

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICO-QUÍMICA

TRANSFERÊNCIA INTRAMOLECULAR S Æ N DO GRUPO
ETILXANTILO DO O-ETILXANTATO DE 2-AMINOETILO

Tese submetida à Universidade
Federal de Santa Catarina para
a obtenção do grau de "Mestre
em Ciências".

WILSON DA CONCEIÇÃO ARAÚJO

Florianópolis

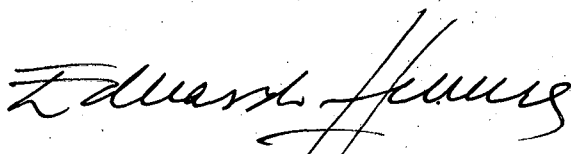
Santa Catarina - Brasil

Julho - 1982

TRANSFERÊNCIA INTRAMOLECULAR S À N DO GRUPO
ETILXANTILÓ DO O-ETILXANTATO DE 2-AMINOETILO

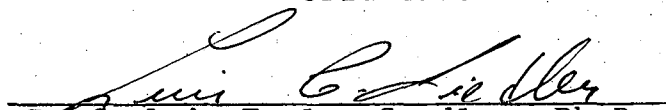
WILSON DA CONCEIÇÃO ARAÚJO

Esta Dissertação foi julgada e aprovada em sua forma
final pelo Orientador e Membros da Banca Examinadora.



Prof. J.J. Eduardo Humeres A., Ph.D.

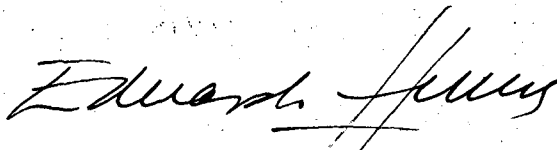
Orientador



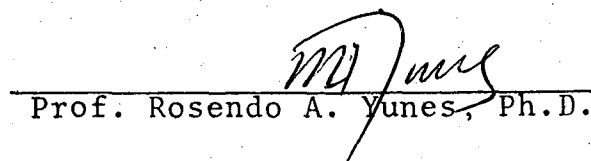
Prof. Luis Taylor Seadler, Ph.D.

Coordenador

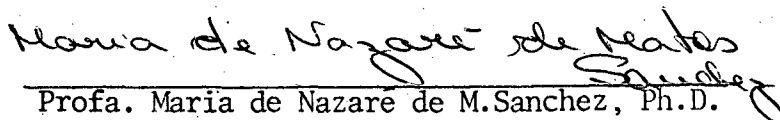
BANCA EXAMINADORA:



Prof. J.J. Eduardo Humeres A., Ph.D.



Prof. Rosendo A. Yunes, Ph.D.



Profa. Maria de Nazare de M. Sanchez, Ph.D.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Eduardo Humeres pelo constante apoio e segura orientação durante a elaboração deste trabalho.
- À CAPES/PICD
- À Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Ao Departamento de Química da UFSC,
- e a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

À minha esposa Maria Helena
e aos meus filhos Milena e
Giovani.

ÍNDICE GERAL

	Pag.
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Hidrólise e aminólise de ésteres xânticos	1
1.2. Hidrólise de tionocarbamatos	3
1.3. Transferência de grupo acilo	5
1.4. Finalidade da tese	16
2. PARTE EXPERIMENTAL	17
2.1. Reagentes	17
2.2. Equipamentos	20
2.3. Métodos cinéticos	22
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
3.1. Estimativa do pK_a do grupo amônio do O-etilxanta- to de 2-aminoetilo	25
3.2. Perfil de pH	26
3.3. Catálise geral	32
3.4. Termo catalítico de terceira ordem	49
3.5. Esquema mecanístico	53
3.6. Reversibilidade da reação de reordenamento	53
3.7. Conclusões	60
BIBLIOGRAFIA	61

ÍNDICE DE TABELAS

	Pag.
TABELA I - Constantes de velocidade observada extrapoladas à concentração zero de tampão para o reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C	27
TABELA II - Constantes de velocidade observada do reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C, $\mu=0,1M(NaCl)$, catalizado por tampão formiato	33
TABELA III - Constantes de velocidade observada do reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C, $\mu=0,1M(NaCl)$, catalizado por tampão acetato	35
TABELA IV - Constantes de velocidade observada do reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C, $\mu=0,1M(NaCl)$, catalizado por tampão succinato	37
TABELA V - Constantes de velocidade observada do reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C, $\mu=0,1M(NaCl)$, catalizado por tampão malonato	39
TABELA VI - Constantes de velocidade de segunda ordem para o reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C	42
TABELA VII - Constantes catalíticas aparente de terceira ordem para a catálise básica geral da reação de reordenamento molecular do EXEA em solução	

	aquosa, a 25°C, $\mu=0,1M(NaCl)$	47
TABELA VIII -	Constantes de velocidade catalítica da transferência S à N do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C e $\mu=0,1M(NaCl)$	50
TABELA IX -	Constantes de velocidade observada da hidroxilaminólise do O-etilxantato de 2-aminoetilo a 25°C, pH 9,01 (fosfato 0,1M) e $\mu=0,1M(NaCl)$	57

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pag.
FIG. 1 - Espectro N.M.R. do bromidreto de 2-bromoetilamina	19
FIG. 2 - Espectro U.V. do O-etilxantato de 2-aminoetilo.	21
FIG. 3 - Espectro U.V. do etiltionocarbamato de 2-mercaptoetilo	23
FIG. 4 - Plotes do $\log (A_t - A_\infty)$ vs. tempo para a reação do reordenamento molecular do EXEA a 25°C , e $\mu=0,1$ (NaCl)	24
FIG. 5 - Perfil de pH para a reação do reordenamento molecular do EXEA a 25°C , $\mu=0,1$ (NaCl). Constantes de velocidade extrapoladas à concentração zero de tampão	29
FIG. 6 - Efeito da concentração de tampão formiato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA a 25°C , $\mu=0,1$ (NaCl)	34
FIG. 7 - Efeito da concentração de tampão acetato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA a 25°C , $\mu=0,1$ (NaCl)	36
FIG. 8 - Efeito da concentração de tampão succinato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA a 25°C , $\mu=0,1$ (NaCl)	38
FIG. 9 - Efeito da concentração de tampão malonato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA a 25°C , $\mu=0,1$ (NaCl)	40
FIG.10 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs. fração molar de ácido geral HA a 25°C , e $\mu=0,1$ (NaCl).	

	Pag.
Ácidos fórmicos e acéticos	43
FIG. 11 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs. fração molar de ácido geral HA à 25°C, e $\mu=0,1$ (NaCl).	
Ácidos malônico e succínico	44
FIG. 12 - Plote de k_2/X_B vs. Concentração de tampão para o reordenamento molecular do EXEA à 25°C, $\mu=0,1$ (NaCl), e diversos pH's. Tampões formiato e acetato	45
FIG. 13 - Plote de k_2/X_B vs. concentração de tampão para o reordenamento molecular do EXEA à 25°C, $\mu=0,1$ (NaCl), e diversos pH's. Tampões malonato e succinato	46
FIG. 14 - Plote de Bronsted para a catálise básica geral do reordenamento molecular do EXEA à 25°C $\mu=0,1$ (NaCl)	51
FIG. 15 - Plote das constantes de velocidade de pseudo primeira ordem, k_{obs} , vs. a concentração total de hidroxilamina a 25°C, pH 9,01, e $\mu=0,1$ (NaCl) ...	58
FIG. 16 - Plote do inverso das constantes de velocidade de pseudo primeira ordem, k_{obs} , vs. o inverso da concentração de hidroxilamina livre	59

RESUMO

Neste trabalho descreve-se pela primeira vez a transferência $S \rightarrow N$ de um grupo no nível de oxidação do etilxantato pela reação do etilxantato de 2-aminoetilo, S , para produzir etiltionocarbamato de 2-mercaptoetila, N .

O reordenamento foi acompanhado na faixa de pH 3-8, a 25°C e $\mu=0,1$ (NaCl), pelo desaparecimento de SH , a 276nm. O perfil de pH das constantes de velocidade de pseudo primeira ordem extrapoladas a concentração zero de tampão, k_o , apresenta uma relação $k_o = k'_{H_2O} a_{H_2O} + k_{OH}(OH^-)$ de onde $k'_{H_2O} = 2,59 \times 10^{-6} s^{-1}$ e $k_{OH} = 3,87 \times 10^5 M^{-1} \cdot s^{-1}$.

As constantes de velocidade da reação de transferência $S \rightarrow N$ do éster protonado, dependem linearmente da concentração do tampão, mas os plotes das constantes catalíticas de segunda ordem vs. a fração molar da base livre, não são lineares e deve ser considerado um termo catalítico, $k_{OHB}(OH)(B)$, onde (B) é a concentração da base conjugada do tampão.

Os plotes de Bronsted de k_B para a catálise por íons carboxilatos sobre SH exibem $\beta=0,95$. Portanto o coeficiente de catálise ácida geral do substrato neutro é praticamente igual a zero ($\alpha=0,05$), que corresponde a uma etapa controlada por difusão, da transferência do próton desde o ácido geral na etapa determinante de velocidade. Esta etapa deve acontecer após a formação do zwitterion intermediário tetraédrico de carga zero (T_+). A constante de equilíbrio para a formação de T_+ desde S , (K_+), foi calculado, obtendo-se um valor de $8,48 \times 10^{-5}$.

O termo catalítico de terceira ordem é aproximadamente independente da força do ácido carboxílico ($\approx 1,60 \times 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$) e pode ser interpretado como uma incursão de catálise básica geral sobre T_+ com uma constante de catálise básica geral $k'_B = 1,99 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para produzir o intermediário T_- .

O O-etiltionocarbamato de etila não reage com hidroxilamina, assim, a reversibilidade da reação $S \rightleftharpoons N$ foi mostrada pela hidroxilaminólise de N a pH 9,01, que mostrou um plotte côncavo de $\log k_{obs}$ vs. $(\text{hidroxilamina})_T$. Foi calculado $k_S = 1,23 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, de onde $K_{SN} = \frac{(N)}{(S)} = \frac{k_N}{k_S} = 1,41 \times 10^5$.

ABSTRACT

This work describes for the first time a S to N group transfer at the ethylxanthyl level of oxidation, by the reaction of 2-ethylamine O-ethylxanthate, S, to produce 2-mercaptoethyl ethylthionocarbamate, N.

The rearrangement was followed in the range of pH 3-8 at 25°C and $\mu=0,1(\text{NaCl})$, though the disappearance of SH at 276nm. The pH profile of the first order rate constants extrapolated at zero buffer concentration, k_o shows a relationship of $k_o = k'_{\text{H}_2\text{O}} a_{\text{H}_2\text{O}} + k_{\text{OH}}(\text{OH}^-)$, where $k'_{\text{H}_2\text{O}} = 2,59 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ and $k_{\text{OH}} = 3,87 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

The rate constants of the S to N transfer reaction of the protonated ester, depend linearly on the buffer concentration, but plots of the second order catalytic constants vs. free base molar fraction, are not linear and a catalytic term $k'_{\text{OHB}}(\text{OH})(\text{B})$, must be considered, where (B) is the concentration of the buffer conjugated base.

Bronsted plot of the k_B , for the catalysis by carboxylate ions on SH, gave $\beta=0,95$. Therefore general acid catalysis coefficient for neutral substrate is practically equal to zero ($\alpha=0,05$), corresponding to diffusion controlled step, of proton transfer from the general acid in the rate determining step. This step must occur after formation of the zwitterionic tetrahedral intermediate of zero net charge (T_±). The equilibrium constant for the formation of T_± from S (K_±), was calculated to be $8,48 \times 10^{-5}$.

The third order catalytic term is approximately independent of the strength of the carboxylic acid ($\approx 1,60 \times 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$) and can be interpreted as an occurrence of general base catalysis on T_+ with a general base catalytic rate constant $k'_B = 8,43 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, to form the intermediate T_- .

Ethyl O-ethylthionocarbamate does not react with hydroxylamine, so, the reversibility of the reaction $S \xrightleftharpoons{\quad} N$ was shown by the hydroxylaminolysis of N at pH 9,01, that showed a concave plot of k_{obs} vs. (hydroxylamine). Was calculated $k_S = 1,23 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, and $K_{SN} = (N)/(S) = k_N/k_S = 1,41 \times 10^5$.

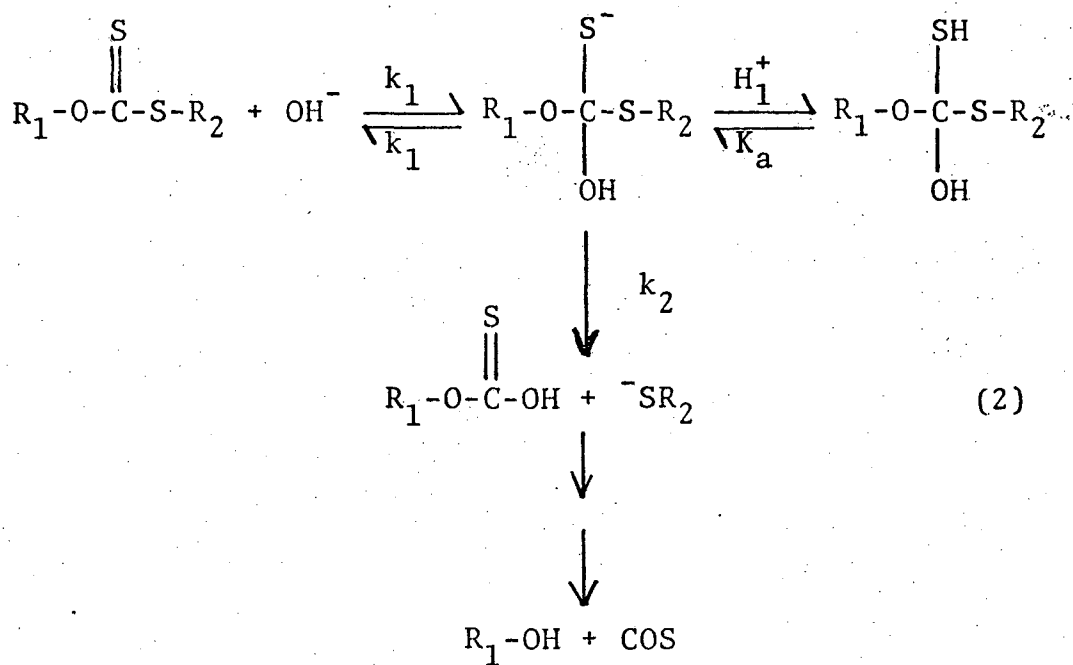
1. INTRODUÇÃO

1.1. Hidrólise e Aminólise de Ésteres Xânticos

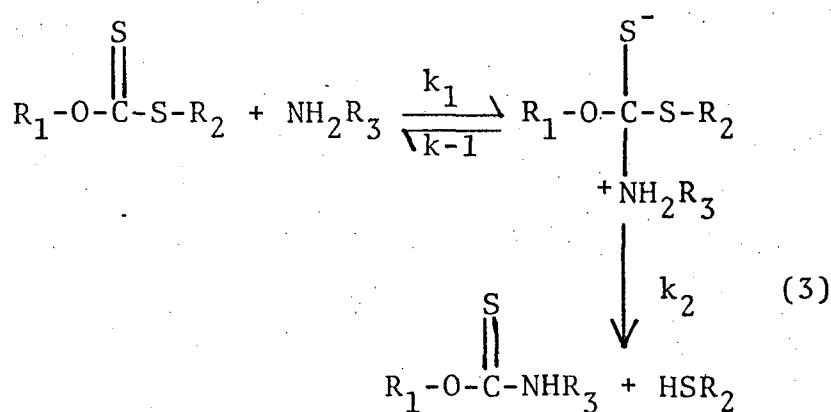
As reações de hidrólise de ésteres xânticos são conhecidas de muitos anos,¹ no entanto somente agora é que se tem alguma informação sobre os aspectos cinéticos e mecanísticos da hidrólise destes ésteres através de estudos efetuados com alquilxantatos de alquila e arila.^{2,3} Estes estudos evidenciaram que a hidrólise de ésteres xânticos ocorre através de três mecanismos. Em condições levemente alcalina, a hidrólise independe de pH e é devida principalmente a hidrólise espontânea (catálise pela água), com uma constante de velocidade k_o . Em condições levemente ácida (pH 4,0) ocorre catálise ácida específica, k_H^+ . Em concentrações maiores (c.a. > pH 8,0) de íon hidróxido, observa-se uma catálise básica específica com uma constante de velocidade de segunda ordem dada por k_{OH} cerca de 10^4 vezes mais efetiva que a catálise pela água.² A constante de velocidade da hidrólise do alquilxantatos de alquila e arila é dado pela equação (1).³

$$k_{obs} = k_o + k_{OH} (OH^-) + k_H (H^+) \quad (1)$$

onde as etapas do mecanismo proposto são mostradas no esquema (2) evidenciando um mecanismo B_{AC}^2 , sendo a etapa determinante da reação, a saída do grupo tiolato do intermediário tetraédrico formado quando seu pK_a é alto (c.a $pK_a > 9,5$).³



As aminólises dos ésteres xânticos (3) são similares as dos tiolesteres ou esteres carboxílicos. Ou seja, uma primeira etapa o ataque do nucleófilo sobre o grupo tionocarbonila com formação de um intermediário tetraédrico e uma etapa posterior a decomposição deste intermediário.



O elevado valor do pk_a do grupo R_1O^- em relação ao do tiolato (R_2S^-) faz com que este último saia mais facilmente, com formação do correspondente tionocarbamato.

A reação de aminólise de ésteres xânticos também po

de analisar-se como uma transferência do grupo tionocarboalquiloxi, $(R-O-\overset{\text{S}}{\parallel}{C})$, e em geral exibe catálise ácida e básica geral.⁴

A cinética da aminólise do etilxantato de etila é de primeira ordem em etilxantato de etila e em amina livre, não apresentando indícios de catálise ácida geral na equação cinética.^{5,6}

Uma comparação das constantes de velocidade da hidrólise e etilaminólise do etilxantato de alquila leva a concluir que a razão entre as constantes de segunda ordem para as aminólises k_N , e as constantes de catálise básica específica, k_{OH} , resulta em $k_N/k_{OH} \approx 4$, indicando a efetividade da amina como nucleófilo, comparado com o íon hidróxido.³ Como a equação total para a aminólise de ésteres xânticos tem a forma da equação (4)

$$k_{obs} = k_o + k_{OH} (OH^-) + k_N \frac{K_a}{K_a + a_H} (N)_T \quad (4)$$

então a importância relativa da hidrólise com respeito a aminólise depende do éster, do pH, da concentração de amina livre e seu pK_a .

1.2. Hidrólise de Tionocarbamatos

Dos estudos cinéticos e mecanísticos efetuados para a hidrólise de tionocarbamatos, através do etiltionocarbamato de etila,^{7,8,9} pode-se considerar a reação de hidrólise dividida em três regiões: uma região de catálise ácida específica, uma

região de hidrólise espontânea, e finalmente uma região de catálise básica.

A hidrólise ácida específica do etiltionocarbamato de etila transcorre por um mecanismo A_1 , em que na etapa determinante de reação o substrato protonado produz produtos por um mecanismo unimolecular.⁷

A hidrólise alcalina do etiltionocarbamato de etila ocorre com as características de um mecanismo El_{cb} , com formação de um intermediário isotiocianato. A 25°C o composto se dissocia reversivelmente com um $pK_a = 13,6$. Em contraposição, a hidrólise básica, a 100°C do N,N-dimetiltionocarbamato de etila,⁸ exclui a possibilidade do mecanismo El_{cb} em face da ausência do hidrogênio α .

Os N-ariltionocarbamatos de etila são hidrolizados também em meio básico por um mecanismo El_{cb} .⁹

Os compostos carbonílicos e tiocarbonílicos tem suas reatividades relacionadas a estes grupos funcionais. Os carbonílicos são altamente reativos.¹⁰ Os elétrons de valência nos átomos de carbono e oxigênio estão na segunda camada. No grupo carbonila estes dois átomos estão ligados através de uma ligação σ entre um orbital sp^2 do carbono e um orbital 2p do oxigênio e uma ligação π formada pelo entrelaçamento de um orbital 2p do carbono com um orbital 2p do oxigênio. No átomo de enxofre, os elétrons de valência ocupam a terceira camada. São possíveis várias combinações híbridas destes orbitais, com características geométricas bastante diferentes. O entrelaçamento entre orbitais atômicos, cujas funções de onda sejam da mesma simetria, ocasionam um decréscimo na energia de ligação (orbitais ligan -

tes) e o entrelaçamento entre orbitais atômicos de funções de onda de diferentes simetrias levam a um aumento na energia de ligação (orbitais anti-ligantes).¹² Na função tiocarbonila, o enxofre está duplamente ligado ao carbono, uma situação comparativamente rara em compostos orgânicos por causa da sua inerente instabilidade. O recobrimento do orbital 2p do carbono e 3p do enxofre é menos eficiente que o recobrimento 2p-2p da ligação C=O, devido ao pequeno valor da integral de recobrimento na interação dos orbitais 2p e 3p.¹¹ No entanto, compostos tiocarbônicos, nos quais o grupo tiono está ligado a heteroátomos, são bastantes estáveis,¹² como nas tioamidas, onde a presença do átomo de nitrogênio, que possui um par de elétrons solitário e está diretamente ligado ao carbono do grupo tiocarbonila, aumenta a estabilidade do composto.

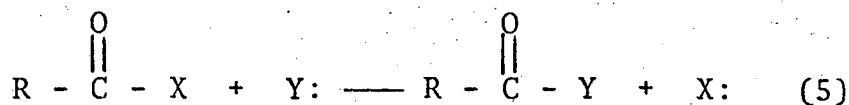
Os valores das energias de ressonância¹² mostram que os tionoésteres são mais estabilizados por ressonância que os oxiésteres e que o enxofre tioacilo suporta mais carga negativa que o átomo de oxigênio acilo, se a parte tiólica ou alcóxida for a mesma.

1.3. Transferência de grupos acilos

A transferência acilo forma parte da classe geral das reações de transferência de grupos, encerrando a transferência de um doador à um receptor de estruturas tão simples como o próton ou tão complexa como as macromoléculas.

Como em todos os processos de transferência de grupos os componentes primários das mudanças químicas na transfe-

rência acilo são a fissão de uma ligação (C-X) e a formação de uma nova ligação (C-Y).¹³

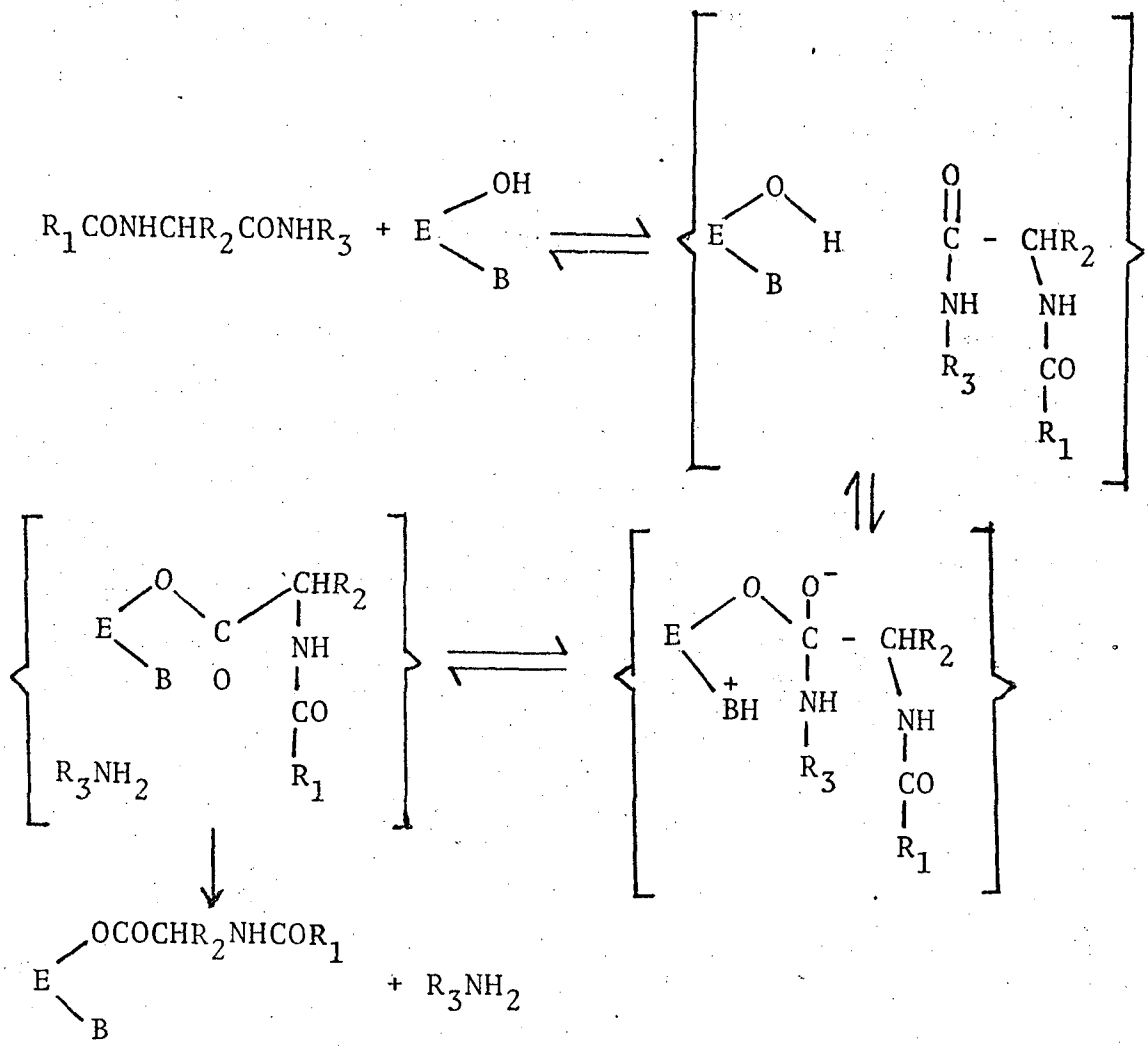


Em reações enzimáticas que envolvem transferência de prótons para ou do oxigênio, nitrogênio, ou enxofre, a ocorrência de catálise ácido-base geral é mais difícil provar. No momento, fortes evidências da ocorrência de catálise ácido-base geral em reações enzimáticas foi achada na quimotripsina. Esta enzima representa uma das classes de enzimas hidrolíticas classificadas como serine protease ou esterase,¹⁴ tendo o nome genérico surgido de características comuns de possuir um grupo hidroximetil serine no sítio ativo desta enzima.

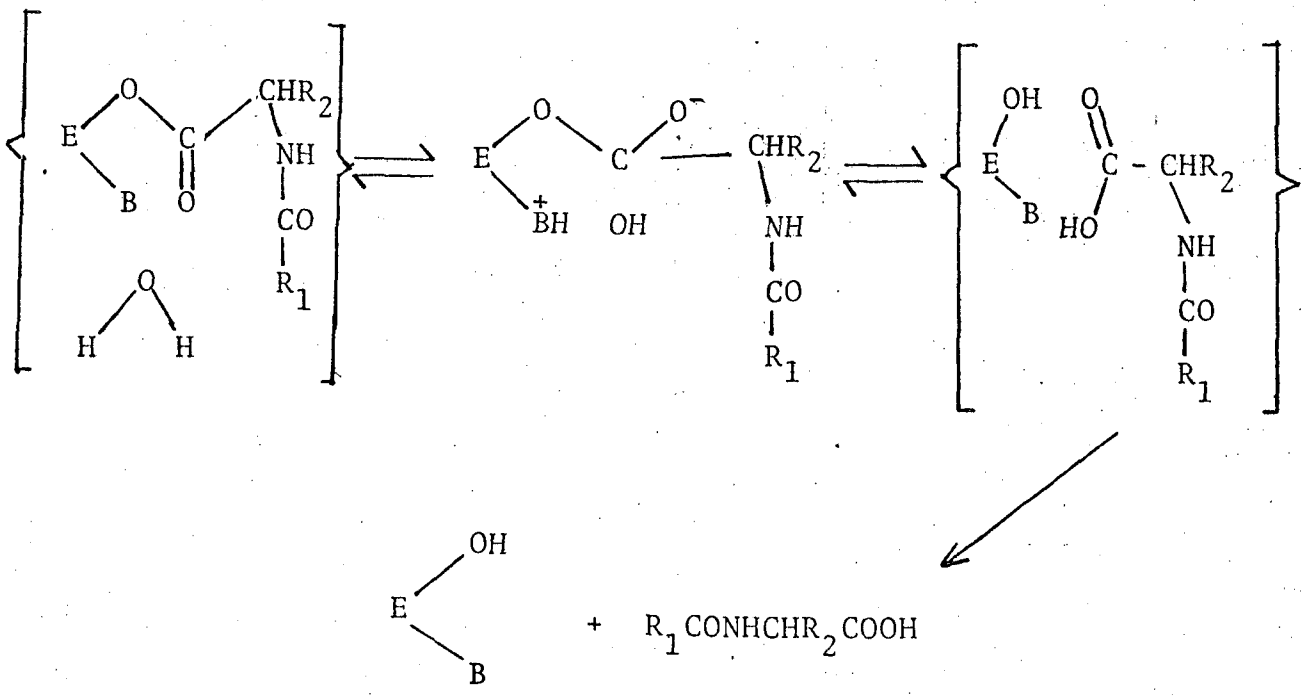
Os substratos naturais típicos da quimotripsina pode ser representado por $R_1\text{CONHCHR}_2\text{COX}$. Estes substratos podem ser anidridos, N-acilimidazóis, amidas, aminoácidos, esterese, tiolesteres,¹⁵ etc.

A reação da quimotripsina com os substratos segue um processo de dois estágios. No primeiro estágio o processo catalítico envolve várias etapas iniciais levando a um intermediário acil-enzima, conforme o esquema 6.

A primeira dessas etapas é a ligação do substrato à enzima para formar um complexo, que em alta concentração de substrato (c.a, 10^{-5} - 10^{-3} M) constitui uma grande fração da enzima total presente. A próxima etapa é o ataque nucleofílico do hidroxil serine do sítio ativo sobre o grupo carbonila do substrato. É esta serina que concede o seu nome a classe da enzima.



Esquema 6



Esquema 7

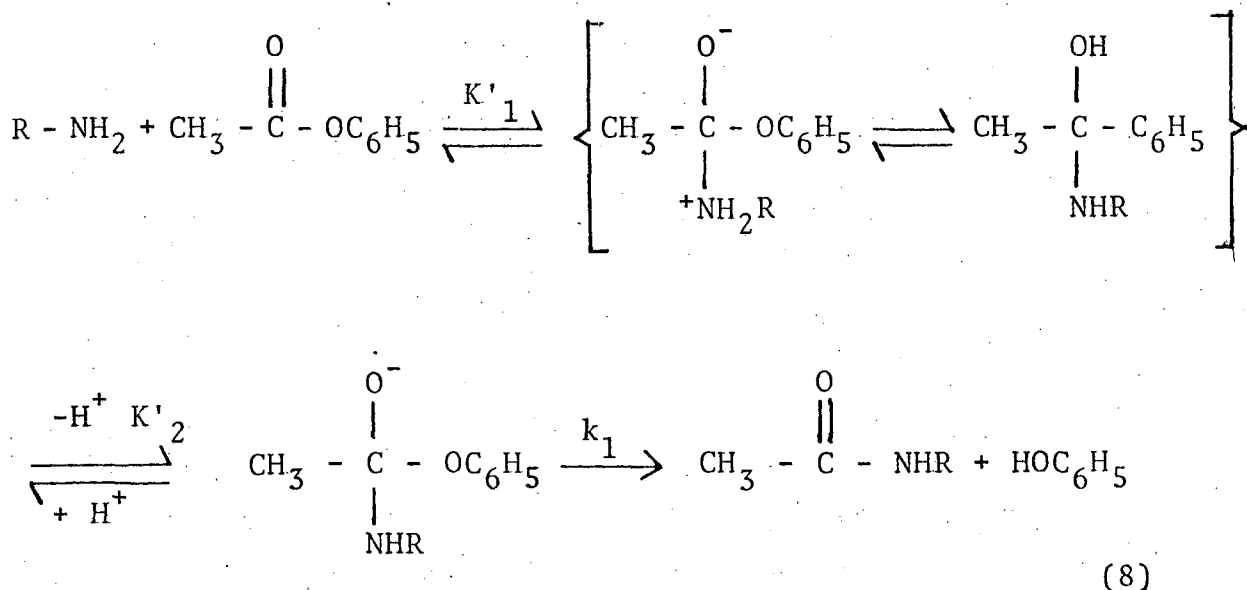
Em seguida, o grupo de saída é expelido, provavelmente por catálise ácida geral, e finalmente o produto se desprende da enzima, proporcionando uma acil-enzima como espécie livre. Neste esquema foi assumido que a protonação da amina para formar o íon amônio que predomina sob condições fisiológicas ocorre em solução após o despreendimento.

O segundo estágio da catálise consiste na regeneração da enzima do acil-enzima com a produção do carboxilato. A reação é um processo de três etapas análoga ao esquema (7).

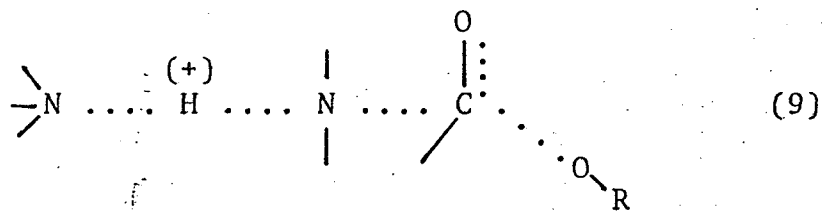
A primeira etapa é o ataque do nucleófilo assistido pela base, e a segunda é a expulsão do grupo de saída através de catálise ácida geral. A terceira e última etapa mostra o ácido carboxílico livre não ionizado. Há também forte evidência de que o grupo imidazol de um resíduo histidina no sítio ativo é necessário para a atividade catalítica da enzima. O envolvimento de um grupo imidazol é ilustrado pelo fato de que a enzima é irreversivelmente inativada sob alquilação de um grupo imidazol por um substrato análogo tal como a clorocetona. Esta molécula assemelha-se a um substrato normal, chegando até o sítio ativo e então reagindo lentamente, especificamente com o grupo imidazol.¹⁶ Foi sugerido que este grupo atua como catalizador básico geral para facilitar a transferência de prótons, como na hidrólise não enzimática dos ésteres.^{17,18,19}

A segunda evidência vem da consideração de correlações estrutura-reatividade.²⁰ Esta segunda evidência é verificada através das reações de aminas com ésteres catalizada por água, e de álcoois com ésteres catalizada por água, e de álcoois com ésteres a pH neutro. Em reações em que não há remoção de prótons no estado de transição (reações com aminas), substituintes puxadores de elétrons diminuem a reatividade, onde em reações com completa remoção de prótons no estado de transição (reações com álcoois), eles aumentam a reatividade.²¹ Portanto, é razoável esperar que em reações em que não é completa a transferência de prótons no estado de transição, tenham efeitos intermediários.

A aminólise do acetato de fenila foi estudado como modelo de transferência de grupo acilo.

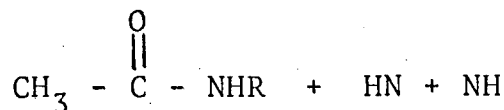
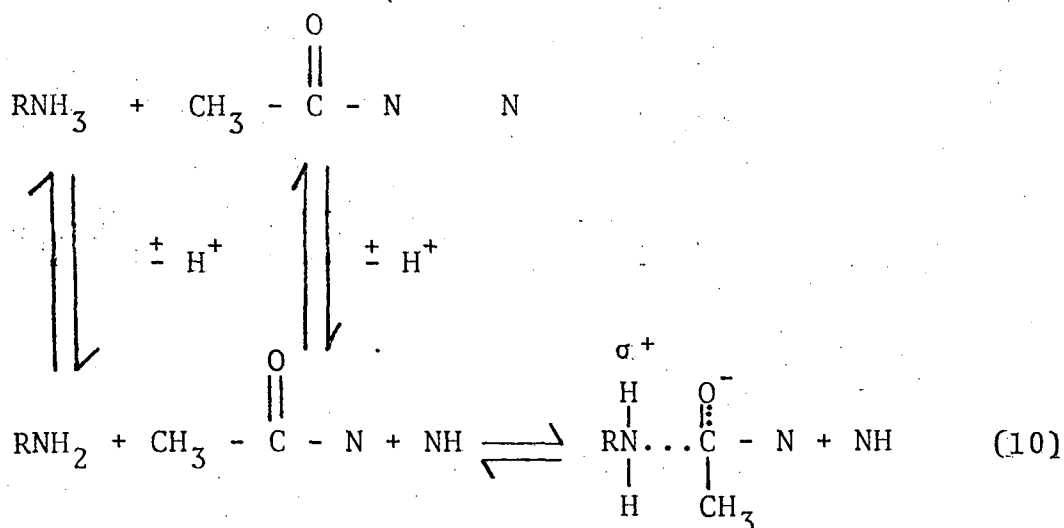


Em solução aquosa a reação está sujeita a catálise básica geral. O modelo mecanístico proposto para a catálise básica geral sugere a remoção de um próton de uma molécula de amina atacante por uma segunda molécula de amina (9).²²



Este mecanismo é favorecido para a aminólise do acetato de fenila porque evita a formação de um intermediário tetraédrico instável removendo um próton no estado de transição, que pode ser precedido pela formação de complexos de encontro, com a expulsão do íon fenóxido relativamente estável.

Acetilimidazol e compostos relacionados são modelos úteis para estudar reações de transferência acilo de amidas por causa de sua alta reatividade e conveniente absorção ultravioleta (10).

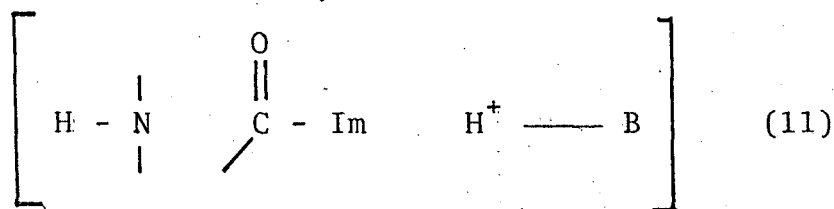


As espécies predominantes em solução próxima do pH

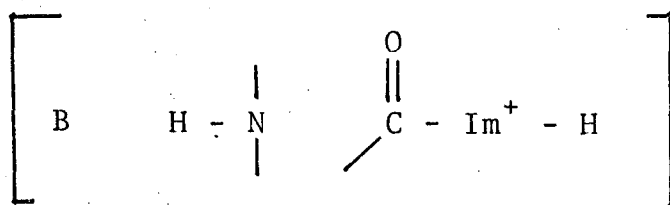
neutro são a amina protonada e o acetilimidazol descarregado, mas a espécie reativa são a amina livre e o acetilimidazol protonado.

O acetilimidazol tem uma alta susceptibilidade ao ataque por reagentes nucleófilos porque pode ser facilmente protonado ao reativo íon acetilimidazólio e por causa de sua relativamente pequena estabilização de ressonância comparada com amidas ordinárias. Uma razão para a alta basicidade do acetilimidazol é que a protonação pode ocorrer num átomo de nitrogênio diferente daquele em que o grupo acilo está ligado sem interferência ressonante.

Pelo uso do íon N-metilacetilimidazólio, tem sido obtidas evidências que a catálise ácida geral da reação de acetilimidazol com aminas basicamente fortes envolve doação de prótons ao grupo imidazol livre (11), e que a catálise com aminas fracamente básicas envolve catálise básica geral equivalente

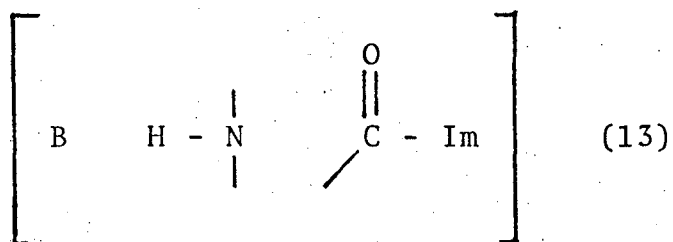


cineticamente de uma reação com o íon acetilimidazólio (12).²³

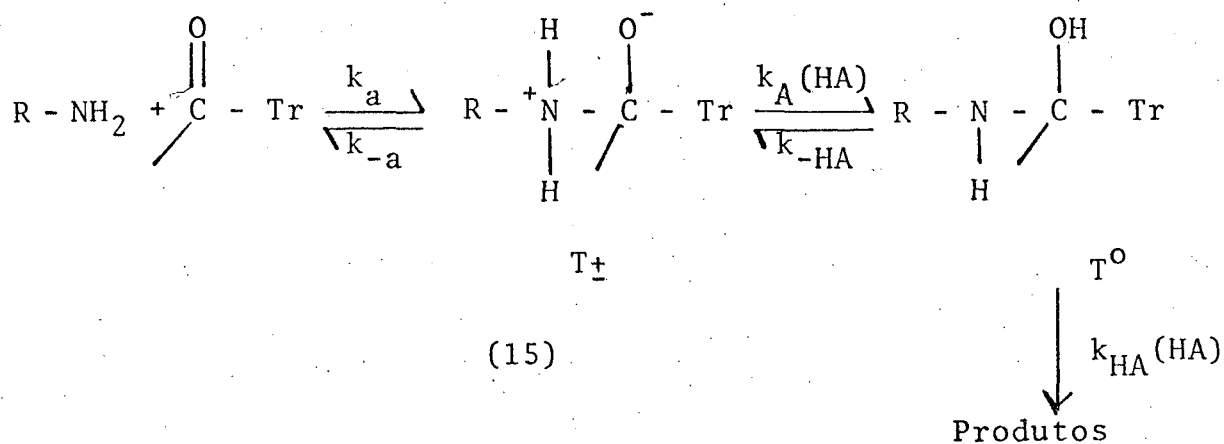
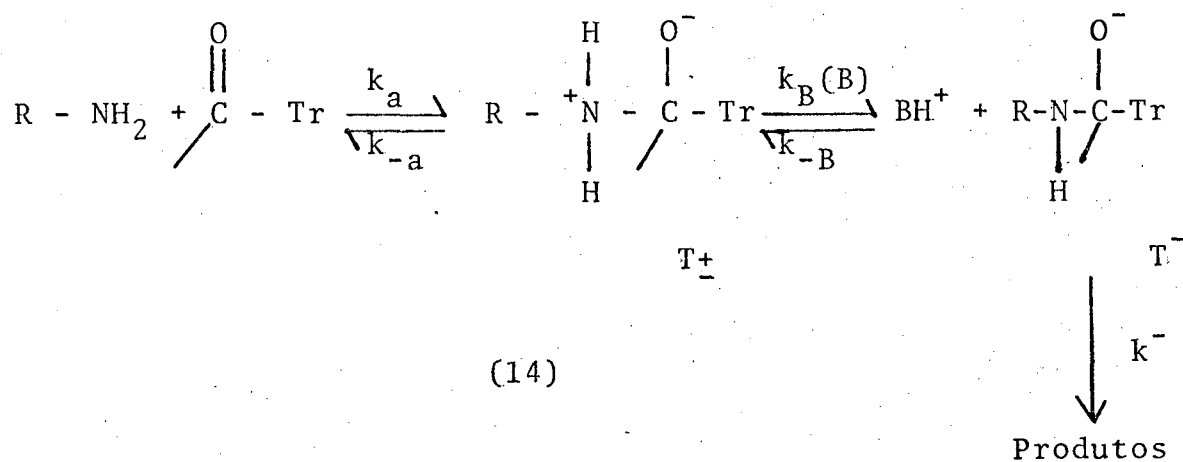


É conhecido ainda que a aminólise de acetilimidazol livre que possui grupos de saída pobres está sujeito a catálise básica ge

ral (13).²⁴



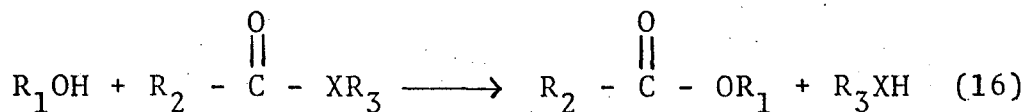
Experimentos com acetiltriazo²⁵ mostraram que os termos bifuncional ácido e base não são significantes para as reações destes compostos com aminas basicamente fracas, embora os termos separados para catálise ácida e básica sejam normalmente detectáveis.



A razão para isto tornou-se clara quando foi encontrado que os plotes de Bronsted para catálise ácida e básica sendo não lineares, sugere um mecanismo com vários passos para as reações catalizadas por base geral, e um plote sendo linear sugere um mecanismo concertado para a catálise ácida geral.²⁶ Os dados obtidos estão de acordo com o mecanismo proposto em que a etapa determinante de velocidade é um ataque controlado por difusão de um intermediário T^+ com o catalizador para catalizadores fortes e a ruptura de T^+ ou T_0 para catalizadores fracos.²⁵ Dos valores de pK estimados do intermediário e das considerações de estrutura-reatividade o mecanismo proposto é dado pelo esquema (14) para catálise básica geral e pelo esquema (15) para catálise ácida geral.

As funções ácido-base de importância para as reações de transferência de prótons em enzimas devem ter um pK em torno de 7 para que torne as interações protolíticas possíveis em pH fisiológico.¹³

Um modelo particular de uma reação de transferência acilo é representado pelo esquema abaixo,



onde R_1 = alquil (como na acilação da serine da enzima), ou $R_1 = H$ (na hidrólise de acil-enzima), e $X = O$ (para ésteres), e $X = NH$ (para amidas). Todos os estados de transição estarão ligados parcialmente ou totalmente à prótons durante o decorrer da reação, sugerindo que ácidos e bases podem catalizar estas reações integrando os centros protônicos. Isto é uma característica das rea

ções de transferência acilo.

Em catálise geral a estabilização do estado de transição é observada através da remoção ou adição de prótons.

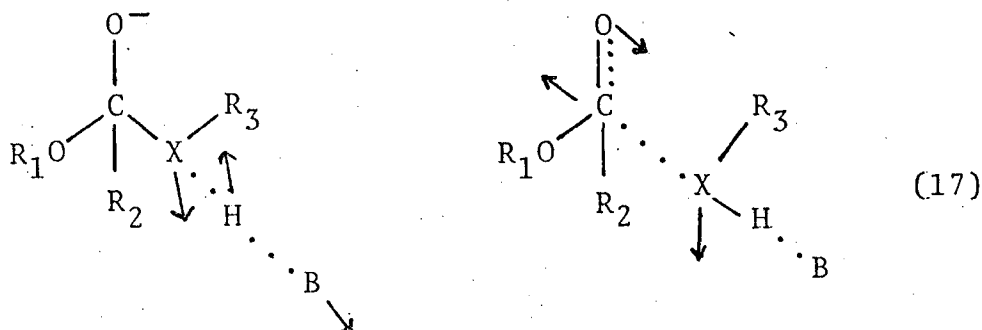
As enzimas podem utilizar mecanismos catalíticos considerando a estabilização do estado de transição, pela total perda ou ganho de prótons através da produção de pH microambiental diferente daquele do meio ou através de alterações do pH microambiental do estado de transição com grupos funcionais da enzima proporcionando aumento ou diminuição dos prótons locais.¹³ As interações catalíticas enzimáticas ácido-base envolvem o estado de transição ligando diretamente o grupo funcional da enzima ao substrato que pode ou não eventualmente estar ganhando ou perdendo prótons mas que não estão totalmente transferido no estado de transição. Este comportamento é análogo à catálise ácido-base geral em reações não enzimáticas.²⁷

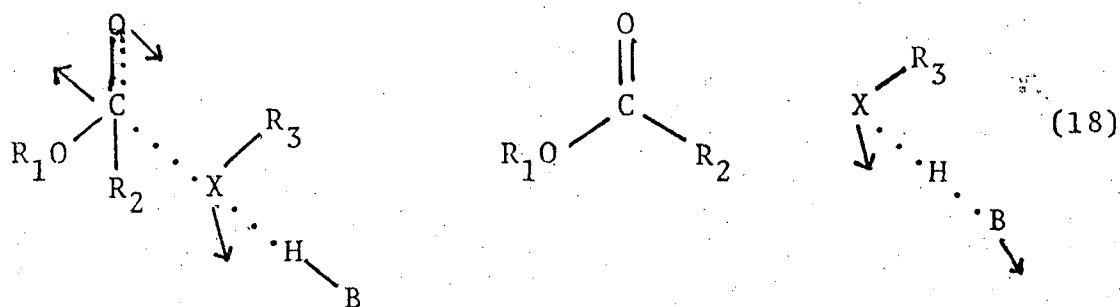
Além das forças indutivas que estabilizam o estado de transição em catálise geral, outros fatores estabilizantes podem existir. Um dos fatores foi verificado por Swain²⁸ e seus colaboradores. Eles sugeriram a possibilidade de que uma polarizabilidade de elétrons extraordinária pode caracterizar ^{estas} pontes de hidrogênio no estado de transição, e ^{os} orbitais reagentes nas vizinhanças, proporcionando uma base para as fortes interações através de ^{uma} polarização mútua.²⁹ Os elétrons dos orbitais reagentes, estando menos firmemente ligados que nas ligações comuns devem ser facilmente polarizados.³⁰ A ponte de hidrogênio que segura o catalizador pode bem também ser de um tipo altamente polarizável. Muitos exemplos de ponte de hidrogênio raramente polarizável foi encontrada por Zundel e seus colaboradores.³¹ A

formação de tais pontes podem gerar contribuições do efeito isotópico do solvente em torno de 2 que é assim típico de transferência acilo.^{32,33}

Um segundo fator, além dos já citados, que pode estabilizar pontes de hidrogênio no estado de transição é a alta plasticidade da estrutura nuclear. As estruturas dos estados de transição parcialmente ligados podem ser mais facilmente reorganizadas, sob fracas influências, do que as estruturas completamente ligadas de moléculas estáveis. A formação de uma ponte de hidrogênio pode então alterar as características gerais do estado de transição de um modo estabilizante. Esta espécie de alteração foi observada através do efeito isotópico de cloretos por Cromartie e Swain.²⁹

A hipótese do mecanismo de catálise geral para as reações de transferência acilo é feita em termos de transferência de prótons para ou do catalizador geral e reorganização de átomos pesado (C, O, e X) da estrutura do substrato. Nesta hipótese admite-se uma rota cineticamente não acoplada de transferência de prótons e reorganização de átomos pesados, com os dois processos ocorrendo em sucessivos estados de transição, ou transferência de prótons e reorganização de átomos pesados, ou reorganização de átomos pesados e transferência de prótons.





Dependendo de se o estado de transição da transferência de prótons ou o estado de transição da reorganização de átomos pesados é determinante de velocidade, ou o efeito isotópico primário do hidrogênio pode ser observado ou o efeito isotópico primário de átomos pesados, mas não ambos. Os dois processos são cineticamente não acoplados e que a reorganização de átomos pesados predomina no estado de transição determinante de velocidade. Em alguns casos, a transferência de prótons pode predominar.³⁴

1.4. Finalidade da Tese

Este trabalho teve por finalidades observar a possibilidade da transferência $S \longrightarrow N$ do grupo etilxantilo do O-etilxantato de 2-aminoetilo, em termos das constantes de velocidade da espécie protonada, para produzir etiltionocarbamato de 2-mercaptoetilo, observar a similaridade com a transferência de grupo acilo que envolve transferência de prótons com ocorrência de catálise ácido-base geral como na reação enzimática da quimotripsina, e finalmente observar a possibilidade de reversibilidade da reação $S \rightleftharpoons N$ nas condições estudadas.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Reagentes

Os produtos químicos comerciais empregados neste trabalho eram todos de pureza analítica e foram utilizados sem purificações adicionais.

O etilxantato de potássio (EXK) foi sintetizado pelo método tradicional já descrito.³⁵

O cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH.HCl}$) utilizado nas reações com etiltionocarbamato de etila (ETE) e etilxantato de etila (EXE) era um produto de Merck.

Os ácidos fórmico e succínico, ambos um produto de Riedel-De-Haen A.G., o ácido acético (Merck) e o ácido malônico (Carlo Erba) foram utilizados como tampões. A água utilizada nas soluções tampão era apenas destilada.

A etanolamina (2-aminoetilo) e o ácido bromídrico eram produtos da Merck e foram utilizados na síntese do bromidreto de 2-bromo-etilamina.

2.1.1. Síntese do bromidreto de 2-bromo-etilamina³⁶

Adicionou-se 25 ml de etanolamina gelada, através de um funil de decantação, à 180 ml de ácido bromídrico gelado em um balão de fundo redondo, com um agitador mecânico. O balão foi acoplado a uma coluna de fracionamento e aquecido até se obter

48 ml do destilado. Diminuiu-se então o aquecimento a um ponto onde o líquido parou de destilar e ficou somente sob refluxo. O aquecimento sob refluxo permaneceu por uma hora. Passado este tempo, mais 18 ml foi destilado, e a solução foi novamente aquecida sob refluxo por mais uma hora. Este procedimento continuou, obtendo-se 15, 8, 6.5, 4 e 1.5 ml do destilamento. O processo pode ser interrompido a qualquer momento. Finalmente a solução foi aquecida sob refluxo por mais 3 horas, e 59 ml de ácido bromídrico bruto foi destilado. O volume total destilado, incluindo o que é coletado durante o refluxo não deve ser menor que 160 ml ou maior que 162 ml.

Se uma cor castanho claro ou violeta aparecer no destilado, ou se fumaça branca for observada, a destilação deverá ser interrompida; mais destilação causará decomposição. Contudo, a cor sempre vem próxima do ponto especificado no procedimento e o volume total do destilado nunca será inferior a 95% do calculado.

O resíduo escuro no balão foi resfriado a 70°C e 50 ml de acetona foi adicionado. A mistura foi bem agitada, e tanto quanto possível do resíduo escuro foi colocado em contato com a acetona.

Após colocado em repouso por uma noite na geladeira, coletou-se em um filtro, lavou-se com acetona até descolorir, e secou-se por 15 minutos. O rendimento da síntese foi de 82%.

O espectro de ressonância magnética nuclear (Fig.1) deste sal permite identificar e confirmar a sua estrutura molecular. O múltiplete na região de 3,7 p.p.m é resultado dos dois grupos metilênicos, um a 3,8 p.p.m ($-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$) e o outro a 3,4

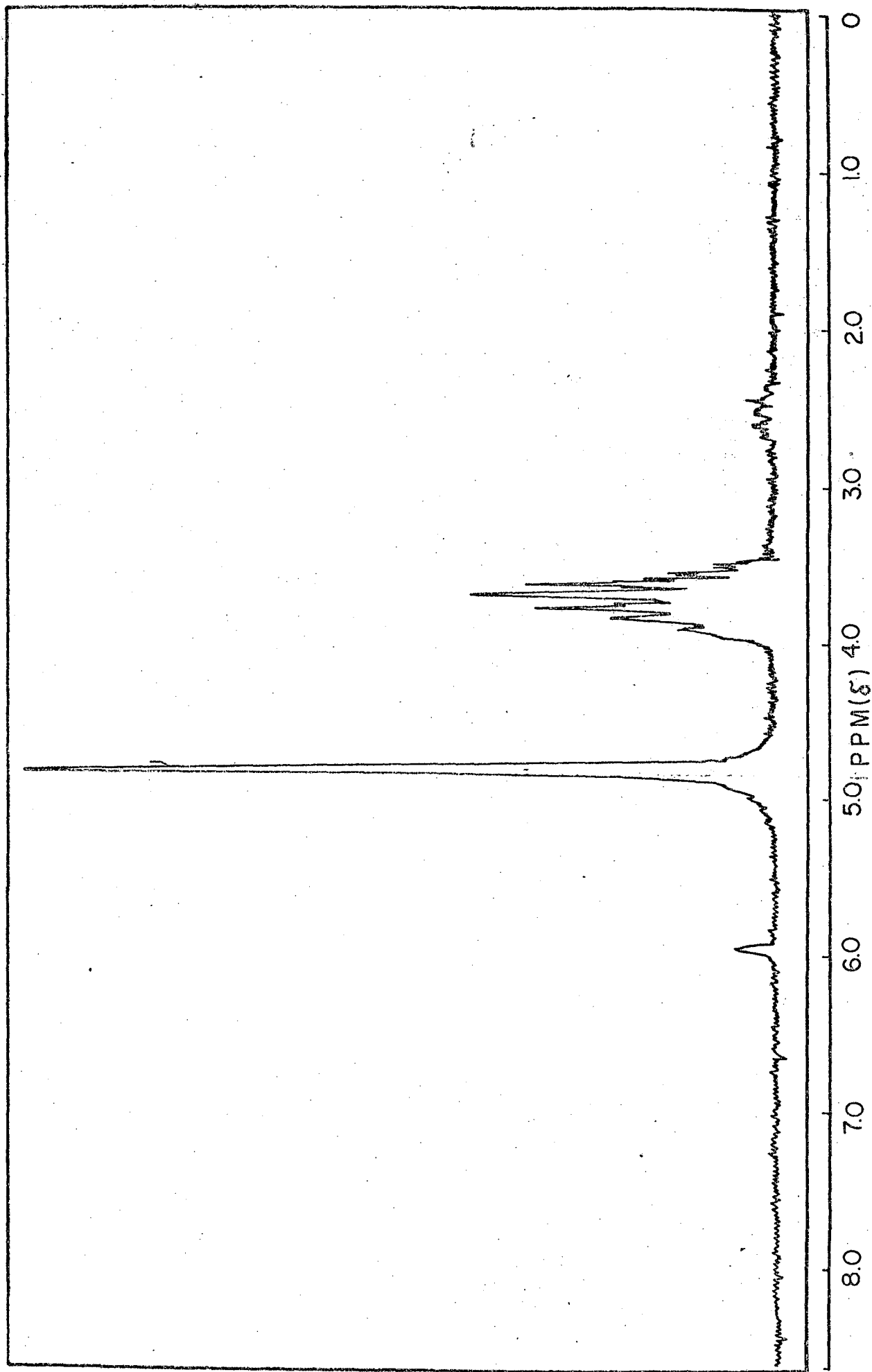


FIG.1 - Espectro N.M.R do bromidreto de 2-bromo-etilamina.

p.p.m. ($-\text{CH}_2-\text{Br}$), tornarem-se equivalentes no deslocamento químico. O pico a 4,8 p.p.m é devido à impurezas do solvente. Pequenas bandas laterais de rotação aparecem produzidas pela velocidade de rotação.

2.1.2. Síntese do O-etilxantato de S-(2-aminoetilo)

A síntese do O-etilxantato de S-(2-aminoetilo), EXEA, foi feita adicionando bromidreto de etilamina à etilxantato de potássio em proporção de 1:1 mol dissolvidas em dimetil formamida (DMF). Após ter sido feita a mistura reacional um precipitado branco logo se formou. A mistura reacional foi então acidulada com ácido bromídrico, lavada com éter sulfúrico para eliminar possíveis traços de tionocarbamato, e finalmente a solução filtrada. O espectro U.V. (Fig.2) revela um máximo à 276nm devido à transição $n \rightarrow \pi^*$ atribuída ao grupo $-\text{OCSS}-$.

2.2. Equipamentos

Para as medidas cinéticas e espectros foram utilizados um espectro-fotometro UV-vis Cary Modelo 219 e um outro Varian modelo 634 acoplado à um registrador modelo 2176 Record Varian. As temperaturas nas células quando usando o espectrofotometro 634, eram mantidas constantes com o auxílio de um termostato Haake Modelo 4391, fazendo-se circular água à temperatura constante através do porta-células de paredes duplas.

O pH das soluções foram medidas usando um pHmetro

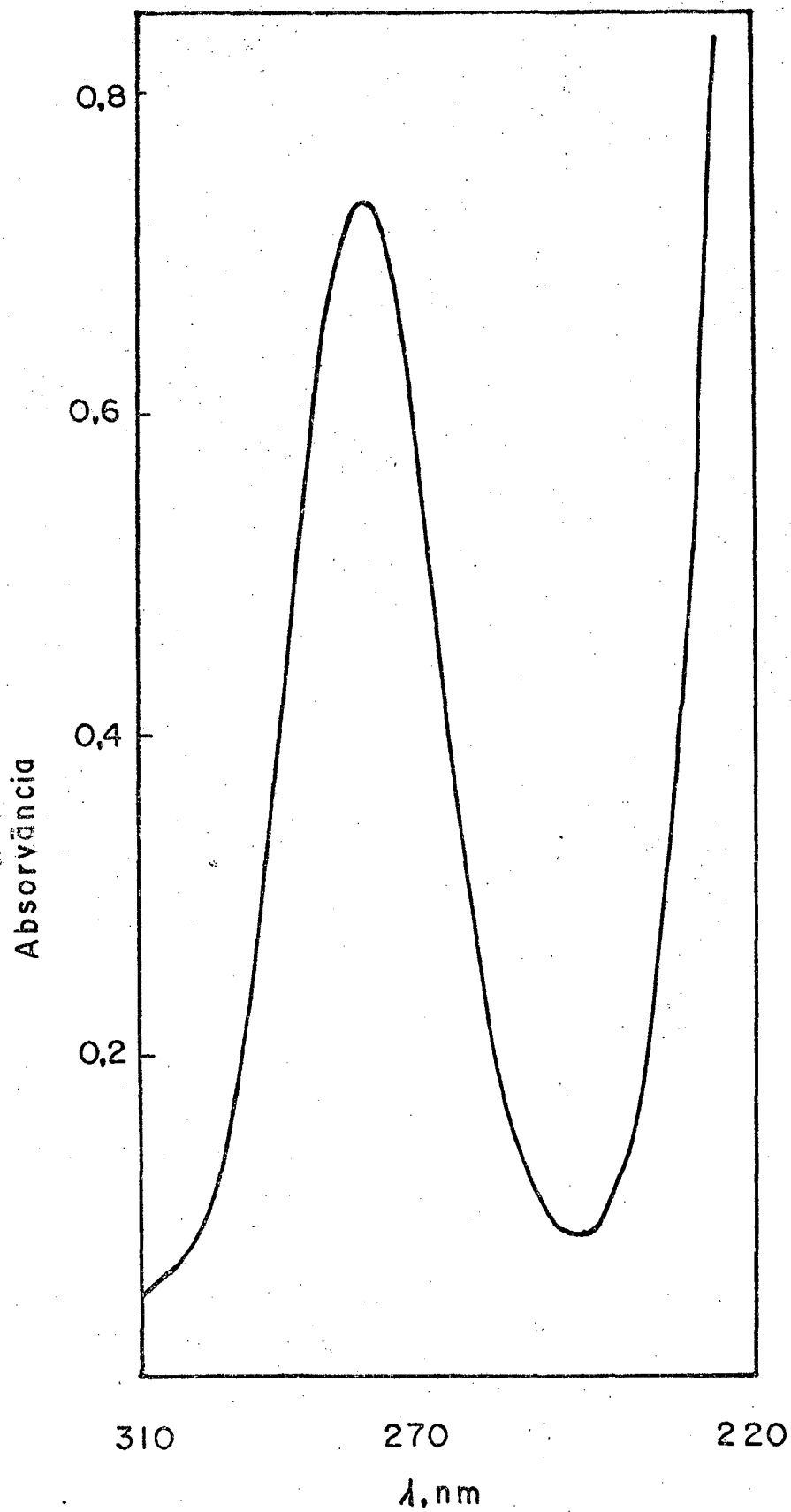


FIG. 2 - Espectro U.V. do O-etilxantato de (2-aminoetilo).

Metrohm Herisau Modelo E 603 equipado com um micro eletrodo combinado de vidro Metrohm AG Herisau.

2.3. Métodos Cinéticos

As cinéticas de reação de reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo, EXEA, e etiltionocarbamato de 2-mercaptoetilo, TSH, (Fig.3), foram estudadas a 25°C e força iônica 0,1M(NaCl), acompanhando espectrofotometricamente o desaparecimento do EXEA a 276nm e as leituras sendo registradas diretamente no papel. As soluções tampões previamente preparadas, eram adicionadas às células e estas termostatizadas. A completa termostatização levava cerca de 10 min aproximadamente. A reação era iniciada adicionando 100 µl do EXEA a 3 ml do tampão. A concentração inicial do substrato era c.a 10^{-2} M, e a concentração do tampão variava na faixa $1-7 \times 10^{-2}$ M. Para as reações mais rápidas era utilizado um pequeno êmbolo de teflon para adicionar o substrato. As cinéticas do reordenamento molecular do EXEA foram realizadas entre os pH's 3,0-8,0 e todas as reações seguiram uma boa cinética de primeira ordem durante pelo menos três vidas-médias. As absorvâncias dos tempos infinitos mostraram ser estáveis nas condições estudadas e tomadas após 10 vidas-médias.

As constantes de velocidades de primeira-ordem, k_{obs} , foram calculadas do gráfico de $\log (A_t - A_\infty)$ vs. tempo (Fig.4), onde A_t é a absorvância no tempo t e A_∞ é a absorvância no tempo infinito, de modo que o coeficiente angular é $-\frac{k}{2,303}$.

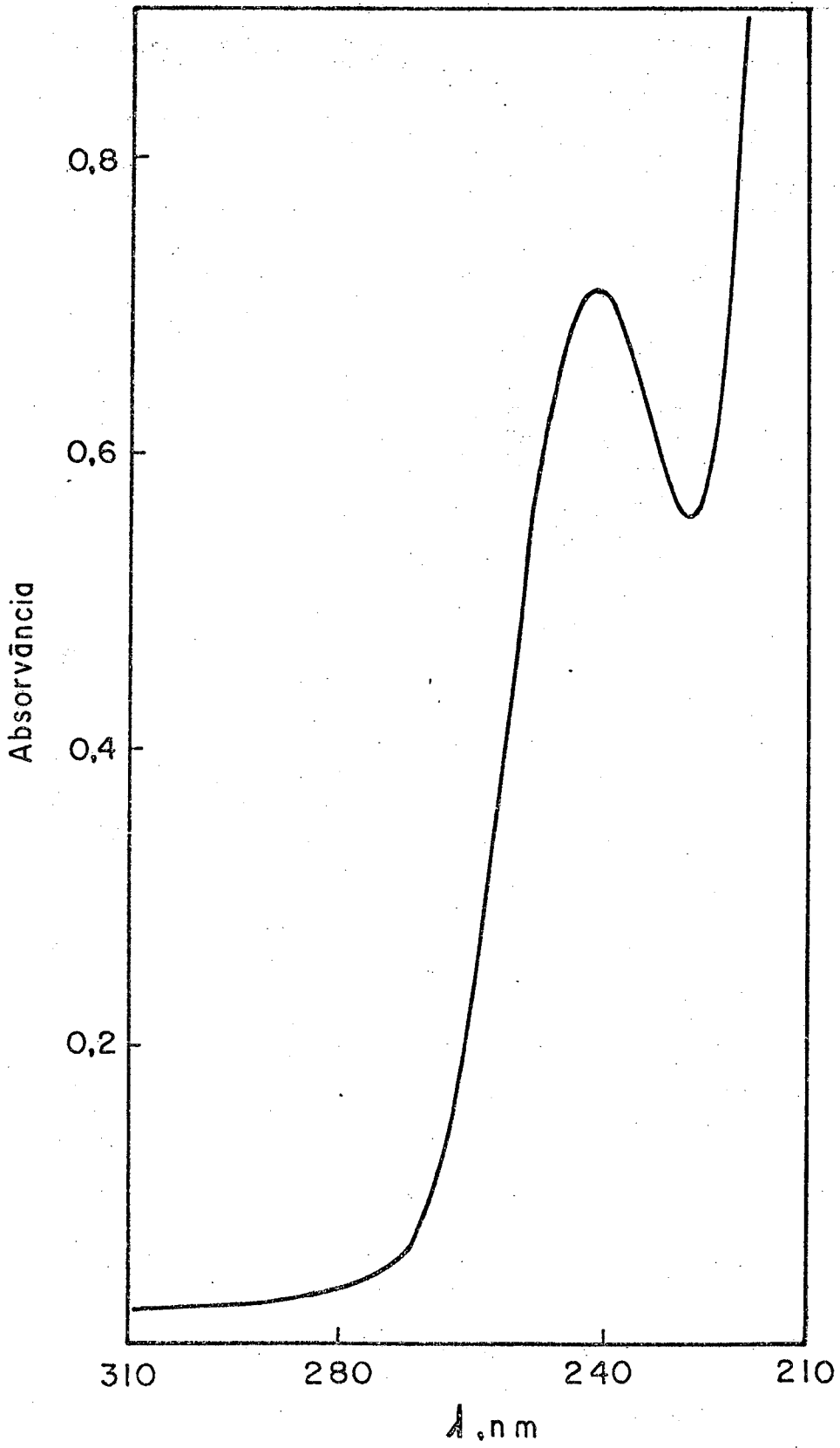


FIG. 3 - Espectro U.V. do etiltionocarbamato de (2-mercaptoetilo).

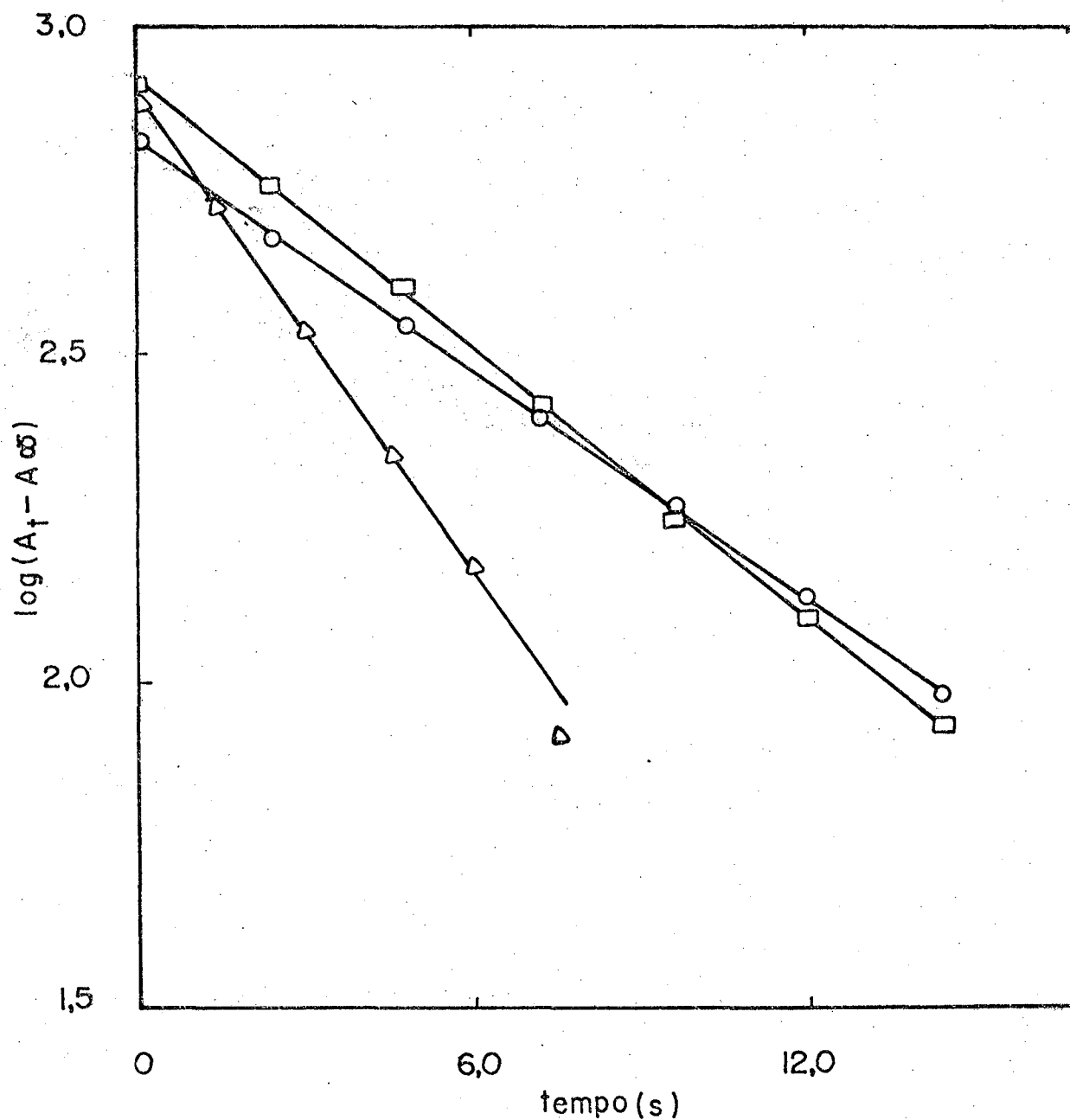


FIG.4 - Plotes do $\log (A_t - A_\infty)$ vs. tempo para a reação de reordenamento molecular do EXEA, à 25°C , e $\mu=0,1(\text{NaCl})$.

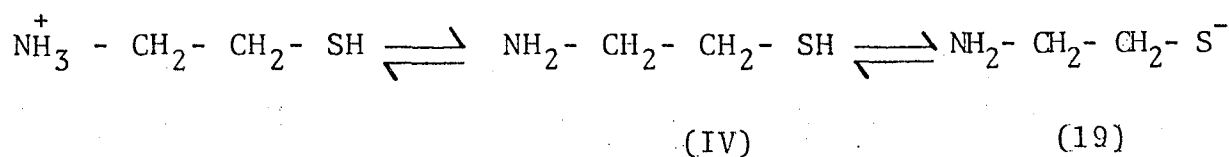
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Estimativa do pK_a do grupo amônio do O-etilxantato de 2-aminoetilo

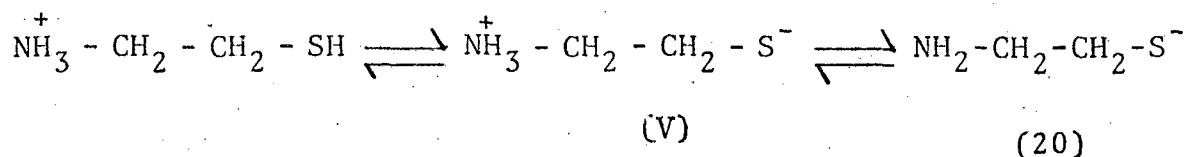
A estimativa do pK_a do grupo amônio do O-etilxantato de 2-aminoetilo foi feita pela comparação dos pK_a's de compostos com estruturas similares. O composto de referência tomado é o 2-amônio-etanotiol, (I), que tem pK_a's 8,6 e 10,75 para os grupos tiólico e amônio, respectivamente.³⁷ Podemos comparar estes valores com os pK_a's do etilamônio, (II), e etanotiol (III).³⁸

Compostos de referência	pK _a
I - HS-CH ₂ -CH ₂ -NH ₃ ⁺	(8,6 - 10,75)
II - CH ₃ -CH ₂ -NH ₃ ⁺	(10,63)
III - HS-CH ₂ -CH ₃	(10,50)

Se o pK_{SH} > pK_{NH}, a espécie neutra IV pode existir de acordo com os microequilíbrios (19).



No entanto se o pK_{SH} < pK_{NH} a espécie intermediária zwitterionica V deve existir (20).



Os pK_a 's do grupo tiol para as espécies IV e V foram calculadas da correlação $\sigma_I - \text{pK}_a$, onde $\sigma_I(\text{CH}_2\text{NH}_3^+) = 0,36$ e $\sigma_I(\text{CH}_2\text{NH}_2) = 0,08$.³⁹ Segundo Kreevoy e colaboradores⁴⁰

$$\text{pK}(\text{R-SH}) = 10,168 - 3,402\sigma_I. \quad (21)$$

Os valores obtidos foram: 8,94 para a espécie V e 10,02 para a espécie IV.

Se analisarmos agora o pK_{NH} da espécie I, considerando diferentes aminas primárias,^{39,41} é 10,65, praticamente igual ao de II, e seria de esperar que o pK_{NH} de V fosse superior de forma que o inferior (8,6) corresponde ao grupo tiol e o superior (10,75) ao grupo amônio. Concluiu-se que para o ácido conjugado de S, pode-se estimar $\text{pK}_a = 10,65$ para o grupo amônio.

3.2. Perfil de pH

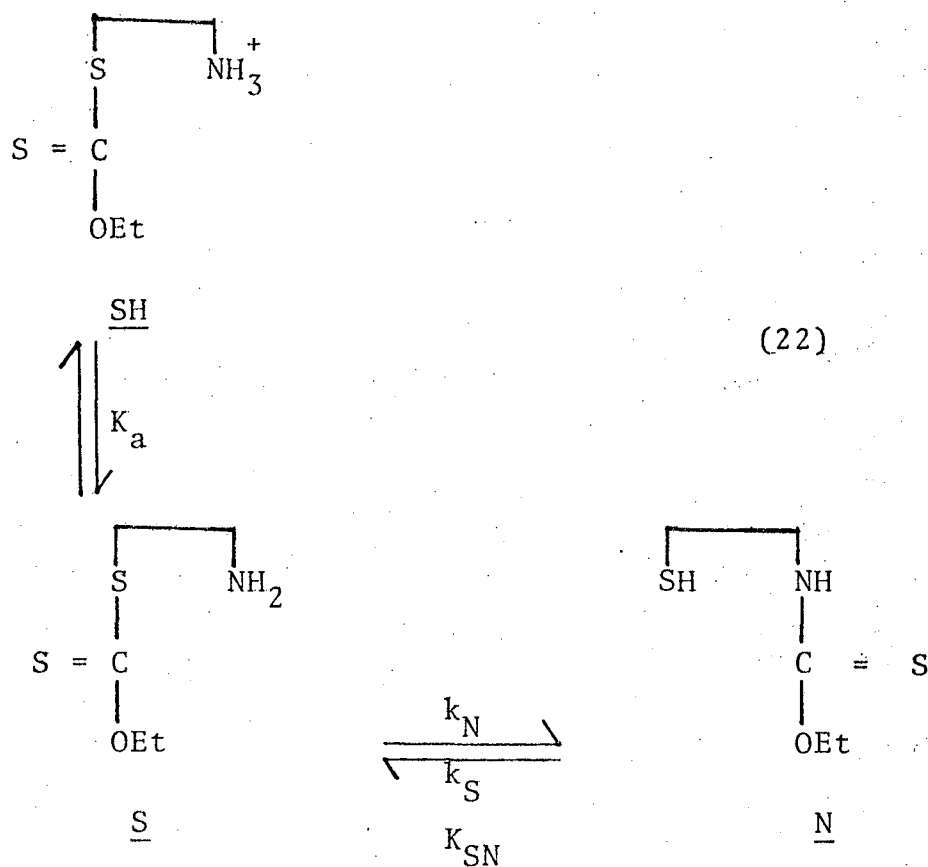
As constantes de velocidade de pseudo primeira ordem, k_{obs} , extrapoladas à concentração zero de tampão, k_0 , (Tabela I), foram obtidas para a reação do esquema (22) do rearranjo molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo à etiltionocarbamato de 2-mercaptoetilo à 25°C, $\mu = 0,1\text{M}(\text{NaCl})$, e tampões de diferentes pK_a 's.

TABELA I

CONSTANTES DE VELOCIDADE OBSERVADA EXTRAPOLADAS À CONCENTRAÇÃO ZERO DE TAMPÃO PARA O REORDENAMENTO MOLECULAR DO O-ETIXANTATO DE (2-AMINOETILO) A 25°C.^a

ÁCIDO	pH	kobs, seg ⁻¹	6 + log kobs
HCl	3,05	3,80 x 10 ⁻⁶	0,58
HCOOH	3,50	2,80 x 10 ⁻⁵	1,45
HCOOH	4,0	5,40 x 10 ⁻⁵	1,73
HCOOH	4,5	6,20 x 10 ⁻⁵	1,79
CH ₃ COOH	4,0	0,50 x 10 ⁻⁴	1,70
CH ₃ COOH	4,5	2,50 x 10 ⁻⁴	2,40
CH ₃ COOH	5,0	7,20 x 10 ⁻⁴	2,86
CH ₃ COOH	5,5	21,60 x 10 ⁻⁴	3,33
-OOC(CH ₂) ₂ COOH	5,0	0,30 x 10 ⁻³	2,48
-OOC(CH ₂) ₂ COOH	5,5	0,80 x 10 ⁻³	2,90
-OOC(CH ₂) ₂ COOH	6,0	1,80 x 10 ⁻³	3,25
-OOCCH ₂ COOH	5,5	1,80 x 10 ⁻³	3,25
-OOCH ₂ COOH	6,0	7,20 x 10 ⁻³	3,86
-OOCH ₂ COOH	6,5	12,20 x 10 ⁻³	4,09
Na ₂ HPO ₄	6,5	42,99 x 10 ⁻³	4,63
Na ₂ HPO ₄	7,0	13,25 x 10 ⁻²	5,12
Na ₂ HPO ₄	7,5	27,64 x 10 ⁻²	5,44
Na ₂ HPO ₄	8,0	63,01 x 10 ⁻²	5,80

a - $\mu=0,1$ (NaCl); as corridas foram acompanhadas a 276nm. Concentração de tampão 0,01 - 0,1M.



Na figura 5 é mostrado o perfil de pH vs. $\log k_0$ da média das constantes de velocidade de pseudo primeira ordem, k_{obs} , extrapoladas a concentração zero de tampão. A linha reta na figura 5 foi traçada com pendente igual à unidade.

A constante de aminólise intramolecular, k_N , para a formação de etiltionocarbamato de 2-mercaptoetilo, $\underline{\text{N}}$, a partir do O-etilxantato de 2-aminoetilo não protonado, $\underline{\text{S}}$, foi calculada da constante de velocidade observada para o reordenamento molecular de $\underline{\text{S}}$, baseado no esquema (22).

A equação de velocidade para esta reação é dada por (23)

$$v = \frac{k_a}{k_a + a_H} \cdot k_N(S_T) - k_S(N) \quad (23)$$

onde $(S_T) = (\text{SH}) + (\text{S})$

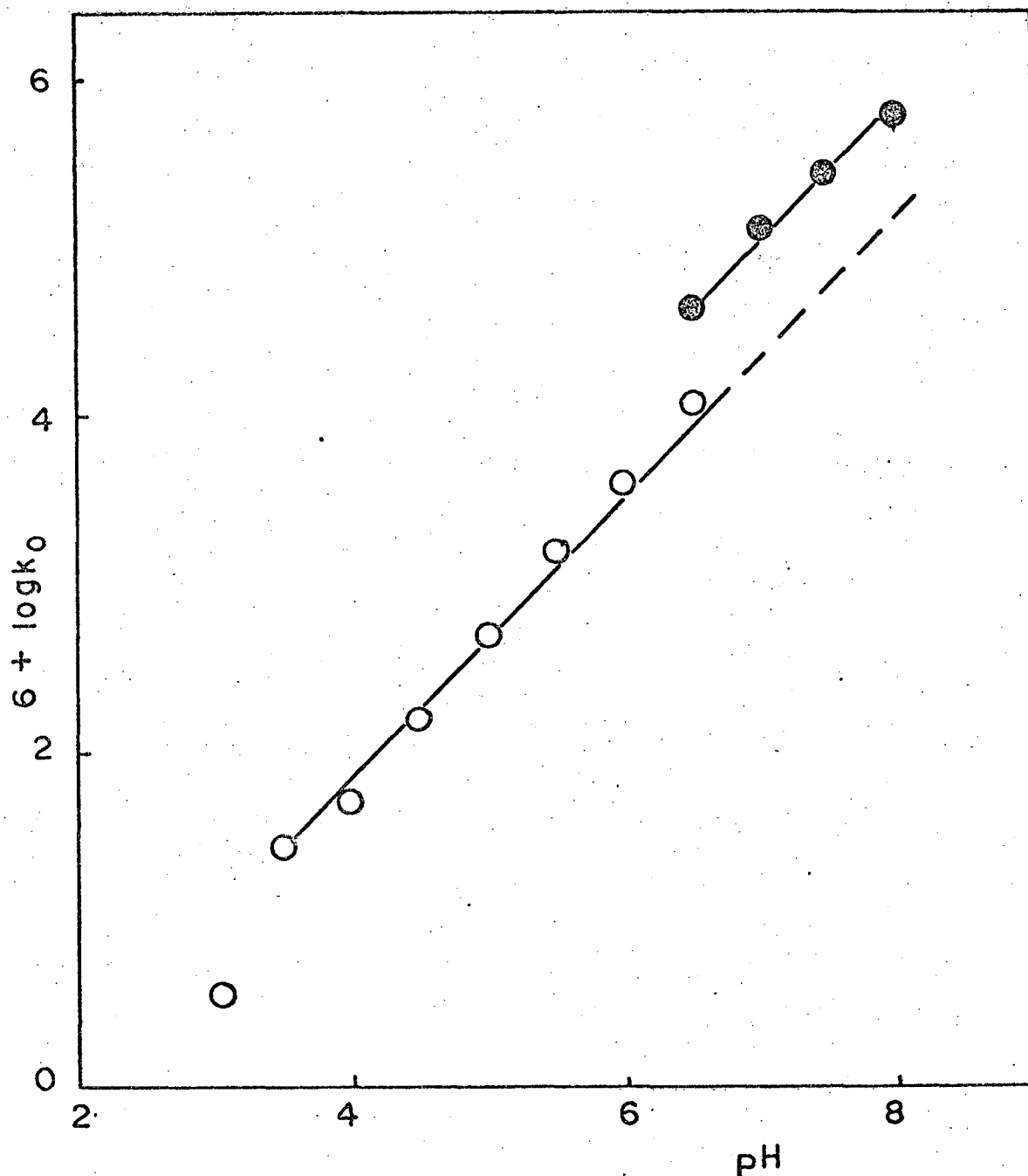


Fig. 5 - Perfil de pH da aminólise intramolecular de S-
-etilxantato de 2-aminoetila a 25°C, $\mu = 0.1$
(NaCl); O, constantes de velocidade extrapola-
das a concentração zero de tampão; ●, em pre-
sença de tampão fosfato (0.1 M).

Assumindo que $k_N \gg k_S$, então, a equação de velocidade de reduz-se a (24)

$$v = \frac{K_a}{K_a + a_H} \cdot k_N (S_T) \quad (24)$$

em que

$$k_0 = \frac{K_a}{K_a + a_H} \cdot k_N \quad (25)$$

onde K_a é a constante de dissociação ácida do grupo amônio da espécie SH.

Como o pK_a de SH é muito maior em magnitude que o valor de pH experimental, então $a_H \gg K_a$,

$$k_0 = \frac{K_a}{a_H} \cdot k_N \quad (26)$$

e

$$\log k_0 = \log k_N - pK_a + pH \quad (27)$$

Um plote de $\log k_0$ vs. pH para este sistema, descreve uma reta com inclinação de +1. Experimentalmente foi obtida uma pendente igual a 1,03 ($r = 0,978$). Do intercepto desta reta foi possível obter um valor de $k_N = 144,58 \text{ s}^{-1}$, assumindo que o pK_a do grupo que está sendo protonado tem um valor de 10,65.

Cineticamente a equação (26) é indistinguível de (28)

$$k_0 = k''_{H_2O} + k''_{OH} (a_{OH}) \quad (28)$$

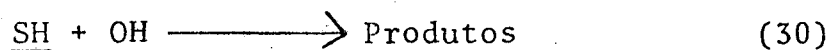
Por regressão linear de k_0 vs. (a_{OH}) foram calculadas $k''_{H_2O} = 1,44 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, sendo $k''_{OH} = 3,87 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Na faixa de pH estudada $(S_T) \approx (SH) \approx \frac{a_H}{K_a} (S)$.

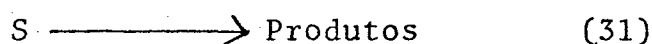
Assim

$$k''_{OH} a_{OH} = \frac{K_a}{a_H} k_N \quad (29)$$

A diferença consiste que na equação (28) a reação pa rece acontecer pelo mecanismo



e na equação (25) o mecanismo seria



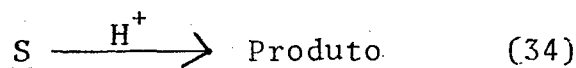
Iguais considerações conduzem às relações (32) e (33).

$$k'''_{H_2O} (SH) = k'''_{H_2O} \frac{K_{H_3O^+}}{k_a} a_H(S) = k'_{H_3O^+} a_H(S) \quad (32)$$

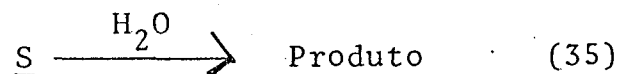
$$k''_{OH} a_{OH} (SH) = k''_{OH} \frac{K_w}{k_a} (S) = k'_{H_2O} a_{H_2O} (S) \quad (33)$$

As relações (32) e (33) são importantes porque obtem-se outras possibilidades mecanísticas.

A equação (32) é equivalente a uma catálise ácida es pecífica sobre o substrato não protonado S (34)



e a equação (33) é realmente catálise pela água (35) equivalente a $k_N = k_{H_2O} a_{H_2O}$.



Do valor calculado para k''_{OH} ($= 3,87 \times 10^5 M^{-1} \cdot s^{-1}$) e da relação (33), podemos calcular k'_{H_2O} (36)

$$k'_{H_2O} = k''_{OH} \frac{K_a^w}{K_a} \quad (36)$$

onde K_a^W é a constante de dissociação ácida da água ($pK_a^W = 15,74$) e $pK_a = 10,75$.

Assim

$$k'_{H_2O} = 3,11 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ ou}$$

$$k_N = k'_{H_2O} \cdot a_{H_2O} = 172,87 \text{ s}^{-1}$$

A diferença com o valor calculado do perfil de pH depende do erro das constantes k_0 extrapoladas, mas não muda fundamentalmente o texto da discussão. Para o efeito consideraremos o valor de $k_N = 172,87 \text{ s}^{-1}$ calculado a partir de $k_{OH} = 3,87 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

3.3. Catálise geral

Na presença de ácidos carboxílicos, usados como tampões, foi observado catálise geral para o reordenamento de substrato protonado.

Nas tabelas II, III, IV e V são apresentados os valores das constantes de velocidade de pseudo primeira ordem, k_{obs} , e as concentrações dos tampões formiato, acetato, succinato, e malonato para a reação de reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo. Nas figuras 6, 7, 8 e 9, estas constantes de velocidade estão plotadas como função das concentrações dos tampões à três valores de pH. As constantes de velocidade de segunda ordem obtidas da inclinação destes plotes são mostradas na tabela VI.

Os plotes dos valores de k_2 , a constante de segunda

TABELA II

CONSTANTES DE VELOCIDADE OBSERVADA DO REORDENAMENTO MOLECULAR DO O-ETILXANTATO DE -(2-AMINOETILO) A 25°C. $\mu=0,1M$ (NaCl), CATALIZADA POR TAMPÃO FORMIATO.

pH	(FORMIATO) _T , M	$10^5 \times k_{obs}, \text{seg}^{-1}$
3,5	0,03	3,40
3,5	0,05	3,80
3,5	0,07	4,21
4,0	0,03	6,30
4,0	0,05	7,24
4,0	0,07	7,70
4,5	0,03	12,80
4,5	0,05	17,60
4,5	0,07	21,80

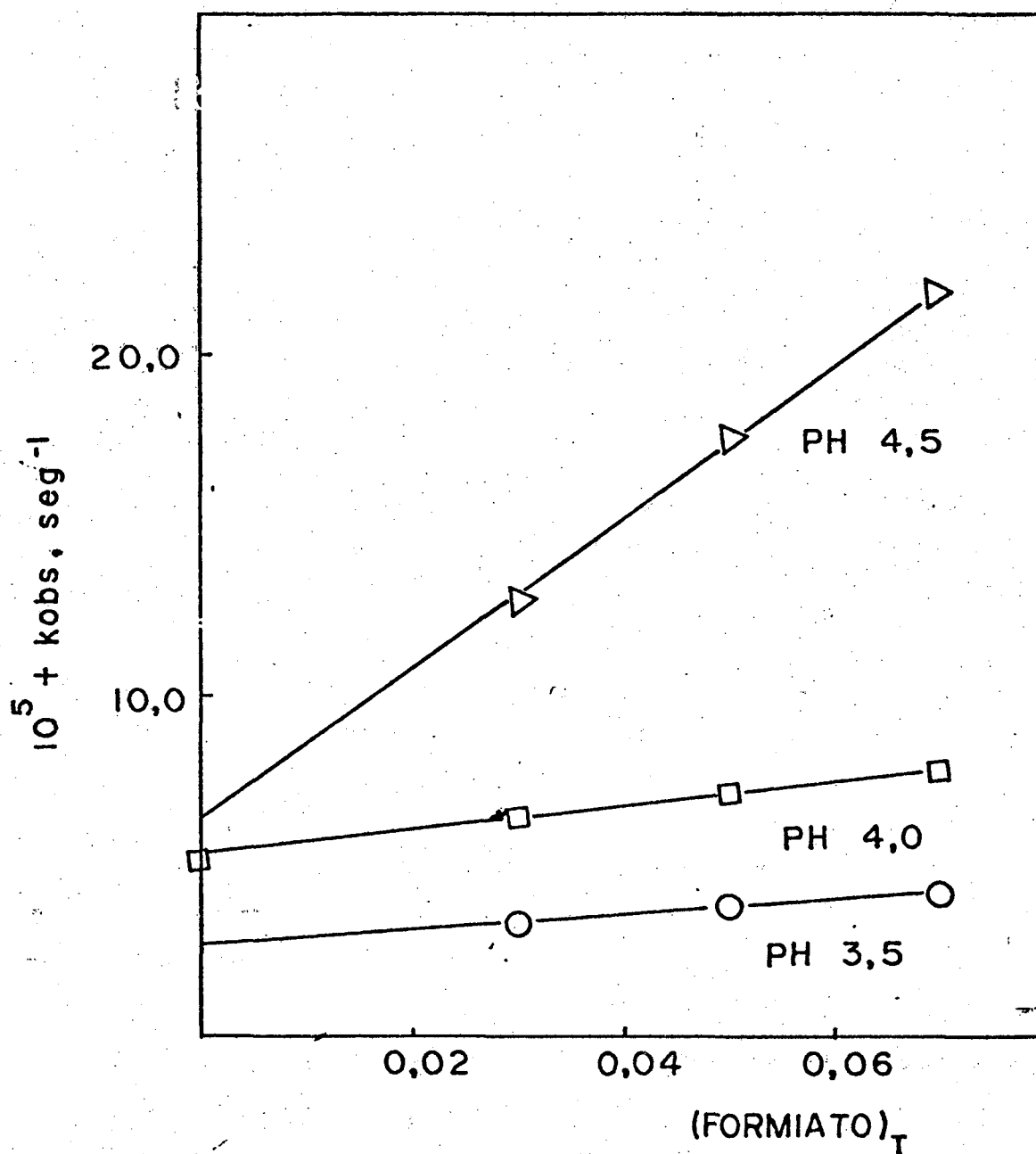


FIG. 6 - Efeito da concentração de tampão formiato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA, à 25°C , $\mu=0,1(\text{NaCl})$.

TABELA III

CONSTANTES DE VELOCIDADE OBSERVADA DO REORDENAMENTO MOLECULAR DO O-ETILXANTATO DE (2-AMINOETILO) À 25°C, $\mu=0,1M$ (NaCl), CATALIZADO POR TAMPÃO ACETATO.

pH	(ACETATO) _T , M	$10^4 \times k_{obs}, \text{seg}^{-1}$
4,0	0,03	0,65
4,0	0,05	0,68
4,0	0,07	0,80
4,5	0,03	2,95
4,5	0,05	3,21
4,5	0,07	3,50
5,0	0,03	8,74
5,0	0,05	9,74
5,0	0,07	10,89
5,5	0,03	29,71
5,5	0,05	34,76
5,5	0,07	42,11

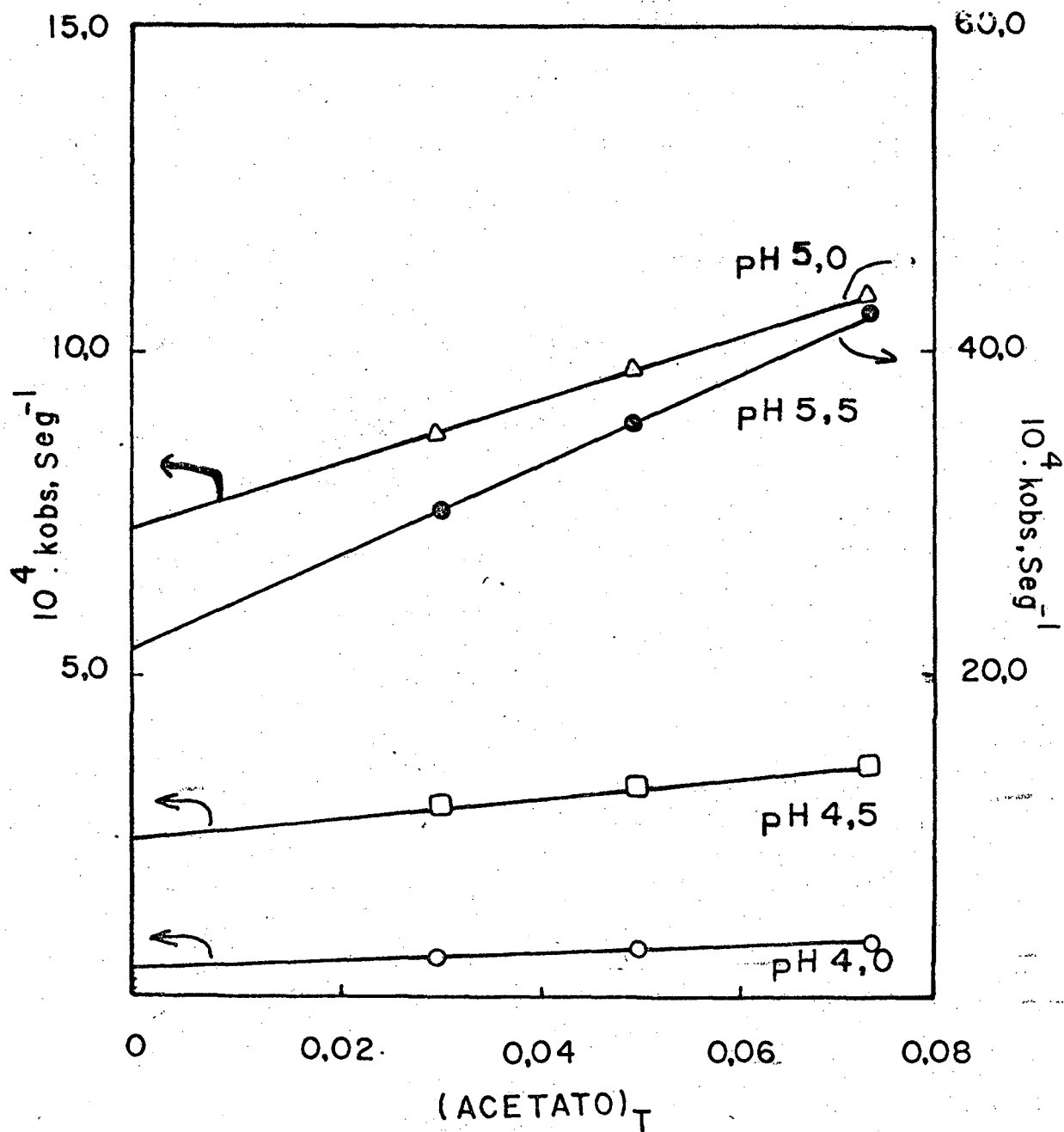


FIG. 7 - Efeito da concentração de tampão acetato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA, à 25°C , $\mu=0,1(\text{NaCl})$.

TABELA IV

CONSTANTES DE VELOCIDADE OBSERVADA DO REORDENAMENTO MOLECULAR DO O-ETILXANTATO DE (2-AMINOETILO) A 25°C, $\mu=0,1M(NaCl)$, CATALIZADO POR TAMPÃO SUCCINATO.

pH	(SUCCINATO) _T , M	$10^3 \times k_{obs}, \text{seg}^{-1}$
5,0	0,01	0,393
5,0	0,03	0,702
5,0	0,05	0,802
5,5	0,01	0,75
5,5	0,03	1,815
5,5	0,05	2,601
6,0	0,01	2,530
6,0	0,03	6,210
6,0	0,05	7,918

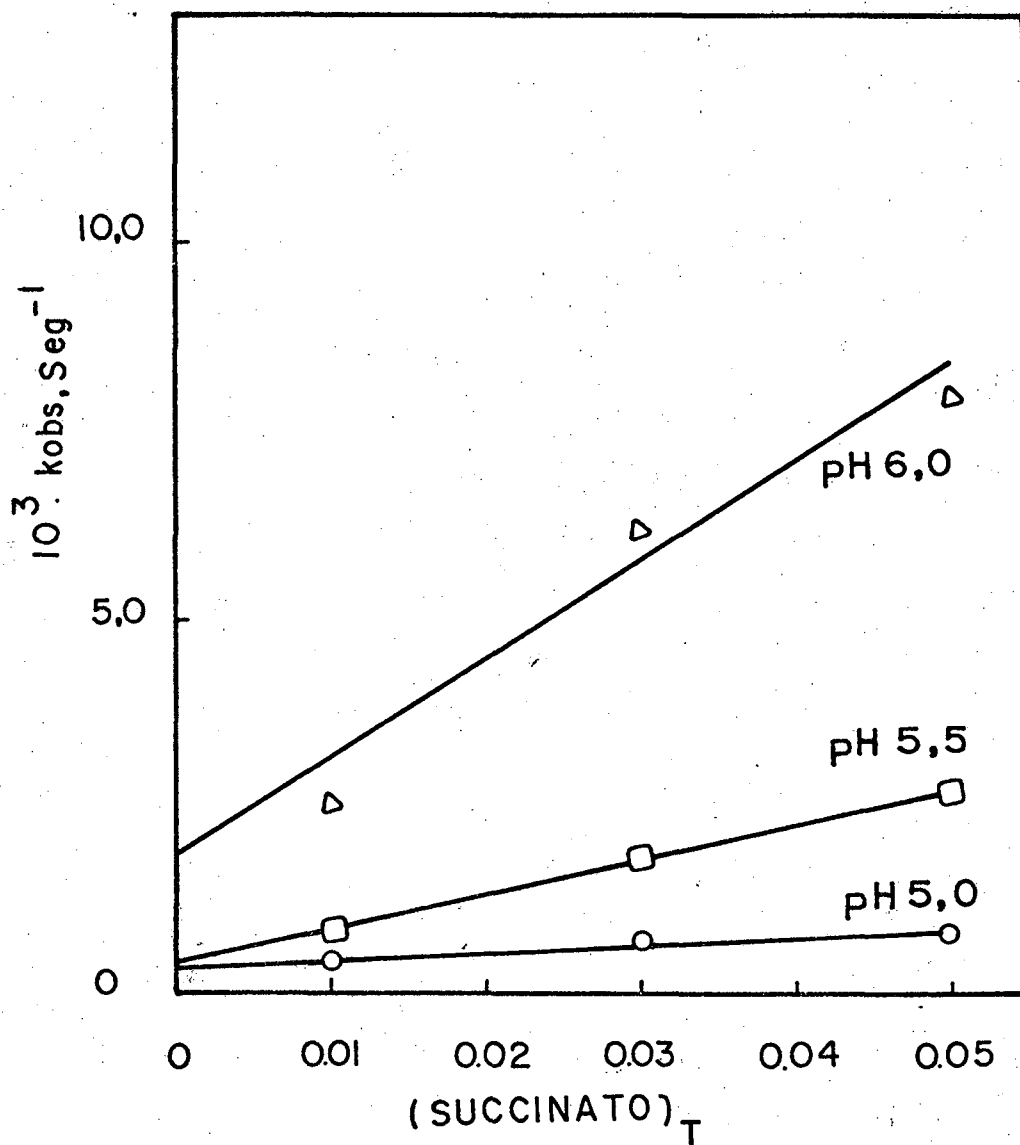


FIG. 8 - Efeito da concentração de tampão succinato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA, à 25°C , $\mu=0,1(\text{NaCl})$.

TABELA V

CONSTANTES DE VELOCIDADE OBSERVADA DO REORDENAMENTO MOLECULAR DO O-ETILXANTATO DE (2-AMINOETILO) À 25°C, $\mu=0,1M$ (NaCl), CATALIZADO POR TAMPÃO MALONATO.

pH	(MALONATO) _T , M	$10^3 \times k_{obs}, \text{seg}^{-1}$
5,5	0,03	2,33
5,5	0,05	2,53
5,5	0,07	2,78
6,0	0,03	7,83
6,0	0,05	8,17
6,0	0,07	8,52
6,5	0,03	16,36
6,5	0,05	20,57
6,5	0,07	22,86

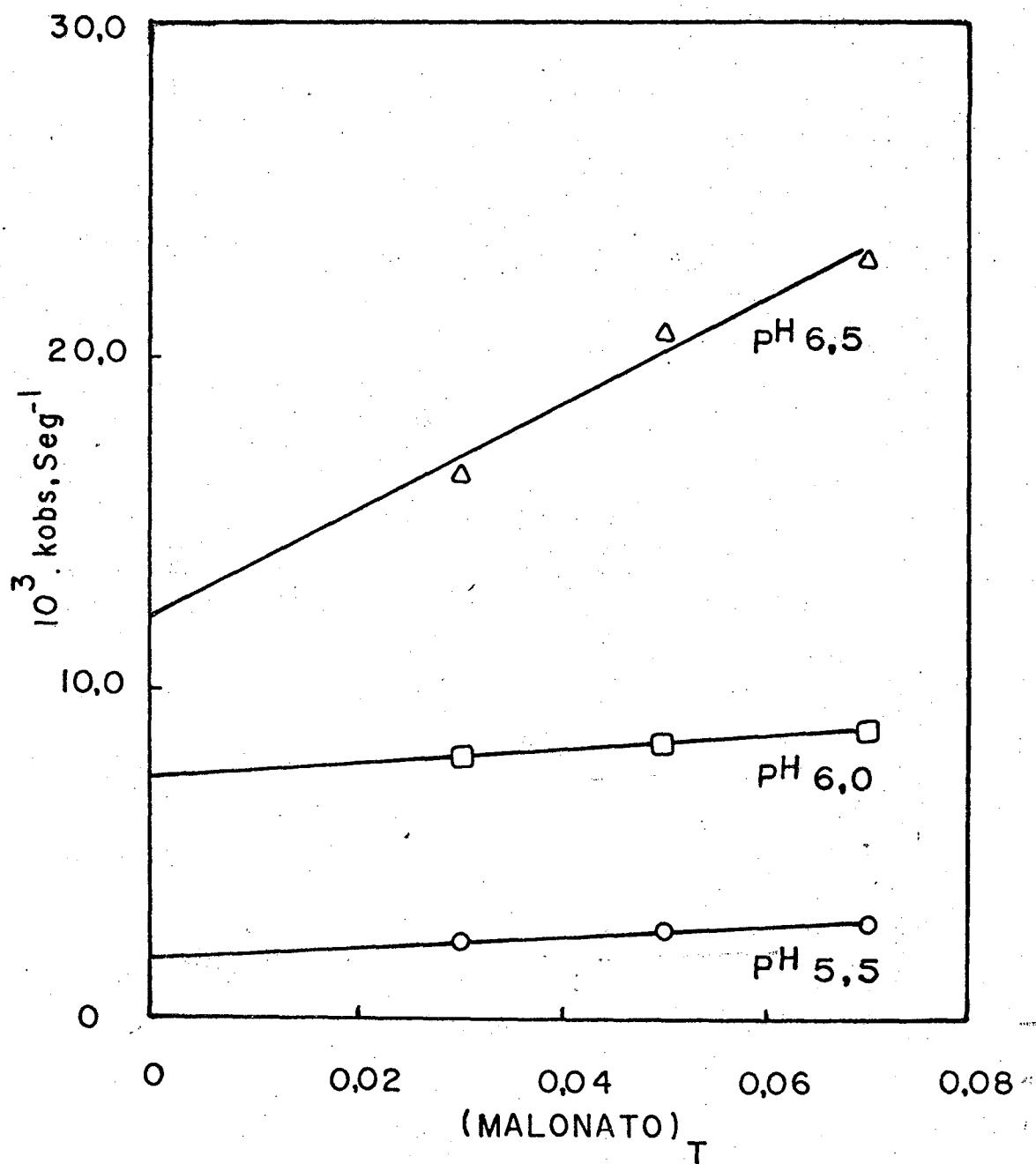


FIG. 9 - Efeito da concentração de tampão malonato à diferentes pH's na velocidade do reordenamento molecular do EXEA, à 25°C , $\mu=0,1(\text{NaCl})$.

ordem da catálise geral, com respeito a fração molar do ácido conjugado do catalizador geral, não são lineares, contrário do que se deveria esperar de uma simples catálise ácido-base geral (Fig. 10 e 11).

Como os plotes de k_{obs} vs. (tampão) são lineares, o desvio pode ser atribuído a um termo de terceira ordem com a concentração de hidroxila, (OH^-) , e a forma básica do tampão. Como os plotes de k_2 vs X_{HA} tendem a zero para $X_{HA}=1$, a reação não mostra catálise ácida geral, quando estudada sob condições em que basicamente todo o substrato está protonado. Uma possível interpretação dos dados experimentais obtidos até o presente seria expressar a equação de catálise geral como (37).

$$k_2(B_T) = k_B(B) + k'_{OHB}(OH)(B) \quad (37)$$

Desenvolvendo e reordenando, obteve-se a equação (38).

$$k_2/X_B = k_B + k'_{OHB}(OH) \quad (38)$$

Plotes de k_2/X_B vs. (OH) foram feitos, (Fig. 12 e 13), para uma série de valores de pH, os quais apresentam uma linearidade razoável. Dos interceptos calcularam-se as constantes da catálise básica geral, k_B , e das inclinações as aparentes constantes catalíticas de terceira ordem, k'_{OHB} :

Na tabela VII são mostradas as constantes catalíticas aparente de terceira ordem, k'_{OHB} , obtidos dos plotes de k_2/X_B vs. (OH) da reação de reordenamento molecular do O-etilxantato de 2-aminoetilo nas condições citadas na parte experimental. Observa-se que são aproximadamente constantes, com um valor médio de $1,60 \times 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$.

TABELA VI

CONSTANTES DE VELOCIDADE DE 2ª ORDEM PARA O REORDENAMENTO MOLECULAR DO O-ETILXANTATO DE (2-AMINOETIL) A 25°C.^a

ÁCIDO	pKa	pH	X _B	10 ¹⁰ x (OH ⁻), M	k ₂ , M ⁻¹ .s ⁻¹	10 ² x k ₂ /X _B
HCOOH	3,75	3,5	0,36	0,316	8,31 x 10 ⁻⁴	0,23
HCOOH		4,0	0,64	1,0	16,50 x 10 ⁻⁴	0,26
HCOOH		4,5	0,85	3,16	36,33 x 10 ⁻⁴	0,43
CH ₃ COOH	4,75	4,0	0,15	1,0	1,56 x 10 ⁻³	1,04
CH ₃ COOH		4,5	0,36	3,16	7,08 x 10 ⁻³	1,97
CH ₃ COOH		5,0	0,64	10,0	21,39 x 10 ⁻³	3,34
CH ₃ COOH		5,5	0,85	31,6	76,23 x 10 ⁻³	8,97
-OOC(CH ₂) ₂ COOH	5,61	5,0	0,20	10,0	2,44 x 10 ⁻²	12,20
-OOC(CH ₂) ₂ COOH		5,5	0,44	31,6	6,25 x 10 ⁻²	14,20
-OOC(CH ₂) ₂ COOH		6,0	0,71	100,0	20,60 x 10 ⁻²	29,01
-OOCCH ₂ COOH	5,69	5,5	0,39	31,6	5,60 x 10 ⁻²	14,36
-OOCCH ₂ COOH		6,0	0,67	100,0	18,20 x 10 ⁻²	27,16
-OOCCH ₂ COOH		6,5	0,87	316,0	42,78 x 10 ⁻²	49,17

a- $\mu=0,1$ (NaCl); Concentração de tampão de $1-7 \times 10^{-2}$ M.

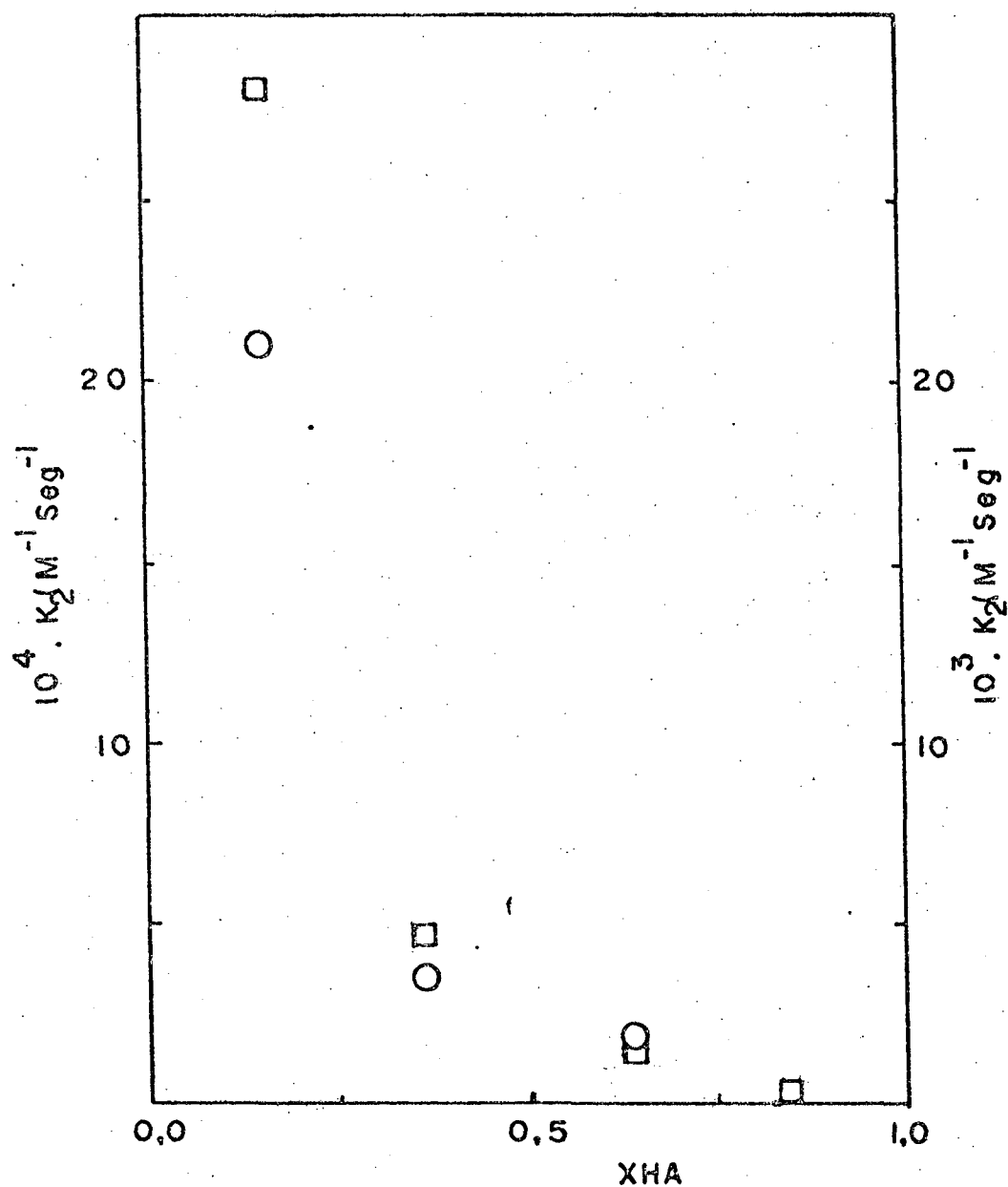


Fig. 10 - Constantes catalíticas de velocidade de segunda ordem em relação à fração molar do ácido geral, obtidas a 25°C , $\mu = 0.1$ (NaCl); \circ , ácido fórmico; \square , ácido acético.

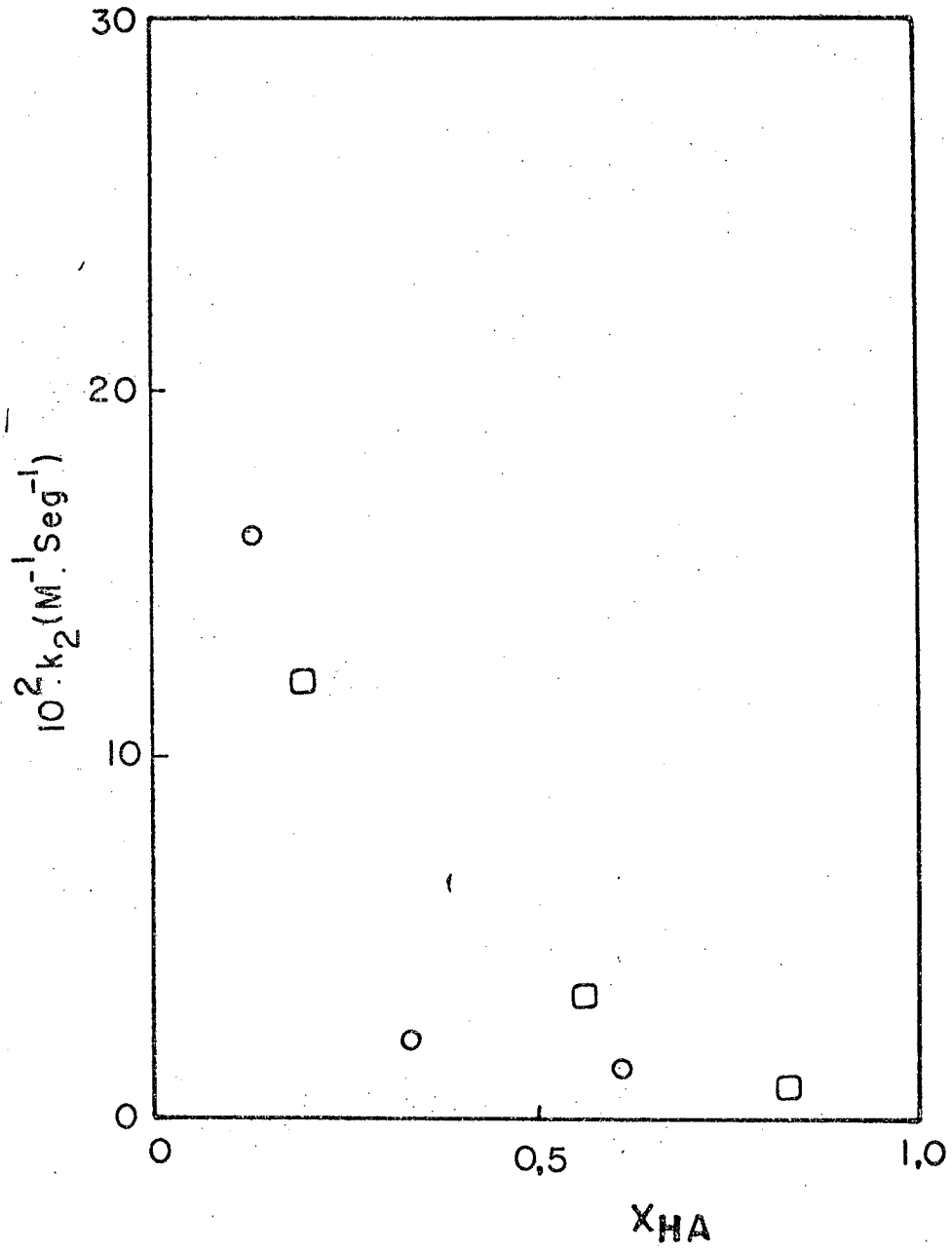


FIG.11 - Constantes de velocidade de 2^a ordem vs. fração molar de ácido gerais à 25°C, $\mu=0,1(\text{NaCl})$. ○ Ácido Malônico; □ Ácido Succínico.

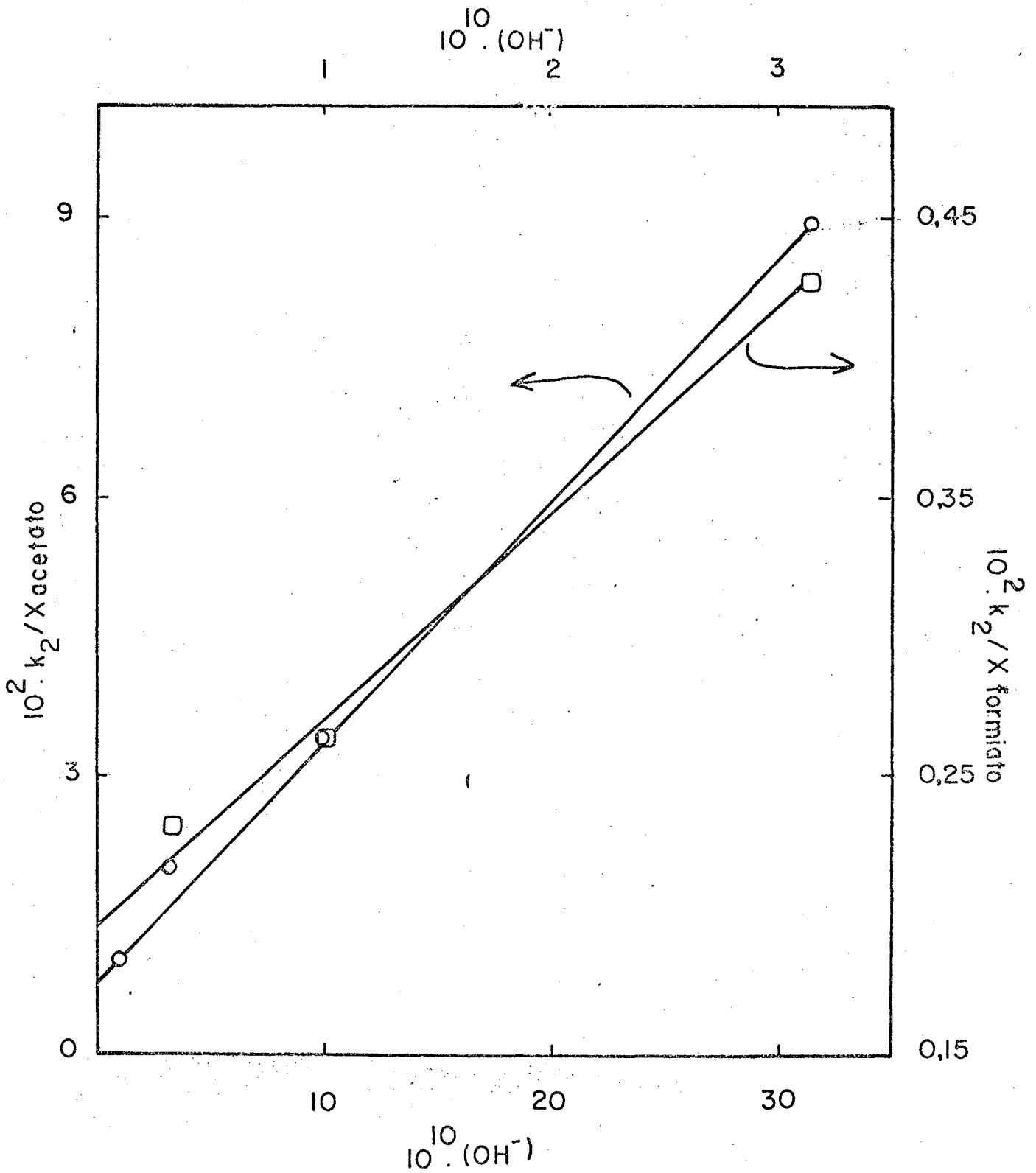


FIG.12 - Plote de k_2/X_B vs. Concentração de tampão para o reordenamento molecular do EXEA, à 25°C , $\mu=0,1(\text{NaCl})$, e diversos pH's.

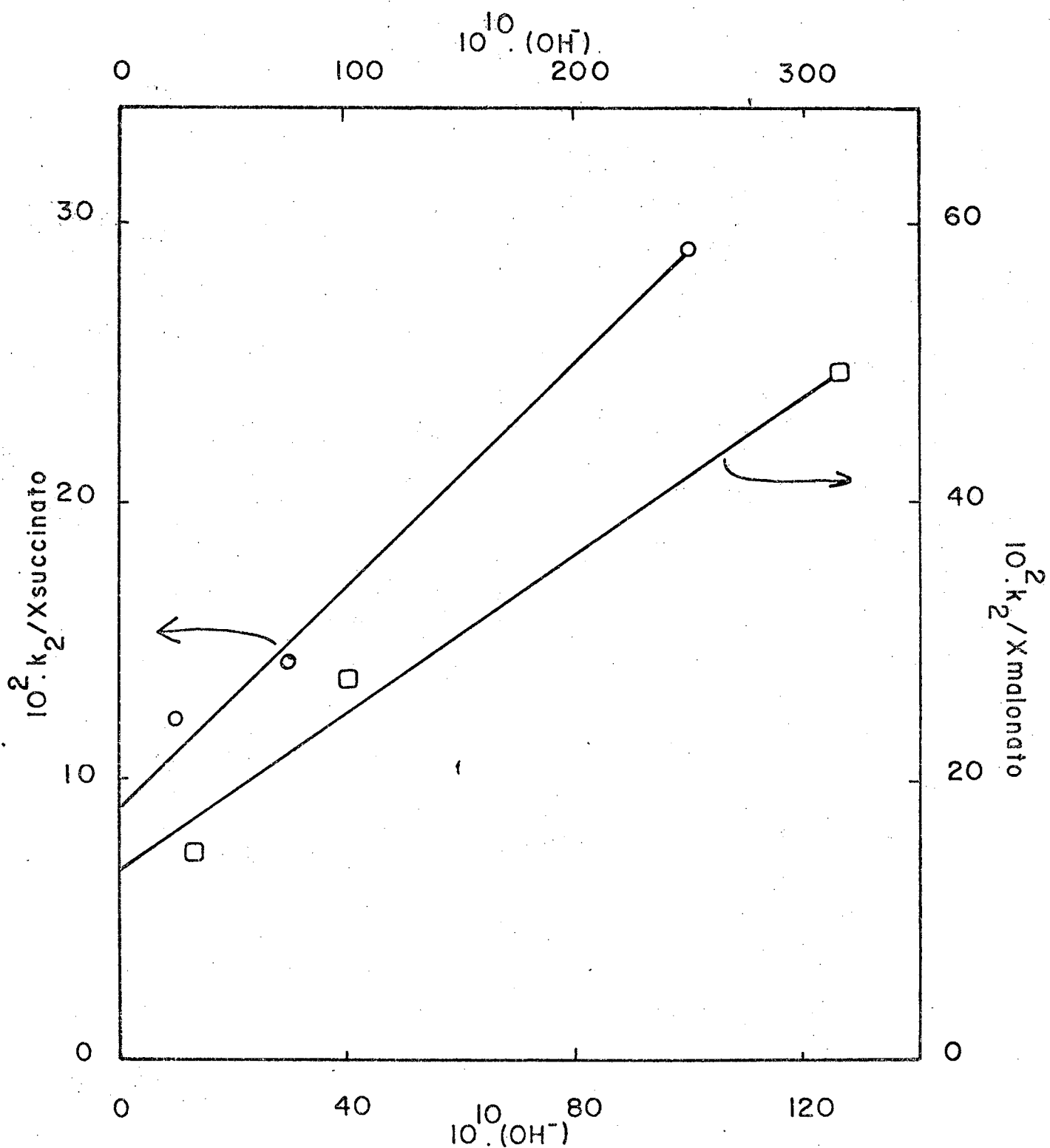


FIG.13 - Plote de k_2/X_B vs. concentração de tampão para o reordenamento molecular do EXEA, à 25°C , $\mu=0,1(\text{NaCl})$, e diversos pH's.

TABELA VII

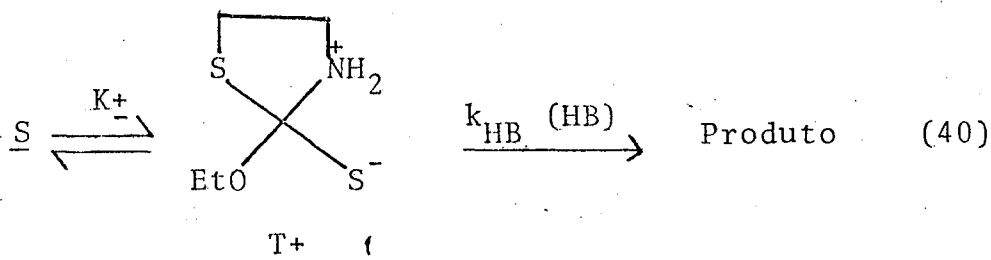
CONSTANTES CATALÍTICAS APARENTE DE TERCEIRA ORDEM PARA A CATÁ-
LISE BÁSICA GERAL DA REAÇÃO DE REORDENAMENTO MOLECULAR DO EXEA
EM SOLUÇÃO AQUOSA, À 25°C, $\mu=0,1M(NaCl)$.

TAMPÃO	pK_a	$10^{-7} \cdot k_{OHB} M^{-2} \cdot s^{-1}$
Formiato	3,75	0,73
Acetato	4,75	2,54
Succinato	5,61	1,97
Malonato	5,69	1,17
		Média $1,60 \times 10^7$

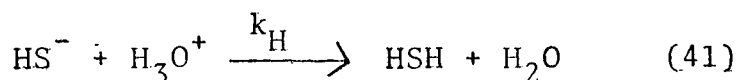
Os valores de k_B calculados para diferentes ácidos HB aparecem na tabela VIII. O valor de k''_{H_2O} ($2,59 \times 10^{-6} M^{-1} \cdot s^{-1}$) foi obtido da correlação linear de k_o vs. (OH^-) do perfil de pH onde $k'''_{H_2O} = k''_{H_2O} a_{H_2O} = 1,44 \times 10^{-4} \cdot s^{-1}$. A conversão de k_B em k_{HB} é obtida pela relação (39).

$$k_B(B) \cdot (SH) = k_B \frac{K_{BH}}{K_a} (BH) \cdot (S) = k'_{HB} (BH) \cdot (S) \quad (39)$$

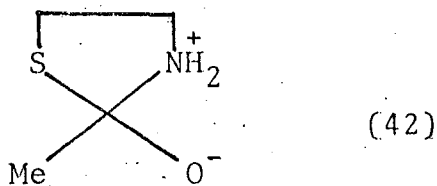
No caso da água $k'_{H_3O} = 6,36 \times 10^6 M^{-1} \cdot s^{-1}$. Mas se a catálise ácida geral acontece sobre o intermediário tetraédrico zwitterionico, T_{\pm} , (eq. 40), realmente a constante k'_{HB} calculada está multiplicada



pela constante de pré-equilíbrio K_{\pm} que não conhecemos. O valor pode ser estimado assumindo que a constante de velocidade de transferência do próton do íon hidrônio para o enxofre, é similar ao da reação (41), onde $k_H = 7,5 \times 10^{10} M^{-1} \cdot s^{-1}$.⁴²



Isto leva a calcular o valor de $K_{\pm} = 8,48 \times 10^{-5}$. O valor correspondente para o intermediário T_{\pm} análogo (42), é $6,12 \times 10^{-6}$.⁴³

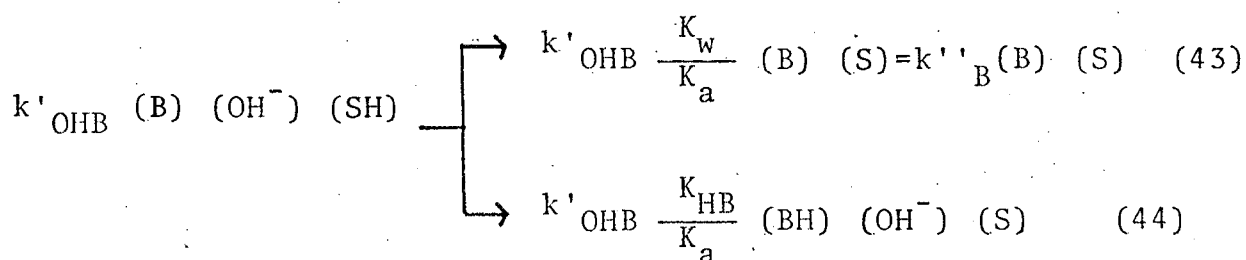


Os demais valores da tabela VIII foram calculados de forma similar.

O plote de Bronsted de $\log k_B$ vs. pK_a dos ácidos carboxílicos produzem $\beta=0,95$ (Fig. 14). Assim a catálise ácida geral sobre o substrato não protonado apresenta uma $\alpha=0,05$, praticamente nulo, o que indica que a etapa determinante da reação é a transferência de um próton a um intermediário tal como T^+ (eq. 40) e independente da acidez do catalizador. O maior valor de k_{HB} para o íon hidrônio com respeito aos outros ácidos carboxílicos é ao redor de 3 ordens de magnitude. Mas o próton solvado apresenta valores de constantes de transferência às bases do nitrogênio maiores que ácidos carboxílicos.⁴² Não temos valores de referência para a transferência do próton do oxigênio para o enxôfre, mas o ácido sulfídrico não correlaciona com a acidez de outros alquilmercaptanos.⁴⁰

3.4. Termo catalítico de terceira ordem

O termo catalítico $k'_{HOB}(OH^-)$ da equação (37) pode ser desdobrado em duas formas segundo a série de equações (43) e (44).



A equação (43) sugere a incursão da catálise básica

TABELA VIII

CONSTANTES DE VELOCIDADE CATALÍTICA DA TRANSFERÊNCIA S À N
DO O-ETILXANTATO DE 2-AMINOETILO À 25°C E $\mu=0,1M$ (NaCl).

ÁCIDO	pK_a	$10^3 k_B$	k_{HB}^a
HB		$M^{-1} \cdot s^{-1}$	$M^{-1} \cdot s^{-1}$
H_3O^+	-1,74	0,144	$7,5 \times 10^{10}$
HCOOH	3,75	1,91	$1,79 \times 10^8$
CH_3COOH	4,75	9,24	$8,66 \times 10^7$
$-OOC(CH_2)_2COOH$	5,61	93,10	$1,20 \times 10^8$
$-OOCCH_2COOH$	5,69	130,0	$1,40 \times 10^8$
H_2O	15,74	$3,85 \times 10^5$	$3,67 \times 10^4$

a. Valores calculados considerando $k_H = 7,5 \times 10^{10} M^{-1} \cdot s^{-1}$, ⁴²
e $K_+ = 8,48 \times 10^{-5}$.

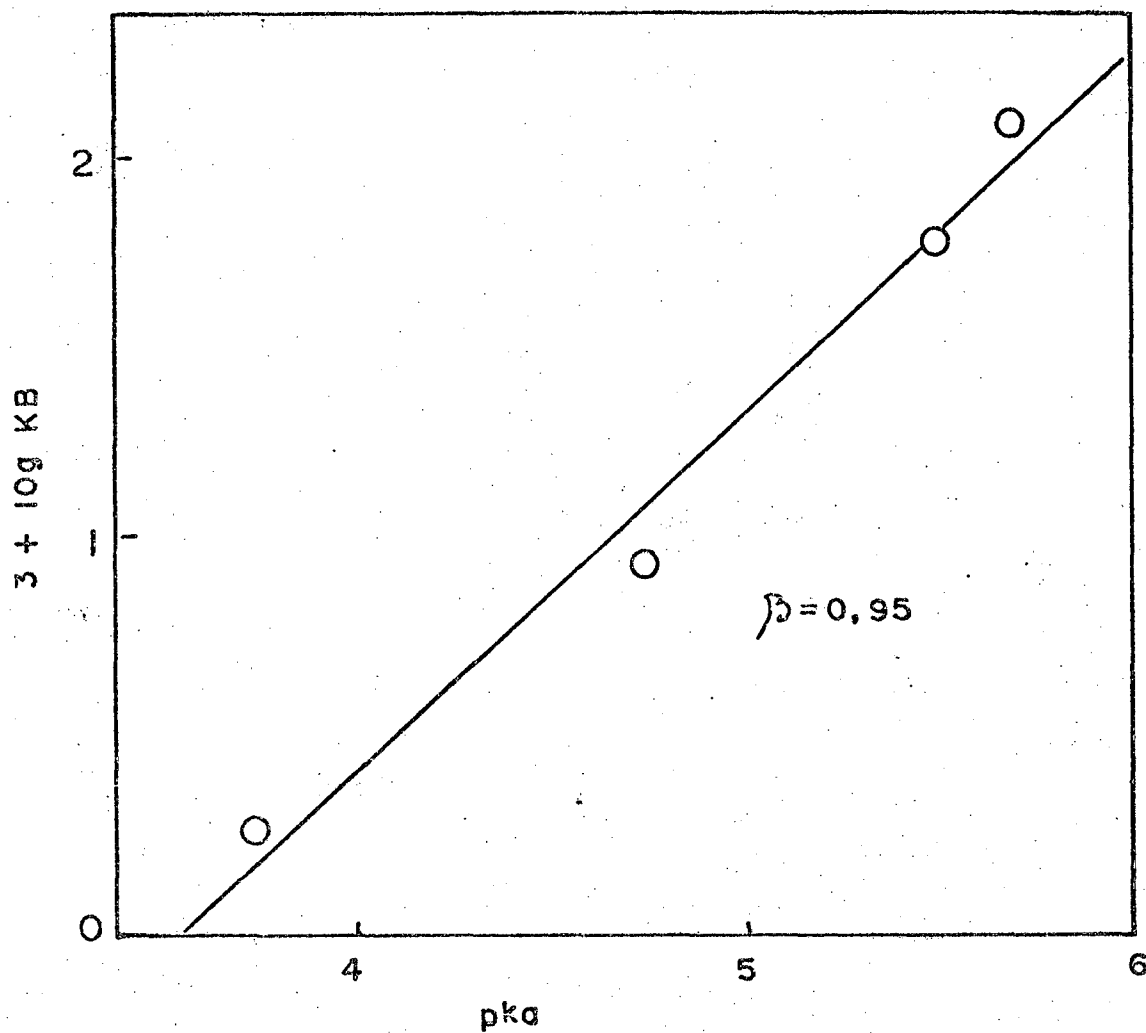
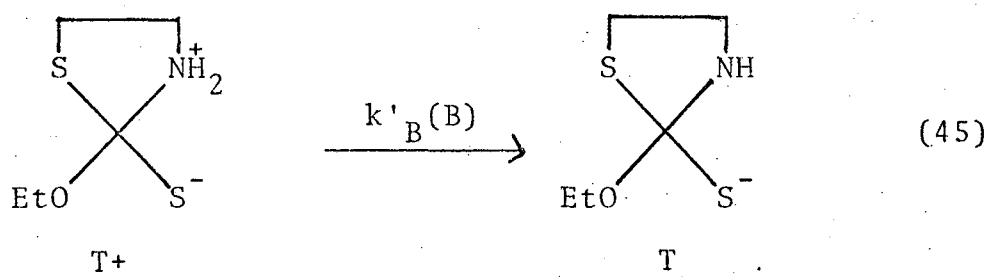
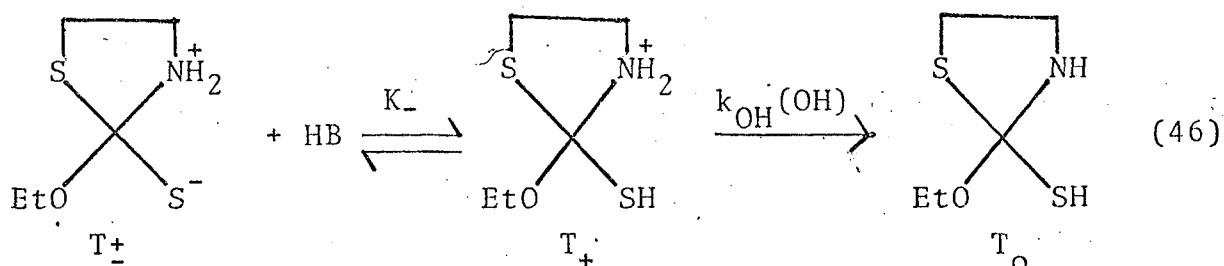


Fig. 14 - Plote de Bronsted para a catálise básica geral do reordenamento da forma protonada do S-etilxantato de 2-aminoetila.

além da catálise ácida geral na decomposição de T_+ . Como o termo $k'_{\text{HOB}} = 1,60 \times 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ como média, independente da basicidade de B, $k''_B = 9,0 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, que corrigida com respeito a $K_+ = 4,53 \times 10^{-4}$ daria um valor $k'_B = 8,43 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para um caminho catalítico segundo a equação (45), onde a transferência do próton do nitrogênio de T_+ para a base B é a etapa determinante, competindo com a transferência do próton para o enxofre de T_+ desde o ácido geral HB.



A equação (44) conduz à hipótese de uma rápida protonação de T_+ por HB seguida por uma etapa determinante de transferência de próton do nitrogênio pelo íon hidroxila (46).



Mas esta hipótese deve ser descartada porque a reação $T_+ \rightarrow T_+$ deve ser mais rápida que $T_+ \rightarrow T_0$, e processos similares, tal como a desprotonação do íon piperidínio por íon hidroxila foi calculado em $k_{\text{OH}} = 2,2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$,⁴² ou seja, controlada por difusão e já foi mostrado que a protonação de T_+ pelos ácidos carboxílicos HB, apresenta um valor médio de $1,31 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

3.5. Esquema mecanístico

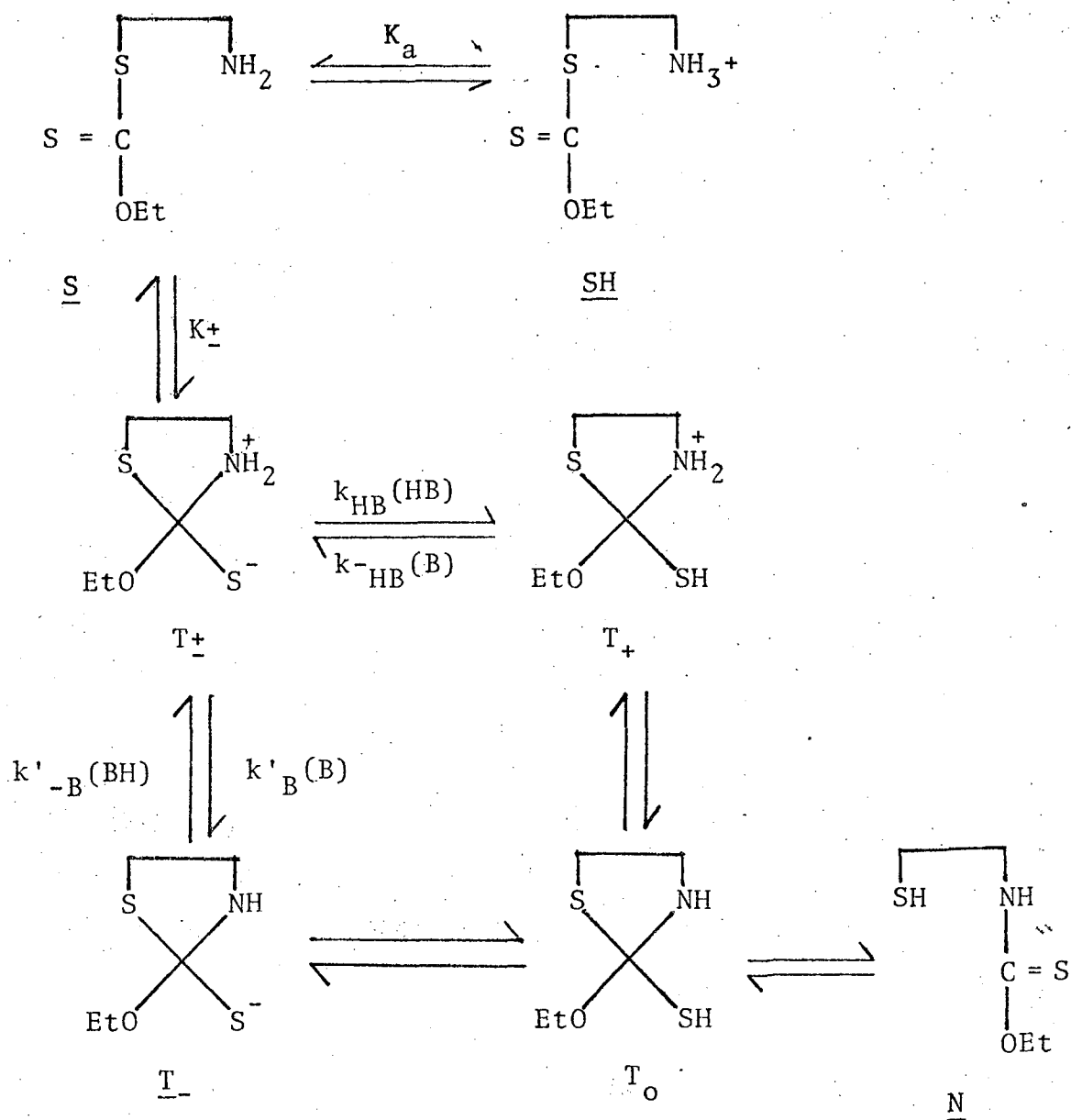
As alternativas discutidas anteriormente podem ser resumidas no esquema (47). O substrato protonado, SH, não é reativo e somente reage como S. A formação de T_+ é termodinamicamente desfavorável, com uma constante de equilíbrio $k_+ = 8,48 \times 10^{-5}$.

A etapa determinante da reação é a protonação de T_+ por ácidos gerais HB, formando T_+ . Outro caminho da reação é a desprotonação de T_+ por bases gerais B, com formação de T_- . Segundo o esquema proposto a protonação de T_- deve ser mais rápida que a de T_+ , talvez porque a basicidade do enxofre de T_+ é bem menor que a de T_- devido a carga do grupo amônio.

O estado de transição $T_+ \longrightarrow T_+$ é de carga zero, entretanto que aquele do processo $T_+ \longrightarrow T_-$ tem carga mononegativa. O perfil de pH não permite ver mudança da etapa determinante da reação, na faixa estudada e de certa forma indica que ela é independente do pH, como é de esperar se o processo $T_+ \longrightarrow T_+$ é o mais importante. Consistentemente nenhuma mudança do espectro U.V. foi observado a diferentes pH, indicando que as quantidades relativas S e N não mudaram. Porém era necessário demonstrar se ambas espécies, S e N estavam realmente em equilíbrio e que o reordenamento é reversível.

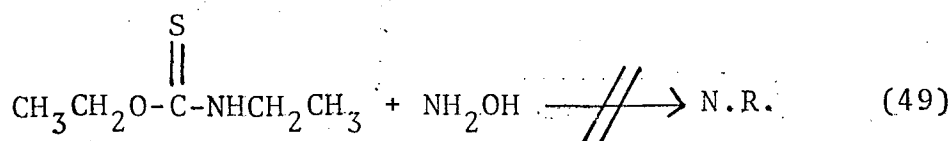
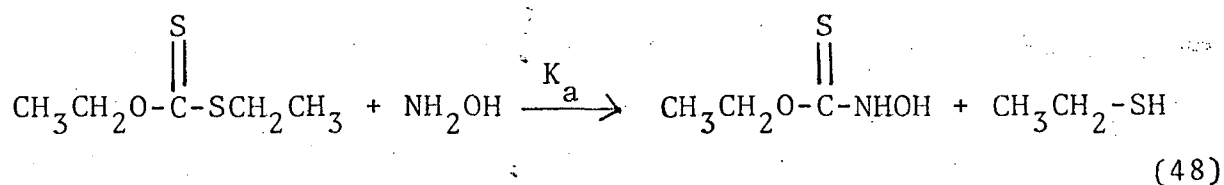
3.6. Reversibilidade da reação de reordenamento

O reordenamento $S \longrightarrow N$ do etilxantato de 2-aminoe



Esquema 47

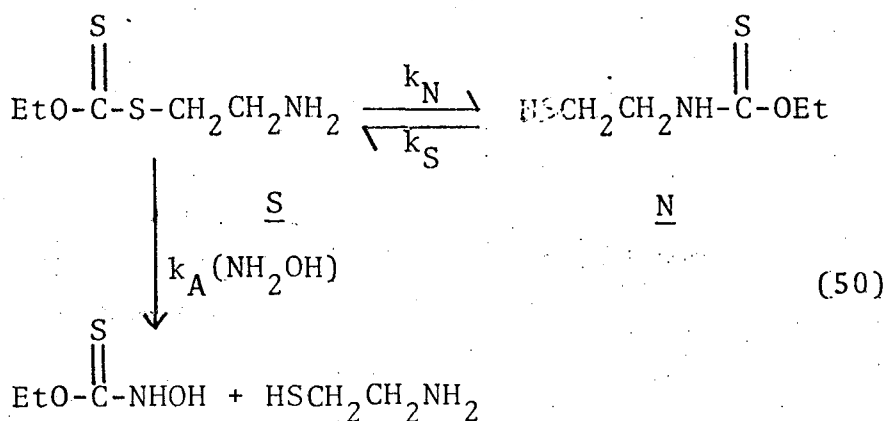
tilo, S, produz etiltionocarbamato de 2-mercaptoetilo, N. Espectrofotometricamente a reação pode ser acompanhada pelo desaparecimento de S ($\lambda_{\max} = 276\text{nm}$) ou pelo aparecimento de N ($\lambda_{\max} = 242\text{nm}$). No final a concentração de S é imperceptível. Como os tionocarbamatos podem ser facilmente obtidos pela aminólise de ésteres xânticos,^{5,6} primeiramente foi medido a hidroxilaminólise do etilxantato de etila e a possível reação com etiltionocarbamato de etila.



A 25°C, $\mu=0,1(\text{NaCl})$, pH 9,01 (fosfato 0,1M), não observou-se nenhuma reação do etiltionocarbamato de etila com hidroxilamina ($1,7 \times 10^{-2}\text{M}$) após quatro horas (49).

A reação (48) foi efetuada em similares condições, mas a pH 8,01 e 10,02, dando constantes observadas $8,31 \times 10^{-4}$ e $12,19 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ respectivamente. Considerando que para a hidroxilamina o $\text{pK}_a = 5,96$, a constante de segunda ordem para hidroxilaminólise do etilxantato de etila é $k_A = 0.034 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Estes resultados serviram de base para testar a reversibilidade da reação segundo o esquema (50) onde



k_{obs} seguiria a equação (51), assumindo que $k_N \gg k_S$,

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_S k_A(\text{NH}_2\text{OH})}{k_A(\text{NH}_2\text{OH}) + k_N} \quad (51)$$

e admitindo que a hidroxilamina somente reage com S. A equação (51) prediz que se $k_N \ll k_A(\text{NH}_2\text{OH})$, k_{obs} seria proporcional à concentração de hidroxilamina. Mas se $k_N \gg k_A(\text{NH}_2\text{OH})$, k_{obs} seria independente da concentração da amina. Se for da mesma ordem de magnitude, então seria observado um plote de k_{obs} vs. (NH₂OH) côncavo, atingindo um platô a altas concentrações de amina. Tal comportamento pode ser observado na tabela IX e fig. 15. Da equação (51) obtemos (52).

$$\frac{1}{k_{\text{obs}}} = \frac{1}{k_S} + \left(\frac{k_N}{k_S k_A} \right) \cdot \frac{1}{(\text{NH}_2\text{OH})} \quad (52)$$

O plote recíproco da fig. 16 mostra a linearidade esperada. A linha contínua foi calculada pelo método dos mínimos quadrados, do valor do intercepto foi calculado $k_S = 1,23 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Considerando $k_N = 172,87 \text{ s}^{-1}$, a constante do equilíbrio $\text{S} \rightleftharpoons \text{N}$, $k_{\text{SN}} = \frac{(\text{N})}{(\text{S})} = \frac{k_N}{k_S} = 1,41 \times 10^5$. Este valor é ao redor de quatro

TABELA IX

CONSTANTES DE VELOCIDADE OBSERVADA DA HIDROXILAMINÓLISE DO O-ETILXANTATO DE 2-AMINOÉTILO

A 25°C, pH 9,01 (FOSFATO, 0,1M) E $\mu=0,1M(NaCl)$.^a

$10^3 \times (NH_2OH)_T, M$	$10^3 \times (NH_2OH)_L, M$	$10^2 \times \frac{1}{(NH_2OH)_L}$	$10^5 \times k_{obs}, \text{seg}^{-1}$	$10^{-2} \times \frac{1}{k_{obs}}$	$5 + \log k_{obs}$
0,30	0,30	33,44	1,68	594,06	0,226
0,60	0,60	16,69	3,02	331,49	0,479
0,93	0,93	10,76	5,13	194,80	0,710
9,30	9,29	1,07	60,03	16,67	1,778
32	31,97	0,31	76,33	13,10	1,823
64	63,94	0,16	85,50	11,69	1,932
80	19,93	0,12	93,33	10,71	1,970
93	92,92	0,11	96,17	10,40	1,983

a- A reação foi acompanhada a partir do produto reordenado pelo aumento de observância a 243nm.

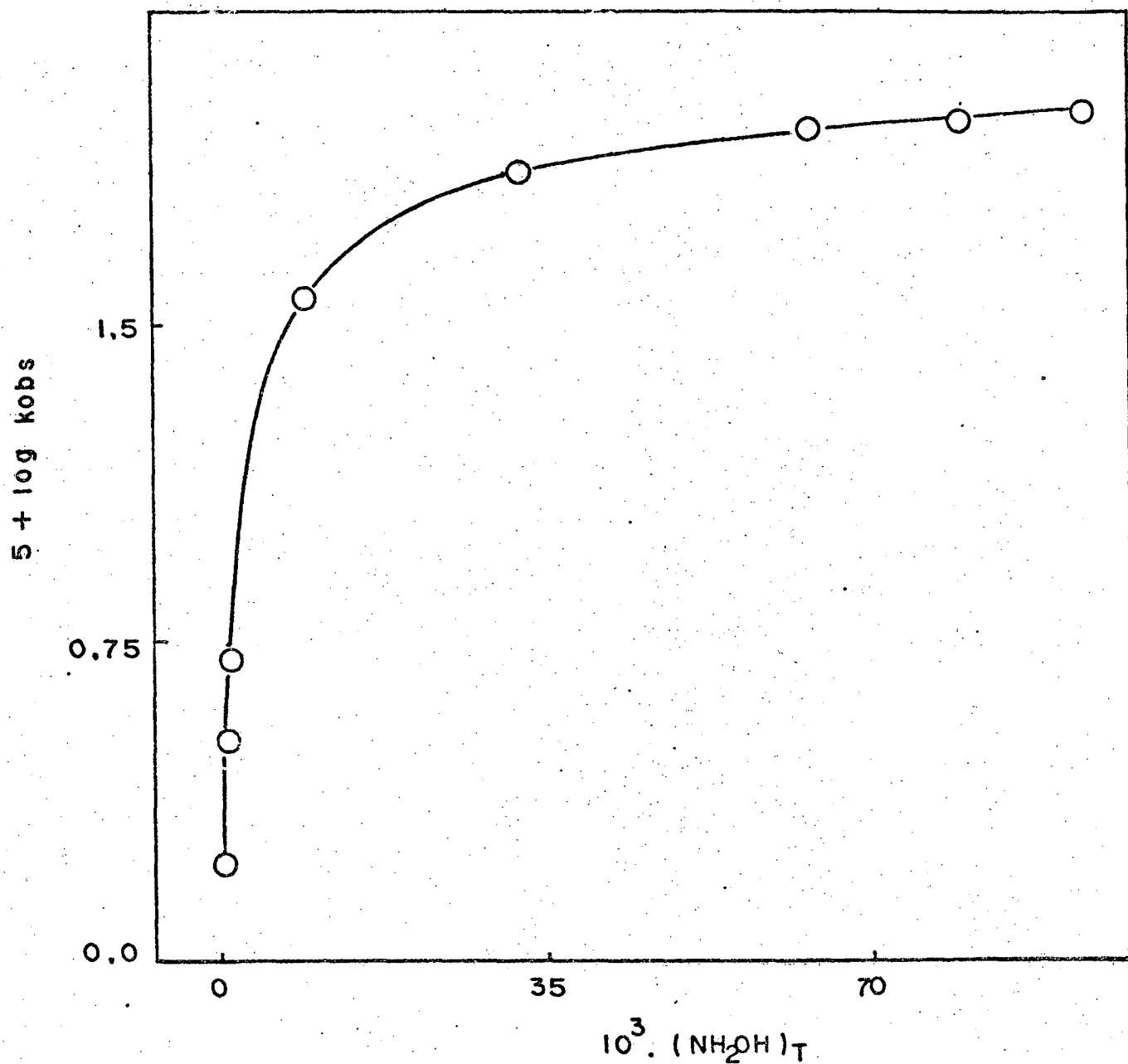


FIG.15 - Plote das constantes de velocidade de pseudo primeira ordem, k_{obs} , vs. a concentração total de hidroxilamina a 25°C, pH 9,01 e $\mu=0,1(\text{NaCl})$.

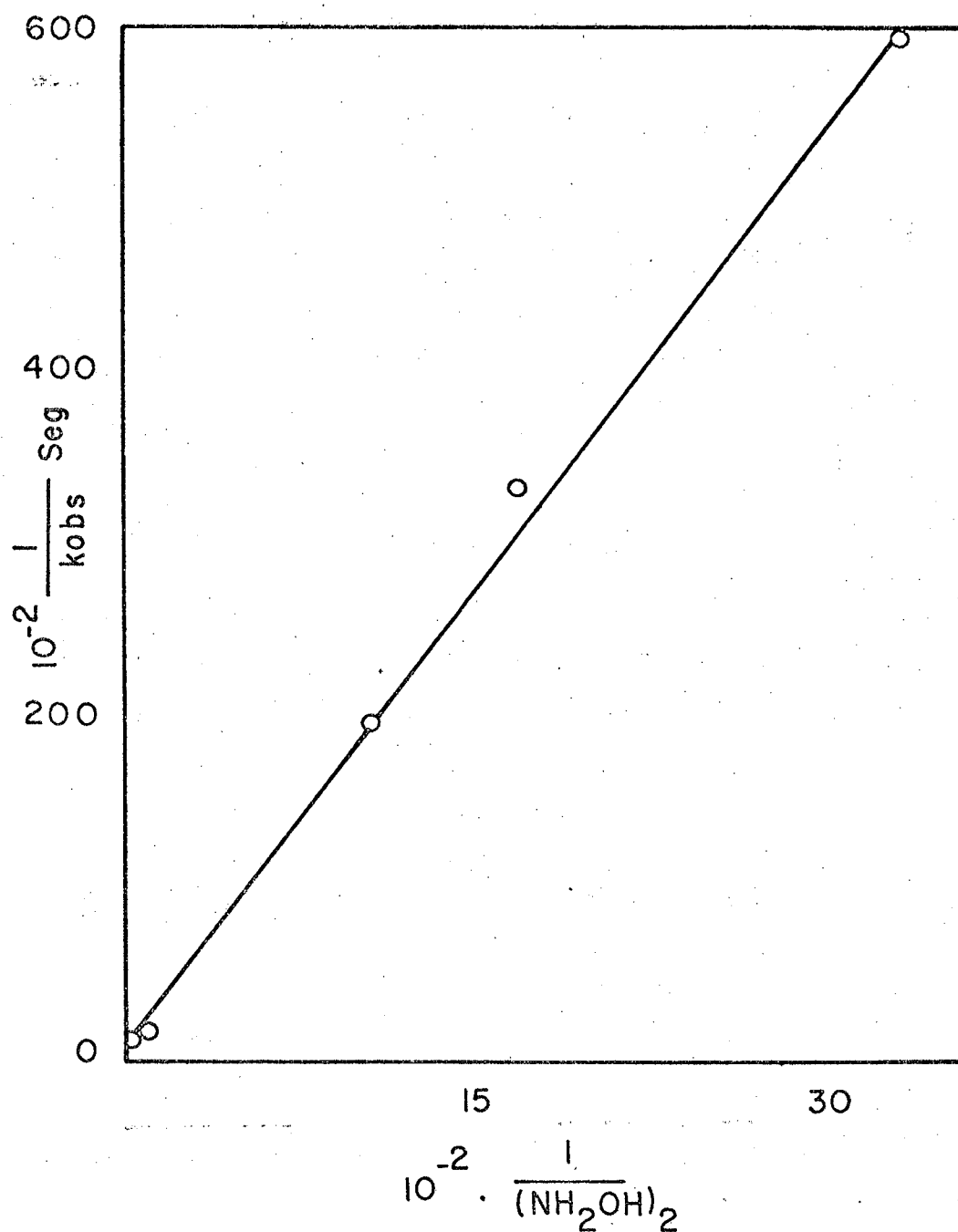


FIG.16 - Plote do inverso das constantes de velocidade de pseudo primeira ordem, k_{obs} , vs. o inverso da concentração de hidroxilamina livre.

ordens de magnitude menos que o K_{SN} encontrado para o reordenamento S ——— N do S-acetilmercaptoetilamina para N-acetilmercaptoetilamina, mostrando que termodinamicamente o reordenamento do grupo etilxantilo é menos favorecido que o grupo acetilo.

3.7. CONCLUSÕES

A transferência S \longrightarrow N do grupo etilxantilo do etilxantato de 2-aminoetilo à etiltionocarbamato de 2-mercaptoetilo ocorre através de pelo menos dois intermediários tetraédricos (T_+ e T_-).

A etapa determinante da reação é a transferência de um próton desde o ácido geral HB para o enxofre do intermediário tetraédrico T_+ catalizado por ácido geral.

Existe uma incursão de catálise básica geral da desprotonação do intermediário tetraédrico T_+ para formar T_- .

A transferência S \longrightarrow N do grupo etilxantilo do etilxantato de 2-aminoetilo é uma reação reversível com uma constante $k_{SN} = 1,41 \times 10^5$.

BIBLIOGRAFIA

- (01) REID, E.E., "Organic chemistry of bivalent sulfur", Chemical Publ., Co., 1962, Vol. 4, p. 188.
- (02) LOBATO, J.R.B., "Hidrólise de ésteres xânticos", Tese de Mestrado em Ciências, UFSC, Departamento de Química. Florianópolis, SC, 1979.
- (03) SOLDI, V., "Mecanismos de hidrólise de ésteres xânticos". Tese de Mestrado em Ciências, UFSC, Departamento de Química. Florianópolis, SC, 1982.
- (04) BRUICE, T.C. & FEDOR, L.R., Nucleophilic displacement reactions of the thiolester bond II. Hydrazinolysis and morpholinolysis in aqueous solutions. J. Am. Chem. Soc., 86 ; 4117-23, 1964.
- (05) REZENDE, M.C., "Aminólise de etilxantato de etila em meio aquoso". Tese de Mestrado em Ciências, UFSC, Departamento de Química. Florianópolis, SC, 1976.
- (06) SCALCO, O., "Aminólise do etilxantato de etila. Influência dos coeficientes de atividades nas constantes de velocidade". Tese de Mestrado em Ciências, UFSC, Departamento de Química. Florianópolis, SC, 1980.
- (07) SANCHES, M.N.M., "Estudo cinético da hidrólise do etilmonotio-carbamato de etila". Tese de Mestrado em Ciências, UFSC, Departamento de Química. Florianópolis, SC, 1977.
- (08) LOBATO, C.M.L., "Mecanismo de hidrólise do etiltionocarbamato de etila". Tese de Mestrado em Ciências, UFSC, Departamento de Química. Florianópolis, SC, 1978.
- (09) ZUCCO, C., "Hidrólise básica de N-ariltionocarbamatos de etila e compostos relacionados". Tese de Mestrado em Ciências, UFSC, Departamento de Química. Florianópolis, 1979.
- (10) CAMPAIGNE, E., Thioketones. In: PATAI, S., Ed., "The chemistry of the carbonyl group". London, Interscience, 1966, cap. XVII.

- (11) MCKENZIE, S., "Sulfur Bonding", New York, Ronald Press, 1962, cap. I.
- (12) JANSSEN, M.J., Thiolo, Thiono and dithio acids and esters. In.; PATAI, S., Ed. "The chemistry of carboxylic acids and esters", London, Interscience, 1969, cap. XV.
- (13) HEGAZI, M.F.; QUINN, D.M & SCHOWEN, R.L., "Transition States of Biochemical Processes", New York, Plenum Press, 1978, p. 356, cap. X.
- (14) HARTHLEY, B.S. Proteolytic Enzymes. Ann. Rev. of Biochemistry. 29, 45, 1960.
- (15) GOLDENBERG, V.; GOLDENBERG, H. & McLAREN, A.D. Several derivatives of Acetyl-dl-phenylalanine. J. Am. Chem. Soc. 72, 5317, 1950.
- (16) ORG, E.B.; SCHAW, E. & SCHOELLMANN, G. An active center Histidine Peptide of α -Chymotrypsin. J. Am. Chem. Soc. 86, 1271, 1964.
- (17) JENCKS, W.P. & CARRIUOLO, J. General base catalysis of ester hydrolysis. J. Am. Chem. Soc. 83, 1743, 1961.
- (18) CUNNINGHAM, L.W. Science, 125, 1145, 1957
- (19) ANDERSON, B.M.; CORDES, E.H. & JENCKS, W.P. Reactivity and catalysis in reactions of the serine hydroxyl group and of O-acyl serine. J. Biol. Chem. 236, 455, 1961.
- (20) INWARD, P.W. & JENCKS, W.P. The reactivity of nucleophilic reagent with furoyl-chymotrypsin. J. Biol. Chem. 240, 1986, 1965.
- (21) JENCKS, W. P., "Catalysis in Chemistry and Enzimology", New York, McGraw-Hill, 1969, p. 220, cap. III.
- (22) JENCKS, W. P. & CARRIUOLO, J. General base catalysis of the aminolysis of phenylacetate. J. Am. Chem. Soc. 82, 675, 1960.
- (23) JENCKS, W.P. & CARRIUOLO, J. Acyl transfer and the reactions of acetyl imydazole with water and oxigen anions. J. Biol. Chem. 234, 1272, 1280, 1959. Reactivity of nucleophilic reagents toward esters. J. Am. Chem. Soc. 82, 1778, 1960.

- (24) OAKENFULL, D.G.; SALVENSEN, K. & JENCKS, W.P. Reactions of acetilimidazole and acetilimidazolium ion with nucleophilic reagents. Mechanisms of catalysis, J. Am. Chem. Soc., 93, 188, 1971.
- (25) FOX, J.P. & JENCKS, W.P. General acid and general base catalysis of the methoxyaminolysis of 1-acetil-1,2,4-triazol, J. Am. Chem. Soc., 96, 1436, 1974.
- (26) PAGE, M.I. & JENCKS, W.P. General base and acid catalysis in the hidrazinolysis of acetilimidazole, J. Am. Chem. Soc., 94, 8828, 1972.
- (27) JENCKS, W.P. Enforced general acid-base catalysis of complex reactions and its limitations. Acc. Chem. Res., 9, 425-432, 1976.
- (28) CROMARTIE, T.H. & SWAIN, C.G. Chlorine kinetic isotope effects in the cyclization of chloroalcohols. J. Am. Chem. Soc., 97, 232-233, 1975.
- (29) SWAIN, C.G.; KUHN, D.A. & SCHOWEN, R.L: Effect of structural changes in reactantes on the position of hydrogen-bonding hydrogen and solvating molecules in transition states. The mechanism of tetrahydrofuran formation from 4-chlorobutanol. J. Am. Chem. Soc., 87, 1553-1561, 1965.
- (30) a-THORTON, E.K. & THORTON, E.R., "Transition States of Biochemical Processes", p. 43, cap. I. and b- MAGGIORA, G. M. & CHRISTOFFERSEN, R.E. "Transition States of Biochemical Processes". New York, Plenum Press, 1978, p. 146, cap. III.
- (31) SCHUSTER, P.; ZUNDEL, G. & SANDORTY, G., Eds., "The Hydrogen-Bond, Recent Developments in Theory and Experiments", North Holland, Amsterdam, 1976.
- (32) JOHNSON, S.L: General base and nucleophilic catalysis of ester hydrolysis and reactions. Adv. Phys. Org. Chem. 5, 237-330, 1967.
- (33) MINOR, S.S. & SCHOWEN, R.L. One-proton solvation bridge in intramolecular carboxylate catalysis of ester hydrolysis. J. Am. Chem. Soc., 95, 2279-2281, 1973.

- (34) SCHOWEN, R. L. Mechanistic deductions from solvent isotope effects. Prog. Phys. Org. Chem., 9, 275-332, 1972.
- (35) VOGEL, A.I., "Química Orgânica. Análise quantitativa", Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico, 1971, vol. 2, p.533.
- (36) CORTESE, F; MARVEL, C.S. & FLEMING, C.L., "Organic Synthesis", New York, London-Sydney, John Wiley & Sons, Inc., 1976. Vol. 2, p. 91.
- (37) EDSALL & WYMAN., "Biophysical Chemistry", Academic, New York, 1958.
- (38) DANEHY, J.P. & CHARLES, J.N. The relative nucleophilic character of several mercaptans toward ethylene oxide. J. Am. Chem. Soc., 82, 2511, 1960.
- (39) CHARTON, M. Definition of "Inductive" substituent constants. J. Org. Chem., 29, 1222, 1964.
- (40) KREEVOY, M.M.; HARPER, E.T.; DUVALI, R.E.; WILGUS, H. S., III. & DITSCH, L.T. Inductive effects on the acid dissociation constants of mercaptans. J. Am. Chem. Soc., 82, 4899, 1960.
- (41) JENCKS, W.P. & REGENSTEIN, J., "Ionization constants of acids and bases", In.: Handbook of Biochemistry, CRC Press, Inc., p. J-187.
- (42) EIGEN, M. Angew. Chem. Internat. Edit., 3, 1. 1964.
- (43) BARNNETT, R.E. & JENCKS, W.P. Diffusion-controlled proton transfer in intramolecular thiol ester aminolysis and thiazoline hydrolysis. J. Am. Chem. Soc., 91, 2358, 1969.
- (44) BRUICE, T.C. & BENKOVIC, S.J., "Bioorganic Mechanisms", New York, W. A. Benjamin, 1966, p. cap. I.