



**Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas  
Departamento de Química  
Curso de Graduação em Química Bacharelado**

# **ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE HIDROXILAMINA E ASPIRINAS SUBSTITUÍDAS**

**MICHELLE MEDEIROS**

**FLORIANÓPOLIS/SC  
NOVEMBRO – 2006**

MICHELLE MEDEIROS

# **ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE HIDROXILAMINA E ASPIRINAS SUBSTITUÍDAS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Química (área de concentração: Físico-Química Orgânica), da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química.

**Coordenador de Estágio: Prof<sup>a</sup>. Dra. Iolanda da Cruz Vieira**

**Orientador: Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera**

**FLORIANÓPOLIS / SC  
NOVEMBRO - 2006**

*À minha mãe,  
por seu humor, disposição  
e, principalmente, por seu amor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, a oportunidade de viver e ao lado de pessoas tão especiais.

Com carinho, agradeço minha família: Terezinha, Dodô e Cassiano. Agradeço-os pelo amor e por todo apoio que me oferecem sempre. Em especial, homenageio minha mãe, quem se doou por inteiro, me animou nas horas difíceis, sorriu com minhas conquistas; e agradeço-a, pois me deu a vida e me ensinou a vivê-la.

Agradeço a Thiago, por seu amor, sua contínua paciência e, principalmente, pelo companheirismo.

Não poderia deixar de agradecer as pessoas que me acolheram aqui em Florianópolis, desde o início do curso: Irene, Guido, Silvia e Marco. Ficarão nas minhas lembranças todos os momentos que vivi junto a eles e uma enorme saudade.

Também gostaria de agradecer ao professor Faruk pela oportunidade de ingressar em seu grupo de pesquisa, e homenageá-lo por sua dedicação à pesquisa e brilhante orientação. Além dele, todos os colegas do laboratório muito me ensinaram. Obrigada a todos, especialmente Bruno e Tiago Brandão.

Agradeço a todos os amigos que me acompanharam durante esses anos de curso, compartilharam comigo momentos felizes e, fundamentalmente, me ouviram nos momentos de dificuldades. Em especial, Ingrid e Ismael. Espero que vocês sempre estejam ao meu lado.

Lembro por fim, de todos os mestres. Todo o conhecimento que recebi será levado comigo, misturado harmoniosamente com imensa gratidão. Agradeço também à Central de Análises, ao Departamento de Química e a UFSC.

## RESUMO

A catálise por transferência de próton tem atraído um destaque especial da comunidade científica, sendo classificada como uma das contribuições mais importantes presentes em reações enzimáticas. Entre os modelos que mimetizam as características enzimáticas, destaque tem sido dado à catálise intramolecular. A hidrólise da aspirina é um exemplo clássico desse tipo de catálise, onde o grupo carboxilato atua como catalisador básico geral no ataque de uma molécula de água sobre o grupo carbonila do éster. Neste trabalho estamos estendendo o estudo desse tipo de reações para nucleófilos detentores de efeito  $\alpha$ , tal como a hidroxilamina. Os resultados das reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas demonstram um comportamento de segunda-ordem em relação à hidroxilamina. Os efeitos isotópicos do solvente ( $k_{\text{H}_2\text{O}} / k_{\text{D}_2\text{O}}$ ) apresentaram valores entre 1,35 e 1,75. O efeito foi explicado pela existência de catálise básica geral na etapa determinante da velocidade da reação entre hidroxilamina e as aspirinas substituídas. Os resultados da quantificação do produto *N*-acilado (ácido acetohidroxâmico) indicam que o ataque da hidroxilamina sobre aspirinas se dá preferencialmente pelo grupo  $\text{NH}_2$ , enquanto que nos acetatos de fenila correspondentes o ataque ocorre preferencialmente pelo grupo OH da hidroxilamina. O gráfico de Jaffé indica um estado de transição onde há aproximadamente 65% de quebra da ligação C-O do grupo éster da aspirina. Logo, a reação deve ser concertada. Esses estudos pretendem contribuir para a compreensão do mecanismo envolvido na reação de aspirina com hidroxilamina e das diferentes formas de ataque nucleofílico da hidroxilamina.

*Palavras-chave: aspirina, catálise e hidroxilamina.*

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	8
1.1 Catálise intramolecular .....	8
1.2 A hidrólise da aspirina.....	10
1.3 Efeito $\alpha$ .....	12
1.4 A equação de Hammett .....	13
2 JUSTIFICATIVA .....	15
3 OBJETIVOS .....	16
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
4.1 Equipamentos .....	17
4.2 Reagentes .....	17
4.3 Sínteses.....	17
4.4 Medidas cinéticas .....	19
4.4.1 Determinação das constantes de velocidade .....	19
4.4.2 Quantificação do produto ácido <i>N</i> -acetilhidroxilamina.....	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
5.1 Determinação das constantes de velocidade das reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas.....	21
5.2 Efeito do pH nas reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas ...	24
5.3 Efeito isotópico das reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas .....	26
5.4 Estudo das proporções de ataque pelos átomos de nitrogênio e oxigênio. Quantificação do produto <i>N</i> -acetilhidroxilamina.....	27
5.5 A equação de Hammett .....	28
6 CONCLUSÕES .....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** Espectros sucessivos de UV-Vis, da reação entre a hidroxilamina e a 5-cloro-aspirina em pH 6,00, a 25,0°C e  $\mu = 1,0$  (KCl). .....21
- Figura 2** Absorbância em 309 nm versus o tempo para a reação entre a hidroxilamina e a 5-cloro-aspirina, pH 6,00, a 25,0 °C e  $\mu = 1,0$  (KCl). .....22
- Figura 3** Constantes de velocidade observadas em função da concentração da espécie neutra da hidroxilamina para as reações com as aspirinas substituídas, pH 6,00, a 25,0 °C e  $\mu = 1,0$ . As linhas correspondem ao ajuste teórico de acordo com a Equação 5. ....23
- Figura 4** Logaritmo da constante de velocidade observada,  $k_{obs}$ , em função do pH, para as reações entre as aspirinas substituídas e  $[NH_2OH]_0 = 0,3M$ , a 25,0 °C, e  $\mu = 1,0$  (KCl). As linhas correspondem aos ajustes teóricos de acordo com a Equação 6. ....25
- Figura 5** Gráfico de Hammett para as reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas. ....29
- Figura 6** Gráfico de Jaffé para as reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas. ....30

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Ponto de fusão e RMN <sup>1</sup> H para aspirina e aspirinas substituídas.....	18
<b>Tabela 2</b> Concentrações dos substratos e os comprimentos de onda para as reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas.....	19
<b>Tabela 3</b> Valores de $k_O$ , $k_{N1}$ e $k_{N2}$ para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas, pH= 6,0; 25,0 °C e $\mu = 1,0$ (KCl). ....	24
<b>Tabela 4</b> Valores de $k_1^w$ , $k_2^w$ , $k_1^N$ e $k_2^N$ correspondentes ao ajuste teórico da curva de perfil de pH (pH <i>versus</i> $\log k_{obs}$ ) para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas.....	26
<b>Tabela 5</b> Valores de efeito isotópico do solvente ( $k_{H_2O} / k_{D_2O}$ ) para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas, pH(D) = 8,5; $[NH_2OH]_0 = 0,15M$ , a 25,0 °C e $\mu = 1,0$ (KCl). ....	27
<b>Tabela 6</b> Rendimento de <i>N</i> -acetilhidroxilamina (NAH) e valores de constantes de velocidade para a reação entre hidroxilamina e as aspirinas substituídas. Entre parênteses estão os dados para as reações dos acetatos de arila. <sup>33</sup> .....	28

## ABREVIATURAS

**AAS:** ácido acetilsalicílico

**AS:** ácido salicílico

**NAH:** *N*-acetilhidroxilamina

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Catálise intramolecular

A velocidade de uma reação química pode ser aumentada na presença de uma substância comumente conhecida como catalisador. Em geral, um catalisador atua na etapa determinante da velocidade, diminuindo a energia livre de ativação em relação à etapa determinante de uma reação não-catalisada.<sup>1,2</sup> A catálise em reações intramoleculares ocorre entre grupos reativos próximos ligados na estrutura de uma mesma molécula, diferindo das reações intermoleculares onde os grupos reativos encontram-se em moléculas diferentes. Em geral, as reações intramoleculares são mais rápidas que as reações intermoleculares, devido a fatores como proximidade dos grupos reacionais, dessolvatação, interações entre ligantes, tensão angular e estérica, entre outros.<sup>3</sup>

Reações intramoleculares têm sido alvo de muitos estudos mecanísticos inspirados, especialmente, nas diferenças cinéticas obtidas da comparação com as reações intermoleculares. Segundo Jencks<sup>4</sup>, os fatores mais importantes para diferenciar reações intra de intermoleculares são as contribuições entrópicas. Em uma reação bimolecular a entropia é diminuída quando há formação do estado de transição, pois ocorre diminuição do número de espécies independentes no meio reacional, levando à perda de graus de liberdade translacionais e rotacionais. Já nas reações intramoleculares essa perda de entropia não ocorre, provocando assim uma elevação do valor das constantes de velocidade.

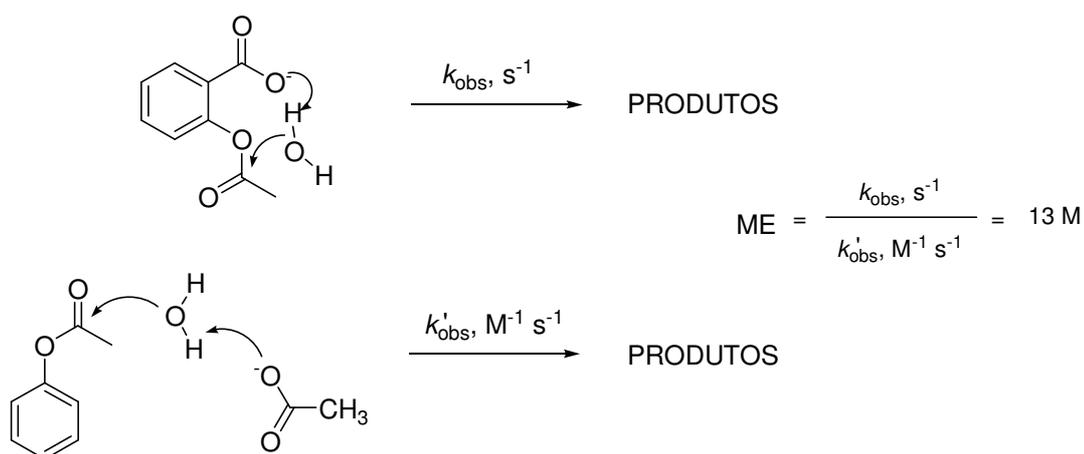
Os dados a respeito de catálise intramolecular sugerem que as mesmas leis que conduzem a eficácia da catálise intermolecular ácido-base geral são mantidas para os sistemas intramoleculares. Porém, essa generalização deve ser feita com cuidado, pois as interações intramoleculares são normalmente mais fortes, podendo resultar até mesmo em alterações no mecanismo da reação. Comparando dados cinéticos de reações intra e intermoleculares correspondentes percebem-se grandes diferenças, já que são processos de primeira e de segunda ordem, respectivamente, portanto não pode haver comparação direta. Entretanto, o estudo das reações intramoleculares possibilita a realização de medidas para exprimir a eficiência das reações intramoleculares em relação às respectivas reações bimoleculares.<sup>3,5</sup> O conceito de Molaridade Efetiva (ME) tem sido o mais utilizado. Ele é calculado pela

razão entre a constante de velocidade de primeira-ordem (reação intramolecular) e a constante de velocidade de segunda-ordem (reação intermolecular), obtida de reações que seguem o mesmo mecanismo e sob as mesmas condições reacionais (**Equação 1**).

$$ME = \frac{k_{\text{intramolecular}} (\text{s}^{-1})}{k_{\text{intermolecular}} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})} \quad (1)$$

A denominação Molaridade Efetiva revela claramente sua função: indicar a concentração de catalisador (nucleófilo ou eletrófilo) necessária para que a constante de velocidade de reação bimolecular seja igual à intramolecular.

O conceito de Molaridade Efetiva pode ser ainda mais abrangente e também tem sido utilizado para comparar reações bimoleculares, onde ocorre catálise intramolecular, com as reações termoleculares. As aspirinas são exemplos clássicos desse tipo de reação. Nesses compostos, o grupo carboxilato atua como catalisador básico-geral do ataque de uma molécula de água no grupo carbonila do éster (reação bimolecular). O efeito observado equivale, na reação termolecular, a uma concentração de acetato igual a 13 M. (**Esquema 1**).<sup>6-8</sup>



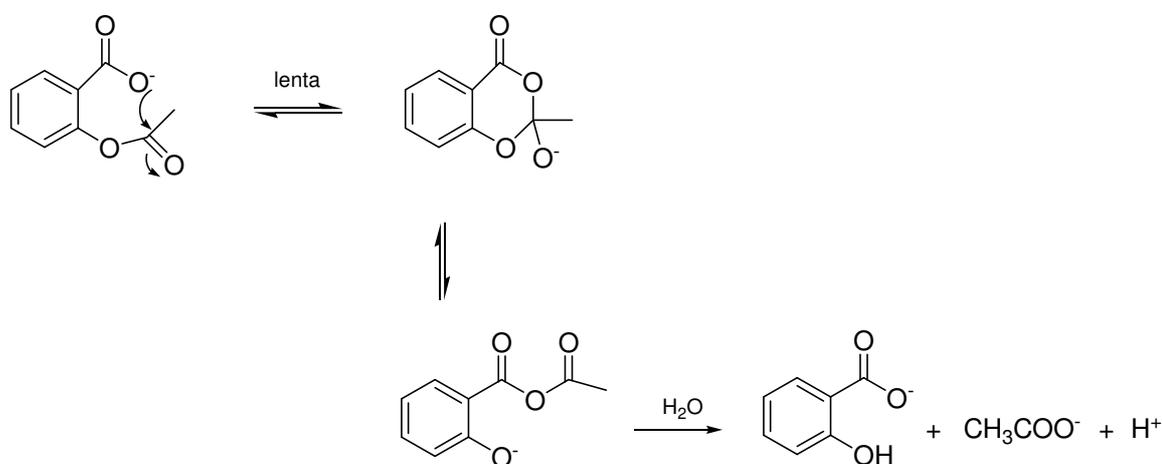
**Esquema 1**

As reações intramoleculares têm sido apresentadas como modelos simples, a partir dos quais se pretende encontrar explicações para o grande poder catalítico das enzimas em sistemas biológicos. Os princípios sobre os quais se fundamentam tais modelos estabelecem que os mesmos parâmetros físico-químicos que

conduzem a reatividade entre dois grupamentos funcionais em uma reação intramolecular também estão presentes para esses mesmos grupamentos quando constituem o sítio ativo da enzima. A crença de que as conseqüências da intramolecularidade podem ser utilizadas para melhor entender o mecanismo da ação enzimática, despertou um grande interesse por esses processos.<sup>3</sup>

## 1.2 A hidrólise da aspirina

A reação de hidrólise da aspirina tem sido estudada desde que Edwards<sup>9</sup> mostrou que a constante velocidade dessa reação é independente do pH, na região de pHs entre 4 e 8. Edwards considerou que a hidrólise nessa região de pH envolveria o ataque de uma molécula de água sobre a espécie aniônica da aspirina. Porém, um mecanismo de catálise intramolecular no qual o grupo carboxilato atacaria como um nucleófilo foi apontado por Bender<sup>10,11</sup> e outros autores. (Esquema 2).



**Esquema 2**

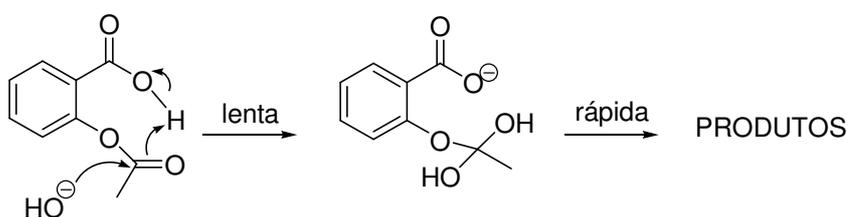
Garret<sup>12,13</sup> questionou esse mecanismo mostrando que a adição de etanol ao meio reacional provoca aumento da constante de velocidade. Já a adição de dioxano tem pouco efeito na taxa de hidrólise, sugerindo que uma molécula de solvente deveria estar no estado de transição.

Essas divergências em relação ao mecanismo levaram Fersht e Kirby<sup>6,7,14</sup> a realizarem uma série de estudos da hidrólise de aspirinas. Três mecanismos foram

considerados: um processo unimolecular no qual o grupo carboxilato ataca como um nucleófilo e dois mecanismos bimoleculares, envolvendo catálise básica geral no ataque de uma molécula de água e catálise ácida geral no ataque pelo ânion hidróxido.

Nos estudos sobre esses possíveis mecanismos, Fersht e Kirby afirmaram que, por várias indicações experimentais, a etapa determinante da velocidade da reação não poderia ser um processo unimolecular envolvendo o ataque nucleofílico do íon carboxilato (**Esquema 2**). A maior evidência seria a entropia de ativação negativa (-22,5 eu), que vai de encontro à generalização de que processos unimoleculares apresentam entropias de ativação próximas do zero<sup>15</sup>. Essa conclusão foi confirmada mostrando que: i) as reações em presença de álcoois são mais rápidas que a reação em água; e ii) não há incorporação de <sup>18</sup>O no salicilato durante a hidrólise da aspirina em água marcada. Dessa forma, uma segunda molécula deve estar envolvida no estado de transição e o mecanismo de catálise intramolecular nucleofílica pode ser descartado.

Com relação à catálise ácida geral do ataque do íon hidróxido (**Esquema 3**), os autores sugeriram que esse mecanismo não apresenta uma contribuição significativa para a hidrólise da aspirina. Caso essa contribuição fosse expressiva, a mesma reação utilizando outros ânions como nucleófilos deveria ter uma constante de velocidade muito superior à observada. Além disso, a constante de velocidade para o ataque do íon acetato na aspirina é a mesma em pH 4,6 e 5,6, embora a concentração da forma protonada da aspirina seja 10 vezes maior no pH mais baixo.

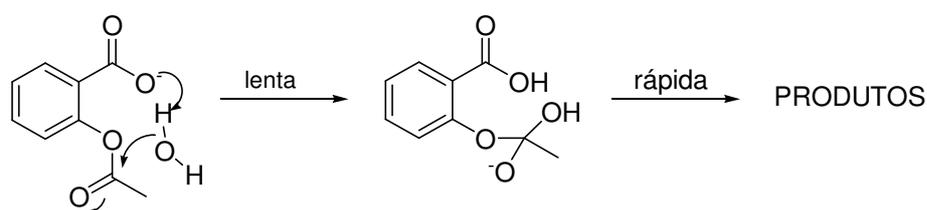


**Esquema 3**

Fersht e Kirby compararam as catálises intra e intermolecular na hidrólise da aspirina e observaram que o efeito isotópico é idêntico para as duas reações, as entalpias de ativação são muito próximas e ainda, a entropia de ativação é 8,2 eu menos favorável para a reação intermolecular. Além disso, o valor de  $\rho$  do

carboxilato (0,52), calculado utilizando a equação de Jaffé, é muito próximo dos valores de  $\beta$  calculados para as reações de hidrólise do dicloroacetato de etila<sup>16</sup> e do dicloroacetato de fenila (0,47 e 0,35, respectivamente). Já o valor de  $\rho$  do fenol (0,96) pode ser comparado diretamente com o valor obtido na reação de hidrólise de acetatos de fenila catalisada por acetato (1,1).<sup>17</sup>

Diante de todas as evidências experimentais, o único mecanismo suportado é de catálise básica geral intramolecular do íon carboxilato no ataque de uma molécula de água (**Esquema 4**).

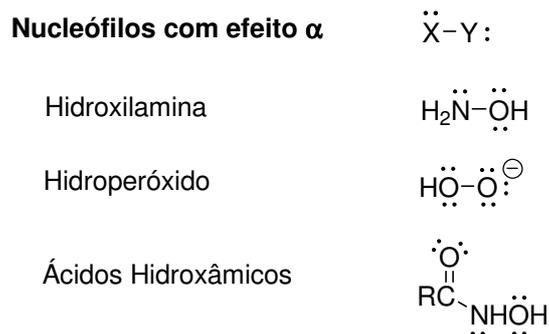


**Esquema 4**

### 1.3 Efeito $\alpha$

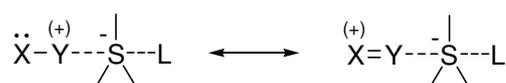
A explicação da grande reatividade de compostos detentores do efeito  $\alpha$  tornou-se um desafio contínuo para os pesquisadores desde que foi mostrado por Edwards e Pearson.<sup>18</sup> O efeito  $\alpha$  é a reatividade especial mostrada por um centro nucleofílico que está vizinho a um centro contendo um par de elétrons livres, e que como consequência mostra uma reatividade superior daquela esperada para um nucleófilo com o mesmo valor de  $pK_a$ .

Os nucleófilos que possuem tais características são, por exemplo, a hidroxilamina, o hidroperóxido e os ácidos hidroxâmicos (**Esquema 5**).<sup>4,19</sup>



Esquema 5

Diferentes fatores têm sido propostos para explicar a origem do efeito  $\alpha$ . É provável que o átomo que está na posição  $\alpha$  contribua diretamente para o aumento da nucleofilicidade de alguns nucleófilos. A explicação mais freqüente para o efeito  $\alpha$  é a de que os átomos na posição  $\alpha$  aumentam a nucleofilicidade pelo aumento da densidade eletrônica no centro da reação. E ainda, propõe-se que no caminho que leva ao estado de transição, a deficiência eletrônica causada pela doação de elétrons do centro nucleofílico para o substrato é compensada pela doação dos elétrons do átomo adjacente por ressonância (**Esquema 6**).<sup>19,20</sup>



Esquema 6

## 1.4 A equação de Hammett

A análise de relações lineares de energia livre é uma ferramenta importante para a determinação de mecanismos de reações químicas. Essas relações são empíricas e as mais utilizadas são as de Hammett e Bronsted, que correlacionam, respectivamente, o efeito de diferentes grupos de saída e de bases (ou ácidos) em uma reação, permitindo uma compreensão aproximada do estado de transição.

A equação de Hammett (**Equação 2**) faz a correlação entre velocidades das reações de derivados de fenila *para* e *meta* substituídos e os valores de  $\sigma$ , os quais são definidos em relação às constantes de acidez de ácidos benzóicos substituídos (**Equação 3**). Em compostos derivados de fenóis, utilizam-se os valores de  $\sigma^-$  que

correspondem às diferenças de  $pK_a$ s nos fenóis substituídos em relação ao não substituído.<sup>21,22</sup>

$$\log k_x = \rho\sigma + \log k_H \quad (2)$$

onde,  $\log k_x$  refere-se ao logaritmo da constante de velocidade para reações dos compostos *para* e *meta* substituídos e  $\log k_H$ , ao composto não substituído.

$$\sigma_x = \log K_a^x - \log K_a^H \quad (3)$$

onde  $\log K_a^H$  e  $\log K_a^x$ , referem-se aos logaritmos da constante de equilíbrio para a dissociação do ácido benzóico; e dos seus derivados substituídos em posição *para* ou *meta*, respectivamente.

Os efeitos eletrônicos ocasionados por diferentes substituintes em uma molécula são representados quantitativamente pelas constantes  $\sigma$  na equação de Hammett. Os valores de  $\sigma$  são conhecidos como constantes dos substituintes e são encontrados tabelados na literatura.<sup>21,23</sup>

A partir do coeficiente angular da reta do gráfico do logaritmo da constante de velocidade de segunda ordem versus a constante  $\sigma$ , de acordo com a equação 2, obtém-se o valor de  $\rho$ . Essa constante, denominada constante de reação, é uma medida da sensibilidade da reação ao efeito dos substituintes. Um valor de  $\rho$  positivo, por exemplo, indica que a reação é facilitada pela diminuição da densidade eletrônica no centro reacional, ou seja, a reação é favorecida por substituintes elétron retiradores.<sup>24,25</sup>

Uma modificação da equação de Hammett, a equação de Jaffé (**Equação 4**), mostra como dois grupos, em uma mesma molécula, são afetados separadamente por um dado substituinte. Isso porque os substituintes têm efeitos separados, até mesmo opostos, na reatividade dos centros eletrofílicos e nucleofílicos em uma reação. É importante citar que a relação de Jaffé só pode ser utilizada se o coeficiente de correlação entre os valores de  $\sigma_{meta}$  e  $\sigma_{para}$  for inferior a 0,9.<sup>26,27</sup>

$$\log(k_x / k_H) = \rho_{ácido}\sigma_{meta} + \rho_{fenol}\sigma_{para} \quad (4)$$

nessa equação,  $k_x$  refere-se à constante de segunda ordem para os compostos substituídos e  $k_H$  ao composto não-substituído.

## 2 JUSTIFICATIVA

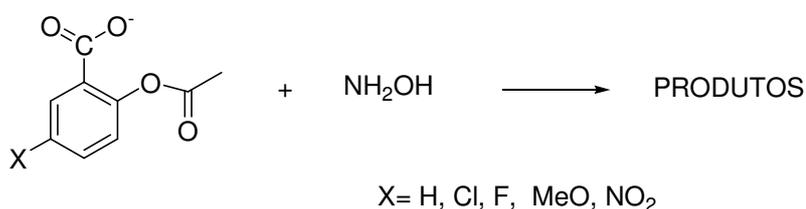
A catálise por transferência de próton tem atraído um destaque especial da comunidade científica, sendo uma das contribuições mais importantes presentes em sítios enzimáticos. Contudo, a natureza complexa das enzimas freqüentemente dificulta a compreensão dos diversos modos de catálise presentes nesses sistemas. Assim, estudos com modelos que exibem apenas uma característica especial de sítios catalíticos podem ser um meio exato para o entendimento de diferentes tipos de catálise. Entre esses modelos, destaque tem sido dado à catálise intramolecular, onde se pode mimetizar a proximidade e outras características particulares dos sistemas enzimáticos.

As aspirinas são exemplos clássicos de catálise intramolecular, onde o grupo carboxilato possui uma catálise básica geral no ataque de uma molécula de água sobre o grupo carbonila do éster. Embora os aspectos dessa reação já tenham sido bem compreendidos, ainda permanecem divergências quanto ao mecanismo envolvido na reação com nucleófilos detentores de efeito  $\alpha$ . Além disso, há grande interesse no estudo de reações envolvendo o ataque da hidroxilamina sobre centros carbonílicos de ésteres, que ora se dá pelo ataque do átomo de oxigênio, ora pelo átomo de nitrogênio.

### 3 OBJETIVOS

#### Objetivo Geral

Estudar o mecanismo da reação entre a hidroxilamina e aspirinas substituídas a fim de compreender o efeito catalítico intramolecular do grupo carboxilato das aspirinas, bem como a importância das diferentes formas de ataque nucleofílico da hidroxilamina sobre o carbono carbonílico do éster.



**Esquema 7**

#### Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar as aspirinas substituídas;
- Determinar as constantes de velocidade das reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas utilizando a técnica de espectroscopia no UV-Vis;
- Estudar o efeito isotópico do solvente (H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O) para as reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas;
- Determinar as quantidades formadas de *N*-acetilhidroxilamina e *O*-acetilhidroxilamina na reação entre hidroxilamina e aspirinas substituídas;
- Aplicar reações lineares de energia livre no estudo mecanístico da reação.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Equipamentos

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram determinados em um aparelho de chapa quente tipo FISHER-JOHNS, modelo MQAPF 301 da MICROQUÍMICA.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos sintetizados foram obtidos em um espectrômetro de ressonância magnética nuclear VARIAN modelo MERCURY PLUS 400 MHz utilizando TMS como referência interna e acetona deuterada como solvente.

As medidas de pH nos procedimentos cinéticos foram realizadas em um pHmetro digital HANNA modelo pH 200, calibrado previamente com soluções padrão pHs 4,00; 7,00 e 10,00 (Carlo Erba).

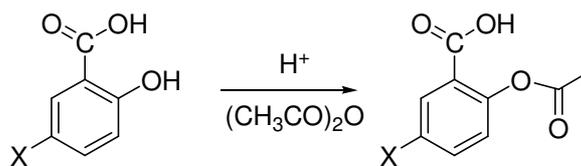
Os espectros de UV/Vis bem como as medidas cinéticas foram obtidos em um espectrofotômetro HP8453, contendo um sistema de aquisição e tratamento de dados cinéticos HP ChemStation versão A.02.05. O espectrofotômetro estava acoplado a um banho termostático da Microquímica calibrado para  $25,0 \pm 0,1$  °C. Foram utilizadas celas de quartzo de 3,5 ml de capacidade e 1 cm de caminho ótico.

### 4.2 Reagentes

Os reagentes utilizados nas sínteses das aspirinas foram adquiridos comercialmente e purificados previamente quando necessário. Nas medidas cinéticas a pureza dos reagentes foi a maior disponível comercialmente, não sendo realizado nenhum procedimento para purificação.

### 4.3 Sínteses

As aspirinas, H, 5-Cl, 5-F, 5-MeO e 5-NO<sub>2</sub> foram obtidas através do método descrito abaixo.<sup>28</sup> (**Esquema 8**)



### Esquema 8

Em um balão de fundo redondo foram adicionados o ácido salicílico substituído (21,7 mmol), o anidrido acético (52,5 mmol) e, lentamente, 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. O frasco foi agitado para assegurar a mistura completa e a agitação foi continuada em banho-maria à temperatura de 50-60 °C durante 15 minutos. Após esse tempo, adicionou-se 15 ml de água gelada formando um resíduo sólido. Esse foi transferido para um béquer, ao qual foi adicionado 10 ml de etanol, seguido de aquecimento a 50-60°C a fim de completar a dissolução. Após resfriar, uma pequena quantidade de água foi adicionada e o sistema mantido em repouso à temperatura ambiente para formação dos primeiros cristais do produto. Então, para completar a cristalização do produto a mistura foi resfriada em um banho de gelo e água (5-10 °C). A caracterização do produto foi realizada através do ponto de fusão e RMN<sup>1</sup>H (**Tabela 1**).

**Tabela 1** Ponto de fusão e RMN<sup>1</sup>H para aspirina e aspirinas substituídas.

Composto	Ponto de fusão	RMN <sup>1</sup> H, 400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO
Aspirina	133-135 °C (lit. <sup>29</sup> 135)	
5-Cloro-Aspirina	146-147 °C (lit. <sup>7</sup> 147-149)	δ 8,0 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 2,3 (s, 3H)
5-Fluor-Aspirina	123-124 °C	δ 7,7 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 2,2 (s, 3H)
5-Metoxi-Aspirina	154-155 °C (lit. <sup>7</sup> 154-156)	δ 7,5 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,1 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 2,2 (s, 3H);
5-Nitro-Aspirina	153-154 °C (lit. <sup>7</sup> 153.5-154.5)	δ 8,8 (s, 1H); 8,5 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 2,3 (s, 3H)

## 4.4 Medidas cinéticas

### 4.4.1 Determinação das constantes de velocidade

As determinações cinéticas foram realizadas em solução aquosa e acompanhadas por espectrometria de UV/Vis em diferentes comprimentos de onda. O pH durante as corridas cinéticas foi mantido com os seguintes tampões: ClCH<sub>2</sub>COOH (pH 2,00-3,00); CH<sub>3</sub>COOH (pH 4,00-5,00); NH<sub>2</sub>OH (pH 6,00-7,00); e TRIS (pH 8,00-9,00).

As concentrações dos substratos e os comprimentos de onda para as reações de hidrólise estão apresentados na **Tabela 2**. Para cada cinética foram adicionados em uma cela de quartzo 3,0 ml de uma solução com força iônica 1,0 (KCl) , as quais foram deixadas termostatar na temperatura desejada, 25<sup>o</sup>C. A reação foi iniciada pela adição de uma alíquota de 20 µl da solução estoque de substrato em acetonitrila. As reações foram acompanhadas por no mínimo cinco tempos de meia vida, com uma média de 150 leituras de absorbância. Para o estudo do efeito isotópico do solvente (D<sub>2</sub>O) a temperatura foi mantida em 25,0 °C e o pD foi corrigido considerando que  $pD = pH_{\text{lido}} + 0,4$ .<sup>30</sup>

**Tabela 2** Concentrações dos substratos e os comprimentos de onda para as reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas.

Substratos	Conc. Inicial, M	λ, nm
5-Cl	1,33x10 <sup>-4</sup>	309
5-F	1,33x10 <sup>-4</sup>	305
H	1,33x10 <sup>-4</sup>	297
5-MeO	1,33x10 <sup>-4</sup>	319
5-NO <sub>2</sub>	6,67x10 <sup>-5</sup>	317

### 4.4.2 Quantificação do produto ácido *N*-acetilhidroxilamina

A quantificação do produto *N*-acetilhidroxilamina foi realizada através de sua complexação com Fe<sup>3+</sup> por uma modificação do procedimento de Lipmann e Tuttle.<sup>31</sup>

Soluções de 5 ml de hidroxilamina 0,5 M e 5 ml de aspirina 5,0 mM em 0,01 M de tampão bis-tris foram termostatizadas a 25,0 °C e misturadas. Ao final da reação, 2,5 ml de uma solução 10% de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em 2,25M de HCl foi adicionado a uma fração de 2,5ml da mistura reacional, formando um complexo entre o ácido *N*-acetilhidroxilamina e o  $\text{Fe}^{3+}$  que absorve em 540nm. Com exceção da 5-nitro-aspirina, onde até adição da hidroxilamina houve formação de uma pequena quantidade de ácido 5-nitro-salicílico, nas demais aspirinas substituídas não houve hidrólise dentro do tempo de dissolução e termostatização. A concentração da 5-nitro-aspirina foi determinada imediatamente antes da adição da hidroxilamina pela quantidade de ácido salicílico formado.

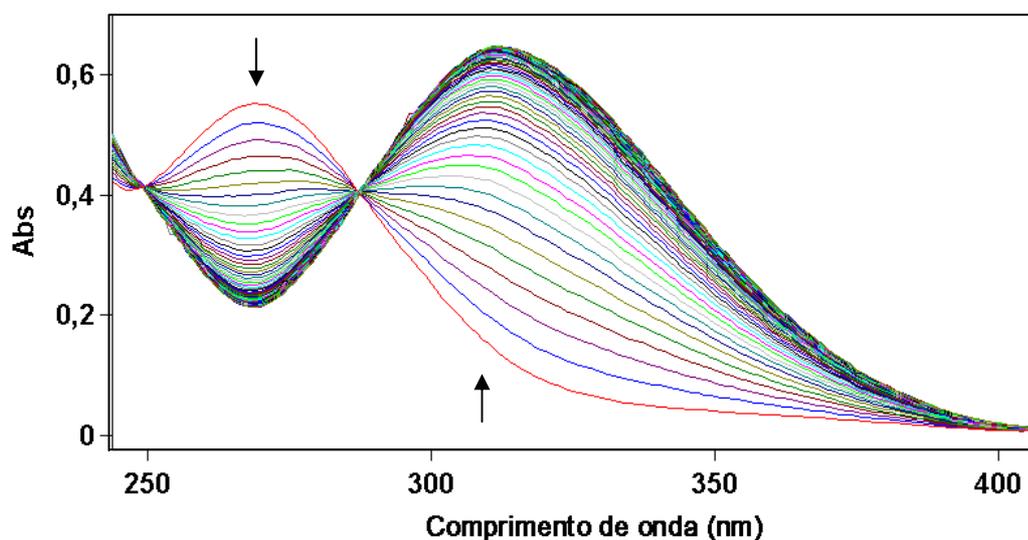
Desde que a adição de  $\text{Fe}^{3+}$  leva à formação de um complexo com os ácidos salicílicos, que absorve no mesmo comprimento de onda do complexo com *N*-acetilhidroxilamina, as medidas na determinação de *N*-acetilhidroxilamina foram descontadas das medidas dos complexos com ácidos salicílicos como segue: uma solução de 10,0 ml de aspirina 2,5 mM em tampão bis-tris 0,01 M foi deixada termostatizar a 25,0 °C, 2,5 ml de uma solução 10% de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em 2,0 M de HCl foi adicionado a uma fração de 2,5 ml da solução dos ácidos salicílicos, e as absorbâncias foram medidas em 540 nm.

Uma curva de calibração foi construída utilizando anidrido acético e  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . A partir de uma solução de anidrido acético 1,0 M em acetonitrila, foram preparadas soluções entre as concentrações 0,312 mM e 2,5 mM em hidroxilamina 1,0 M (pH=6,00). As soluções foram deixadas termostatizar a 25,0 °C. Em seguida, adicionou-se a 2,5 ml de cada uma dessas soluções 2,5 ml de uma solução 10% de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em 2,25 M de HCl formando um complexo com o  $\text{Fe}^{3+}$ , o qual absorve em 540nm.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

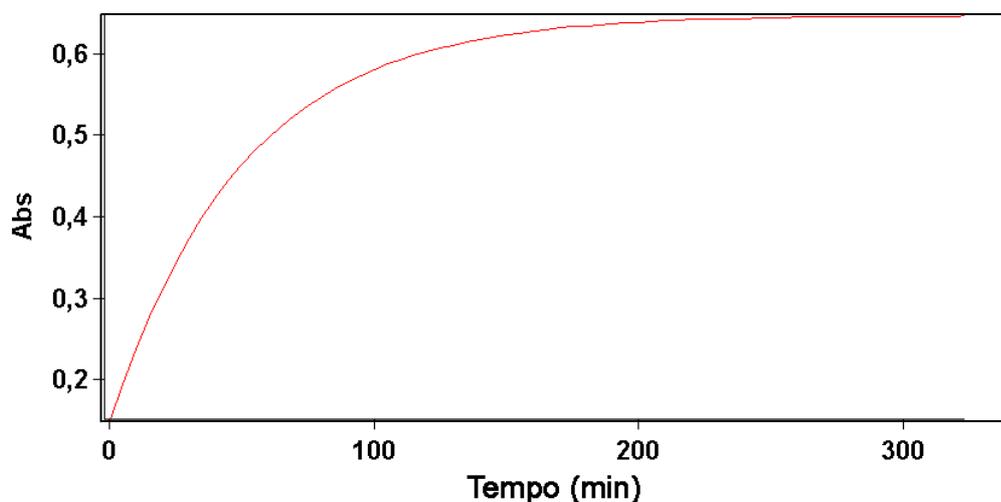
### 5.1 Determinação das constantes de velocidade das reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas

Na **Figura 1** está apresentado um conjunto típico de espectros de UV-Vis para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas. Conforme indicado pelas setas, observa-se o desaparecimento da banda em 270 nm que corresponde ao consumo de 5-cloro-aspirina e o aparecimento em 309 nm que corresponde à formação do produto ácido 5-cloro-salicílico.



**Figura 1** Espectros sucessivos de UV-Vis, da reação entre a hidroxilamina e a 5-cloro-aspirina em pH 6,00, a 25,0°C e  $\mu = 1,0$  (KCl).

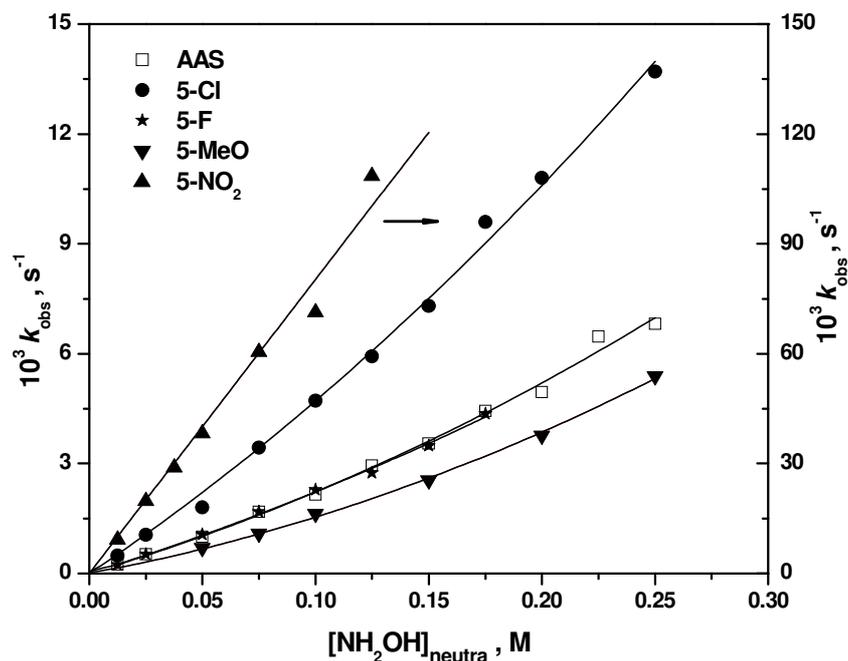
Na **Figura 2** observa-se o aumento de absorbância em função do tempo, no comprimento de onda de 309 nm, para a reação entre a hidroxilamina e a 5-cloro-aspirina. A cinética é típica de primeira ordem em relação à concentração de substrato orgânico.



**Figura 2** Absorbância em 309 nm versus o tempo para a reação entre a hidroxilamina e a 5-cloro-aspirina, pH 6,00, a 25,0 °C e  $\mu = 1,0$  (KCl).

Na **Figura 3** estão apresentados os efeitos do aumento da concentração de hidroxilamina sobre as constantes de velocidade observadas ( $k_{obs}$ ) para as reações com as aspirinas substituídas. Com exceção da 5-nitro-aspirina, observa-se que os resultados não são lineares em toda a série de concentrações. Até 0,12 M de concentração da espécie neutra da hidroxilamina há uma dependência linear, passando a exibir um perfil de segunda-ordem com o aumento da concentração.

A dependência de segunda ordem em relação à hidroxilamina indica que o ataque de uma molécula de hidroxilamina sobre o grupo carbonila dos ésteres pode ser ajudado por uma segunda molécula de hidroxilamina. A participação de uma segunda molécula pode ser através de catálise básica geral ou ainda por catálise ácida geral. Evidências precisam ser coletadas para elucidar essa questão.



**Figura 3** Constantes de velocidade observadas em função da concentração da espécie neutra da hidroxilamina para as reações com as aspirinas substituídas, pH 6,00, a 25,0 °C e  $\mu = 1,0$ . As linhas correspondem ao ajuste teórico de acordo com a **Equação 5**.

O cálculo das constantes de velocidade, considerando a participação de uma ou duas moléculas de hidroxilamina, foram obtidos por método iterativo não-linear utilizando a **Equação 5**.

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_{N1}[\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{neutra}} + k_{N2}[\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{neutra}}^2 \quad (5)$$

na **Equação 5**, em um dado pH,  $k_0$  corresponde à constante de velocidade observada para a reação em água,  $k_{N1}$  e  $k_{N2}$  as constantes de segunda e terceira ordem na presença de hidroxilamina. Os valores de  $k_0$  foram obtidos na literatura<sup>14</sup> e os valores calculados para  $k_{N1}$  e  $k_{N2}$  estão na **Tabela 3**.

**Tabela 3** Valores de  $k_0$ ,  $k_{N1}$  e  $k_{N2}$  para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas, pH= 6,0; 25,0 °C e  $\mu = 1,0$  (KCl).

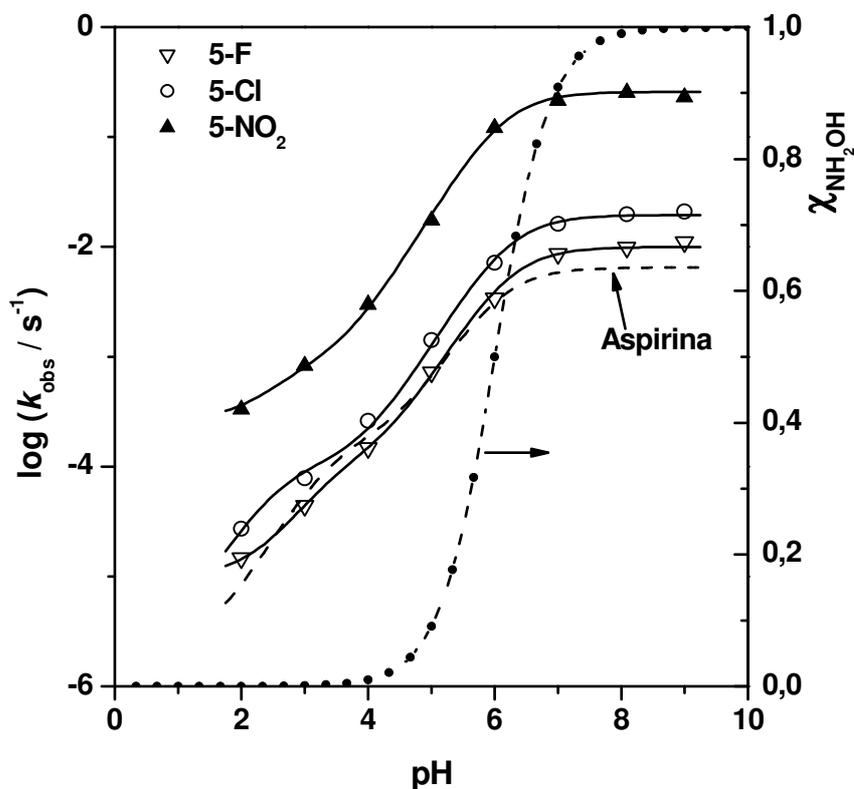
Aspirina	$k_0/10^{-6} \text{ s}^{-1}$	$k_{N1}/10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_{N2}/10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$
5-MeO	2,20	11,0	40,8
H	2,64	18,4	38,0
5-F	2,64	19,3	29,3
5-Cl	2,86	41,2	58,7
5-NO <sub>2</sub>	5,57	790,0	-

As constantes de velocidade para as reações das aspirinas com hidroxilamina, quando comparadas com as reações de hidrólise das mesmas, são aproximadamente  $10^3$  a  $10^5$  vezes maiores.

O substituinte nitro na posição 5 provoca um aumento de aproximadamente 43 vezes em relação à aspirina não substituída, enquanto o substituinte métoxi na mesma posição diminui em aproximadamente 2 vezes a velocidade da reação.

## 5.2 Efeito do pH nas reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas

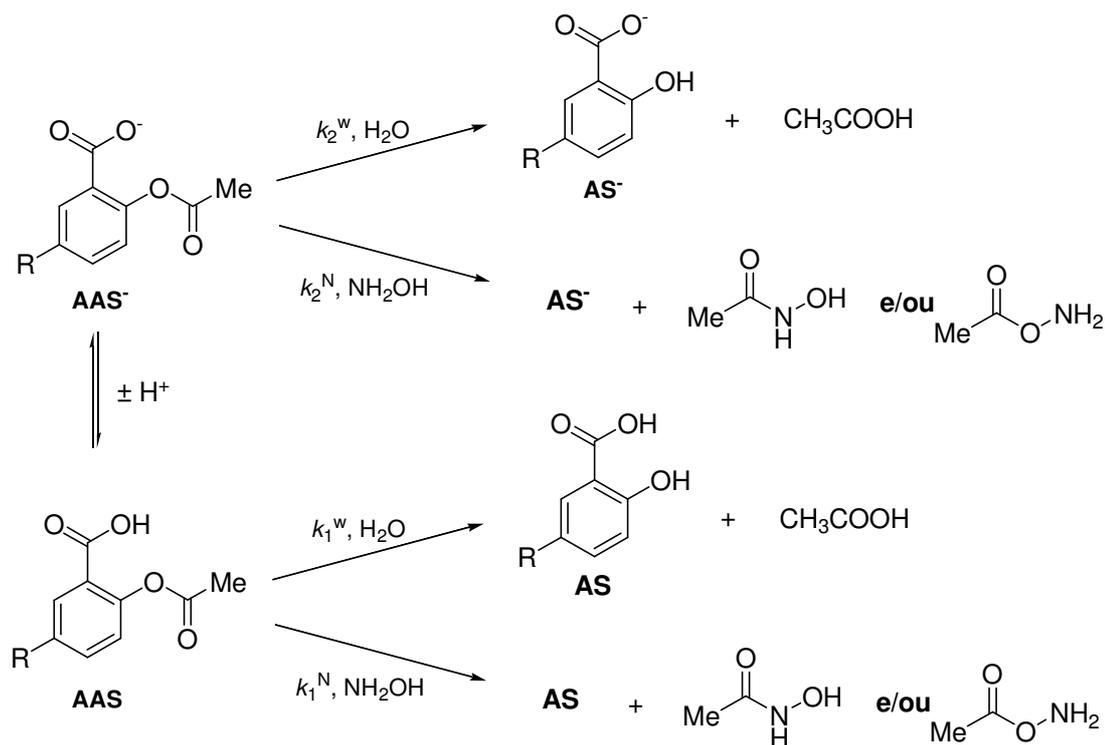
Na **Figura 4** está apresentada a curva de perfil de pH (pH *versus*  $\log k_{\text{obs}}$ ) para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas entre os pHs 2,0 e 9,0. Esse perfil pode ser dividido em duas regiões distintas de acordo com a constante de dissociação da forma protonada da hidroxilamina ( $pK_a = 6,06^{32}$ ): (i) a que correspondente ao patamar, entre pH 7,0 e 9,0, onde a concentração da espécie neutra da hidroxilamina, bem como da espécie aniônica das aspirinas são máximas; e (ii) entre 2,0 e 7,0, onde a concentração da espécie neutra da hidroxilamina diminui e a reação passa a exibir o perfil da reação somente em água. Desse modo, as linhas teóricas observadas na **Figura 4** foram obtidas do ajuste não-linear utilizando a **Equação 6**, deduzida a partir do **Esquema 9**. Os valores de cada constante estão apresentados na **Tabela 4**.



**Figura 4** Logaritmo da constante de velocidade observada,  $k_{\text{obs}}$ , em função do pH, para as reações entre as aspirinas substituídas e  $[\text{NH}_2\text{OH}]_0 = 0,3\text{M}$ , a  $25,0\text{ }^\circ\text{C}$ , e  $\mu = 1,0$  (KCl). As linhas correspondem aos ajustes teóricos de acordo com a **Equação 6**.

$$k_{\text{obs}} = (k_1^w + k_1^N [\text{NH}_2\text{OH}] \chi_{\text{NH}_2\text{OH}}) \chi_{\text{AAS}} + (k_2^w + k_2^N [\text{NH}_2\text{OH}] \chi_{\text{NH}_2\text{OH}}) \chi_{\text{AAS}^-} \quad (6)$$

onde,  $k_1^w$  e  $k_2^w$  correspondem, respectivamente, à reação da forma neutra e aniônica das aspirinas em água e  $k_1^N$  e  $k_2^N$ , à reação na presença de hidroxilamina neutra.



Esquema 9

**Tabela 4** Valores de  $k_1^w$ ,  $k_2^w$ ,  $k_1^N$  e  $k_2^N$  correspondentes ao ajuste teórico da curva de perfil de pH (pH *versus*  $\log k_{\text{obs}}$ ) para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas.

Aspirina	$k_1^w / 10^{-7} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_2^w / 10^{-6} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_1^N / 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_2^N / 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
H	3,14	2,59	28,3	2,17
5-Cl	17,4	2,90	48,0	6,50
5-F	100	70,0	3,39	3,30
5-NO <sub>2</sub>	2600	500	199	86,0

### 5.3 Efeito isotópico das reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas

A observação do efeito isotópico cinético, uma alteração na velocidade de uma reação química provocada pela substituição de um átomo em um reagente por um isótopo mais pesado, facilita a identificação das quebras de uma ligação na etapa determinante da velocidade.<sup>2</sup>

As constantes de velocidade observadas para determinação do efeito isotópico do solvente ( $\text{H}_2\text{O}$ ) foram obtidas em água, pH 8,50 e em  $\text{D}_2\text{O}$ , pH 8,10. Os valores obtidos para o efeito isotópico do solvente ( $k_{\text{H}_2\text{O}} / k_{\text{D}_2\text{O}}$ ) estão listados na **Tabela 5**.

**Tabela 5** Valores de efeito isotópico do solvente ( $k_{\text{H}_2\text{O}} / k_{\text{D}_2\text{O}}$ ) para as reações entre a hidroxilamina e as aspirinas substituídas,  $\text{pH(D)} = 8,5$ ;  $[\text{NH}_2\text{OH}]_0 = 0,15\text{M}$ , a  $25,0\text{ }^\circ\text{C}$  e  $\mu = 1,0$  (KCl).

Aspirina	$k_{\text{H}} / k_{\text{D}}$
5-Cl	$1,68 \pm 0,12$
5-F	$1,70 \pm 0,08$
H	$1,75 \pm 0,09$
5- $\text{NO}_2$	$1,35 \pm 0,15$

Os resultados para efeitos isotópicos do solvente mostram que a reação é mais rápida em  $\text{H}_2\text{O}$ . O efeito pode ser explicado pela existência de catálise básica geral na etapa determinante da velocidade da reação entre uma hidroxilamina e as aspirinas substituídas. Uma vez que, em solvente deuterado os átomos de hidrogênio da hidroxilamina são substituídos por átomos de deutério. Possivelmente, ocorre uma modificação significativa na energia do ponto zero dos reagentes, a qual é menor para N-D do que para N-H. Devido a isso, a energia de ativação é maior para o rompimento N-D do que para o rompimento N-H.

#### 5.4 Estudo das proporções de ataque pelos átomos de nitrogênio e oxigênio. Quantificação do produto *N*-acetilhidroxilamina

As reações entre hidroxilamina e acetatos de fenila substituídos podem ocorrer pelo ataque dos átomos de nitrogênio ou oxigênio, formando respectivamente as *N*- ou *O*-acetilhidroxilaminas e os fenóis correspondentes.<sup>32</sup>

Como descrito anteriormente, as proporções de ataque pelos grupos  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{OH}$  foram avaliadas pela quantificação do produto *N*-acetilhidroxilamina, o qual forma complexos estáveis com  $\text{Fe}^{3+}$ , que absorvem em 540 nm.

Nesse estudo, diferentes quantidades de *N*-acetilhidroxilamina foram formadas dependendo do substituinte nas aspirinas substituídas, sendo as

proporções de produto muito superiores às das reações de hidroxilamina com os acetatos de fenila correspondentes (**Tabela 5**). Utilizando a quantidade de *N*-acetilhidroxilamina e as constantes de segunda-ordem ( $k_{N1}$ ) obtidas no mesmo pH é possível calcular as constantes individuais para o ataque dos átomos de nitrogênio e oxigênio sobre o grupo carbonila das aspirinas substituídas (**Tabela 6**).

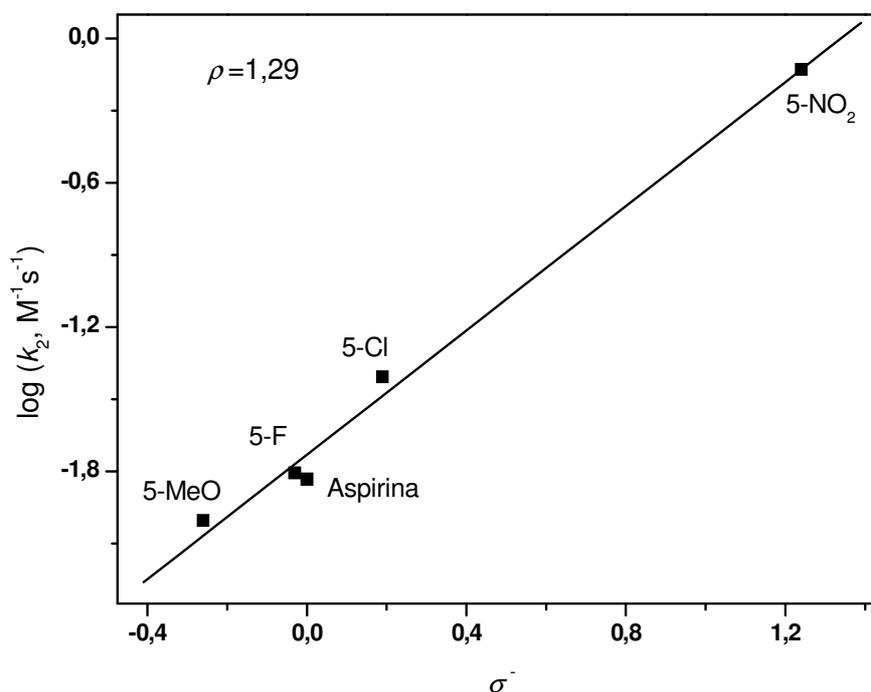
**Tabela 6** Rendimento de *N*-acetilhidroxilamina (NAH) e valores de constantes de velocidade para a reação entre hidroxilamina e as aspirinas substituídas. Entre parênteses estão os dados para as reações dos acetatos de arila.<sup>33</sup>

Aspirina	% NAH	$k_1^N / 10^{-3} M^{-1}.s^{-1}$	$k_1^O / 10^{-3} M^{-1}.s^{-1}$
5-MeO	90	9,9	1,1
H	80 (4)	14,7 (0,278)	3,7 (6,8)
5-F	81	15,6	3,6
5-Cl	95 (3)	39,1 (0,807)	2,1 (26,1)
5-NO <sub>2</sub>	94 (18)	742,5 (70,9)	47,0 (323)

A comparação entre os resultados das aspirinas e acetatos de fenila substituídos mostra que o ataque do átomo de nitrogênio da hidroxilamina é favorecido nas aspirinas por fatores de 53 vezes para aspirina, 49 vezes para 5-cloro-aspirina e 10 vezes para 5-nitro-aspirina, enquanto que o ataque do oxigênio é inibido em comparação com os acetatos de fenila.

## 5.5 A equação de Hammett

Como parte do estudo do mecanismo das reações entre aspirina e hidroxilamina, avaliou-se o efeito do substituinte em posição *para* em relação ao éster utilizando a correlação de Hammett (**Equação 2**). O gráfico está representado na **Figura 5**, onde os valores das constantes de velocidade de segunda ordem referem-se às constantes individuais para a reação do grupo NH<sub>2</sub> da hidroxilamina e os valores de  $\sigma^-$  foram obtidos da literatura.<sup>21</sup>



**Figura 5** Gráfico de Hammett para as reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas.

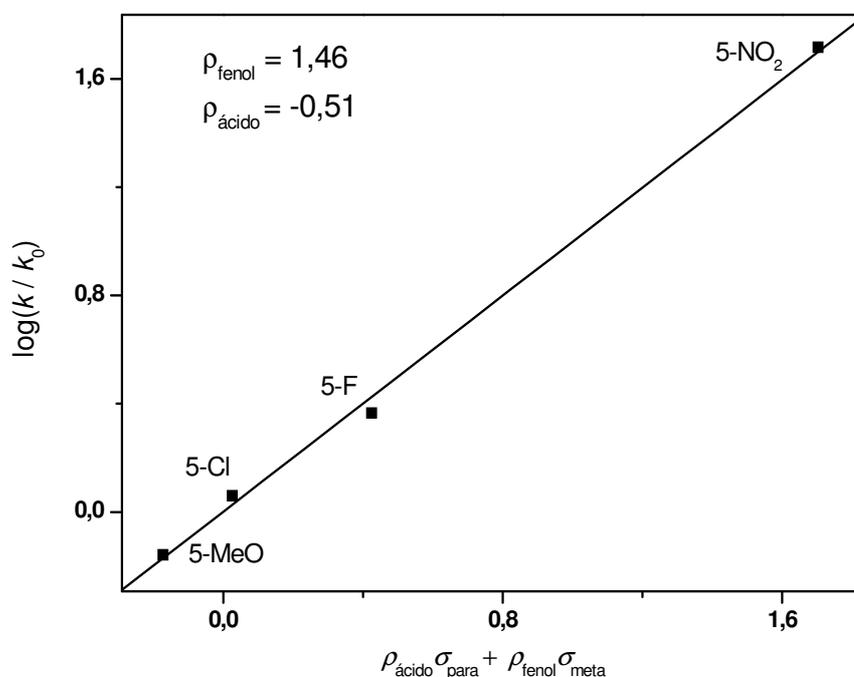
O valor de  $\rho$  obtido para a reação das aspirinas substituídas com hidroxilamina foi de 1,29; demonstrando que grupos elétron-retiradores aumentam a velocidade das reações aqui estudadas.

Pode-se observar que o grupo nitro provoca um aumento na constante de velocidade de aproximadamente 50 vezes, entretanto o acetato de p-nitrofenila<sup>33</sup> reage com hidroxilamina aproximadamente 255 vezes mais rapidamente que o acetato de fenila. Isso, provavelmente uma consequência do efeito oposto dos substituintes sobre os grupos carboxilato e éster. Então, se o grupo carboxilato da aspirina está envolvido no estado de transição, um substituinte na posição 5 afetará ambos os centros: o grupo carboxilato e grupo éster da aspirina. É possível separar esses efeitos utilizando a equação de Jaffé. (**Equação 4**).

O gráfico de Jaffé, apresentado na **Figura 6**, foi construído utilizando o método de regressão multilinear com programa Origin 7.5. A equação utilizada foi do tipo  $Y = A + X_1B_1 + X_2B_2 + X_3B_3 + \dots + X_nB_n$ .

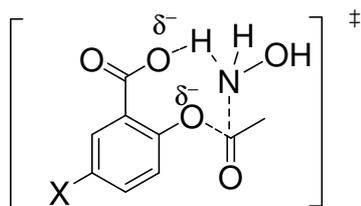
Assim como na equação de Hammett, as constantes de velocidade utilizadas foram relativas ao ataque do átomo de nitrogênio e os valores de  $\sigma_{meta}$  e  $\sigma_{para}$  foram

obtidos da literatura<sup>21</sup>. Uma vez que a utilização de  $\sigma_{\text{para}}$  na equação de Jaffé não fornece uma boa correlação, foram utilizados valores de  $\sigma_{\text{para}}^-$ .



**Figura 6** Gráfico de Jaffé para as reações entre hidroxilamina e aspirinas substituídas.

O valor de  $\rho_{\text{fenol}}$  obtido para a reação das aspirinas com o grupo NH<sub>2</sub> da hidroxilamina foi de 1,46, indicando um estado de transição onde a quebra da ligação C-O é de aproximadamente 65%  $((1,46/2,23) \times 100)$ . Logo, não deve ocorrer formação de um intermediário tetraédrico e a reação deve ser do tipo concertada. **(Esquema 10)**



**Esquema 10**

O valor de  $-0,51$  para  $\rho_{\text{ácido}}$  demonstra uma diminuição da carga negativa no carboxilato, o que é consistente com um mecanismo no qual o carboxilato atua como catalisador básico-geral intramolecular. Além disso, um valor semelhante foi observado para a hidrólise de aspirinas ( $-0,52$ ).<sup>7</sup>

## 6 CONCLUSÕES

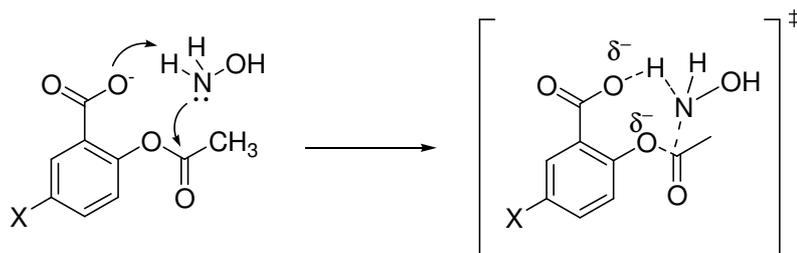
A análise dos efeitos do aumento da concentração de hidroxilamina sobre as constantes de velocidade observadas ( $k_{\text{obs}}$ ) para as reações com as aspirinas substituídas mostra que os resultados não são lineares em toda a série de concentrações, com exceção da 5-nitro-aspirina, sugerindo que as reações exibem um comportamento de segunda-ordem em relação à hidroxilamina, para concentrações maiores que 0,1 M.

Os efeitos isotópicos do solvente ( $k_{\text{H}_2\text{O}} / k_{\text{D}_2\text{O}}$ ) apresentaram valores na faixa entre 1,35 e 1,75, mostrando que a reação é mais rápida em  $\text{H}_2\text{O}$ . Esse efeito pode ser explicado pela existência de catálise básica geral na etapa determinante da velocidade da reação entre uma hidroxilamina e a aspirina substituída, onde a ligação nitrogênio-deutério é mais difícil de ser rompida quando comparada à ligação nitrogênio-hidrogênio.

Em relação à ambigüidade do ataque nucleofílico da hidroxilamina sobre o centro carbonílico dos ésteres das aspirinas, os resultados de quantificação do produto *N*-acetilhidroxilamina fornecem evidência importante de que o ataque da hidroxilamina sobre aspirinas se dá preferencialmente pelo átomo de nitrogênio. Enquanto que nos acetatos de fenila correspondentes se dá pelo átomo de oxigênio da hidroxilamina. Esses fatos sugerem que o grupo carboxilato das aspirinas possui um efeito especial, catalisando o ataque da forma neutra. O fato de não observar uma catálise semelhante para o ataque pelo grupo OH, pode ser explicado assumindo que a forma dipolar iônica da hidroxilamina ( $^+\text{NH}_3\text{O}^-$ ) é responsável pelo ataque via grupo OH, conforme proposto recentemente para fosfatos orgânicos.<sup>34</sup>

A correlação de Jaffé indica diminuição da carga negativa no carboxilato e um estado de transição onde a quebra da ligação C-O no grupo éster é de aproximadamente 65%. Dessa forma, não deve ocorrer formação de intermediário e a reação é do tipo concertada.

Os resultados desse trabalho sugerem que o grupo carboxilato das aspirinas substituídas atua como catalisador base-geral no ataque da hidroxilamina sobre a carbonila do éster (**Esquema 11**).



**Esquema 11**

As perspectivas verificadas nesse trabalho são entusiásticas e os resultados obtidos adicionam observações importantes à literatura. Outros experimentos estão sendo realizados para determinação das constantes cinéticas das reações das aspirinas substituídas com os derivados metilados de hidroxilamina ( $\text{MeNHOH}$ ,  $\text{Me}_2\text{NOH}$  e  $\text{NH}_2\text{OMe}$ ), o que possibilitará a construção de uma série de correlações de Jaffé e Brønsted e a delineação de uma proposta mecanística mais sólida. Além disso, para completar esse estudo, há interesse na realização de cálculos teóricos que também contribuirão à explicação do mecanismo dessas reações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bender, M. L., *Mechanism of homogeneous catalysis from protons to proteins*. New York: John Wiley & Sons, 1971. 686 p.
2. Atkins, P.; De Paula, J., *Físico-química*. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2004. v.3, 279 p.
3. Gesser, J. C.; Yunes, S.; Clementin, R. M.; Nome, F. Reações intramoleculares como modelos não miméticos de catálise enzimática. *Química Nova*, v.20, p.631-637, 1997.
4. Jencks, W. P., *Catalysis in chemistry and enzymology*. New York: Dover Publications, 1987. 836 p.
5. Menger, F. M. On the source of intramolecular and enzymatic reactivity. *Accounts of Chemical Research*, v.18, p.128-134, 1985.
6. Fersht, A. R.; Kirby, A. J. The hydrolysis of aspirin. Intramolecular general base catalysis of ester hydrolysis. *Journal of American Chemical Society*, v.89, p.4857-4863, 1967.
7. Fersht, A. R.; Kirby, A. J. Structure and mechanism in intramolecular catalysis. The hydrolysis of substituted aspirins. *Journal of American Chemical Society*, v.89, p.4853-4857, 1967.
8. Kirby, A. J.; Loyd, G. J. Structure and efficiency in intramolecular and enzymic catalysis: intramolecular general base catalysis. Hydrolysis of monoaryl malonates. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions II*, v.14, p.1753-1761, 1976.
9. Edwards, L. J. The hydrolysis of aspirin. *Transactions of the Faraday Society*, v.46, p.723-735, 1950.

10. Bender, M. L. Intramolecular catalysis of hydrolytic reactions.III. Intramolecular catalysis by carboxylate ion in the hydrolysis of methyl hydrogen phthalate. *Journal of American Chemical Society*, v.80, p.5384-5387, 1958.
11. Bender, M. L. Mechanisms of catalysis of nucleophilic reactions of carboxylic acid derivatives. *Chemical Reviews*, v.75, p.53-113, 1960.
12. Garrett, E. R. The kinetics of solvolysis of acyl esters of salicylic acid. *Journal of American Chemical Society*, v.46, p.3401-3408, 1950.
13. Garrett, E. R. The neutral solvolysis of the aspirin anion in aqueous and mixed solvents. *Journal of Organic Chemistry*, v.26, p.3660-3663, 1961.
14. Fersht, A. R.; Kirby, A. J. Intramolecular nucleophilic catalysis in the hydrolysis of substituted aspirin acids. *Journal of American Chemical Society*, v.90, p.5826-5832, 1968.
15. Schaleger, L. L.; Long, F. A. Entropies of activation and mechanisms of reactions in solution. *Advances in physical organic chemistry*, v.1, p.1-33, 1963.
16. Jencks, W. P.; Carriuolo, J. General base catalysis of ester hydrolysis. *Journal of American Chemical Society*, v.83, p.1743-1750, 1961.
17. Oakenfull, D. G.; Rilley, T.; Gold, V. Nucleophilic and general base catalysis by acetate ion in hydrolysis of aryl acetates - substituent effects solvent isotope effects and entropies of activation. *Chemical Communications*, v.12, p.385, 1966.
18. Edwards, J. O.; Pearson, R. G. The factors determining nucleophilic reactivities. *Journal of American Chemical Society*, v.84, p.16-84, 1962.
19. Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Machado, V. G.; Nome, F. A química dos ésteres de fosfato. *Química Nova*, v.26, p.745-753, 2003.

20. Gerstein, J.; Jencks, W. P. Equilibria and rates for acetyl transfer among substituted phenyl acetates, acetylimidazole, *O*-acylhydroxamic acids, and thiol esters. *Journal of American Chemical Society*, v.86, p.4655-4663, 1964.
21. Williams, A., *Free energy relationships*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2003. 297 p.
22. Hammett, L. P., *Physical organic chemistry*. 2. ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1970. 420 p.
23. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. A Survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chemical Reviews*, v.91, p.165-195, 1991.
24. Costa, P., *Substâncias carboniladas e derivados*. Porto Alegre: Bookman, 2003. 411 p.
25. Maskil, H., *Structure and reactivity in organic chemistry*. New York: Oxford, 1999. 96 p.
26. Jaffe, H. H. A reexamination of the Hammett equation. *Chemical Reviews*, v.53, p.191-261, 1953.
27. Jaffe, H. H. Application of the Hammett equation to fused ring systems. *Journal of American Chemical Society*, v.76, p.4261-4264, 1954.
28. Broxton, T. J.; Christie, J. R.; Sango, X. Micellar catalysis of organic reactions. kinetic studies of the hydrolysis of aspirin derivatives in micelles. *Journal of Organic Chemistry*, v.52, p.4814-4817, 1987.
29. Lide, D. R., *Handbook of chemistry and physics*. 82. ed. Boca Raton, London, New York, Washington: Crc Press LLC, 2001.

30. Fife, T. H.; Bruice, T. C. The temperature dependence of the DpD correction for the use of the glass electrode in D<sub>2</sub>O. *Journal of Physical Chemistry*, v.65, p.1079-1080, 1961.
31. Lipmann, F.; Tuttle, L. C. A specific micromethod for the determination of acyl phosphates. *Journal of Biological Chemistry*, v.159, p.21-28, 1945.
32. Pierre, T. S.; Jencks, W. P. Intramolecular catalysis in the reactions of nucleophilic reagents with aspirin. *Journal of American Chemical Society*, v.90, p.3817-3827, 1968.
33. Mazera, D. J. *Reação de nucleófilos  $\alpha$  com acetatos de arila* [comunicação pessoal]. 2006.
34. Kirby, A. J.; Davies, J. E.; Brandão, T. A. S.; Silva, P. F.; Rocha, W. R.; Nome, F. Hydroxylamine as an oxygen nucleophile. Structure and reactivity of ammonia oxide. *Journal of American Chemical Society*, v.128, p.12374-12375, 2006.