com o raio do átomo, o potencial eletrostático é obtido através do modelo das cargas aparentes da superfície e a densidade de carga é calculada por métodos *ab initio*.<sup>51</sup>

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Propor um mecanismo para a reação de acetatos de arila substituídos com hidroxilamina, **Esquema 12** e, com isso, contribuir para a compreensão das diferentes formas de ataque nucleofílico da hidroxilamina pelo átomo de oxigênio e pelo átomo de nitrogênio.

Contribuir para o esclarecimento dos fatores envolvidos na alta reatividade da hidroxilamina, nas reações de transferência de acila em aril ésteres.



$X = \text{H}; 4\text{-Cl}; 4\text{-nitro}; 2,4\text{-dinitro}$  ou  $2,4,6\text{-trinitro}$

**Esquema 12:** Formação da N e O-acilhidroxilamina a partir do acetato de fenila e hidroxilamina.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar diferentes acetatos de arila;
- Identificar o intermediário O-acilado através de técnicas de RMN;
- Determinar a quantidade de O e N-acilhidroxilamina formada em função da estrutura do substrato;
- Determinar as constantes cinéticas das reações de acetatos de arila com derivados de hidroxilamina utilizando técnicas de espectroscopia no UV-Vis;
- Determinar as constantes cinéticas da reação de O-acilhidroxilamina com hidroxilamina utilizando técnicas colorimétricas;



- Determinar parâmetros termodinâmicos de ativação e estudar o efeito isotópico do solvente ( $D_2O$ ) para a reação de acetatos de arila com hidroxilamina;
- Investigar se há a ocorrência de substituição nucleofílica no anel aromático para a reação de hidroxilamina com os acetatos de arila.
- Analisar a reação de acetatos de arila com hidroxilamina através de estudos teóricos de cálculos *ab initio*.

### 3 JUSTIFICATIVAS

A compreensão de mecanismos de reações de transferência de acila é uma linha de pesquisa muito explorada devido a importância do grupo funcional carbonila tanto em processos biológicos quanto em aplicações sintéticas.

O planejamento e a síntese de agentes nucleofílicos altamente reativos é uma das “peças chaves” para o desenvolvimento da química e bioquímica. Na detoxificação química, por exemplo, o uso de nucleófilos estáveis e que produzam clivagem quantitativa de ligações fosfato vem sendo estudado<sup>43</sup>. Nesse contexto, a utilização de nucleófilos detentores do efeito  $\alpha$  como a hidroxilamina, devido a sua alta reatividade, vem sendo amplamente empregada. Desta forma, a compreensão dos efeitos responsáveis pela ambigüidade do ataque da hidroxilamina, um nucleófilo  $\alpha$ , torna-se muito importante.

Sabe-se que, em condições apropriadas, acetatos de arila reagem com a hidroxilamina para formar a N e O-acilhidroxilamina conforme o **Esquema 12**. Mas, apesar de sua importância, ainda existem muitas divergências quanto ao mecanismo envolvido nessa reação.

Encontram-se, na literatura, algumas especulações e postulações de mecanismos de reações de acetatos de arila com diferentes nucleófilos, porém esses resultados são dispersos e, muitas vezes, divergentes. Como exemplo, pode-se citar:

1. Em 1958, Jencks<sup>46</sup> postulou um mecanismo em múltiplas etapas para a formação da O-acilhidroxilamina a partir do acetato de *p*-nitrofenila e da hidroxilamina mas não determinou o passo limitante da velocidade. Neste mesmo trabalho, Jencks sugeriu que esta reação não está sujeita a catálise pela hidroxilamina.
2. Somente em 1997, Hengge<sup>47</sup> propôs que o passo limitante da velocidade deveria ser a decomposição do intermediário tetraédrico e que a reação não estaria sujeita à catálise; no entanto, em 1960 os trabalhos de Jencks e Carrioulo<sup>79</sup> demonstraram que a maioria das reações de aminas com acetato de fenila se dá através de um mecanismo envolvendo catálise básica geral por uma segunda molécula da própria amina nucleofílica. A glicina, a amônia e a glicilglicina, por exemplo, reagem com o acetato de fenila desta maneira. Já na reação da N,N-dimetilamina e da N-butilamina, além de se observar este mesmo tipo de catálise básica geral,

também observa-se a ocorrência de catálise básica específica, enquanto que na reação da metoxiamina somente catálise ácida geral é observada. Finalmente, demonstrou-se neste mesmo trabalho que a reação da hidroxilamina com acetato de fenila ocorre através de catálise ácida e básica geral simultaneamente, porém o mecanismo pelo qual ela ocorre não foi completamente determinado.

3. Para a reação do acetato de *p*-nitrofenila com íons fenolatos, o trabalho de Buncl em 1989<sup>80</sup> sugere que a reação ocorre por etapas, com a formação de um intermediário tetraédrico. Já outros trabalhos como de Williams em 1987<sup>17</sup> e os de Jencks<sup>81</sup> em 1993 sugerem que esta mesma reação ocorre por um caminho concertado. Estes resultados foram referendados por Hengge em 1994<sup>48</sup> em seus estudos da reação do acetato de *p*-nitrofenila com nucleófilos como OH<sup>-</sup>, fenolatos, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO<sup>-</sup> e oxianions alifáticos.

Como visto, a maior parte dos dados experimentais apresentados na literatura atual não mostra convergência, dificultando a compreensão do mecanismo envolvido na reação dos acetatos de arila substituídos com hidroxilamina e, conseqüentemente, impossibilitando uma abordagem minuciosa dos fatores responsáveis pela ambigüidade do átomo nucleofílico (oxigênio ou nitrogênio) na hidroxilamina. Além disso, um estudo teórico mecânico-quântico minucioso dos vários caminhos desta reação não aparece na literatura.

Portanto, a análise dos parâmetros cinéticos e termodinâmicos, conjugados com o estudo mecânico quântico do sistema reacional composto por hidroxilamina e acetatos de arila, é importante para que se determine o mecanismo envolvido no processo e, com isto, se compreenda os fatores responsáveis pela ambigüidade do ataque nucleofílico da hidroxilamina.

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

A hidroxilamina, N-metilhidroxilamina, N,N-dimetilhidroxilamina e O-metilhidroxilamina foram utilizadas com grau de pureza 98%, ou mais, com procedência da Aldrich, sem tratamento prévio. O acetato de fenila e os fenóis *p*-nitrofenol, *p*-clorofenol, 2,4-dinitrofenol e 2,4,6-trinitrofenol, de procedência Acros, com alto grau de pureza, foram utilizados sem purificação prévia. Ácido clorídrico,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , hidróxido de sódio, KCl e o fosfato de potássio monobásico (com grau de pureza maior que 99%), de procedência Nuclear, também foram utilizados como fornecidos comercialmente. O anidrido acético 99,5%, PA, de procedência Sigma, também foi utilizado sem tratamento prévio. A acetonitrila, utilizada como cosolvente na preparação de soluções estoques, no caso de substratos com baixa solubilidade em água, foi de grau espectroscópico e fornecida pela Sigma. Já os solventes deuterados (etanol 99% deuterado e metanol 99,5% deuterado) foram obtidos da Aldrich. A água usada para preparação das soluções estoques, utilizadas para os experimentos cinéticos, foi bidestilada.

As cinéticas foram acompanhadas em um espectrofotômetro HP8452A UV-Vis para reações lentas ( $t_{1/2} \geq 10$  s), e com um espectrofotômetro de fluxo detido (*stopped-flow*) Photophysics, modelo SX.18MV, para reações rápidas ( $t_{1/2} < 10$  s); ambos equipados com um banho termostatizado da Microquímica MQBTC 99-20.

As análises de Infravermelho foram realizadas em um equipamento FT Perkin Elmer, modelo 16 PC; as análises de  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR com um espectrofotômetro de Ressonância Magnética Nuclear 200 MHz Multiprobe Bruker. Todos os equipamentos pertencentes à Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Os cálculos das constantes de velocidade foram feitos com um programa Origin 5.0, número serial G43S5-9478-7055154.

Os cálculos computacionais foram realizados no Laboratório de Química Teórica e Computacional do Departamento de Química da UFSC. Para os cálculos *ab initio* em fase gasosa utilizou-se o programa Gaussian 98<sup>82</sup> e para os cálculos PCM o programa Gamess.<sup>83</sup> Os cálculos *ab initio* foram feitos com a utilização de dois computadores:

1. AMD ATHLON XP 2600 com 1GB de memória RAM DDR2, operando sob o sistema Red Hat Linux;
2. AMD ATHLON XP 2100 com 512 MB de memória RAM DDR2 e com o sistema operacional Windows 98.

Para gerar as matrizes descritoras de cada sistema molecular, fez-se uso da interface gráfica do programa “Chem3D Ultra Versão 7.0” e para visualização das mesmas utilizou-se o programa “Molden versão 3.8”.

## 4.2 METODOLOGIA

### 4.2.1 Preparação e Caracterização dos Ésteres Arílicos

Os ésteres arílicos foram preparados a partir da reação do anidrido acético com o correspondente fenol<sup>84a</sup>. Adicionou-se o mesmo à um excesso de anidrido acético deixando o sistema reagindo por um tempo médio de 10 minutos. Em seguida, adicionou-se algumas gotas de ácido perclórico e, após agitação por mais 10 minutos, despejou-se a mistura em água. Obteve-se um óleo que, por atritamento, transformou-se num sólido, o éster desejado. Esse sólido foi filtrado a vácuo e recristalizado a partir de uma mistura de éter etílico/hexano. Os ésteres foram caracterizados por seus respectivos pontos de fusão e análises espectrais como UV-Vis, IV e RMN de <sup>1</sup>H.

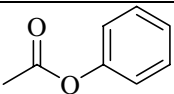
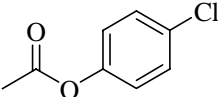
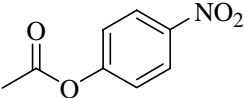
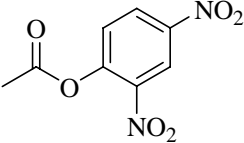
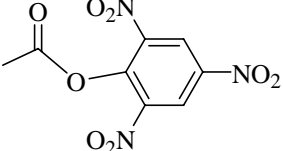
Os pontos de fusão obtidos foram 80-82°C (literatura<sup>84b</sup>= 79-80°C) para o acetato de *p*-nitrofenila, 73 °C (literatura<sup>84c</sup>= 72-73°C) para o acetato de 2,4-dinitrofenila e 95 °C (literatura<sup>84d</sup>= 96°C) para o acetato de 2,4,6-trinitrofenila. Já o acetato de *p*-clorofenila foi obtido na forma de óleo e foi caracterizado por IV<sup>84e</sup>.

## 4.2.2 Experimentos Cinéticos

### 4.2.2.1 Reação de acilação (primeira etapa)

As reações de acilação em H<sub>2</sub>O foram investigadas para os ésteres e nucleófilos apresentados na **Tabela 5**.

**Tabela 5:** Ésteres e nucleófilos utilizados para a investigação de reações de acilação.

Éster	Estrutura	Nucleófilos utilizados
(1): Acetato de fenila		NH <sub>2</sub> OH, CH <sub>3</sub> NHOH, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NOH, NH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
(2): Acetato de p-clorofenila		NH <sub>2</sub> OH
(3): Acetato de p-nitrofenila		NH <sub>2</sub> OH
(4): Acetato de 2,4-dinitrofenila		NH <sub>2</sub> OH, CH <sub>3</sub> NHOH, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NOH, NH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
(5): Acetato de 2,4,6-trinitrofenila		NH <sub>2</sub> OH

Essas reações foram seguidas espectrofotometricamente a  $25,0 \pm 0,1$  °C e iniciadas por adição de quantidades necessárias de uma solução estoque 0,03 mol/L do substrato (em acetonitrila), a três mililitros de uma solução estoque do nucleófilo tamponada e com concentração variando de  $10^{-3}$  a  $10^{-1}$  mol/L; de modo que a concentração final do éster na cubeta manteve-se na ordem de  $10^{-5}$  mol/L. A concentração do nucleófilo foi mantida suficientemente grande para garantir condições em condições de pseudo-primeira ordem para cinéticas sob estudo. A força iônica foi mantida constante em 0,5 mol/L (KCl). As soluções foram tamponadas pelo sistema tampão fosfato, utilizando-se uma solução de fosfato de potássio monobásico 0,01 mol/L com pH ajustado para 7,0.

As reações foram acompanhadas monitorando-se o aparecimento dos fenolatos correspondentes, nos comprimentos de onda 270, 280, 310, 260 e 355 nm para o acetato de fenila, *p*-clorofenila, *p*-nitrofenila, 2,4-dinitrofenila e 2,4,6-trinitrofenila respectivamente. Todas as soluções estoques foram preparadas pouco tempo antes do uso e transferidas para a cubeta de quartzo por microseringas do tipo Hamilton.

As constantes de velocidade observadas em condições de pseudo-primeira ordem ( $k_{\text{obs}}$ ) foram obtidas através da **equação (14)** sendo que cada constante de velocidade representa a média de três experimentos.

$$\ln(A_{\infty} - A_t) = -k_{\text{obs}}t + C \quad (14)$$

As constantes de velocidade de segunda,  $k_2$ , e terceira ordem,  $k_3$  para os ésteres **1-3, Tabela 5**, foram obtidas através dos coeficientes de uma função polinomial que descreve a dependência da constante observada,  $k_{\text{obs}}$ , em função da concentração do nucleófilo. Utilizou-se de quatro a cinco concentrações diferentes do nucleófilo.

Porém, para a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina, tanto a reação catalisada quanto a não catalisada pode ocorrer através de dois processos: o ataque pelo átomo de nitrogênio ou pelo átomo de oxigênio; faz-se, portanto, necessária a separação dessas constantes para a análise de ambas as reações.

Como todas as constantes de velocidade foram obtidas sob condições de pseudo-primeira ordem, as contribuições dos distintos processos que as compõem são, portanto, aditivas.<sup>35</sup> Desta forma, fez-se o desmembramento utilizando-se os valores experimentais das porcentagens de ataque pelo átomo de nitrogênio e oxigênio.<sup>35</sup>

Assim, desmembrou-se os valores de  $k_{\text{obs}}$  em  $k_{\text{obsN}}$  e  $k_{\text{obsO}}$  para todas as reações, catalisadas ou não, que seguem o caminho de ataque pelo nitrogênio e oxigênio, respectivamente.

Em seguida fez-se um gráfico dos valores de  $k_{\text{obsN}}$  e  $k_{\text{obsO}}$  em função da concentração da hidroxilamina o que resultou em uma função polinomial de segunda ordem e, a partir deste, obteve-se os valores das constantes de segunda e terceira ordem para o ataque pelo nitrogênio,  $k_{2N}$  e  $k_{3N}$ , respectivamente, e para o ataque pelo oxigênio,  $k_{2O}$  e  $k_{3O}$ .

Para os ésteres **4** e **5**, **Tabela 5**, foram obtidas somente as constantes de segunda ordem ( $k_{2N}$  e  $K_{2O}$ ), já que para esses não foi observada catálise. O procedimento utilizado foi o mesmo descrito acima.

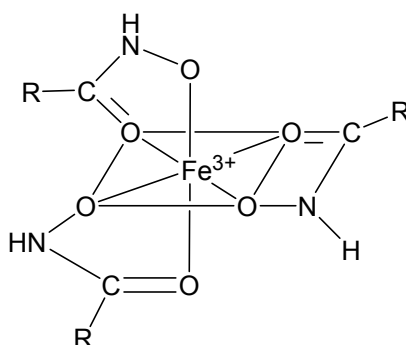
#### 4.2.2.2. Reação de acilação em $D_2O$

Essas reações foram realizadas somente para a hidroxilamina e os acetatos de arila apresentados na **Tabela 5**. De modo geral, usou-se a mesma metodologia empregada para as reações de acilação em  $H_2O$ , conforme descrito no item **4.2.2.1**, porém, neste caso, as soluções de hidroxilamina foram preparadas em  $D_2O$  e o pH de cada solução ajustado para pD 7,0 (pH 6,6) com NaOD e DCl, conforme necessário.

#### 4.2.2.3 Cinética da transformação do intermediário O-acilado no intermediário mais estável N-acilado

Termostatizou-se, a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 50 mL de uma mistura reacional tamponada a pH 7,0 (0,01 mol/L de fosfato) com concentração de hidroxilamina variando de 0,05 a 2 mol/L e com força iônica 0,5 mol/L de KCl. A esta solução adicionou-se o substrato gerando uma concentração de  $7 \times 10^{-4}$  mol/L do mesmo. A formação da N-acilhidroxilamina, ao longo do curso da reação, foi acompanhada através da formação de um complexo entre a mesma e  $Fe^{+3}$ .

A estrutura do complexo colorido proveniente da complexação de ácidos hidroxâmicos com  $Fe^{+3}$  é apresentada na **Figura 15**.



**Figura 15:** Estrutura do complexo formado entre  $Fe^{+3}$  e ácidos hidroxâmicos.<sup>85</sup>



Este complexo absorve em 540 nm e já foi utilizado por Lipmann e Tuttle<sup>85</sup> para a análise de ácidos hidroxâmicos. Desta forma, detectou-se e quantificou-se a formação da N-acilhidroxilamina, um ácido hidroxâmico, através da medida da absorção deste complexo por uma modificação do procedimento de Lipmann e Tuttle,<sup>85</sup> conforme descrito a seguir.

Alíquotas de 3 mL da mistura reacional, termostatizadas a 25 °C, foram coletadas em intervalos de tempo apropriados, sendo a reação interrompida pela adição de 0,5 mL de uma solução ácida de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O a 10%, preparada para uma concentração final de 0,2 mol/L de HCl, e 0,5 mL de uma solução de HCl/H<sub>2</sub>O 50% (v/v). A absorbância foi medida a 540 nm e aumentou linearmente com a concentração de N-acilhidroxilamina dentro da faixa de utilização do espectrofotômetro. As constantes de velocidade foram determinadas seguindo-se o procedimento descrito no **item 4.2.2.1**.

#### 4.2.3 Determinação da quantidade inicial de N-acilhidroxilamina

A reação inicial da hidroxilamina com ésteres arílicos gera, num processo rápido, os produtos de O-acilação e N-acilação. Posteriormente, numa reação mais lenta, o produto de O-acilação reage com a hidroxilamina, presente em excesso no meio reacional, formando o produto N-acilado, mais estável.

As quantidades relativas de N- e O-acilação que são formadas na primeira fase da reação da hidroxilamina com os ésteres arílicos, apresentados na **Tabela 5**, foram estimadas utilizando-se a metodologia empregada no item **4.2.2.3** acima. Neste caso, no entanto, monitorou-se a absorção do complexo entre ferro e N-acilhidroxilamina formada **somente** no início da reação de conversão do intermediário O-acilado para o N-acilado.

Este monitoramento foi feito em diferentes intervalos de tempo e, em seguida, fez-se a extrapolação dos três primeiros pontos (obtidos através dos tempos iniciais) para o tempo zero. Por comparação desse valor de absorção obtido no tempo zero com o valor obtido no tempo infinito (depois da conversão total do intermediário O-acilado no produto N-acilado), determinou-se a quantidade final de N-acilhidroxilamina obtida na primeira etapa da reação.

#### 4.2.4 Parâmetros de Ativação

Os parâmetros de ativação foram obtidos somente para a reação da hidroxilamina com os acetatos de arila apresentados na **Tabela 5**. A metodologia empregada foi a mesma que a usada para as reações de acilação em H<sub>2</sub>O, item **4.2.2.1**, com exceção de variações na temperatura da reação que ocorreram de 15 a 35 °C.

#### 4.2.5 Experimentos de RMN

##### 4.2.5.1 Detecção da O-acilhidroxilamina

A presença da O-acilhidroxilamina foi detectada através do monitoramento da reação do acetato de fenila com hidroxilamina, em etanol deuterado, por RMN de <sup>13</sup>C. Primeiramente, preparou-se uma solução de hidroxilamina em etanol deuterado. A neutralização da mesma foi feita com NaOD. Em seguida juntou-se uma quantidade determinada desta solução com outra de acetato de fenila em etanol deuterado, obtendo-se quantidades equimolares de ambos os reagentes, hidroxilamina e acetato de fenila. Acompanhou-se esta reação por RMN de <sup>13</sup>C em um período de 24 horas.

##### 4.2.5.2 Detecção dos possíveis produtos de substituição aromática nucleofílica.

A observação da ocorrência de reações de substituição nucleofílica no anel aromático, S<sub>N</sub>(Ar), paralelamente à reação de substituição acílica nucleofílica, foi investigada por espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para a reação de hidroxilamina com acetato de 2,4,6-trinitrofenila. Preparou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina em CD<sub>3</sub>OD e neutralizou-se a mesma com carbonato de potássio. O excesso de sal foi eliminado por filtração com um sistema de microfiltração. A esta solução, já no tubo de RMN, adicionou-se o acetato de 2,4,6-trinitrofenila mantendo-se uma relação molar hidroxilamina/acetato de 2,4,6-trinitrofenila de 2:1. A aquisição dos espectros de RMN foi feita em intervalos de tempo

determinados. Para a atribuição de sinais, fez-se necessária a aquisição de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do 2,4,6-trinitrofenol e do acetato de 2,4,6-trinitrofenila na solução previamente preparada de hidroxilamina em  $\text{CD}_3\text{OD}$  e somente em  $\text{CD}_3\text{OD}$ , respectivamente.

#### 4.2.6 Cálculos Teóricos

As geometrias moleculares e suas respectivas frequências harmônicas foram obtidas em nível HF/6-31G(d). As energias eletrônicas foram calculadas nos níveis B3LYP/6-311+G(2df,2p). O modelo PCM (polarizable continuum model)<sup>69,70,73</sup> foi utilizado para calcular a energia livre de solvatação (cavidade do solvente 1.2).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

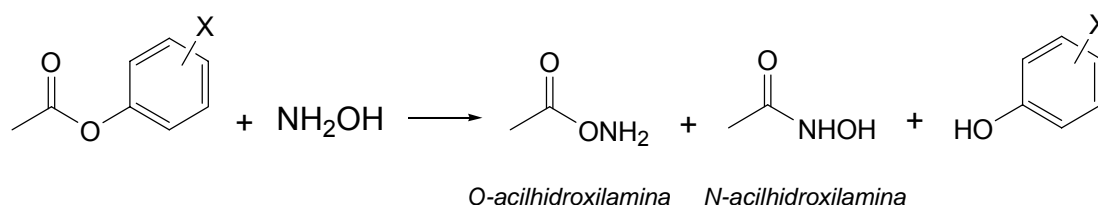
### 5.1 SISTEMA ESTUDADO

Com o intuito de contribuir com a discussão do mecanismo da reação de acetatos de arila substituídos com hidroxilamina nosso grupo tem estudado esta reação através de métodos teóricos e experimentais.

O estudo tem como objetivo propor explicações para distribuição dos produtos N- e O-acilados em função de modificações estruturais do substrato, fato ainda não totalmente esclarecido na literatura corrente.

A reação dos acetatos de arila 1-5, **Tabela 5**, com hidroxilamina pode ser descrita por duas etapas ou fases distintas:

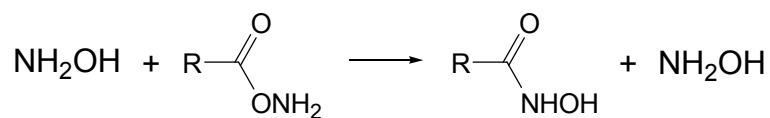
- A **primeira fase** corresponde à reação rápida entre o acetato de arila e a hidroxilamina para produzir o fenol correspondente e uma mistura de N e O-acilhidroxilamina, **Esquema 13**, com composição dependente da estrutura do substrato;



$X = \text{H}; 4\text{-Cl}; 4\text{-nitro}; 2,4\text{-dinitro ou } 2,4,6\text{-trinitro}$

**Esquema 13:** *Reação de acetatos de arila com hidroxilamina formando O- e N-acilhidroxilamina.*

- A **segunda fase** ocorre sob concentração de hidroxilamina moderada ou temperaturas elevadas e corresponde a reação da O-acilhidroxilamina com hidroxilamina para formar a mais estável N-acilhidroxilamina, **Esquema 14**.



**Esquema 14:** *Reação da O-acilhidroxilamina com hidroxilamina formando N-acilhidroxilamina.*

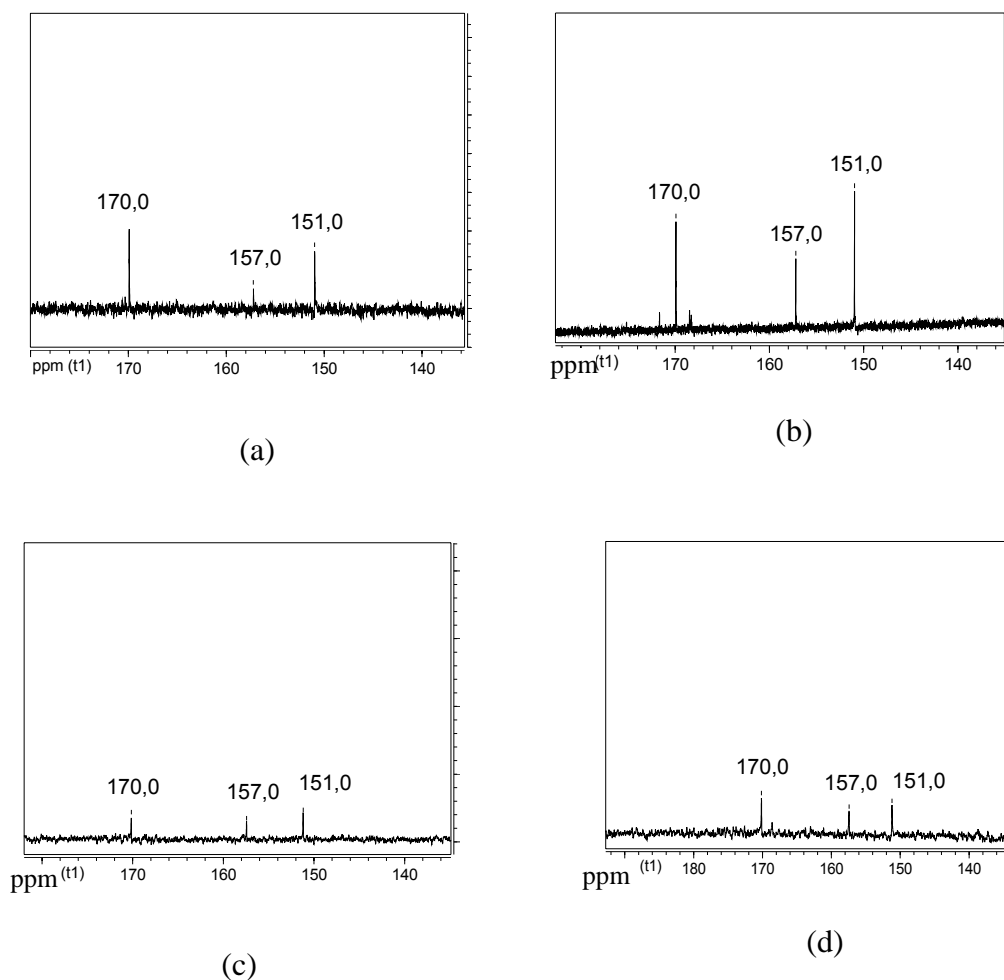
## 5.2 ANÁLISE DA FORMAÇÃO DA O-ACILHIDROXILAMINA

Sabe-se que muitos agentes acilantes, como acetatos e benzoatos, reagem com hidroxilamina em solução aquosa, em pH neutro, ou em solução alcoólica para formar a O-acilhidroxilamina e a N-acilhidroxilamina.<sup>45</sup> No presente trabalho, a formação da O e N-acilhidroxilamina a partir dos ésteres **1-5**, **Tabela 5**, foi analisada e quantificada via técnica colorimétrica de complexação da N-acilhidroxilamina com FeCl<sub>3</sub>, como será demonstrado adiante. A observação da formação da O-acilhidroxilamina, que não absorve no ultravioleta e nem complexa com FeCl<sub>3</sub>, também foi analisada através do monitoramento da reação do acetato de fenila com hidroxilamina, em etanol deuterado, por RMN de <sup>13</sup>C. A escolha de etanol deuterado como solvente foi feita devido a boa solubilidade tanto do substrato, acetato de fenila, quanto da hidroxilamina no mesmo. Sendo assim, a reação pôde ser realizada em concentrações típicas para as análises de RMN de <sup>13</sup>C. O conjunto de condições usadas para a análise de RMN de <sup>13</sup>C foi reproduzido para a espectroscopia de UV-Vis. Assim, através desta técnica, observou-se que nos 10 minutos iniciais da reação todo o éster já havia sido consumido e, conseqüentemente, todo o fenol liberado.

As regiões dos espectros correspondentes à absorção dos carbonos quaternários estão representadas na **Figura 16**.

O carbono “quaternário” do fenol, produzido na reação do acetato de fenila com hidroxilamina, conforme **Esquema 13**, aparece em torno de 151 ppm.

Pode-se observar ainda dois sinais em torno de 170 e 157 ppm. Amida e ésteres absorvem nessa região sendo que os últimos normalmente possuem um deslocamento um pouco maior. Portanto, devido a sua fraca intensidade e posição de absorção em campo relativamente alto, esses sinais em 170 e 157 ppm são atribuídos aos carbonos carbonílicos das espécies O-acilhidroxilamina e N-acilhidroxilamina, respectivamente, evidenciando, desta forma, a formação do intermediário O-acilado.

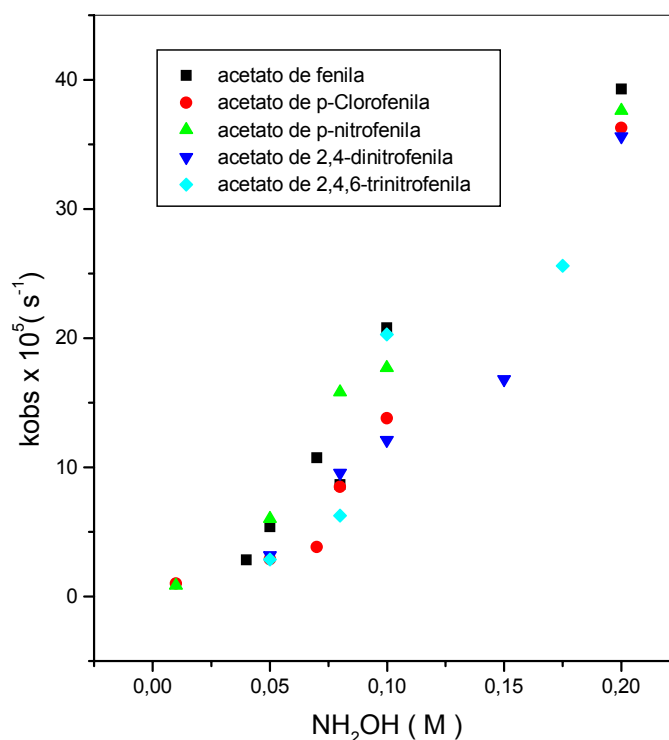


**Figura 16:** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a reação entre acetato de fenila e hidroxilamina em etanol deuterado: (a) após 10 minutos de reação, (b) após 3 horas de reação, (c) após 7 horas de reação e (d) após 24 horas de reação.

Uma outra técnica empregada para a determinação da espécie intermediária O-acilhidroxilamina é a análise da velocidade de formação da N-acilhidroxilamina a partir dos diferentes ésteres arílicos. Essa análise deve ser feita sob as condições experimentais em que a O-acilhidroxilamina formada na primeira fase da reação (liberação do fenol) reaja com mais hidroxilamina formando a N-acilhidroxilamina.

A **Figura 17** representa os valores de constantes de velocidade em condições de pseudo-primeira ordem, em relação à hidroxilamina, obtidos para a **segunda fase da reação**, ou seja, para a reação da O-acilhidroxilamina com hidroxilamina a partir de

acetatos de arila substituídos. Essas constantes de velocidade são obtidas através de técnicas colorimétricas que tornam possível o acompanhamento da formação da N-acilhidroxilamina a partir da absorção, em 540 nm, de um complexo formado entre a mesma e  $\text{Fe}^{3+}$ , conforme descrito no item 4.2.2.3. Observa-se que, em média, as constantes de velocidade obtidas são independentes da estrutura do substrato de partida, o que indica que os parâmetros cinéticos obtidos representam unicamente a reação de transformação do intermediário O-acilado no produto mais estável N-acilado.



**Figura 17:** Gráfico da constante de velocidade para a reação da O-acilhidroxilamina com hidroxilamina em função da concentração molar de hidroxilamina, em condições de pseudo-primeira ordem, a 25,0 °C,  $\mu = 0,5 \text{ mol/L}$  (KCl),  $7 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  do éster e pH 7,0.

Ao estudar a reação de O-acetilhidroxilamina com hidroxilamina, Jencks<sup>46</sup> observou que a velocidade desta reação em um dado pH não é proporcional a concentração de hidroxilamina livre, mas sim aproximadamente proporcional ao produto da concentração desta pelo íon hidroxilamônio. Este resultado, dentre outros, levaram o autor a propor que esta reação está sujeita a catálise ácida geral pelo íon hidroxilamônio. Na análise de nossos resultados observou-se que as constantes de

velocidade em condições de pseudo-primeira ordem obtidas não são proporcionais ao produto  $[\text{NH}_2\text{OH}][\text{NH}_3\text{OH}^+]$  o que sugere, diferentemente dos resultados obtidos por Jencks a pH 6,5 para o acetato de p-nitrofenila, que em pH 7 não há apreciável catálise ácida geral pelo íon hidroxilamônio. Porém, isso não exclui a possibilidade da existência dessa catálise em valores de pH inferiores já que o pKa da hidroxilamina em torno de 6,0 confere a existência de uma maior quantidade de sua forma catiônica neste pH.

### 5.3 ANÁLISE DA REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO AROMÁTICA NUCLEOFÍLICA $\text{S}_\text{N}(\text{AR})$ VERSUS SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA ACÍLICA $\text{S}_\text{N}(\text{C})$ .

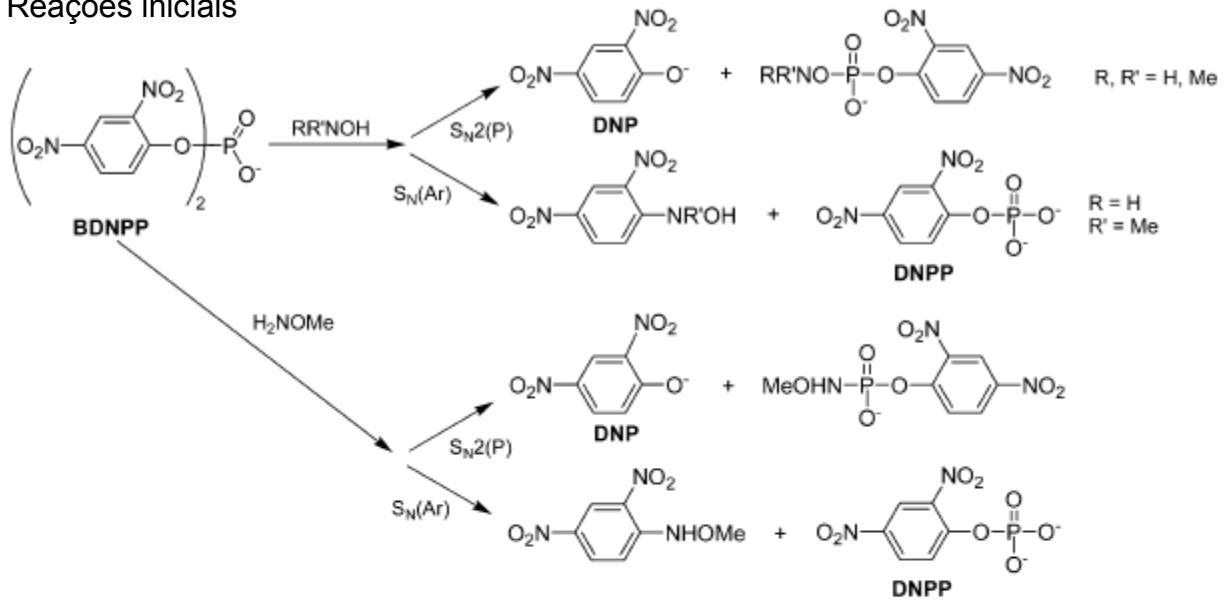
Sabe-se que acetatos de arila reagem com a hidroxilamina através de substituição nucleofílica acílica,  $\text{S}_\text{N}(\text{C})$ , liberando o fenol correspondente.<sup>45</sup> No entanto, a investigação da ocorrência de substituição nucleofílica no anel aromático, principalmente para ésteres com átomos de carbono aromáticos muito ativados como o acetato de 2,4-dinitrofenila e 2,4,6-trinitrofenila, é muito importante. Domingos e colaboradores,<sup>86</sup> por exemplo, demonstraram que o bis(2,4-dinitrofenil)fosfato pode reagir com derivados metilados da hidroxilamina (N-metil, N,N-dimetil e O-metilhidroxilamina) tanto por substituição nucleofílica no fósforo ( $\text{S}_\text{N}(\text{P})$ ), quanto por substituição nucleofílica aromática, conforme o **Esquema 15**.

Neste mesmo trabalho, os autores demonstraram que a metilação no oxigênio inibe fortemente o ataque da O-metilhidroxilamina sobre o átomo de fósforo promovendo, conseqüentemente, a substituição nucleofílica aromática neste substrato. Para a hidroxilamina, no entanto, Domingos e colaboradores<sup>87</sup> não observaram a ocorrência de substituição nucleofílica aromática.

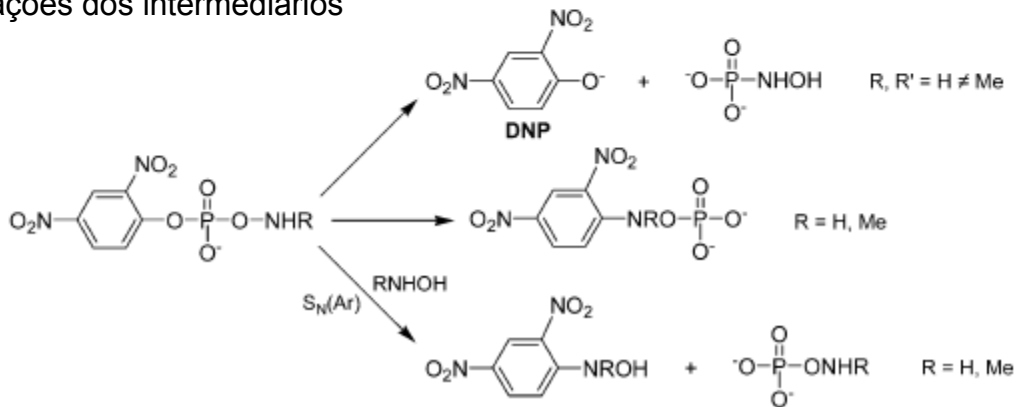
No presente trabalho, investigou-se a possibilidade da reação entre hidroxilamina e acetato de 2,4,6-trinitrofenila ocorrer via substituição nucleofílica aromática paralelamente a substituição nucleofílica no carbono carbonílico como demonstrado, para o ataque pelo átomo de nitrogênio, por exemplo, na **Figura 18**. Este estudo foi feito através de técnicas de espectrometria de RMN de  $^1\text{H}$ .



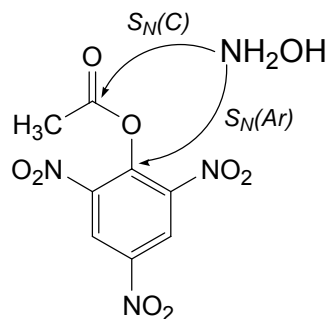
## Reações iniciais



## Reações dos intermediários

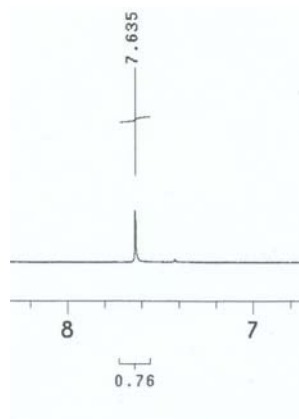


**Esquema 15:** Reação do bis(2,4-dinitrofenil)fosfato com derivados da hidroxilamina.



**Figura 18:** Possíveis formas de ataque da hidroxilamina através do átomo de nitrogênio sobre o acetato de 2,4,6-trinitrofenila.

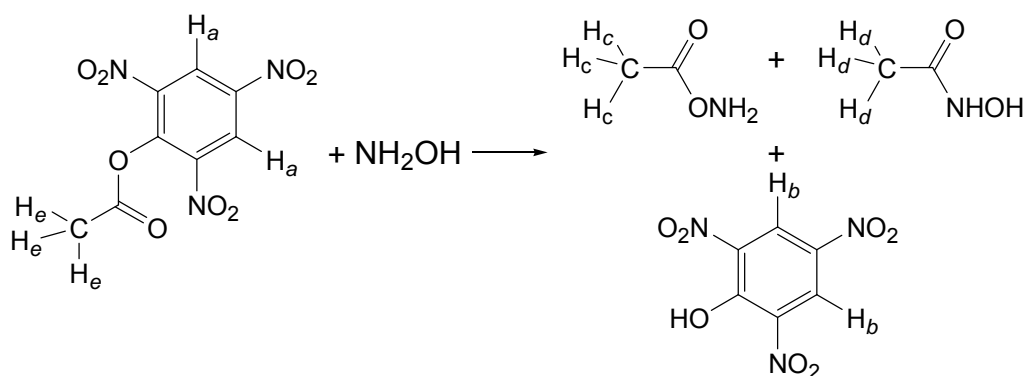
As **Figuras 19** e **20** apresentam as regiões de absorção dos hidrogênios aromáticos provenientes dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do acetato de 2,4,6-trinitrofenila e do 2,4,6-trinitrofenol, respectivamente.



**Figura 19:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para o acetato de 2,4,6-trinitrofenila em  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Sinal dos hidrogênios aromáticos, 7,63 ppm ( $\text{H}_a$  em **Esquema 16**).

A **Figura 19** apresenta o sinal em 7,63 ppm dos hidrogênios aromáticos equivalentes,  $\text{H}_a$ , atribuído a partir do espectro do acetato de 2,4,6-trinitrofenila puro, **Esquema 16**.

**Esquema 16:** Reação do acetato de fenila com hidroxilamina com a identificação dos respectivos hidrogênios para a atribuição dos sinais em RMN de  $^1\text{H}$ .



A **Figura 20** apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrando o sinal em 7,27 correspondente aos hidrogênios aromáticos do 2,4,6-trinitrofenol,  $\text{H}_b$  no **Esquema 16**, também atribuído a partir do 2,4,6-trinitrofenol puro.



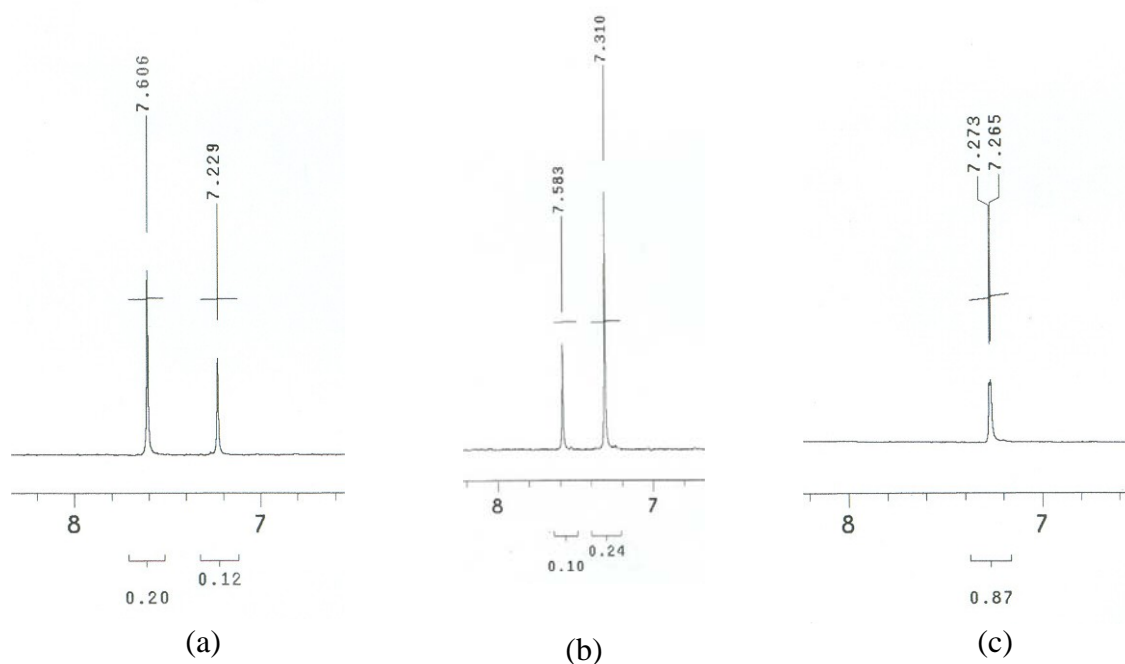
**Figura 20:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrando o sinal em 7,27 correspondente aos hidrogênios aromáticos do 2,4,6-trinitrofenol.

Tanto os sinais do acetato de 2,4,6-trinitrofenila, quanto os do 2,4,6-trinitrofenol foram utilizados para efeito de comparação com os espectros obtidos para a reação entre hidroxilamina e acetato de 2,4,6-trinitrofenila.

$\text{CD}_3\text{OD}$  foi usado como solvente para o estudo da reação de transacilação empregando-se a técnica de RMN, e os espectros obtidos em três intervalos de tempo: no momento em que os reagentes foram misturados (aproximadamente cinco minutos), após quarenta e cinco minutos e 24 horas de reação, conforme apontado na **Figura 21**.

Os sinais dos hidrogênios alquílicos não foram utilizados uma vez que impurezas oriundas do solvente interferiram nos mesmos e a análise dos sinais dos hidrogênios ligados a nitrogênio e/ou oxigênio foi dificultada devido à troca com deutério.

A mudança nos sinais de absorção ao longo do curso desta reação pode ser visualizada na **Figura 21** que representa os sinais obtidos na faixa espectral de absorção dos hidrogênios aromáticos.

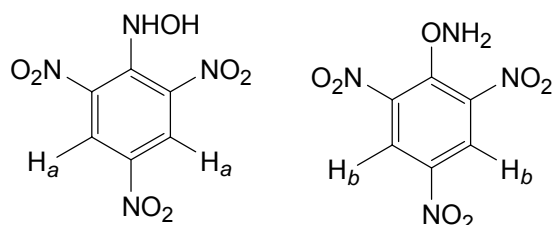


**Figura 21:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a absorção dos hidrogênios aromáticos na reação entre acetato de 2,4,6-trinitrofenila e hidroxilamina, em  $\text{CD}_3\text{OD}$ . (a) início da reação; (b) 45 minutos de reação; e (c) 24 horas de reação.

No início da reação, **Figura 21(a)**, observa-se somente sinais próprios dos hidrogênios aromáticos do reagente acetato de 2,4,6-trinitrofenila (sinal em 7,606 ppm – equivalente ao sinal padrão deste reagente na **Figura 19** igual a 7,63 ppm) e de algum 2,4,6-trinitrofenol formado nestes primeiros cinco minutos de reação (sinal em 7,229 ppm – muito próximo ao sinal padrão deste produto, **Figura 20**, igual 7,27 ppm). A diferença de absorção entre os sinais observados para a mistura reacional e os valores padrões para os compostos puros, pode ser atribuída às diferenças na polaridade do meio como função das diferentes espécies presentes na mistura reacional. Após 45 minutos de reação observa-se, através da **Figura 21(b)**, que o sinal correspondente aos hidrogênios aromáticos do acetato de 2,4,6-trinitrofenila, em 7,583 ppm, torna-se menos intenso do que o sinal dos hidrogênios aromáticos do 2,4,6-trinitrofenol, em 7,310 ppm, evidenciando a formação deste último às custas do primeiro. A **Figura 21(c)** mostra a presença de um único sinal em 7,26 ppm, referente aos hidrogênios aromáticos do 2,4,6-trinitrofenol, evidenciando então que, após 24 horas de reação em  $\text{CD}_3\text{OD}$ , não há a presença de acetato de 2,4,6-trinitrofenila e de

nenhum outro produto, com hidrogênios aromáticos, referente a reação do mesmo com hidroxilamina.

É evidente que a reação da hidroxilamina com o acetato de 2,4,6-trinitrofenila através de substituição nucleofílica aromática  $S_N(\text{Ar})$ , conforme **Figura 18**, deveria originar qualquer um dos compostos representados pela **Figura 22**.



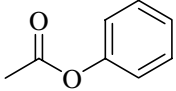
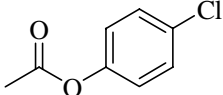
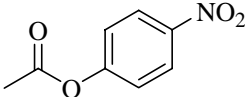
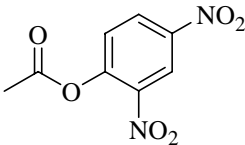
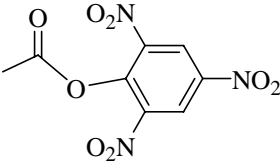
**Figura 22:** Possíveis compostos formados devido à ocorrência de reação de substituição nucleofílica aromática entre hidroxilamina e acetato de 2,4,6-trinitrofenila.

Esses compostos, uma vez originados, deveriam apresentar sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , referentes à absorção de seus hidrogênios aromáticos,  $H_a$  e/ou  $H_b$  conforme **Figura 22**. A **Figura 21**, como já discutido acima, demonstra-se claramente que na região em que aparecem os hidrogênios aromáticos, observam-se sinais apenas provenientes do reagente acetato de 2,4,6-trinitrofenila e do produto 2,4,6-trinitrofenol, nenhum outro sinal é observado. Conseqüentemente, a reação da hidroxilamina com acetato de 2,4,6-trinitrofenila, via substituição nucleofílica aromática, deve ser descartada. Como este substrato é mais ativado e, portanto, mais susceptível a este tipo de reação do que o acetato de 2,4-dinitrofenila, conclui-se que este último, da mesma forma, não deve reagir com hidroxilamina via substituição nucleofílica aromática em paralelo à substituição nucleofílica acílica.

#### 5.4 FORMAÇÃO DA N-ACILHIDROXILAMINA VERSUS FORMAÇÃO DA O-ACILHIDROXILAMINA

A porcentagem de N-acilhidroxilamina formada na reação apresentada no **Esquema 13**, relativamente ao valor final de N-acilhidroxilamina, obtida após a conversão do produto O-acilado no mais estável N-acilado, **Esquema 14**, é apresentado na **Tabela 6**.

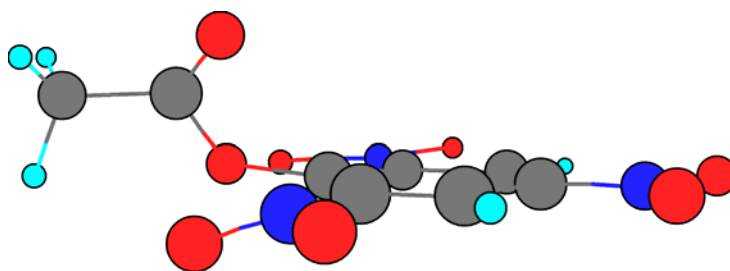
**Tabela 6:** Porcentagem de N-acilhidroxilamina formada em função dos substratos analisados para a reação da hidroxilamina com acetatos de arila a 25 °C, pH 7,0 (tampão fosfato 0,01 mol/L).

Éster	Estrutura	pK <sub>a</sub> <sup>88*</sup>	N-acilhidroxilamina <sup>**</sup> (%)
(1): Acetato de fenila		9,64	3,7 ± 0,1
(2): Acetato de p-clorofenila		9,2	1,5 ± 0,2
(3): Acetato de p-nitrofenila		7,16	16,0 ± 0,3
(4): Acetato de 2,4-dinitrofenila		4,0	53,0 ± 3,3
(5): Acetato de 2,4,6-trinitrofenila		0,38	47,0 ± 2,3

\* Valores de pKa do grupo de saída

\*\* Porcentagem de N-acilhidroxilamina formada na primeira etapa da reação, **Esquema 13**, em relação ao valor total de fenol liberado.

Como mostrado na **Tabela 6**, a N-acilação apresenta uma importante variação com a natureza do agente acilante variando de 53%, com o acetato de 2,4-dinitrofenila, até uma pequena quantidade para o acetato de p-clorofenila (1,5%). Esta dependência com a estrutura do substrato sob a distribuição do produto pode ser atribuída ao aumento da característica elétron-retiradora do nucleóforo ao longo da série de acetatos de arila 1-5. A interrupção na tendência do grau de N-acilação para o acetato de 2,4,6-trinitrofenila é notória: como os resultados apresentados na **Tabela 6** são uma média de 3 experimentos e, desde que nenhuma substituição nucleofílica aromática foi detectada, a distribuição do produto pode ser atribuída a alguma característica estrutural do éster que influencia a eletrofilicidade do carbono carbonílico. Estudos de modelagem molecular do acetato de 2,4,6-trinitrofenila mostraram que o grupo carbonila é perpendicular ao anel aromático, **Figura 23**.



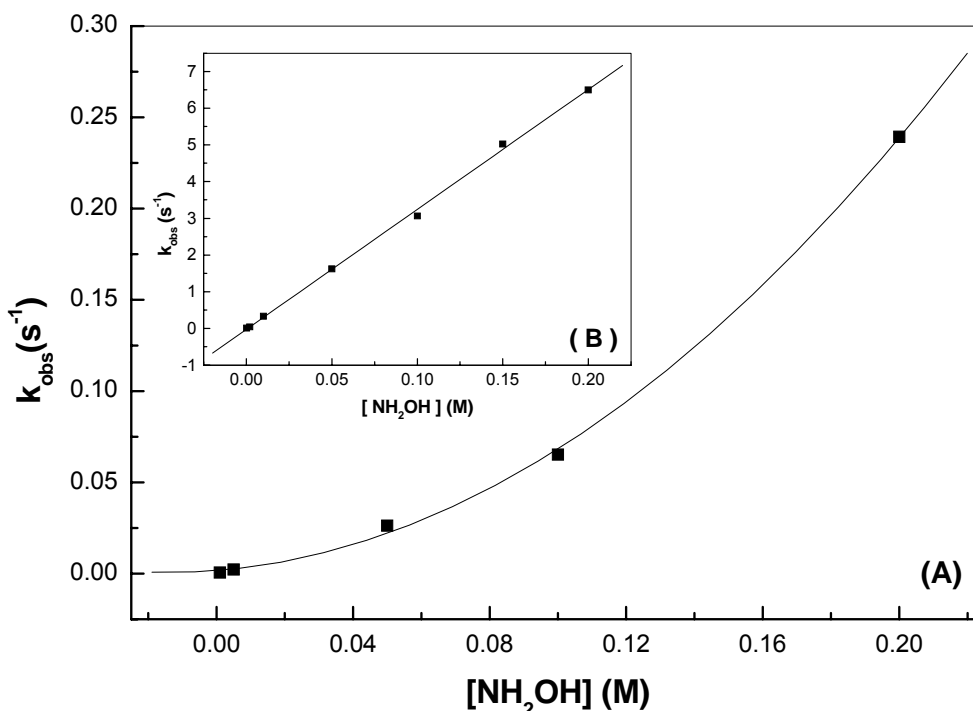
**Figura 23:** Estrutura do acetato de 2,4,6-trinitrofenila obtida por modelagem molecular.

A falta de planaridade diminui a conjugação do anel aromático com o grupo carbonila reduzindo a habilidade dos grupos nitros para retirar elétrons do sistema  $\pi$  da carbonila reduzindo, conseqüentemente eletrofilicidade deste. A reação do cloreto de benzoíla,<sup>45</sup> um reagente com um excelente nucleóforo, e hidroxilamina forma 96% do produto N-acilado e pode ser utilizado como um dado adicional para nossa interpretação já que a alta reatividade deste derivado de ácido carboxílico é normalmente atribuída ao poder elétron retirador do átomo de cloro e à sua excelente nucleofugicidade.

## 5.5 ESTUDO CINÉTICO DA **PRIMEIRA FASE** DA REAÇÃO DOS ACETATOS DE ARILA COM HIDROXILAMINA E IMPLICAÇÕES NO MECANISMO REACIONAL.

Como detalhado na seção 4, estudou-se a cinética da **primeira fase** da reação entre hidroxilamina e os ésteres **1-5**, apresentados na **Tabela 5**. Observou-se que os mesmos apresentam diferentes comportamentos cinéticos sendo que, na medida em que o pKa do nucleóforo reduz, a reatividade do substrato aumenta. Isto é o esperado uma vez que, nesta direção, o nucleóforo torna-se um melhor grupo de saída.

Observou-se ainda que os ésteres **1-3**, **Tabela 5**, não apresentam uma relação linear entre a constante de velocidade ( $k_{obs}$ ) e a concentração da hidroxilamina, tendo desvios positivos da linearidade; portanto, estas constantes de velocidade não são de primeira ordem em relação à hidroxilamina. A **Figura 24 (A)** ilustra esse comportamento cinético para o acetato de fenila. Esses resultados indicam que a hidroxilamina tem uma participação que vai além daquela restrita ao ataque nucleofílico.



**Figura 24:** Constantes de velocidade sob condições de pseudo-primeira ordem para a reação de hidroxilamina com acetato de fenila (A) e acetato de 2,4-dinitrofenila (B), a 25 °C, pH 7 e  $\mu = 0,5 \text{ mol/L}$  (KCl).

Por outro lado, os ésteres 4-5, Tabela 5, apresentam relação linear entre a constante de velocidade ( $k_{\text{obs}}$ ) e a concentração da hidroxilamina e, portanto, essas constantes de velocidade,  $k_2$ , são de primeira ordem em relação à hidroxilamina. A Figura 24(B), (inserto na Figura 24) ilustra esse comportamento cinético para o acetato de 2,4-dinitrofenila. Esses resultados são usados para inferir que a hidroxilamina atua somente como nucleófilo na reação com esse grupo de ésteres.

Desta forma, os dados cinéticos claramente separam a série de arilésteres estudada (1 a 5) em dois grupos: um reagindo através de ataque nucleofílico direto por uma única molécula de hidroxilamina (acetato de 2,4-dinitrofenila e 2,4,6-trinitrofenila), e o outro demandando uma segunda molécula de hidroxilamina para que a reação se complete (acetato de *p*-nitrofenila, *p*-clorofenila e fenila).

Para os ésteres 1-3, a constante de velocidade observada foi decomposta em uma constante de velocidade de segunda ordem,  $k_2$  – primeira ordem em relação ao substrato e primeira ordem em relação à hidroxilamina; e outra de terceira ordem,  $k_3$ , primeira ordem em relação ao substrato e segunda ordem em relação a hidroxilamina. Para os ésteres 4 e 5 obteve-se somente a constante de velocidade de segunda



ordem, devido à ausência de catálise. Estas constantes estão apresentadas na **Tabela 7**.

**Tabela 7:** Constantes de velocidade de segunda ordem  $k_2$  ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{sec}^{-1}$ ) e de terceira ordem  $k_3$  ( $\text{mol}^{-2}.\text{L}^2.\text{sec}^{-1}$ ) para a clivagem de acetatos de arila por  $\text{NH}_2\text{OH}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH } 7$  e  $\mu = 0,5\text{ mol/L}$  ( $\text{KCl}$ ).

Éster	$\text{pKa}^{88*}$	$k_2 \times 10^3$	$k_3 \times 10^3$
		( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{sec}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	( $\text{mol}^{-2}.\text{L}^2.\text{sec}^{-1}$ ) <sup>a</sup>
(1)	9,64	$7,52 \pm 0,02$	$81,4 \pm 0,2$
(2)	9,2	$29,3 \pm 0,2$	$90,2 \pm 0,2$
(3)	7,16	$151,3 \pm 0,1$	$6165 \pm 2$
(4)	4,0	$32700 \pm 20$	---
(5)	0,38	$62200 \pm 300$	---

\* valores de  $\text{pKa}$  do grupo de saída

a: corrigido para a concentração de nucleófilo livre.

Os valores obtidos para as constantes de velocidade já desmembradas em ataque pelo oxigênio e nitrogênio são apresentados na **Tabela 8**. Esse desmembramento foi feito utilizando-se os valores experimentais de porcentagens de ataque pelo átomo de nitrogênio e oxigênio, conforme detalhado na **seção 4.2.2.1**. Nesta Tabela,  $k_{2N}$  e  $k_{2O}$  representam as constantes de velocidade de segunda ordem para a formação da N e O-acilhidroxilamina, respectivamente, enquanto  $k_{3N}$  e  $k_{3O}$  representam as constantes de velocidade de terceira ordem para a formação da N e O-acilhidroxilamina.

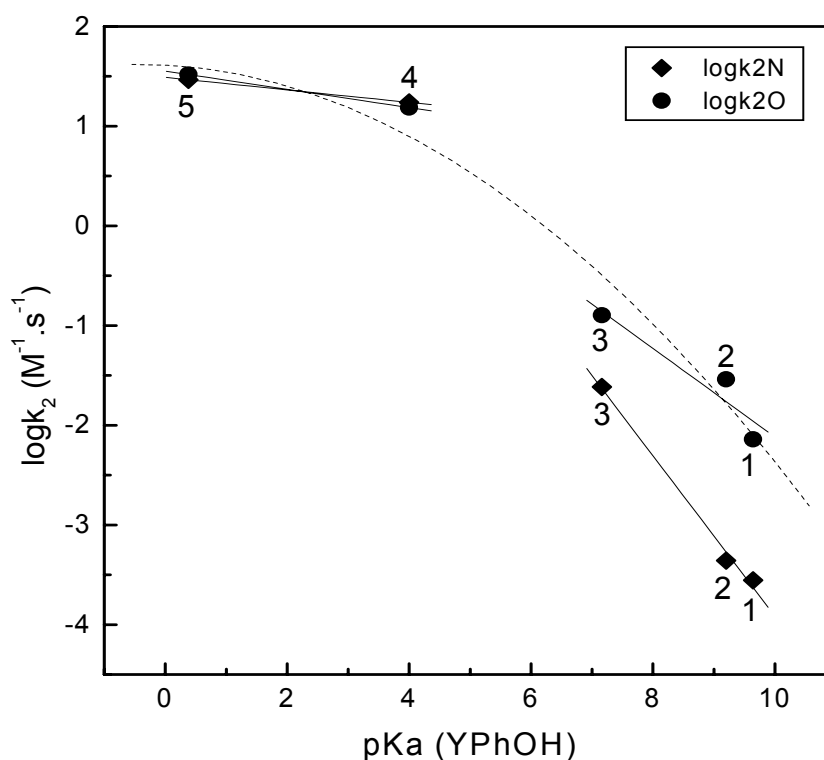
O gráfico de Bronsted, para a reação dos acetatos de arila com hidroxilamina, é mostrado na **Figura 25**.

Neste gráfico, a linha pontilhada representa apenas a tendência dos pontos. Observa-se que a tendência na velocidade seguida para os ésteres **4** e **5** é diferente daquela observada para os ésteres **1,2** e **3**, o que resulta numa inflexão na correlação de Bronsted, que ocorre em torno de  $\text{pKa } 6$ , o que, conforme discutido na **seção 1.3.1.2**, é indicativo de mudança na etapa determinante da velocidade e formação de um intermediário tetraédrico. Em seu trabalho, Hengge<sup>47</sup> também propôs a existência de um intermediário para a reação da hidroxilamina e acetato de *p*-nitrofenila em baixo pH.

**Tabela 8:** Constantes de velocidade de segunda ordem,  $k_{2N}$  ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ ) e  $k_{2O}$  ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ ), e de terceira ordem,  $k_{3N}$  ( $\text{mol}^{-2} \cdot \text{L}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ) e  $k_{3O}$  ( $\text{mol}^{-2} \cdot \text{L}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ), para a clivagem de acetatos de arila por  $\text{NH}_2\text{OH}$  a  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH } 7,0$  e  $\mu = 0,5 \text{ mol/L}$  (KCl).

Éster	$k_{2N} \times 10^3$	$k_{2O} \times 10^3$	$k_{3N} \times 10^3$	$k_{3O} \times 10^3$
	( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	( $\text{mol}^{-2} \cdot \text{L}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$ ) <sub>1</sub> <sup>a</sup>	( $\text{mol}^{-2} \cdot \text{L}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$ ) <sub>1</sub> <sup>a</sup>
(1)	$0,280 \pm 0,006$	$7,24 \pm 0,02$	$3,01 \pm 0,6$	$78,40 \pm 0,02$
(2)	$0,440 \pm 0,006$	$28,9 \pm 0,4$	$1,35 \pm 0,02$	$88,80 \pm 0,04$
(3)	$24,2 \pm 0,5$	$127,1 \pm 0,3$	$986,4 \pm 0,2$	$5178 \pm 3$
(4)	$17330 \pm 40$	$15370 \pm 20$	---	---
(5)	$29230 \pm 60$	$32960 \pm 30$	---	---

a: corrigido para a concentração de nucleófilo livre.



**Figura 25:** Gráfico de Bronsted para a reação de acetatos de arila substituídos com hidroxilamina a  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH } 7,0$  e  $\mu = 0,5 \text{ mol/L}$  (KCl). 1: acetato de fenila, 2: acetato de *p*-clorofenila, 3: acetato de *p*-nitrofenila, 4: acetato de 2,4-dinitrofenila e 5: acetato de 2,4,6-trinitrofenila.

O gráfico demonstra que substratos com grupos de saída com pKa inferiores a 6 apresentam uma velocidade de reação menos dependente da nucleofugicidade dos grupos de saída do que aqueles substratos com grupos de saída com pKa maiores que 6.

Os coeficientes angulares deste gráfico revelam que para os ésteres com bons grupos de saída, aqueles com pKa menor que seis, o processo de quebra da ligação para a expulsão do grupo de saída é incipiente,  $\beta_{LG} = 0,0627$  e  $0,0915$  para  $k_{2N}$  e  $k_{2O}$ , respectivamente e, portanto, a barreira de energia necessária para alcançar o estado de transição é atribuída ao processo de formação da ligação com o nucleófilo durante a formação do intermediário tetraédrico. Por outro lado, para aqueles ésteres com grupos de saída ruins, pKa maior que seis, a quebra da ligação com o grupo de saída é avançada,  $\beta_{LG} = 0,804$  e  $0,444$  para  $k_{2N}$  e  $k_{2O}$ , respectivamente, indicando um estado de transição tardio na coordenada de reação.

Apesar de, aparentemente, os valores das constantes de velocidade para o acetato de 2,4-dinitrofenila (éster 4) não desviarem significativamente de uma linha reta que poderia ser desenhada para os grupos de saída ruins, a magnitude do efeito isotópico do solvente (SKIE) que foi encontrada para a reação deste éster está na mesma faixa que a encontrada para a reação do acetato de 2,4,6-trinitrofenila, ver **seção 5.8**; o que nos impele a classificá-lo entre os ésteres com grupos de saída ruins.

Por conseguinte, propõe-se que para todos os ésteres a reação envolve a formação de um intermediário tetraédrico e que para aqueles ésteres com bons grupos de saída, pKa menor que 6, a etapa determinante da velocidade é a formação do intermediário enquanto para ésteres com grupos de saída ruins, pKa maior que 6, a etapa limitante da velocidade é a decomposição do mesmo.

Além disso, pode-se excluir a formação de um íon acílio durante a reação já que, para os ésteres com bons grupos de saída, e portanto mais susceptíveis a reagir via formação dos mesmos, o baixo valor de  $\beta_{LG}$  ( $0,0915$ ) na reação de N-acilação demonstra que o grupo de saída ainda é um componente da estrutura do estado de transição proposto.

## 5.6 ESTUDO CINÉTICO DA PRIMEIRA FASE DA REAÇÃO DO ACETATO DE 2,4-DINITROFENILA E ACETATO DE FENILA COM DERIVADOS DA HIDROXILAMINA E IMPLICAÇÕES NO MECANISMO REACIONAL.

Os valores das constantes de velocidade de segunda ordem para a reação do acetato de fenila e 2,4-dinitrofenila com nucleófilos  $\alpha$  (hidroxilamina, N-metilhidroxilamina, N,N-dimetilhidroxilamina e O-metilhidroxilamina) são apresentados nas **Tabelas 9 e 10**, respectivamente.

**Tabela 9:** Constantes de velocidade de segunda ordem  $k_2$  ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) e decompostas em ataque pelo nitrogênio ( $k_N$ ) e oxigênio ( $k_O$ ) para a clivagem do acetato de fenila por nucleófilos derivados da hidroxilamina a 25 °C, pH 7,0 e  $\mu = 0,5$  mol/L (KCl).

Nucleófilo	pKa <sup>a</sup>	$k_2^{\text{aparente}}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ )	$k_2$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	$k_{2N}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	$k_{2O}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) <sup>b</sup>
hidroxilamina	5,94	$69,60 \times 10^{-4}$	$75,18 \times 10^{-4}$	$2,78 \times 10^{-4}$	$72,40 \times 10^{-4}$
N-metilhidroxilamina	6,18	$5,99 \times 10^{-4}$	$6,89 \times 10^{-4}$	$2,76 \times 10^{-5}$	$6,61 \times 10^{-4}$
N,N-dimetilhidroxilamina	5,20	$1,74 \times 10^{-4}$	$1,76 \times 10^{-4}$	0	$1,76 \times 10^{-4}$
O-metilhidroxilamina	4,62	$1,19 \times 10^{-4}$	$1,20 \times 10^{-4}$	$1,20 \times 10^{-4}$	0

a: constantes de dissociação obtidas da base de dados de referência padrão NIST versão 6.0.

b: corrigido para a concentração de nucleófilo livre.

Os valores de constantes de velocidade total de segunda ordem,  $k_2$ , foram desmembrados para as constantes de velocidade devido ao ataque pelo nitrogênio,  $k_N$ , e pelo oxigênio,  $k_O$ , considerando as contribuições relativas de cada uma dessas duas reações. Isso foi feito utilizando-se os valores experimentais de porcentagem de ataque pelo nitrogênio apresentados na **Tabela 11**.

**Tabela 10:** Constantes de velocidade de segunda ordem  $k_2$  ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) e decompostas para o ataque pelo nitrogênio ( $k_N$ ) e oxigênio ( $k_O$ ) na clivagem do acetato de 2,4-dinitrofenila por nucleófilos derivados da hidroxilamina a 25 °C, pH 7,0 e  $\mu = 0,5$  mol/L (KCl).

Nucleófilo	pKa <sup>a</sup>	$k_2^{\text{aparente}}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ )	$k_2$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) <sup>b,c</sup>	$k_{2N}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) <sup>b,c</sup>	$k_{2O}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$ ) <sup>b,c</sup>
hidroxilamina	5,94	30,08 ± 0,01	32,70	17,33	15,37
N- metilhidroxilamina	6,18	36,64 ± 0,02	42,13	25,28	16,85
N,N- dimetilhidroxilamina	5,20	5,14 ± 0,01	5,23	0	5,23
O- metilhidroxilamina	4,62	1,19 ± 0,03	1,19	1,19	0

a: constantes de dissociação obtidas da database de referência padrão NIST versão 6.0.

b: corrigido para a concentração de nucleófilo livre.

c: as constantes de velocidade são derivadas de  $k_2$  aparente e tem o mesmo desvio padrão.

**Tabela 11:** Porcentagem de ataque pelo átomo de nitrogênio dos derivados de hidroxilamina para o acetato de fenila e 2,4-dinitrofenila a 25 °C, pH 7,0 (tampão fosfato 0,01 mol/L).

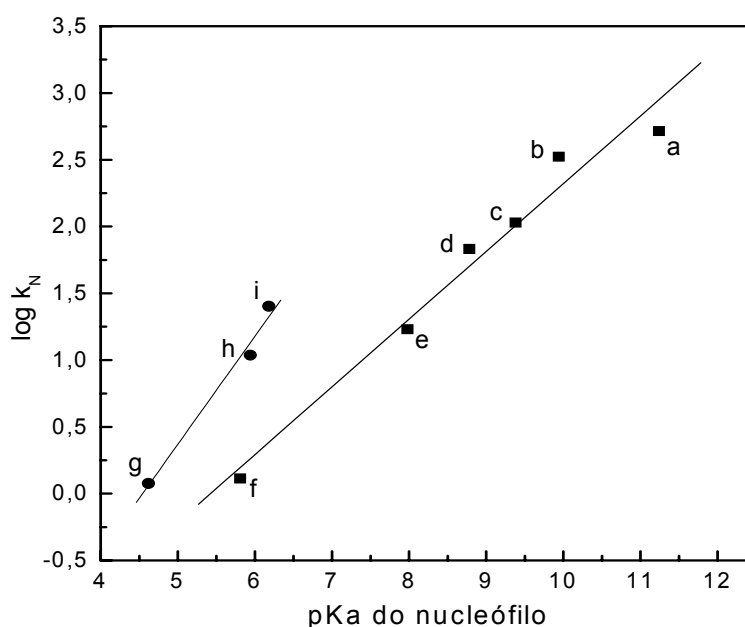
Éster	NH <sub>2</sub> OH	MeNHOH	Me <sub>2</sub> NOH	MeONH <sub>2</sub>
(1): acetato de fenila	4	4	0	100
(4): acetato de 2,4-dinitrofenila	53	60	0	100

\* Porcentagem de ataque pelo átomo de nitrogênio na primeira fase da reação, **Esquema 12**, em relação ao valor total de fenol liberado.

O gráfico de Bronsted obtido para a reação desses nucleófilos através de seu átomo de nitrogênio ( $\log k_N$ ) com acetato de 2,4-dinitrofenila e para a reação desse substrato com aminas cíclicas secundárias é apresentado na **Figura 26**.

Os resultados para nucleófilos do tipo  $\alpha$ , foram obtidos no presente trabalho enquanto aqueles para o íon hidróxido são provenientes da literatura.<sup>89</sup> Observa-se que tanto os  $\alpha$  nucleófilos quanto as aminas cíclicas seguem uma relação de Bronsted, ou

seja, há uma relação linear entre as constantes de velocidade e o pKa do nucleófilo. Os valores de  $\beta_{\text{NU}}$  obtidos a partir dos coeficientes angulares desse gráfico foram de 0,86 e 0,51 para os nucleófilos  $\alpha$  e para as aminas cíclicas secundárias, respectivamente. Isso indica que para substratos situados na primeira região do gráfico de Bronsted (acetato de 2,4-dinitrofenila e 2,4,6-trinitrofenila) há uma alta extensão da formação da ligação entre o nucleófilo  $\alpha$  e o centro eletrofílico no estado de transição e a mesma é mais avançada quando comparada com as aminas cíclicas secundárias. Desta forma,  $\beta_{\text{NU}}$  é um parâmetro que indica um estado de transição tardio na coordenada de reação destes ésteres com hidroxilamina; o que é o esperado, considerando a alta nucleofilicidade da hidroxilamina.



**Figura 26:** Gráfico de Bronsted para a hidrólise do acetato de 2,4-dinitrofenila a pH 7,0 com nucleófilos  $\alpha$  a 25,0°C, força iônica 0,5 mol/L ( KCl ) e 0,01 mol/L de tampão fosfato ( **g** = O-metilhidroxilamina, **h** = hidroxilamina, **i** = N-metilhidroxilamina ) e com aminas alifáticas secundárias a força iônica 0,2 mol/L e 0,01 mol/L de tampão borato ou fosfato ( **f** = íon piperazínio, **e** = 1-formilpiperazina, **d** = morfolina, **c** = 1-( $\beta$ -hidroxilmetil)piperazina, **b** = piperazina, **a** = piperidina ).

A posição do estado de transição na coordenada de reação pode ser melhor visualizada através de um mapa de reação, um diagrama de More O' Ferrall-Jencks. As

coordenadas deste diagrama,  $\alpha_{lg}$  e  $\alpha_{Nu}$ , foram obtidas a partir das **equações (15) e (16)** e estão apresentadas na **Tabela 12**.

$$\alpha_{lg} = \beta_{lg} / \beta_{Eq} \quad (15)$$

$$\alpha_{Nu} = \beta_{Nu} / \beta_{Eq} \quad (16)$$

Nestas equações  $\alpha_{LG}$ , e  $\alpha_{Nu}$ , também chamados coeficientes de similaridade, comparam uma mudança no processo sob investigação (o sistema desconhecido) com aquele de um processo padrão (o sistema conhecido). No caso do tratamento envolvendo as relações de Bronsted, o coeficiente de similaridade mede a extensão com a qual o estado de transição assemelha-se ao produto quando comparado com os reagentes.

Já  $\beta_{lg}$  representa o coeficiente angular para a região do gráfico de Bronsted obtido para a reação da hidroxilamina com acetatos de arila com bons grupos de saída, **Figura 25**, e  $\beta_{Nu}$  é o coeficiente angular para o gráfico de Bronsted obtido para a reação do acetato de 2,4-dinitrofenila com nucleófilos derivados da hidroxilamina, **Figura 26**.  $\beta_{Eq}$  representa a soma entre  $\beta_{lg}$  e  $\beta_{Nu}$ , **equação (17)**.

$$\beta_{Eq} = \beta_{lg} + \beta_{Nu} \quad (17)$$

**Tabela 12:** Parâmetros de estrutura-reatividade para a reação entre derivados da hidroxilamina, através do átomo de nitrogênio, e acetatos de arila com grupos de saída de pKa menor que seis.

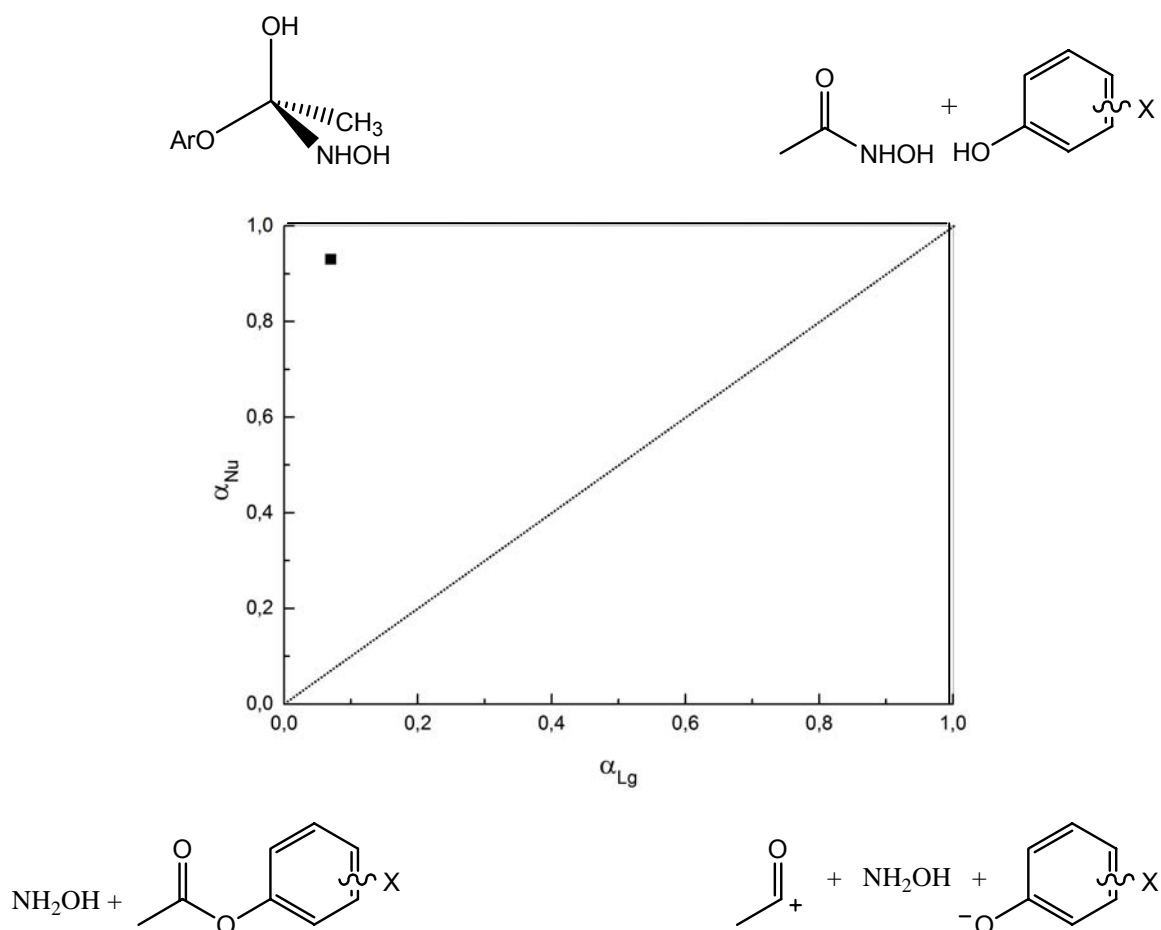
$\beta_{lg}$	$\beta_{Nu}$	$\beta_{Eq}$	$\alpha_{lg}$	$\alpha_{Nu}$
0,06	0,86	0,92	0,07	0,93

O diagrama de More O'Ferral-Jencks obtido a partir destes resultados está apresentado na **Figura 27**.

Neste diagrama, a ordenada representa o grau de formação da ligação entre o nucleófilo e o substrato ( $\alpha_{Nu}$ ) e a abscissa representa o grau de quebra de ligação entre o substrato e o grupo de saída ( $\alpha_{lg}$ ) no estado de transição. A linha reta tracejada indica a região do mapa de reação onde o estado de transição para um mecanismo sincrônico deveria estar localizado. Mecanismos que ocorrem em etapas, através da formação de

intermediários, terão seu estado de transição descrito por regiões próximas aos vértices superior esquerdo ou inferior direito.

O ponto apresentado neste gráfico, ■, representa o grau de formação e quebra das ligações entre o nucleófilo e o grupo de saída do substrato, respectivamente, no estado de transição para a reação de N-acilação da hidroxilamina através de acetatos de arila com bons grupos de saída ( $pK_a < 6$ ). Com isto, observa-se que o estado de transição para o sistema em questão apresenta alta formação da ligação com o nucleófilo e baixa quebra de ligação com o grupo de saída, o que corrobora com a suposição de um estado de transição que envolva a formação de uma estrutura tetraédrica já que neste a ligação com o grupo de saída deve estar pouco estirada. Além disso, devido ao alto grau de formação da ligação entre o nucleófilo e o substrato, a estrutura do estado de transição para essa reação deve aproximar-se muito a estrutura do intermediário tetraédrico.

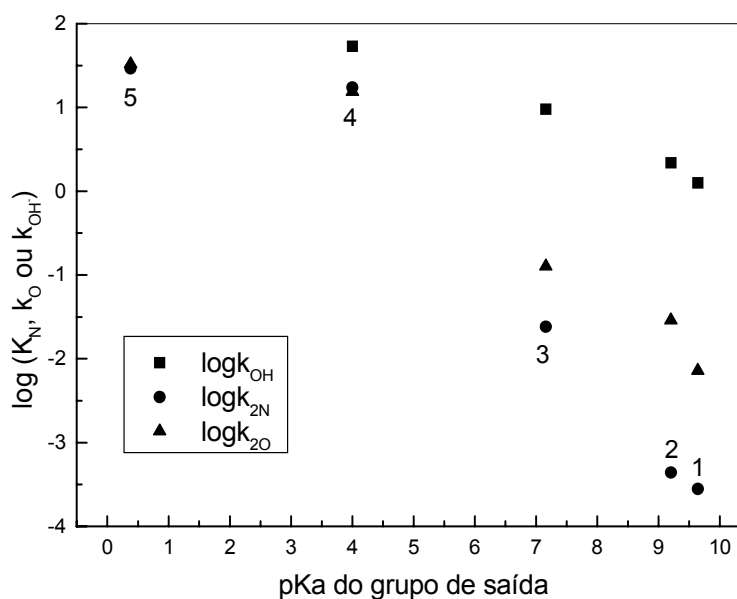


**Figura 27:** Diagrama de More O'Ferral-Jencks para a reação de N-acilação da hidroxilamina através de acetatos de arila com bons grupos de saída ( $pK_a < 6$ ).



## 5.7 SOBRE O MECANISMO REACIONAL – COMPARAÇÃO COM DADOS DA LITERATURA

A **Figura 28** apresenta resultados de constantes de velocidade de segunda ordem para a clivagem dos acetatos de arila, apresentados na **Tabela 5**, com hidroxilamina (um nucleófilo  $\alpha$ ) através de seu átomo de oxigênio e nitrogênio, bem como com o íon hidróxido (um nucleófilo normal), sendo este obtido da literatura.<sup>90</sup>



**Figura 28:** Gráfico de Bronsted para a reação de acetatos de arila substituídos com hidroxilamina através de seu átomo de nitrogênio (●) e oxigênio (▲) e para a reação com íon hidróxido (■) a 25 °C. 1: fenilacetato, 2: 4-clorofenilacetato, 3: 4-nitrofenilacetato, 4: 2,4-dinitrofenilacetato e 5: 2,4,6-trinitrofenilacetato.

Como discutido na **seção 1.3**, a basicidade do grupo de saída do substrato determina a sensibilidade do sítio eletrofílico ao nucleófilo  $\alpha$ : para os acetatos de arila sob estudo é esperado que o íon hidróxido (pKa 15,7) seja muito mais reativo do que a hidroxilamina (pKa 6,0), e isto é o observado para ésteres com pKa maior que seis, **Figura 28**. No entanto, conforme demonstrado na figura em questão, a diferença na reatividade entre os dois nucleófilos diminui conforme a habilidade do nucleófilo aumenta o que está de acordo com resultados obtidos por Nomura.<sup>44</sup>

Estes resultados contribuem para a especulação do mecanismo da reação de N e O-acilação: para os ésteres 4 e 5 (acetato de 2,4 e 2,4,6-trinitrofenila) o efeito  $\alpha$  é muito mais relevante do que para os ésteres 1 a 3 (acetato de fenila, p-cloro e p-nitrofenila) já que para os primeiros a hidroxilamina é quase tão reativa quanto o íon hidróxido, uma condição esperada somente se o passo limitante da velocidade for dependente da nucleofilicidade do nucleófilo. Isto fornece uma evidência adicional na suposição de que para os ésteres 4 e 5 o passo limitante da velocidade envolve a formação de um intermediário tetraédrico; enquanto que para os ésteres 1 a 3, a etapa determinante da velocidade está associada a quebra deste intermediário. Isto está de acordo com as sugestões feitas anteriormente.

## 5.8 ESTUDOS DO EFEITO ISOTÓPICO CINÉTICO DO SOLVENTE.

Estudos de efeito isotópico cinético do solvente (SKIE) mostraram efeitos isotópicos ( $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$ ) inversos ( $0,70-0,80 \pm 0,01$ ) para substratos situados na primeira região do gráfico de Bronsted, ou seja, para os que possuem grupos de saída com pKa menores que 6. Já o efeito é normal ( $1,40-1,50 \pm 0,01$ ) para a segunda região do gráfico de Bronsted, aquela com substratos que possuem grupos de saída com pKa maiores que 6, efeito também observado por Jencks e Carrioulo.<sup>36</sup>

Este efeito isotópico normal, para substratos com grupos de saída com pKa maior que 6, pode ser explicado devido à existência de catálise bifuncional na etapa determinante da velocidade que, nos estudos aqui apresentados, é atribuída a decomposição do intermediário tetraédrico. Os resultados experimentais obtidos e, como será demonstrado posteriormente, os estudos teóricos aqui apresentados, demonstram que o ataque da hidroxilamina sobre esses acetatos é de segunda ordem em relação a hidroxilamina. Apesar de que uma maior magnitude no efeito isotópico cinético do solvente deveria ser esperado para uma transferência de próton na etapa determinante da velocidade, nós podemos considerar que, como posteriormente também demonstrado por modelagem molecular, a formação e a quebra da ligação com o próton é pequena no estado de transição o que deve acarretar uma menor magnitude do mesmo.

Já o efeito isotópico inverso obtido para os substratos que possuem grupos de saída com valores de pKa menores que 6 pode ser explicado levando-se em conta

que, neste caso, a etapa determinante da velocidade deve ser a formação do intermediário tetraédrico e que portanto a maior nucleofilicidade da hidroxilamina deuterada deve ser importante. Catálise bifuncional provavelmente não deve estar ocorrendo para este grupo de substratos uma vez que além do efeito isotópico inverso obtido, observa-se também uma correlação linear entre as constantes de velocidade obtidas e a concentração da hidroxilamina. Este efeito isotópico idêntico obtido para o acetato de 2,4-dinitrofenila e 2,4,6-trinitrofenila corrobora na suposição de que ambos devem reagir com hidroxilamina por um mesmo mecanismo.

### 5.9 PARÂMETROS DE ATIVAÇÃO

Na **Tabela 13** estão apresentados os parâmetros de ativação obtidos através de gráficos de Arrhenius das constantes de velocidade em função do inverso da temperatura que variou de 15 a 35 °C. Os valores de energia de ativação, obtidos para cada substrato, foram constantes nesta faixa de temperatura e representam uma média de cinco experimentos. Essa constância nos valores de energia de ativação exclui uma mudança na etapa determinante da velocidade com variações de temperatura.

**Tabela 13:** Parâmetros de ativação para a reação da hidroxilamina com acetatos de arila substituídos.

Substrato Parâmetro	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	<b>E<sub>a</sub></b> (Kcal mol <sup>-1</sup> )	7,3	7,2	7,4	7,7
<b>ΔH<sup>#</sup></b> (Kcal mol <sup>-1</sup> )	6,7	6,6	6,8	7,1	5,0
<b>ΔS<sup>#</sup></b> (cal/mol.K)*	-43,8	-42,9	-35,6	-29,0	-34,0
<b>ΔG<sup>#</sup></b> (Kcal mol <sup>-1</sup> )	19,8	19,4	17,4	15,8	15,1

\* A 25 °C. (1) Acetato de fenila; (2) Acetato de *p*-clorofenila; (3) Acetato de *p*-nitrofenila; (4) Acetato de 2,4-dinitrofenila e (5) Acetato 2,4,6-trinitrofenila

Como o esperado, na medida em que aumenta a reatividade do éster (indo-se, na série estudada, do acetato de fenila para o acetato de 2,4,6-trinitrofenila) observa-se

uma redução no  $\Delta G^\ddagger$  e, conseqüentemente, um aumento na espontaneidade da reação.

Para a série de substratos com pKa do grupo de saída maior que 6 (acetato de fenila, *p*-clorofenila e *p*-nitrofenila), os valores de  $\Delta S^\ddagger$  são mais negativos do que para aquela série com pKa do grupo de saída menor que 6 (acetato de 2,4-dinitrofenila e 2,4,6-trinitrofenila), sugerindo uma menor organização no estado de transição para essa última série. Isto pode ser explicado considerando-se que, para essa série, não há intervenção de um processo termolecular no qual uma segunda molécula de hidroxilamina poderia agir como catalisador no estado de transição, o que está de acordo com resultados cinéticos.

Pelos resultados obtidos pode-se perceber que apesar do acetato de *p*-nitrofenila ser mais reativo que o acetato de fenila e *p*-clorofenila os valores de  $\Delta H^\ddagger$  são praticamente constantes para esses três substratos, isso nos leva a supor que a velocidade destas reações é determinada principalmente por fatores entrópicos.

## 5.10 CÁLCULOS AB INITIO

Para auxiliar no processo de elucidação do mecanismo da reação entre acetatos de arila e hidroxilamina, a reação entre acetato de fenila e hidroxilamina foi estudada por cálculos computacionais *ab initio*. As conclusões obtidas para esse substrato podem ser extrapoladas para toda a série de acetatos de arila com pKa do grupo de saída maior que seis, uma vez que os dados experimentais comprovam que os mesmos reagem por um mesmo mecanismo.

Resultados experimentais, discutidos na **seção 5.5**, revelaram que a reação da hidroxilamina com acetatos de arila de pKa maior que 6, substratos 1-3 na **Tabela 5**, ocorre com a participação de uma segunda molécula de hidroxilamina atuando como catalisador. Apesar dessa evidência experimental, estudou-se todos os caminhos possíveis para a reação do acetato de fenila com hidroxilamina, desde o não catalisado até o catalisado por água e por hidroxilamina sendo que a reação desta foi analisada em diferentes orientações, tanto para o ataque nucleofílico quanto para a catálise.

As barreiras de energias livres encontradas para cada caminho estão apresentadas na **Tabela 14**.

De modo geral, os resultados obtidos para a formação do intermediário tetraédrico demonstram que a menor barreira de energia obtida e a que mais se assemelha ao resultado experimental é aquela representada por TS1O e TS1N (entrada 5 na **Tabela 14**) com os valores de 18,60 e 17,42 Kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Pode-se observar que esses valores divergem pouco do valor experimental de 19,8 Kcal mol<sup>-1</sup> (entrada 6 na **Tabela 14**) e portanto podem ser utilizados como modelo para a reação em questão. Desta forma, os resultados indicam que o processo catalisado por uma molécula de hidroxilamina é o que leva ao estado de transição, tanto para o ataque pelo nitrogênio quanto pelo oxigênio. Isto vem de acordo com os resultados experimentais alcançados.

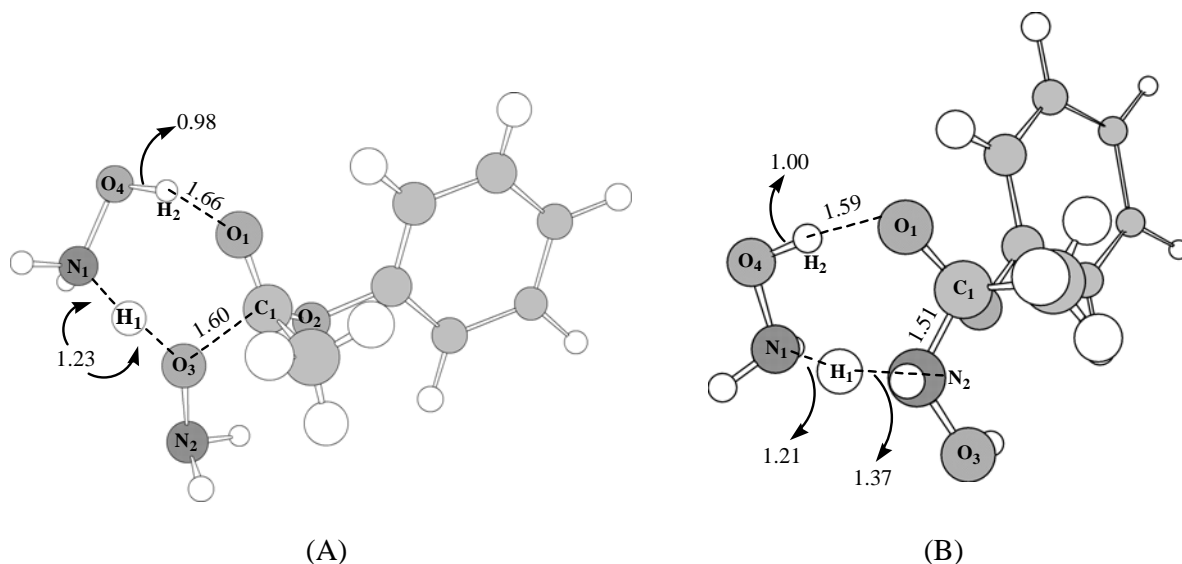
**Tabela 14:** Barreiras de energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) em Kcal mol<sup>-1</sup> a 25 °C para a formação do intermediário tetraédrico envolvido na reação de NH<sub>2</sub>OH com acetato de fenila em água.

Barreira de energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ , Kcal mol <sup>-1</sup> , 25 °C)			
O-acilação*		N-acilação*	
TS1O_nãocat	48,61	TS1N_nãocat	49,94
TS1O_H <sub>2</sub> O	37,38	TS1N_H <sub>2</sub> O	30,67
TS1O_NH <sub>2</sub> OH_O <sub>b</sub>	35,14	TS1N_NH <sub>2</sub> OH_O <sub>b</sub>	34,56
TS1O_NH <sub>2</sub> OH_N <sub>b</sub>	28,44	TS1N_NH <sub>2</sub> OH_N <sub>b</sub>	24,85
TS1O	18,60	TS1N	17,42
<b>Experimental : 19,8</b>			

\* TS1O\_nãocat e TS1N\_nãocat são os estados de transição (ET) obtidos para a formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo átomo de oxigênio e nitrogênio respectivamente, sem catálise; TS1O\_H<sub>2</sub>O e TS1N\_H<sub>2</sub>O com catálise pela água; TS1O\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>b</sub> e TS1N\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>b</sub> com catálise básica pelo átomo de oxigênio de uma segunda molécula de Hidroxilamina; TS1O\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>b</sub> e TS1N\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>b</sub> com catálise básica pelo átomo de nitrogênio de uma segunda molécula de Hidroxilamina; TS1O e TS1N com catálise básica pelo átomo de nitrogênio e ácida pelo átomo de oxigênio, simultaneamente, por uma segunda molécula de hidroxilamina.

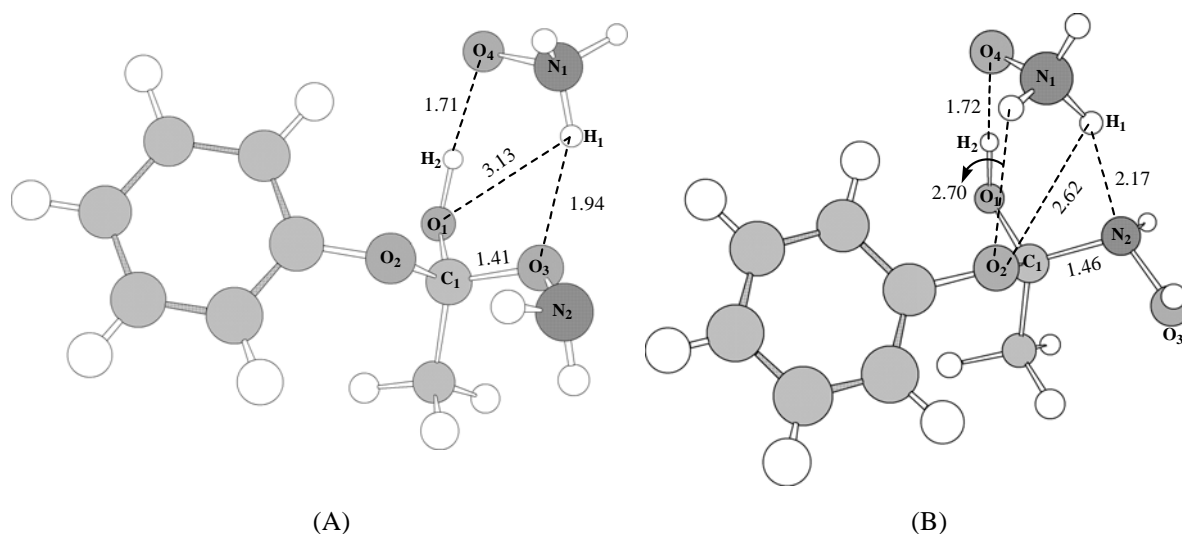
A **Figura 29** representa a estrutura dos estados de transição obtidos para o caminho de menor energia na etapa de formação do intermediário tetraédrico O e N-acilado da reação em questão (**TS1O** e **TS1N**, entrada 5 na **Tabela 14**). Observa-se que uma segunda molécula de hidroxilamina está atuando como um catalisador bifuncional simultaneamente. O anel cíclico de sete membros, formado em ambos os

tipos de ataque, é uma estrutura que confere um formato parcialmente dipolar iônico para a hidroxilamina e é favorecido entropicamente quando comparado com os outros caminhos dessa reação.



**Figura 29:** Estados de transição mais estáveis (**TS1O** e **TS1N**) para a formação do intermediário tetraédrico na reação da hidroxilamina com acetato de fenila através de seu átomo de oxigênio, **(A)** e nitrogênio, **(B)**. As distâncias das ligações são apresentadas em angstroms.

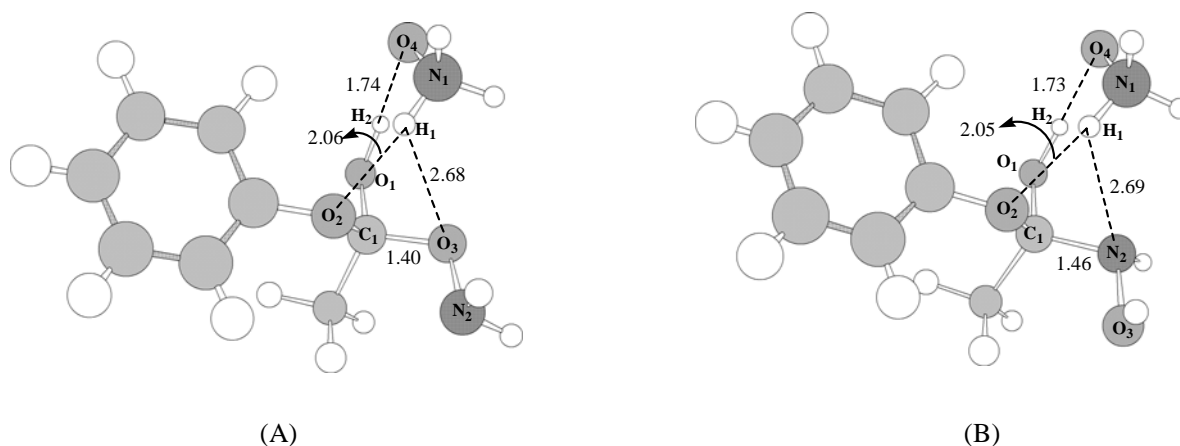
As transformações ao longo da coordenada de reação revelaram um fenômeno bastante interessante: a existência de dois complexos de coordenação na reação de trans-acilação. Durante a decomposição do primeiro estado de transição, o próton hidroxílico da hidroxilamina catalisadora (hidrogênio **H<sub>2</sub>**) é transferido para o oxigênio carbonílico do substrato (**O<sub>1</sub>**) e o próton hidroxílico da hidroxilamina nucleofílica (hidrogênio **H<sub>1</sub>**) é transferido para nitrogênio da hidroxilamina catalisadora (**N<sub>1</sub>**) para gerar um complexo formado pela hidroxilamina dipolar iônica ( $^+\text{NH}_3\text{O}^-$ ) e o intermediário tetraédrico neutro. A minimização de energia desse complexo para as reações de O-acilação e N-acilação resultaram nas estruturas apresentadas na **Figura 30** e, para facilitar a discussão, serão aqui chamadas de *O-acyl-DímeroA* e *N-acyl-DímeroA*, respectivamente.



**Figura 30:** Estrutura dos complexos formados entre a hidroxilamina dipolar iônica ( $\text{NH}_3^+\text{O}^-$ ) e o intermediário tetraédrico neutro. **(A)** O-acilação levando a formação do *O*-acyl-**DímeroA** e **(B)** N-acilação levando a formação do *N*-acyl-**DímeroA**. As distâncias das ligações são apresentadas em angstroms.

O **Dímero A** sofre uma rotação horária de 41,3 graus ao longo do eixo definido pelos átomos de oxigênio aniônico e nitrogênio catiônico (ligação  $\text{O}_4\text{-N}_1$  na **Figura 30**) resultando na formação do *O*-acyl-**DímeroB** e *N*-acyl-**DímeroB**, **Figura 31**. Neste novo rearranjo, o grupo amônio passa a interagir mais intensamente com o oxigênio fenólico do nucleóforo tornando mais eficiente a liberação do fenol na decomposição do intermediário tetraédrico.

Esta rotação reorienta o hidrogênio  $\text{H}_1$  mudando sua interação do oxigênio da hidroxilamina, na reação de O-acilação, por exemplo, com para o oxigênio fenólico do nucleóforo. Esta reorientação pode ser melhor visualizada comparando-se as distâncias de ligação  $d_{\text{H}_1\text{-O}_3} = 1,94\text{Å}$  e  $d_{\text{H}_1\text{-O}_2} = 3,13\text{Å}$  antes e após a rotação em questão,  $d_{\text{H}_1\text{-O}_3} = 2,68\text{Å}$  e  $d_{\text{H}_1\text{-O}_2} = 2,06\text{Å}$ . Esta mudança estrutural é acompanhada simultaneamente por um decréscimo na ligação ente o carbono carbonílico e o oxigênio da hidroxilamina ( $d_{\text{O}_3\text{-C}_1} = 1,41\text{Å}$  e  $d_{\text{O}_3\text{-C}_1} = 1,40\text{Å}$  no **DímeroA** e **DímeroB**, respectivamente) e um aumento na ligação entre o carbono carbonílico e o oxigênio fenólico do grupo de saída ( $d_{\text{O}_2\text{-C}_1} = 1,41\text{Å}$  e  $d_{\text{O}_2\text{-C}_1} = 1,43\text{Å}$  no **DímeroA** e B, respectivamente). Esta mudança estrutural também é observada na interconversão do *N*-acyl**DímeroA** para *N*-acyl**DímeroB**.



**Figura 31:** Estrutura do complexo formado devido a interação da hidroxilamina dipolar iônica ( $^+NH_3O^-$ ) com o intermediário tetraédrico neutro. (A) Reação de O-acilação para formar  $O$ -acyl-**DímeroB** e (B) Reação de N-acilação para formar  $N$ -acyl-**DímeroB**. A distância das ligações estão em angstroms.

A interconversão dos dímeros origina um novo estado de transição denominado **TSAB**, para a interconversão dimérica, que não pode ser obtido a partir dos dados cinéticos. Os valores obtidos para as barreiras de energia na passagem por esse estado de transição foram de 17,66 e 18,78 Kcal mol<sup>-1</sup> a 25 °C para os **Dímeros O** e **N** acilados, respectivamente. Isto indica que o rearranjo para a expulsão do grupo de saída é favorecido por 1,12 Kcal mol<sup>-1</sup> para o intermediário O-acilado quando comparado com o N-acilado. Sendo assim, como será discutido mais detalhadamente adiante, este é mais um fator que contribui na distribuição dos produtos formados para a reação dos acetatos de arila com grupos de saída relativamente ruins.

Reafirmando os resultados experimentais, os cálculos teóricos mostram que o passo determinante da velocidade para a O e N-acilação é a decomposição do intermediário tetraédrico passando através de um segundo estado de transição, **TS2**, para o qual as barreiras de energia livre de ativação são dadas na **Tabela 15**.

Comparando-se a barreira de energia livre para o estado de transição estudado teoricamente com aquele obtido experimentalmente, observa-se que **TS2O** e **TS2N** (entrada 5 na **Tabela 14**) são os melhores representantes para esse estado de transição. A **Figura 32** apresenta a estrutura desses estados de transição.

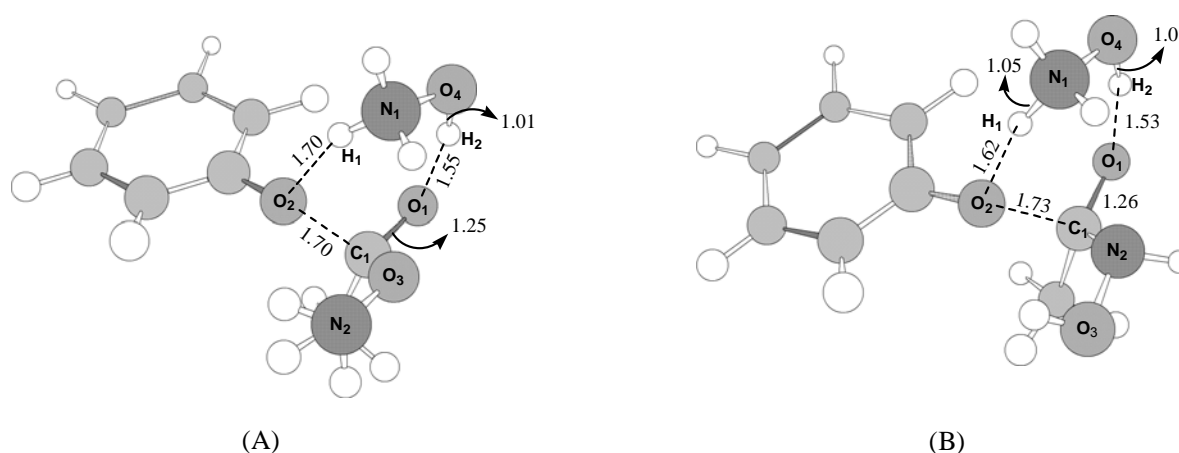


**Tabela 15:** Barreiras de energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) em Kcal mol<sup>-1</sup> a 25 °C para a decomposição do intermediário tetraédrico envolvido na reação de NH<sub>2</sub>OH com acetato de fenila em água\*.

Barreira de energia livre ( $\Delta G^\ddagger$ , Kcal mol <sup>-1</sup> , 25 °C)			
O-acilação*		N-acilação*	
TS2O_nãocat	29,25	TS2N_nãocat	21,06
TS2O_H <sub>2</sub> O	24,02	TS2N_H <sub>2</sub> O	12,94
TS2O_NH <sub>2</sub> OH_O <sub>ab</sub>	23,62	TS2N_NH <sub>2</sub> OH_O <sub>ab</sub>	12,43
TS2O_NH <sub>2</sub> OH_N <sub>ab</sub>	21,78	TS2N_NH <sub>2</sub> OH_N <sub>ab</sub>	14,67
TS2O	18,99	TS2N	19,46

**Experimental: 19,8**

\* TS2O\_nãocat e TS2N\_nãocat são os estados de transição (ET) obtidos para a decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado e N-acilado, respectivamente, sem catálise; TS2O\_H<sub>2</sub>O e TS2N\_H<sub>2</sub>O com catálise pela água; TS2O\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>ab</sub> e TS2N\_NH<sub>2</sub>OH\_O<sub>ab</sub> com catálise bifuncional pelo átomo de oxigênio de uma segunda molécula de hidroxilamina; TS2O\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>ab</sub> e TS2N\_NH<sub>2</sub>OH\_N<sub>ab</sub> com catálise bifuncional pelo átomo de nitrogênio de uma segunda molécula de hidroxilamina; TS2O e TS2N com catálise básica pelo átomo de oxigênio e ácida pelo átomo de nitrogênio, simultaneamente, por uma segunda molécula de hidroxilamina na forma dipolar iônica.



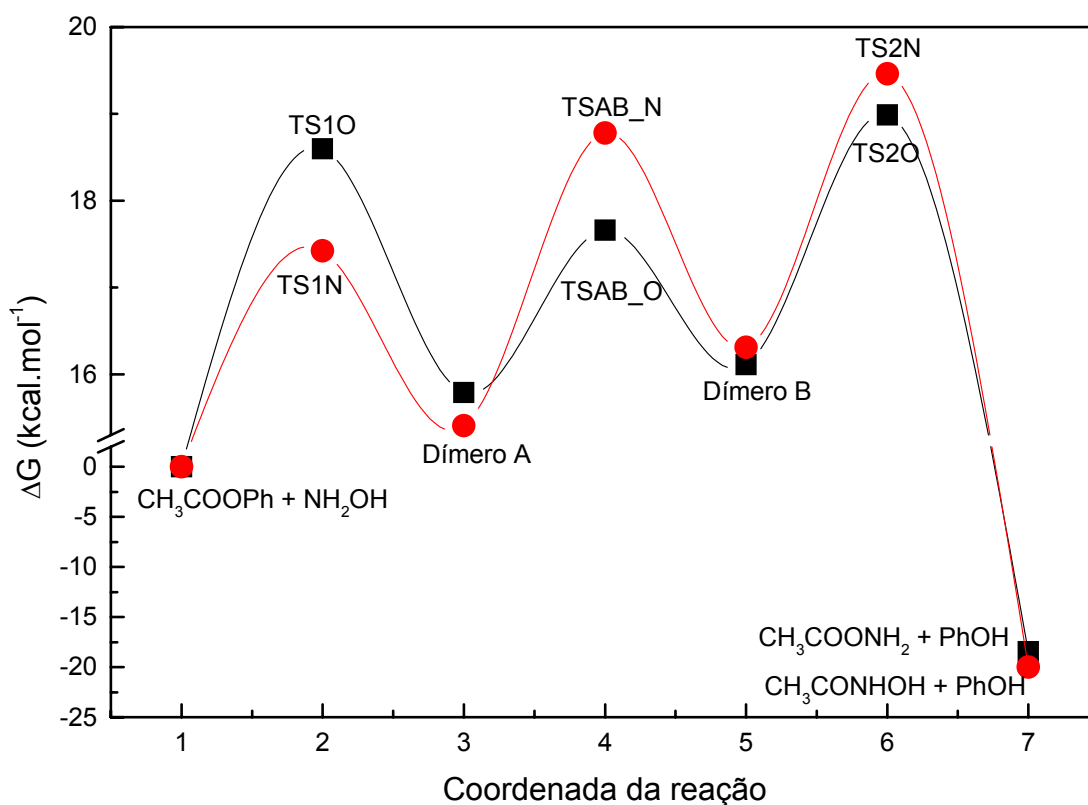
**Figura 32:** Estados de transição mais estáveis para a decomposição do intermediário tetraédrico na reação da hidroxilamina com acetato de fenila através de seu átomo de oxigênio (TS2O: Figura (A)) e nitrogênio (TS2N: Figura (B)).

Como pode ser visto nesta etapa, que envolve a decomposição do intermediário tetraédrico, uma segunda molécula de hidroxilamina atua como um catalisador ácido geral promovendo uma transferência de um próton de seu átomo de nitrogênio, N<sub>1</sub>, para o oxigênio fenólico do grupo de saída, O<sub>2</sub>. Em ambos os casos, o estado de transição é tardio. Porém, a transferência de próton para a reação de N-acilação é mais avançada ( $d_{O_2-H_1} = 1,62\text{\AA}$ ) do que para a O-acilação ( $d_{O_2-H_1} = 1,70\text{\AA}$ ) e o prototopismo é, provavelmente, uma das forças motrizes para a quebra da ligação C-O que envolve a partida do nucleófilo. A quebra da ligação C-O também é mais avançada para a formação do composto N-acilado ( $d_{C_1-O_2} = 1,70\text{\AA}$  – O-acil e  $d_{C_1-O_2} = 1,73\text{\AA}$  – N-acil), **Figura 32**.

A **Figura 33** representa os diagramas de coordenada de reação, obtidos para a formação da O-acilhidroxilamina e N-acilhidroxilamina. A etapa para a formação do intermediário tetraédrico, representada por **TS1O** e **TS1N** para o intermediário O e N-acilado, respectivamente, é mais favorável para a N-acilação do que para a O-acilação por  $1,18 \text{ Kcal mol}^{-1}$ ; um resultado esperado uma vez que o átomo de nitrogênio possui maior reatividade intrínseca do que o oxigênio.<sup>46</sup>

No entanto a etapa de decomposição do intermediário tetraédrico, representada por **TS2O** e **TS2N** para o intermediário O e N-acilado, respectivamente, é mais favorável para a O-acilação do que para a N-acilação por  $0,47 \text{ Kcal mol}^{-1}$ . Portanto um processo de equilíbrio entre reagentes e intermediário tetraédrico deve ser mais pronunciado para o ataque através do átomo de nitrogênio da hidroxilamina do que através do átomo de oxigênio. Além disso, o maior valor de barreira de energia livre para o **TS2N** do que para o **TS2O**, sugere que o intermediário N-acilado deve retornar ao material de partida mais rapidamente do que decompor a produtos. Contrariamente o O-acilintermediário, uma vez formado, deve se decompor a produto muito mais facilmente levando a distribuição observada experimentalmente de 97% de formação de O-acilhidroxilamina.

Como esta etapa é a limitante da velocidade, conforme mostra a **Figura 33**, o produto O-acilado deve ser produzido em maior quantidade, justificando o observado experimentalmente.



**Figura 33:** Diagrama de energia obtido para a formação da O-acilhidroxilamina (■) e da N-acilhidroxilamina (●) a partir do acetato de fenila e hidroxilamina.

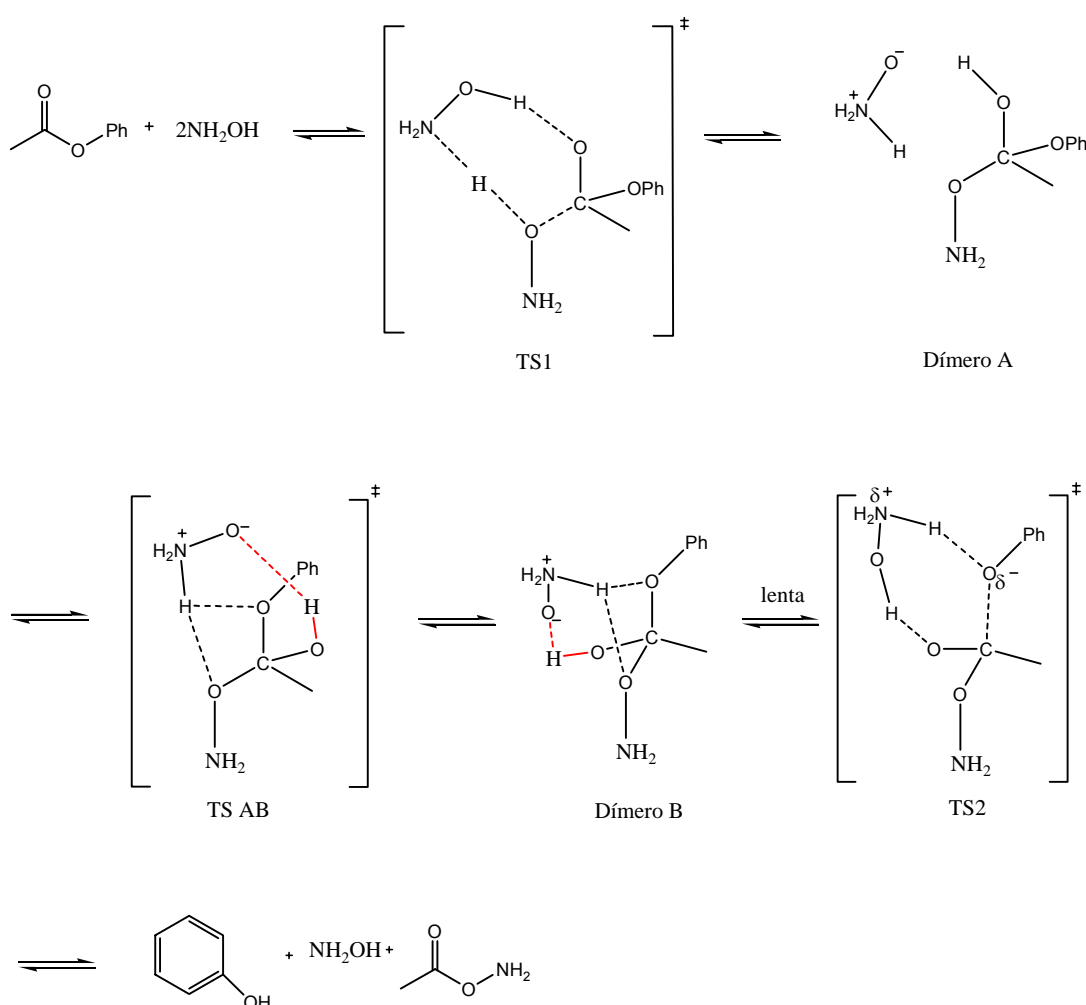
### 5.11 MECANISMO PROPOSTO E SUA CONSEQÜÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO DOS PRODUTOS O E N-ACILADOS PARA A REAÇÃO DA HIDROXILAMINA COM ACETATOS DE ARILA 1-3 (GRUPOS DE SAÍDA DE pK<sub>A</sub> MAIOR QUE SEIS).

Um esquema mecanístico mais detalhado para a reação do acetato de fenila com hidroxilamina levando a formação da O e N-acilhidroxilamina é apresentado no **Esquema 17 e 18**, respectivamente. Além disso, uma proposta mecanística mais geral, baseada em todas as conclusões obtidas através de resultados experimentais e teóricos para a reação dos acetatos de arila **1-3** com hidroxilamina é apresentada no **Esquema 18**.

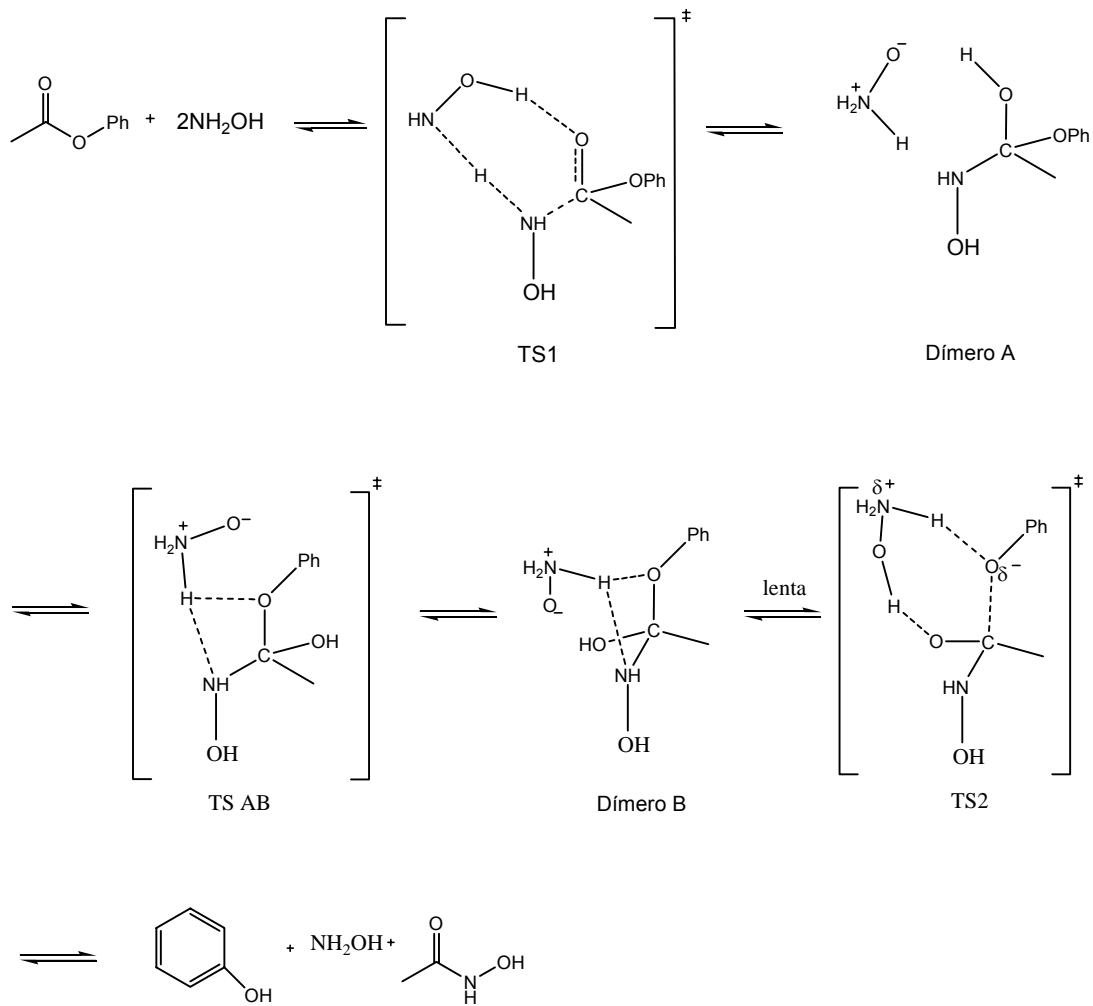
Conforme demonstrado anteriormente, essa reação deve ocorrer via formação de um intermediário tetraédrico. Se assumirmos que este intermediário tetraédrico está em equilíbrio com o material de partida então, apesar do ataque mais eficiente do

átomo de nitrogênio comparado com o de oxigênio, o produto final presente em maiores proporções deverá ser o O-acilado, desde que o intermediário tetraédrico N-acilado retorne a reagentes mais rapidamente do que se decompõe a produtos.

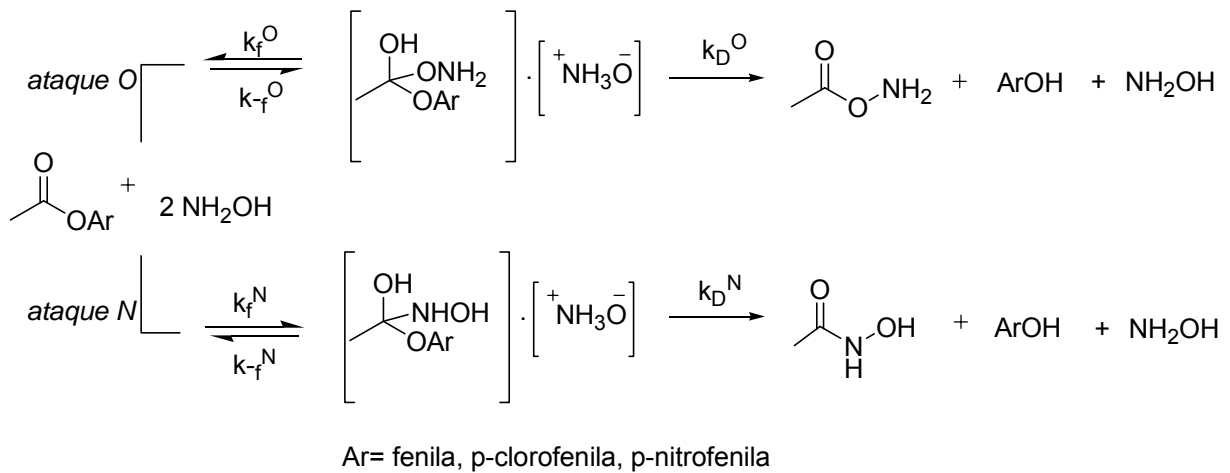
A formação do intermediário tetraédrico através do ataque pelo oxigênio e nitrogênio é representada por  $k_f^O$  e  $k_f^N$ , respectivamente, **Esquema 19**. A decomposição do mesmo para reagentes é representada por  $k_{-f}^O$  e  $k_{-f}^N$  para os intermediários O e N acilados, respectivamente, e para produtos é representada pela constante de velocidade  $k_D^O$ .



**Esquema 17:** Provável mecanismo envolvido na formação da O acilhidroxilamina a partir do acetato de fenila e hidroxilamina; neste observa-se catálise bifuncional por uma segunda molécula de hidroxilamina.



**Esquema 18:** Provável mecanismo envolvido na formação da N acilhidroxilamina a partir do acetato de fenila e hidroxilamina; neste observa-se catálise bifuncional por uma segunda molécula de hidroxilamina.



**Esquema 19:** Mecanismo proposto para a reação dos acetatos 1-3 com hidroxilamina.

Os resultados experimentais e teóricos evidenciam a ocorrência de catálise bifuncional por uma segunda molécula de hidroxilamina para os acetatos de arila **1-3**, o que deve facilitar as transferências de próton na formação e decomposição do intermediário tetraédrico. Os resultados de cálculos teóricos, **seção 5.10**, demonstram que, na etapa de formação do intermediário tetraédrico, esta catálise deve ocorrer por uma molécula de hidroxilamina na forma neutra enquanto que na etapa de decomposição do mesmo, a hidroxilamina catalisadora deve estar atuando na forma dipolar iônica, **Esquema 19**.

Esses mesmos resultados teóricos, demonstram que para o acetato de fenila e, provavelmente, para os acetatos **1-3**, de pKa maior que seis, a barreira de energia para a formação do intermediário tetraédrico é menor para o ataque através do átomo de nitrogênio do que através do átomo de oxigênio sendo de 17,42 e 18,60 Kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Isto não é surpreendente uma vez que, como já mencionado, o átomo de nitrogênio normalmente mostra-se mais nucleofílico que o de oxigênio.<sup>46</sup>

No entanto, observa-se que, para estes ésteres, a maior parte do produto formado é aquele proveniente do ataque pelo átomo de oxigênio sendo assim, outros fatores devem influenciar a distribuição do mesmo.

Os resultados teóricos também mostram que a barreira de energia para a decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado é menor que para o intermediário N-acilado, 18,99 e 19,46 Kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. E ainda comprovam, de acordo com os resultados experimentais, que essa é a etapa determinante da velocidade.

Portanto, apesar da formação do intermediário tetraédrico O-acilado provavelmente ocorrer em menor grau do que o N-acilado, sua decomposição para produtos, que é o fator determinante, deve ser mais acentuada que a do último. O mecanismo proposto para essa reação, **Esquema 19**, pode ser utilizado para uma melhor compreensão.

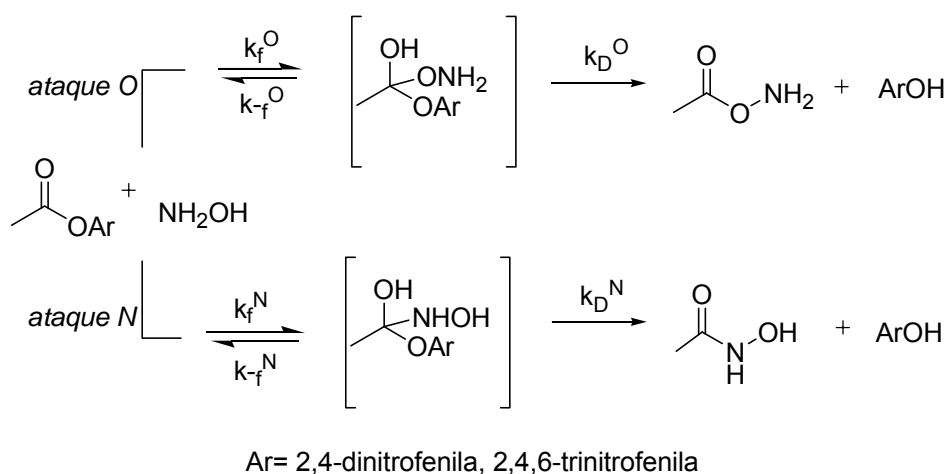
Para os acetatos de arila com bons grupos de saída, a velocidade de decomposição do intermediário tetraédrico N-acilado para o material de partida,  $k_f^N$ , **Esquema 19**, deve ser muito maior do que a velocidade de decomposição do mesmo para produtos,  $k_D^N$ . Já a velocidade de decomposição do intermediário tetraédrico O-acilado para reagentes,  $k_f^O$ , deve ser pouco maior que sua decomposição a produtos  $k_D^O$ , **Esquema 19**. Isto é evidenciado pelas barreiras de energia obtidas nos processos de decomposição dos intermediários tetraédricos O e N acilados tanto para reagentes, quanto para produtos, **Figura 33**.

Do exposto acima compreende-se a razão da quantidade majoritária de produto O-acilado obtida na reação do acetato de fenila, *p*-clorofenila e *p*-nitrofenila com hidroxilamina.

## 5.12 MECANISMO PROPOSTO E SUA CONSEQÜÊNCIA NA DISTRIBUIÇÃO DOS PRODUTOS O E N-ACILADOS PARA A REAÇÃO DA HIDROXILAMINA COM ACETATOS DE ARILA 4-5 (GRUPOS DE SAÍDA DE pKA MENOR QUE SEIS).

Para este grupo de substratos os cálculos *ab initio* não foram totalmente elucidados, portanto não pôde-se obter o perfil energético ao longo do curso reacional. No entanto, sabe-se, a partir dos resultados experimentais, que há a formação de um intermediário tetraédrico e que a formação deste é a etapa determinante da velocidade. Além disso, verificou-se experimentalmente que essa reação ocorre sem a intervenção de uma segunda molécula de hidroxilamina agindo como catalisador.

Desta forma, qualquer mecanismo proposto deve ser semelhante aquele mostrado no **Esquema 20**.



**Esquema 20:** Mecanismo proposto para a reação dos acetatos 4 e 5 com hidroxilamina.

Para essa série de substratos, na etapa de formação do intermediário tetraédrico, o perfil energético provavelmente deve apontar para uma barreira de energia menor no caminho que leva ao intermediário N-acilado do que para aquele O-acilado, formando-se uma quantidade maior do primeiro. Conseqüentemente,  $k_f^O$  deve

ser menor que  $k_f^N$ . Além disso, conforme demonstrado experimentalmente, a decomposição deste intermediário para produto é mais rápida que sua formação ou que seu retorno para reagentes, o que não é surpreendente considerando que estes intermediários possuem bons grupos de saída. Sendo assim,  $k_D^O$  e  $k_D^N$  devem ter valores mais elevados do que  $k_{-f}^N$  e  $k_{-f}^O$ . Portanto, uma vez formado, o intermediário tetraédrico deve ir a produtos obtendo-se uma grande quantidade de produto N-acilado, como visto anteriormente.



## 6 CONCLUSÕES

Neste trabalho propõe-se um mecanismo em múltiplas etapas para a reação de hidroxilamina com uma série de acetatos de arila: acetato de fenila, p-clorofenila, p-nitrofenila, 2,4-dinitrofenila e 2,4,6-trinitrofenila. Os resultados cinéticos obtidos separam esta série de ésteres em dois grupos distintos: i) o primeiro reagindo através de um ataque nucleofílico direto da hidroxilamina e ii) o segundo ocorrendo através da participação de duas moléculas de hidroxilamina, uma atuando como nucleófilo e a outra atuando como catalisador. A análise dos resultados cinéticos, através de correlações de energia livre, indica a formação de um intermediário tetraédrico bem como uma mudança na etapa determinante da velocidade para essa reação. O efeito isotópico cinético do solvente é utilizado para analisar a importância do processo de transferência de próton reafirmando a suposição de um passo determinante da velocidade envolvendo a formação e a quebra do intermediário tetraédrico para grupos de saída bons e ruins, respectivamente. Uma comparação entre a sensibilidade da estrutura dos ésteres e o poder nucleofílico do íon hidróxido e da hidroxilamina foi também usada para identificar o passo limitante da velocidade. Um mapa de coordenada de reação obtido através de cálculos *ab initio* suporta as conclusões obtidas através dos métodos experimentais e sugere que a distribuição dos produtos *O* e *N-acilados* é proveniente de um processo de equilíbrio entre reagentes e intermediário tetraédrico.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAREY, F. A. Organic Chemistry. 3<sup>a</sup>. ed. US: McGraw-Hill, 1996. 1057 p.
2. SILVEIRA, G.P. Síntese de compostos re-sensibilizadores de bactérias resistentes a antibióticos. Florianópolis, 2006. 197 f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina.
3. CHIOSIS, G.; BONECA, I. G. Selective cleavage of d-ala-d-lac by small molecules: re-sensitizing resistant bacteria to vancomycin. Science, v.293, n. 5534, p. 1484-1487, 2001.
4. WALSH, C. T. Vancomycin resistance - decoding the molecular logic. Science, v. 261, n. 5119, p. 308-309, 1993.
5. XU, R. et al. Combinatorial library approach for the identification of synthetic receptors targeting vancomycin-resistant bacteria. Journal of the American Chemical Society (Communication), v. 121, n. 20, p. 4898-4899, 1999.
6. DEZOETE, M. C.; VANRANTWIJK, F.; SHELDON, R. A. Lipase-catalyzed transformations with unnatural acyl acceptors. Catalysis Today, v. 22, n. 3, p. 563-590, 1994.
7. HACKING MAPJ, V. R. F.; SHELDON R. A. Lipase catalysed acylation of hydroxylamine and hydrazine derivatives. Journal of Molecular Catalysis B-Enzymatic, v. 11, n. 4, p. 315-321, 2001.
8. BENDER, M. L. Oxygen exchange as evidence for the existence of an intermediate in ester hydrolysis. Journal of the American Chemical Society, v. 73, n. 4, p. 1626-1629, 1951.
9. COSTA, P. Substâncias Carboniladas e Derivados. 1<sup>a</sup>. ed. Porto Alegre: Bookman, 2003. 411 p.

10. WILLIAMS, A. E. DOUGLAS, K. T. Elimination-addition mechanisms of acyl transfer reactions. *Chemican Reviews*, v. 75, n. 5, p. 627-649, 1975.
11. BENDER, M. L.; CHEN, M. C. Acylium ion formation in the reactions of carboxylic acid derivatives. IV. The acid-catalyzed hydrolysis of methyl 4-substituted-2,6-dimethylbenzoates 1. *Journal of the Americal Chemican Society*, v. 85, n. 1, p. 37-40, 1963.
12. BROWN, D.A.; HUDSON, R.F. The mechanism of hydrolysis of acid chlorides .3. The effect of p-substituents in 95-percent aqueous acetone. *Journal of the Chemican Society*, p. 883-887, 1953.
13. ARCHER, B. L.; HUDSON, R. F. The mechanism of the hydrolysis of acid chlorides .2. The effect of temperature and solvent composition. *Journal of the Chemican Society*, p. 3259-3269, 1950.
14. ARCHER, B. L.; HUDSON, R. F.; WARDILL, J. E. The mechanism of hydrolysis of acid chlorides .4. Salt effects. *Journal of the Chemican Society*, p. 888-893, 1953.
15. BROWN, D. A.; HUDSON, R. F. The mechanism of hydrolysis of acid chlorides .5. The effect of solvent and hydroxyl ions on the rate of solvolysis of substituted benzoyl chlorides. *Journal of the Chemican Society*, p. 3352-3360, 1953
16. LADENHEIM, H.; BENDER, M. L. Acylium ion formation in the reactions of carboxylic acid derivatives .1. Application of the HR acidity function to the diazotization of benzamide in sulfuric acid. *Journal of the Americal Chemican Society*, v. 82, n. 8, p. 1895-1900, 1960.
17. BA-SAIF, S.; LUTHRA, A. K.; WILLIAMS, A. Concertedness in acyl group transfer in solution: a single transition state in acetyl group transfer between phenolate ion nucleophiles. *Journal of the Americal Chemican Society*, v. 109, n. 21, p. 6362-6368, 1987.

18. JENCKS, W. P. How does a reaction choose its mechanism. *Chemical Society Reviews*, v. 10, n. 3, p. 345-375, 1981.
19. MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*. 3. ed. USA: Wiley-Interscience, 1985. 1346 p.
20. KOH, H. J.; HAN, K. L.; LEE, I. Nucleophilic substitution reactions of thiophenyl 4-nitrobenzoates with pyridines in acetonitrile. *Journal of Organic Chemistry*, v. 64, n. 13, p. 4783-4789, 1999.
21. LEE, I. et al. Cross-interaction constants and transition-state structure in solution. *Advances in Physical Organic Chemistry*, v. 27, p. 57-117, 1992.
22. KOH, H. J. et al. Kinetics and mechanism of the pyridinolysis of phenyl chloroformates in acetonitrile. *Journal of Organic Chemistry*, v. 63, n. 26, p. 9834-9839, 1998.
23. BRUICE, T. C. et al. Aminolysis of esters. IX. Nature of transition states in the aminolysis of phenyl acetates. *Journal of the American Chemical Society*, v. 92, n. 5, p. 1370-1378, 1970.
24. KOVACHI, L. M. Transition-state structures for ester aminolysis with and without rate-limiting proton transfer. *Journal of the American Chemical Society*, v. 107, n. 25, p. 7360-7365, 1985.
25. FISHBEIN, J. C. et al. Concerted general base and bifunctional general acid catalysis of the aminolysis of phenyl acetate by pyrazole. *Journal of the American Chemical Society*, v. 109, n. 19, p. 5790-5800, 1987.
26. NEUVONEN, H. Kinetics and mechanisms of reactions of pyridines and imidazoles with phenyl acetates and trifluoroacetates in aqueous acetonitrile with low content of water - nucleophilic and general base catalysis in ester hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society-Perkin Transactions 2*, v. 2, n. 2, p. 159-167, 1987.

27. WILLIAMS, A. Free Energy Relationships. 1. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2003. 293 p.
28. MACLIN, K. M. RICHEY, H. G. Hammett of reactions of  $\text{MeLi}$  with benzophenones. Journal of Organic Chemistry, v. 67, n. 12, p. 4370-4371, 2002.
29. BOURNE, N.; HOPKINS, A.; WILLIAMS, A. Single transition-state for sulfonyl group ( $-\text{SO}_2-$ ) transfer between pyridine nucleophiles. Journal of the American Chemical Society, v. 107, n. 14, p. 4327-4331, 1985.
30. MARK, T. SKOOG, W. P. J. Reactions of pyridines and primary amines with N-phosphorylated pyridines. Journal of the American Chemical Society, v. 106, n. 24, p. 7597-7606, 1984.
31. BOURNE, N.; WILLIAMS, A. Evidence for a single transition state in the transfer of the phosphoryl group ( $-\text{PO}_2-$ ) to nitrogen nucleophiles from pyridinio-N-phosphonates. Journal of the American Chemical Society, v. 106, n. 24, p. 7591-7596, 1984.
32. DROZARIO, P.; SMYTH, R. L.; WILLIAMS, A. Evidence for a single transition-state in the intermolecular transfer of a sulfonyl group between oxyanion donor and acceptors. Journal of the American Chemical Society, v. 106, n. 17, p. 5027-5028, 1984.
33. JENCKS, W. P.; HUPE, D. J. Nonlinear structure-reactivity correlations. Acyl transfer between sulfur and oxygen nucleophiles. Journal of the American Chemical Society, v. 99, n. 2, p. 451-464, 1977.
34. EDWARDS, J. O.; PEARSON, R. G. The factors determining nucleophilic reactivities. Journal of the American Chemical Society, v. 84, n. 1, p. 16-24, 1962.
35. JENCKS, W. P. Catalysis in Chemistry and Enzymology. 1<sup>a</sup>. ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1987, 836 p.

36. JENCKS, W. P. CARRIUOLO, J. Reactivity of nucleophilic reagents toward esters. *Journal of the American Chemical Society*, v. 82, n. 7, p. 1778-1786, 1960.
37. BRUICE, T. C. et al. Aminolysis of phenyl acetates in aqueous solutions. VII. Observations on the influence of salts, amine structure, and base strength. *Journal of the American Chemical Society*, v. 89, n. 9, p. 2106-2121, 1967.
38. STRYER, L. *Biochemistry*. 2. ed. New York: Freeman and Company, 1981. 949 p.
39. GREGORY, M. J.; BRUICE, T. C. Alpha effect II. Displacements on sp<sup>3</sup> carbon. *Journal of the American Chemical Society*, v. 89, n. 17, p. 4400-4402, 1967.
40. GREGORY, M. J.; BRUICE, T. C. Nucleophilic displacement reactions at the thiol ester bond. V. Reactions of 2,2,2-trifluoroethyl thiolacetate 1. *Journal of the American Chemical Society*, v. 89, n. 9, p. 2121-2127, 1967.
41. HOZ, S. The alpha effect: on the origin of transition-state stabilization. *Journal of Organic Chemistry*, v. 47, n. 18, p. 3545-3547, 1982.
42. FOUNTAIN, K. R.; PATEL, K. D. Evidence that the effects in methyl transfers from aryl dimethylsulfonium salts correlate with single-electron-transfer characteristics. *Journal of Organic Chemistry*, v. 62, n. 14, p. 4795-4797, 1997.
43. DOMINGOS, J. B. et al. The chemistry of phosphate esters. *Química Nova*, v. 26, n. 5, p. 745-753, 2003.
44. NOMURA, Y. et al. Predominant role of basicity of leaving group in  $\alpha$ -effect for nucleophilic ester cleavage. *Bioorganic Chemistry*, v. 32, n. 1, p. 26-37, 2004.
45. JENCKS, W. P. The reaction of hydroxylamine with activated acyl groups. I. Formation of O-acylhydroxylamine 1. *Journal of the American Chemical Society*, v. 80, n. 17, p. 4581-4584, 1958.

46. JENCKS, W. P. The reaction of hydroxylamine with activated acyl groups. II. Mechanism of the reaction. *Journal of the American Chemical Society*, v. 80, n. 17, p. 4585-4588, 1958.
47. HESS, R. A.; HENGGE, A. C.; CLELAND, W. W. Kinetic isotope effects for acyl transfer from p-nitrophenyl acetate to hydroxylamine show a pH-dependent change in mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, v. 119, n. 30, p. 6980-6983, 1997.
48. HESS, R. A. E HENGGE, A. C. Concerted or stepwise mechanisms for acyl transfer reactions of p-nitrophenyl acetate? Transition state structures from isotope effects. *Journal of the American Chemical Society*, v. 116, n. 25, p. 11256-11263, 1994.
49. MCQUARRIE, D. A.; SIMOM, J. D. *Physical Chemistry: A Molecular Approach*. 1. ed. Sausalito: University Science Books, 1997. 1270 p.
50. MCQUARRIE, D. A. *Quantum Chemistry*. 1. ed. Sausalito: University Science Books, 1983. 517 p.
51. ALMERINDO, G. I.; PLIEGO, J. *Organocatálise de reações  $SN_2$ : um estudo ab initio da reação do íon cianeto com cloretos de alquila em DMSO e na presença do 1,4- benzenodimetano!*. Florianópolis, 2006. 72 f. Dissertação (Mestrado em Físico-Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina.
52. DYKSTRA, C. E. *Ab Initio Calculation of the Structures and Properties of Molecules*. 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 1988. 275 p.
53. CRAMER, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. 1. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2002. 542 p.
54. ROOTHAAN C. C. J. New developments in molecular orbital theory. *Reviews of Modern Physics*, v. 23, n. 2, p. 69-89, 1951.

55. GONZALES; J. M. et al. Assessment of density functional theory for model  $S_N2$  reactions:  $CH_3X + F^-$  ( $X = F, Cl, CN, OH, SH, NH_2, PH_2$ ). *Journal of Physical Chemistry A*, v. 105, n. 50 p. 11327-11346. 2001.
56. POPLÉ, J. A.; HEAD-GORDON, M.; RAGHAVACHARI, K. Quadratic configuration-interaction - a general technique for determining electron correlation energies. *Journal of Chemical Physics*, v. 87, n. 10, p. 5968-5975, 1987.
57. REICHARDT, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 2<sup>a</sup>. ed. Weinheim: VCH, 1988. 534 p.
58. PLIEGO, J. R.; RIVEROS, J. M. A theoretical analysis of the free-energy profile of the different pathways in the alkaline hydrolysis of methyl formate in aqueous solution. *Chemistry-A European Journal*, v. 8, n. 8, p. 1945-1953, 2002.
59. ALMERINDO, G. I.; PLIEGO, J. R. Ab initio study of the  $S_N2$  and E2 mechanisms in the reaction between the cyanide ion and ethyl chloride in dimethyl sulfoxide solution. *Organic Letters*, v. 7, n. 9, p. 1821-1823, 2005.
60. TONDO, D. W.; PLIEGO, J. R. Modeling protic to dipolar aprotic solvent rate acceleration and leaving group effects in  $S_N2$  reactions: a theoretical study of the reaction of acetate ion with ethyl halides in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 109, n. 3, p. 507-511, 2005.
61. RUIZ-LÓPES, M. F.; RINALDI, D.; BERTRÉN, J. Nonequilibrium solvent effects on the  $S(N)2$  reaction using a self-consistent reaction field continuum model-based on multipole expansions. *Journal of Chemical Physics*, v. 103, n. 21, p. 9249-9260, 1995.
62. TOMASI, J.; PERSICO, M. Molecular-interactions in solution - an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chemical Reviews*, v. 94, n. 7, p. 2027-2094, 1994.



63. MO, Y.; GAO, J. Ab initio QM/MM simulations with a molecular orbital-valence bond (movb) method: application to an S(N)2 reaction in water. *Journal of Computational Chemistry*, v. 21, n. 16, p. 1458-1469, 2000.
64. HUTTON, S. E.; ROSSKY, P. J.; ZICHI, D. A. Hydration effects on S<sub>N</sub>2 reactions - an integral-equation study of free-energy surfaces and corrections to transition-state theory. *Journal of the American Chemical Society*, v. 111, n. 15, p. 5680-5687, 1989.
65. PLIEGO, J. R.; RIVEROS, J. M. Parametrization of the PCM model for calculating solvation free energy of anions in dimethyl sulfoxide solutions. *Chemical Physics Letters*, v. 355, n. 5-6, p. 543-546, 2002.
66. PLIEGO, J. R.; RIVEROS, J. M. Gibbs energy of solvation of organic ions in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 4, n. 9, p. 1622-1627, 2002.
67. ALMERINDO, G. I.; TONDO, D. W.; PLIEGO, J. R. Ionization of organic acids in dimethyl sulfoxide solution: a theoretical ab initio calculation of the pK(a) using a new parametrization of the polarizable continuum model. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 108, n. 1, p. 166-171, 2004.
68. TONDO, D. W.; PLIEGO, J. R. Modeling protic to dipolar aprotic solvent rate acceleration and leaving group effects in S<sub>N</sub>2 reactions: a theoretical study of the reaction of acetate ion with ethyl halides in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 109, n. 3, p. 507-511, 2005.
69. COSSI, M. et al. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chemical Physics Letters*, v. 255, n. 4-6, p. 327-335, 1996.

70. TOMASI, J.; CAMMI, R.; MENNUCCI, B. Medium effects on the properties of chemical systems: an overview of recent formulations in the polarizable continuum model (PCM). *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 75, n. 4-5, p. 783-803, 1999.
71. MIERTUS, S.; TOMASI, J. Approximate evaluations of the electrostatic free-energy and internal energy changes in solution processes. *Chemican Physics*, v. 65, n. 2 p. 239-245, 1982.
72. MIERTUS, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum - a direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemican Physics*, v. 55, n. 1, p. 117-129, 1981.
73. TOMASI, J. et al. Molecular properties in solution described with a continuum solvation model. *Physical Chemistry Chemican Physics*, v. 4, n. 23, p. 5697-5712, 2002.
74. TOMASI, J.; CAMMI, R.; MENNUCCI, B. Medium effects on the properties of chemical systems: an overview of recent formulations in the polarizable continuum model (PCM). *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 75, n. 4-5, p. 783, 1999.
75. CHIPMAN, D. M. Energy correction to simulation of volume polarization in reaction field theory. *Journal of Chemican Physics*, v. 116, n. 23, p. 10129-10138, 2002.
76. LI, J. et al. Extension of the platform of applicability of the SM5.42R universal solvation model. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 103, n. 1, p. 9-63, 1999.
77. LI, J. et al. Universal reaction field model based on ab initio Hartree-Fock theory. *Chemican Physics Letters*, v. 288, n. 2-4, p. 293, 1998.
78. GIESEN, D. J. et al. A universal model for the quantum mechanical calculation of free energies of solvation in non-aqueous solvents. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 98, n. 2-3, p. 85-109, 1997.

79. JENCKS, W.P.; CARRIUOLO, J. General base catalysis of the aminolysis of phenyl acetate. *Journal of the American Chemical Society*, v. 82, n. 3, p. 675-681, 1960.
80. BUNCEL, E.; UM, I.H.; HOZ, S. Solvent-independent transition-state structure for acyl-transfer reactions. A novel strategy for construction of a Bronsted correlation. *Journal of the American Chemical Society*, v. 111, n. 3, p. 971-975, 1989.
81. JENCKS, W. P. et al. Structure-reactivity correlations for reactions of substituted phenolate anions with acetate and formate esters. *Journal of the American Chemical Society*, v. 115, n. 5, p. 1650-1656, 1993.
82. FRISCH, M. J. et al. *Gaussian 98*. Revision A.9. Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc., 1998.
83. SCHMIDT, M. W. et al. General atomic and molecular electronic-structure system. *Journal of Computational Chemistry*, v. 14, n. 11, p. 1347-1363, 1993.
84. **(a)** KIRKIEN-KONASIEW, A.; MACCOLL, A. Methanolysis of nitrophenyl esters . Part 1. Kinetics of transesterification of picryl acetate + benzoate. *Journal of the American Chemical Society*, p. 1267-1274, 1964. **(b)** UEDA M, SEKI K, IMAI Y. S-acyl and n-acyl derivatives of 2-mercaptobenzoxazole - new, highly reactive acylating agents for synthesis of amides and esters. *Synthesis*, v. 12, p. 991-993, 1981. **(c)** KITA Y. et al. (Trimethylsilyl)ethoxyacetylene - an effective reagent for mild dehydrative condensation of carboxylic-acids and h-acidic materials. *Synthesis*, v. 4, p. 334-337, 1989. **(d)** KURTS, A. L.; DAVYDOV, D. V.; BUNDEL, Y. G. The aromatic nucleophilic-substitution under the action of ambident enol-ions - c-arylation and o-arylation of acetoacetic ester k-enol under the action of picryl phenol esters, carboxylic and sulfo acids. *Vestn. Mosk. Univ., Ser. 2: Khim.* v. 24, p. 73-79, 1983. **(e)** CHATTAWAY, F. D. *J. Chem. Soc.*, v. 134, p. 2495-2499, 1931.
85. LIPMANN, F.; TUTTLE, L. C. A specific micromethod for the determination of acyl phosphates. *Journal of Biological Chemistry*, v. 159, n. 1, p. 21-28, 1945.

86. DOMINGOS, J. B. et al. Mechanisms of nucleophilic substitution reactions of methylated hydroxylamines with bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate. Mass spectrometric identification of key. *Journal of Organic Chemistry*, v. 69, n. 18, p. 6024-6033, 2004.
87. DOMINGOS, J. B. et al. Reactions of Bis(2,4-dinitrophenyl) Phosphate with Hydroxylamine. *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, n. 18, p. 7051-7058, 2003.
88. WEAST, R. C. *Handbook of Chemistry and Physics*. 60<sup>a</sup>. ed. Florida: CRC Press., 1979.
89. CASTRO, E. A.; URETA, C. Kinetics and mechanism of the reactions of 2,4-dinitrophenyl acetate with secondary alicyclic amines. Different nucleofugalities of alicyclic amines and pyridines from a tetrahedral intermediate. *Journal of Organic Chemistry*, v. 55, n. 5, p. 1676-1679, 1990.
90. KIRSCH, J.F.; JENCKS, W.P. Nonlinear structure-reactivity correlations. The imidazole-catalyzed hydrolysis of esters 1. *Journal of the American Chemical Society*, v. 86, n. 5, p. 837-846, 1964.

## 8 ANEXOS

**8.1** MAZERA, D. J.; GESSER, J. C.; PLIEGO, J. R. on the mechanism of the reaction between aryl acetates and hydroxylamine. *Arkivoc*, v. 2007, Part XV, p. 199-214, 2007.