

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

***"EFEITO DO ÁCIDO BÓRICO SOBRE A VELOCIDADE DA REAÇÃO DO  
2-HIDROXIBENZALDEÍDO COM NUCLEÓFILOS NITROGENADOS"***

**TESE SUBMETIDA À UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SANTA CATARINA PARA A  
OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM  
QUÍMICA**

**Aluno: Edesio Luiz Simionatto**  
**Orientador: Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes**  
**Co-orientador: Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera**

**Florianópolis**  
**Santa Catarina – Brasil**  
**Mai de 1997**

**"EFEITO DO ÁCIDO BÓRICO SOBRE A VELOCIDADE DA REAÇÃO DO  
2-HIDROXIBENZALDEÍDO COM NUCLEÓFILOS NITROGENADOS"**

**EDESIO LUIZ SIMIONATTO**

Esta tese foi julgada adequada para obtenção do grau de Doutor em Química e, aprovada, em sua forma final pelo orientador e demais membros da banca examinadora.

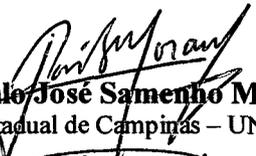
  
**Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes**  
Orientador

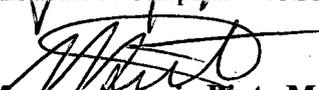
  
**Prof. Valdir Soldi, Dr.**  
Coordenador

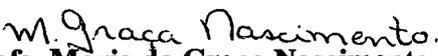
Banca Examinadora:

  
**Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes**  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

  
**Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera**  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

  
**Prof. Dr. Paulo José Somenho Moran**  
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

  
**Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins**  
Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

  
**Profa. Maria da Graça Nascimento, Dra.**  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

## AGRADECIMENTOS

Aos professores Rosendo Yunes e Faruk Nome pela orientação.

Aos colegas e amigos do curso de Pós-Graduação em Química da UFSC.

À FURB e colegas do Departamento de Química - FURB.

Aos amigos do Departamento de Química da UFSC.

À turma da cerveja no IEGA nos finais de tarde, em breve vamos sentir saudades!

À Graça e Jadir, da secretaria do curso.

À CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

À minha família, em especial, aos meus pais Euclides e Claci, e meus irmãos Elésia e Euclésio.

Deus! Muito Obrigado!

## ÍNDICE GERAL

<b>CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO</b> .....	<b>01</b>
<b>1.1 - Uso de Compostos de Boro em Terapia</b> .....	<b>02</b>
<b>1.2 - Alguns Aspectos da Química do Ácido Bórico em Solução</b> .....	<b>03</b>
<b>1.3 - Espécies Reativas do Ácido Bórico em Solução</b> .....	<b>04</b>
<b>1.4 - Efeito do Ácido Bórico em Reações de Hidrólise de Bases de Schiff</b> .....	<b>06</b>
<b>1.5 - Hidrólise de Cloroálcoois</b> .....	<b>12</b>
<b>1.6 - Hidrólise do Salicilato de Fenila</b> .....	<b>13</b>
<b>1.7 - Hidrólise de Tiolesteres</b> .....	<b>16</b>
<b>1.8 - Hidroximetilação do Fenol</b> .....	<b>18</b>
<b>1.9 - Objetivos</b> .....	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO II - PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO III - RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
<b>CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO</b> .....	<b>58</b>
<b>4.1 - Análise dos dados cinéticos</b> .....	<b>69</b>
<b>4.2 - Reação do 2-hidroxibenzaldeído com anilinas substituídas</b> .....	<b>83</b>
<b>4.3 - Correlação entre Constantes Catalíticas e pKa para a Reação de Bases Nitrogenadas com 2-hidroxibenzaldeído Catalisadas pelo Ácido Bórico</b> .....	<b>86</b>
<b>4.4 - Reação do 5-nitrobenzaldeído com hidroxilamina</b> .....	<b>89</b>
<b>4.5 - Reação do 2-metoxibenzaldeído com hidroxilamina</b> .....	<b>92</b>
<b>4.6 - Conclusões</b> .....	<b>94</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>97</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>102</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** - Dependência da velocidade de hidrólise da base de Schiff derivada da  $\alpha$ -hidroxi-isobutilfenona com a concentração de ácido bórico, 30°C e força iônica 0,5 M.....06
- Figura 2** - Reação entre hidroxilamina e salicilaldeído em água a 25°C, pH 4,60 (tampão acetato) e força iônica 0,5 M (KCl).....23
- Figura 3** - Gráfico da constante de velocidade de segunda ordem aparente  $k_{2ap}$  em função da concentração do tampão succinato monoânion para a reação de formação da salicilaldoxima.....28
- Figura 4** - Gráfico da absorvância a 380 nm em função do pH para o 2-hidroxibenzaldeído.....29
- Figura 5** - Constante de velocidade observada de primeira ordem ( $k_{obs}$ ) em função do pH para a reação entre hidroxilamina e 2-hidroxibenzaldeído na presença de ácido bórico e na ausência de ácido bórico.....32
- Figura 6** - Constante de primeira ordem observada ( $k_{obs}$ ) em função do pH para a reação do 2-hidroxibenzaldeído com N-metilhidroxilamina com a presença de ácido bórico e na ausência de ácido bórico.....33
- Figura 7** - Gráfico da dependência da constante de velocidade observada em função do pH, para a reação da metoxiamina com salicilaldeído com e sem a presença de ácido bórico.....34

- Figura 8** - Dependência da constante de velocidade observada em função do pH para a reação da semicarbazida com salicilaldeído com e sem a presença de ácido bórico..... 35
- Figura 9** - Constantes de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) para a reação da tiosemicarbazida com salicilaldeído, com e sem a presença ácido bórico.....36
- Figura 10** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da metoxiamina com salicilaldeído..... 37
- Figura 11** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da semicarbazida com salicilaldeído.....38
- Figura 12** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da tiosemicarbazida com salicilaldeído.....39
- Figura 13** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da fenilhidroxilamina com salicilaldeído.....40
- Figura 14** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico nos pH's indicados, para a reação da N-metilhidroxilamina com salicilaldeído..... 41
- Figura 15** - Gráfico da dependência da constante de velocidade observada em função do pH, para a reação da hidroxilamina com 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído.....42

- Figura 16** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido fenilbórico para a reação do salicilaldeído com 4-cloroanilina 0.01 M, em água-etanol (90/10).....**43**
- Figura 17** - Variação da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função da concentração de ácido bórico para a reação entre anilina e salicilaldeído.....**44**
- Figura 18** - Variação da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função da concentração de ácido bórico para a reação entre 4-cloroanilina e salicilaldeído.....**45**
- Figura 19** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação do salicilaldeído com 4-metoxianilina.....**46**
- Figura 20** - Variação da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação do salicilaldeído com 3,4-dimetilanilina).....**47**
- Figura 21** - Variação a constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação do 4-aminobenzoato com salicilaldeído.....**48**
- Figura 22** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da hidroxilaminacom salicilaldeído na ausência de ácido bórico, ácido bórico 0,01 M e ácido fenilbórico 0.0033 M .....**50**
- Figura 23** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da N-metilhidroxilamina) com salicilaldeído na ausência, presença de ácido bórico e presença de ácido fenilbórico.....**51**

- Figura 24** - Constantes de velocidade observada para a reação da N-metilhidroxilamina com 2-hidroxibenzaldeído e 4-hidroxibenzaldeído.....53
- Figura 25** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação de formação da oxima para 2-hidroxibenzaldeído e 2-metoxibenzaldeído.....54
- Figura 26** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da N-metilhidroxilamina com 2-hidroxibenzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído, e 2-metoxibenzaldeído.....55
- Figura 27** - Dependência da constante de velocidade observada em função da presença de ácido fenilbórico para a reação da N-metilhidroxilamina com salicilaldeído.....56
- Figura 28** - Gráfico da constante de velocidade em função do pH para a reação de hidrólise da base de Schiff derivada da reação da  $\alpha$ -hidroxiisobutilfenona com 2-metoxietilamina. ....61
- Figura 29** - Constantes catalíticas ( $k_T$ ) em função da fração molar do tampão ( $H_3BO_3$ ) para a reação de formação da salicilaldoxima.....69
- Figura 30** - Gráfico de Bronsted para a catálise ácida geral da etapa de desidratação da reação entre salicilaldeído e hidroxilamina.....71
- Figura 31** - Gráfico de Hammett para as constantes catalíticas ( $k_C$ ) da reação entre anilinas substituídas com salicilaldeído catalisadas pelo ácido bórico.....84

**Figura 32** - Constantes catalíticas do ácido bórico para a reação de diferentes nucleófilos com o salicilaldeído: 1) tiosemicarbazida, 2) fenilhidroxilamina, 3) semicarbazida, 4) metoxiamina, 5) 3,4-dimetilanilina, 6) 4-metoxianilina, 7) hidroxilamina, 8) N-metilhidroxilamina, 9) anilina, 10) 4-aminobenzoato, 11) 4-cloroanilina.....**86**

**Figura 33** – Variação da constante de velocidade em função da força iônica, para a reação do salicilaldeído com N-metilhidroxilamina na presença de ácido bórico.....**89**

## RESUMO

O ácido bórico acelera notavelmente a reação de formação da oxima derivada do 2-hidroxibenzaldeído. Os resultados cinéticos e a análise por espectroscopia ultravioleta, que demonstraram a não formação do complexo entre o 2-hidroxibenzaldeído e o ácido bórico, sugerem que o efeito do ácido bórico é sobre o estado de transição da etapa de desidratação da reação através da formação de um complexo com o intermediário de adição formado pelo rápido equilíbrio entre o 2-hidroxibenzaldeído e hidroxilamina.

O ácido bórico acelera também a reação de formação da nitrona da reação entre o 2-hidroxibenzaldeído e N-metilhidroxilamina. Este resultado indica que o mecanismo de atuação do ácido bórico é semelhante ao proposto para a reação de formação da oxima, eliminando a possibilidade de formação de complexo envolvendo o átomo de nitrogênio do intermediário de adição com o ácido bórico que neste caso impossibilitaria a formação da nitrona.

A reação de formação da Base de Schiff entre o 2-hidroxibenzaldeído e anilinas substituídas catalisadas pelo ácido bórico apresentou um valor de  $\rho = -0,519$ , indicando que a reação é pouco sensível à basicidade do átomo de nitrogênio.

A correlação das constantes catalíticas do ácido bórico para a reação do 2-hidroxibenzaldeído com o pKa dos diferentes nucleófilos nitrogenados indica uma tendência de pouca sensibilidade da reação quanto à basicidade do átomo de nitrogênio.

## ABSTRACT

Boric acid increase notably the reaction rate of salicylaldoxime formation from salicylaldehyde. The kinetic results and the UV spectroscopic analysis, which demonstrated no complex formation between salicylaldehyde and boric acid, suggest that the effect of boric acid is on the transition state of the dehydration step of the reaction via its complexation with the neutral addition intermediate which is formed by a rapid equilibrium between salicylaldehyde and hydroxylamine.

The boric acid also increase the rate of nitron formation from 2-hydroxybenzaldehyde and N-methylhydroxylamine. This results show that mechanism of boric acid is similar to that propose for reaction to oxime formation. This eliminates the possibility of the complex formation between the nitrogen of addiction intermediate and boric acid.

The reaction Schiff Base between 2-hydroxybenzaldehyde and substituted anilines catalyzed by boric acid showed a  $\rho$  value -0.519, which value indicates that the reaction has low basicity sensibility in relation to the nitrogen atom.

The catalytic constant versus pKa of nucleofylic amines correlations indicate that there is no dependency on the nitrogen basicity.

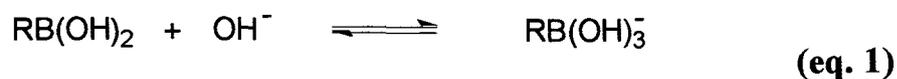
## I - INTRODUÇÃO

Modelos de reações enzimáticas, que mostram ligação entre o composto modelo e o substrato antes da reação química são estudadas tendo como objetivo o entendimento dos mecanismos das reações catalisadas por enzimas. A maioria destes sistemas tem usado substâncias oligoméricas ou poliméricas tais como polímeros sintéticos, micelas, ciclodextrinas, éteres macrocíclicos, oligonucleotídeos substituídos e anticorpos.<sup>1</sup>

Pequenas moléculas que formam uma ligação reversível antes da etapa catalítica são menos comuns. Os modelos mais extensivamente estudados são aqueles em que os reagentes tem sido incorporados através de ligações covalentes na mesma molécula, isto é, uma reação intramolecular na qual um grupo adjacente ao centro reacional promove uma "assistência anquimérica" a reação.

Um exemplo deste tipo ocorre na família dos ácidos de boro, compreendendo os ácidos bórico, borônico e borínico.<sup>2</sup>

A química destes compostos tem sido de grande interesse devido as suas características de ácidos de Lewis. O boro é um elemento trivalente e tem um orbital vazio que encontra-se disponível para uma quarta ligação covalente com um átomo ou molécula doadora de elétrons. Os ácidos bórico e borônico são trigonais com relação ao átomo de boro. Em solução aquosa, assumem uma estrutura tetraédrica aceitando um par de elétrons do HO<sup>-</sup>, como mostrado na equação 1.



## 1.1 - Uso de Compostos de Boro em Terapia

No desenho de novos compostos potencialmente bioativos, análogos de substâncias naturais, a substituição de átomos de carbono por átomos de boro tem sido recentemente considerada e desta forma um grande número de compostos tem sido preparados sendo que muitos deles apresentam propriedades bioquímicas.<sup>3</sup> O boro que aparece na natureza possui 18.8% do isótopo B<sup>10</sup>, enquanto que o restante 81.2% é do isótopo B<sup>11</sup>.

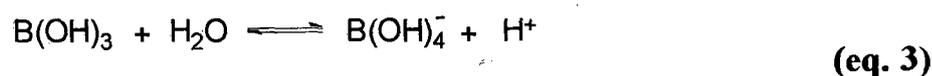
Quando o boro está localizado dentro de um tecido canceroso na forma de alguns derivados, o tumor é destruído pela dissipação de partículas- $\alpha$  resultantes da desintegração induzida por neutrons do B<sup>10</sup>. A interação do B<sup>10</sup> com um neutron produz intensa radiação ionizante, que é absorvida pelas células cancerosas, como mostrado na equação 2.4,5



O grande problema que tem sido encontrado com relação às propriedades fisico-químicas destes compostos é a sua baixa estabilidade frente a reações de hidrólise, o que tem dificultado o seu emprego em processos biológicos ou enzimáticos.

## 1.2 - Alguns Aspectos da Química do Ácido Bórico em Solução

Em soluções concentradas, o ácido bórico, forma uma mistura complexa de íons poliboratos. Em tais soluções os dados obtidos por titulação são complicados devido à presença destes íons complexos. Soluções aquosas de ácido bórico com concentração menor do que 0,2 M mostram ter uma quantidade desprezível destes íons poliboratos<sup>6</sup>. Muitos dos dados apresentados anteriormente na literatura foram obtidos usando soluções mais concentradas.<sup>7</sup> Em soluções diluídas de ácido bórico, provavelmente somente duas espécies de compostos de boro estão presentes; o ácido bórico trigonal e o ânion borato tetraédrico. Deste modo, a ionização do ácido bórico pode ser descrita pela equação 3;



e a constante de equilíbrio é descrita pela equação 4;

$$K_a = \frac{[\text{B(OH)}_4^-][\text{H}^+]}{[\text{B(OH)}_3]} \quad (\text{eq. 4})$$

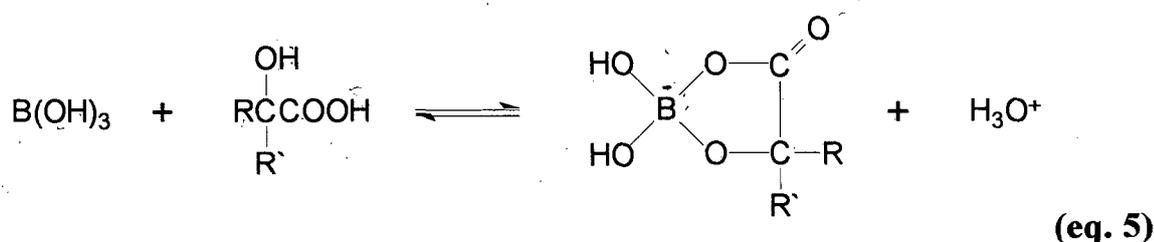
O valor do pKa para esta dissociação é aproximadamente 9,14, sendo que valores menores podem resultar da formação de poliboratos.<sup>8</sup>

### 1.3 - Espécies Reativas do Ácido Bórico em Solução

Grande parte dos trabalhos sobre reações do ácido bórico com dióis tem incluído a hipótese de que um diol interage com o ânion borato, e não com o ácido bórico não dissociado.<sup>8</sup>

O ácido bórico forma complexos com ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos em que o próton da hidroxila do ácido é substituído pelo boro. Nesta reação ocorre uma mudança no número de coordenação do boro, de 3 para 4, com a formação de um anel de 5 átomos. Um exemplo deste tipo de reação é a complexação do ácido fenilbórico com o ácido láctico.<sup>8</sup>

Um esquema geral da reação é apresentado pela equação 5.



Dois fatores são importantes na velocidade apresentada por estas reações, um é a acidez da hidroxila ligante e o outro é qualquer interação do ligante com o ácido bórico que estabiliza a espécie tetracoordenada.

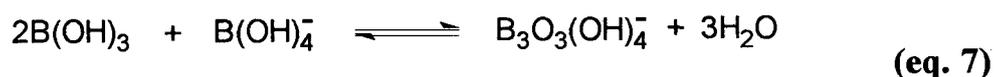
Existe, na literatura, um grande número de estudos que mostram que estes tipos de reações, envolvendo o ácido bórico, são muito rápidas. Este processo de formação de poliboratos é várias ordens de magnitude mais rápida do que a reação de complexação do ácido bórico com o ácido tartárico (Equação 5). Eyring<sup>9</sup> tem mostrado, através da técnica de salto de

temperatura, que a formação de poliborato é rápida. Em sua interpretação cinética foi sugerido que a reação do  $B(OH)_3$  com  $OH^-$ , para formar o ânion  $B(OH)_4^-$  tetraédrico, é controlada por difusão.

Para uma concentração total de ácido bórico menor do que 0.01 M o único equilíbrio importante é o seguinte (equação 6):



Para concentrações na faixa de 0.01-0.2 M, entre pH 5 e 9, a única espécie adicional é  $B_3O_3(OH)_4^-$ , com a seguinte equação de equilíbrio (equação 7).



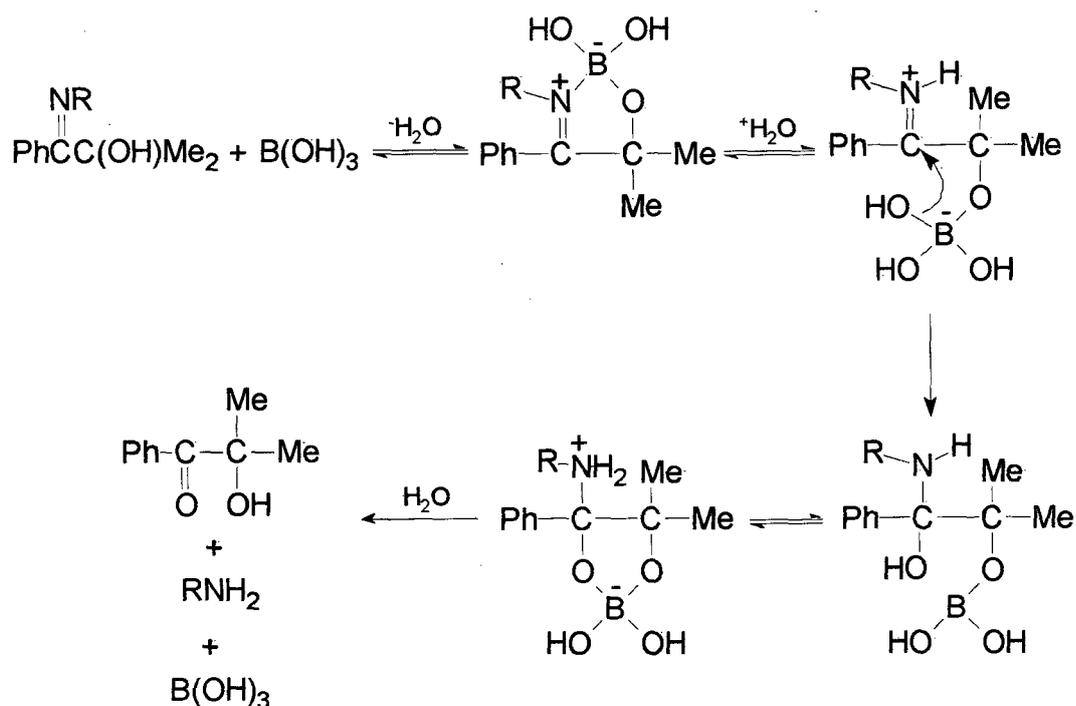
Na faixa de 0.2 a 0.6 M de ácido bórico, dependendo da concentração e do pH, as seguintes espécies podem estar presentes:  $B_5O_6(OH)_4^-$ ,  $B_4O_5(OH)_4^{-2}$  e  $B_3O_3(OH)_5^{-2}$ .

O ácido fenilbórico tem um comportamento semelhante em reações que envolvem um ataque nucleofílico no orbital p vazio do boro com a saída de uma hidroxila, e incorporação de um segundo átomo ligante. O boro sofre uma mudança na hibridização passando de  $sp^2$  para  $sp^3$  (equação 8).



A velocidade aumenta abaixo de pH 7,0, porém, diminui acima de pH 7,0, com o aumento da concentração de borato, seguindo uma curva de saturação. Segundo Okuyama<sup>10</sup>, isto é consistente com uma sequência de reações envolvendo inicialmente a formação de um complexo entre o borato e o substrato, seguido por sua decomposição aos produtos de hidrólise.

A constante de equilíbrio para a formação do complexo borato-substrato apresenta um perfil de pH em forma de sino, porém a constante de velocidade para a decomposição do complexo foi constante acima de pH 7. Foi proposto um mecanismo envolvendo a transferência intramolecular do íon hidróxido pelo boro tetracoordenado para o carbono imínico.<sup>10</sup> (Esquema 1).



Esquema 1

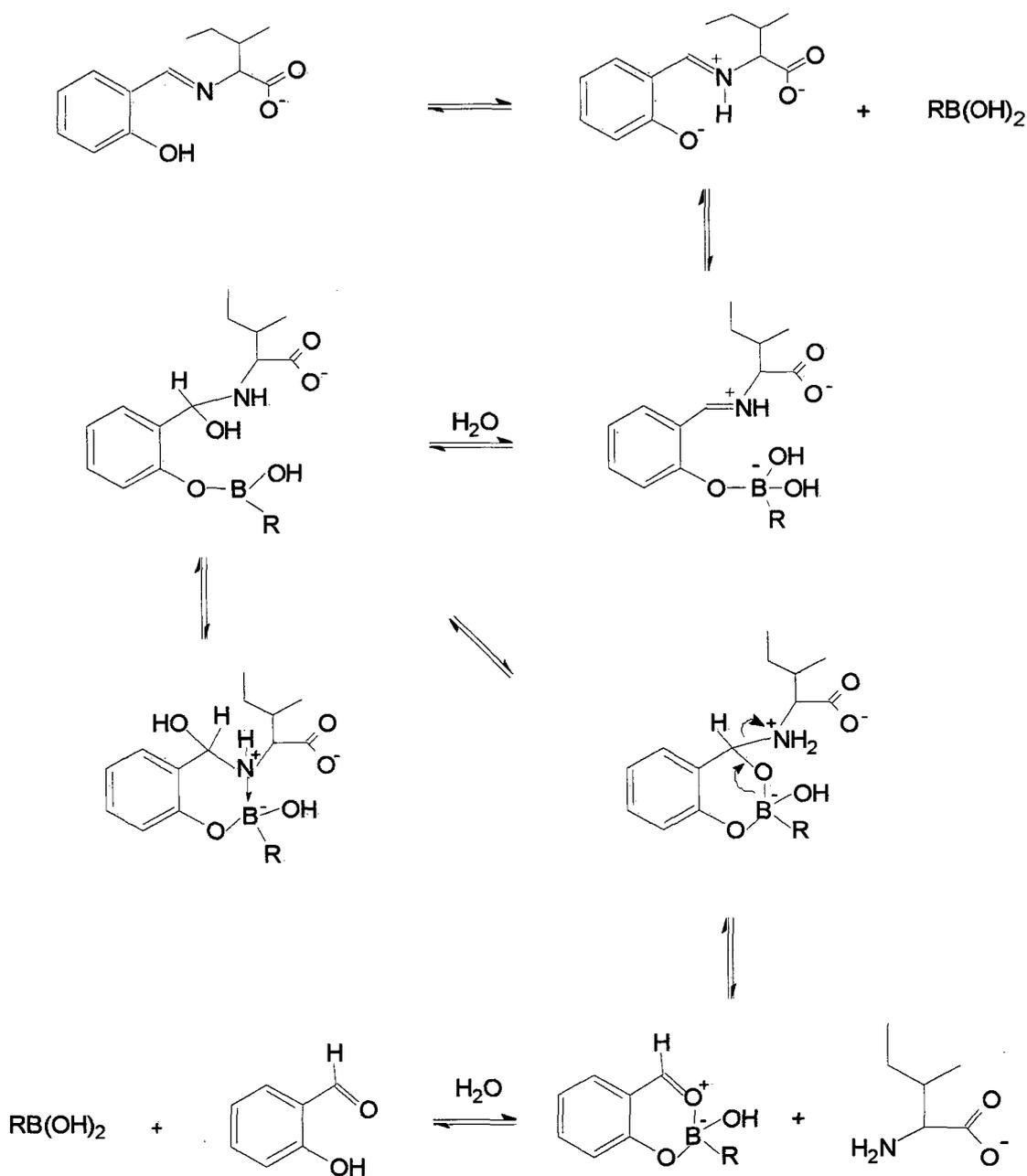
A hidrólise da N-saliciliden-2-metoxietilamina também foi investigada por Okuyama<sup>11</sup>. Catálise básica geral intramolecular pelo grupo substituínte orto-O<sup>-</sup> foi verificada na região de pH neutro. A catálise nucleofílica, pela morfolina, também mostrou ser bastante eficiente para esta reação.

O ácido bórico acelera a hidrólise da N-saliciliden-2-metoxietilamina a pH acima de 5.5, e diminui a pH abaixo de 5.5. A hidrólise desta reação apresenta um perfil de pH versus constante de velocidade em forma de sino semelhante ao verificado para a hidrólise de Bases de Schiff na ausência de ácido bórico. A etapa determinante muda com o pH sendo a formação do intermediário  $\alpha$ -aminoálcool a etapa determinante a pH<3, e a decomposição deste determinante a pH>3.

A hidrólise da saliciliden-L-isoleucina é acelerada pelos ácidos bórico e borônico (**Esquema 2**). Esta reação apresenta uma curva que é semelhante as reações que apresentam catálise enzimática, comprovado pelo gráfico de concentração do ácido bórico *versus* constante de velocidade de pseudo primeira ordem observada. Este fato indica a formação de um complexo entre o ácido bórico e a imina.

A dependência na constante de velocidade da hidrólise desta imina em função do pH, para a reação catalisada pelo ácido 3-nitrobenzenoborônico, apresenta um máximo a valores de pH baixos e diminui com o aumento do pH. Esta dependência pode ser devido a ionização do ácido 3-

nitrobenzenoborônico,<sup>2</sup> já que o pKa do grupo hidroxila fenólico da salicilidenisoleucina é 4,70. Assim, na faixa de pH em que foi realizado o estudo (6,0-10,4), este se encontra totalmente dissociado e, portanto, não deve interferir na catálise.



**Esquema 2**

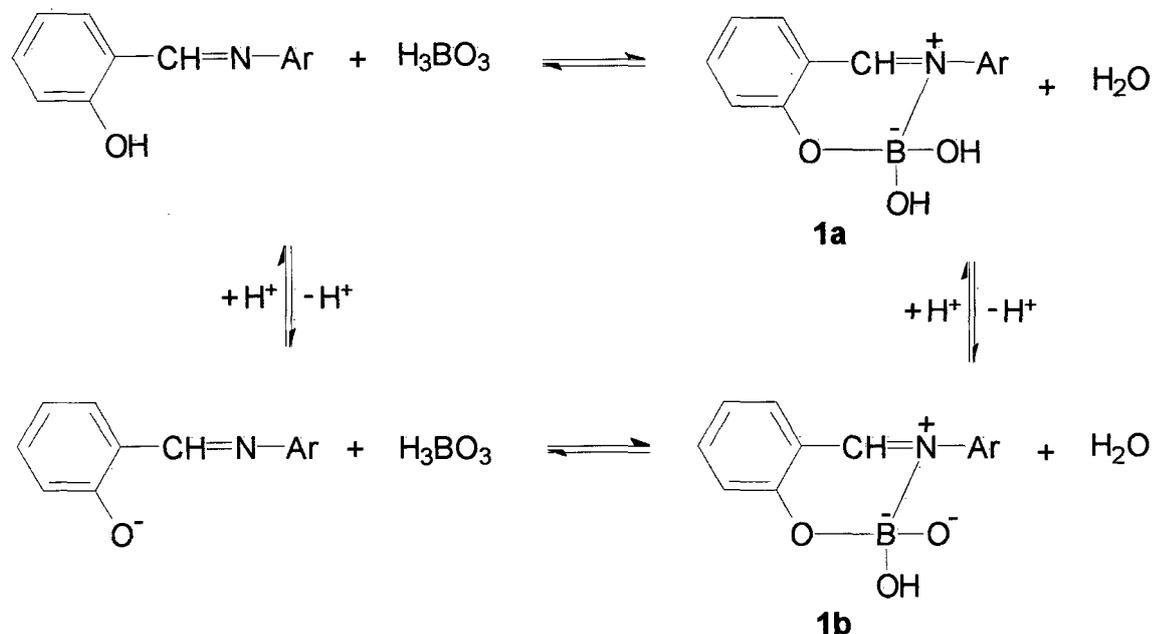
A dependência do pH para reações de hidrólise catalisada por ácidos borônicos, indica que os ácidos não dissociados são efetivamente os catalisadores deste sistema.

É conhecido<sup>2</sup> que iminas são sensíveis a hidrólise provocada por catálise ácida geral a baixos valores de pH. A possibilidade dos ácidos borônicos estarem atuando na hidrólise da salicilidenisoleucina por um mecanismo de catálise ácida geral não foi considerada, pois o estudo de efeito isotópico do solvente apresentou os mesmos resultados em D<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>O, em pH 6,0 e 6,6. Este fato demonstra que não existe transferência de próton no estado de transição da reação.<sup>12</sup>

O efeito catalítico do ácido bórico na velocidade de hidrólise de salicilidenanilinas foi também estudado por Hofmann<sup>13</sup> (Esquema 3).

A dissociação do grupo hidroxila da Base de Schiff, pK<sub>a</sub>= 10,84, também deve ser considerada. Então, pode-se escrever a formação do complexo da Base de Schiff com o ácido bórico na forma neutra assim como com o seu ânion.

A constante de velocidade experimental aumenta com a concentração de bórax, e segundo os autores a concentração de bórax é praticamente igual à concentração de ácido bórico a pH 7,5. A constante de velocidade aumenta linearmente com o aumento da concentração de ácido bórico, ocorrendo um desvio da linearidade a concentrações de ácido bórico maiores do que 0,4 M. Isto é atribuído à formação de poliboratos a altas concentrações, sugerindo que o monômero do ácido bórico seja a espécie cataliticamente ativa.<sup>14</sup>



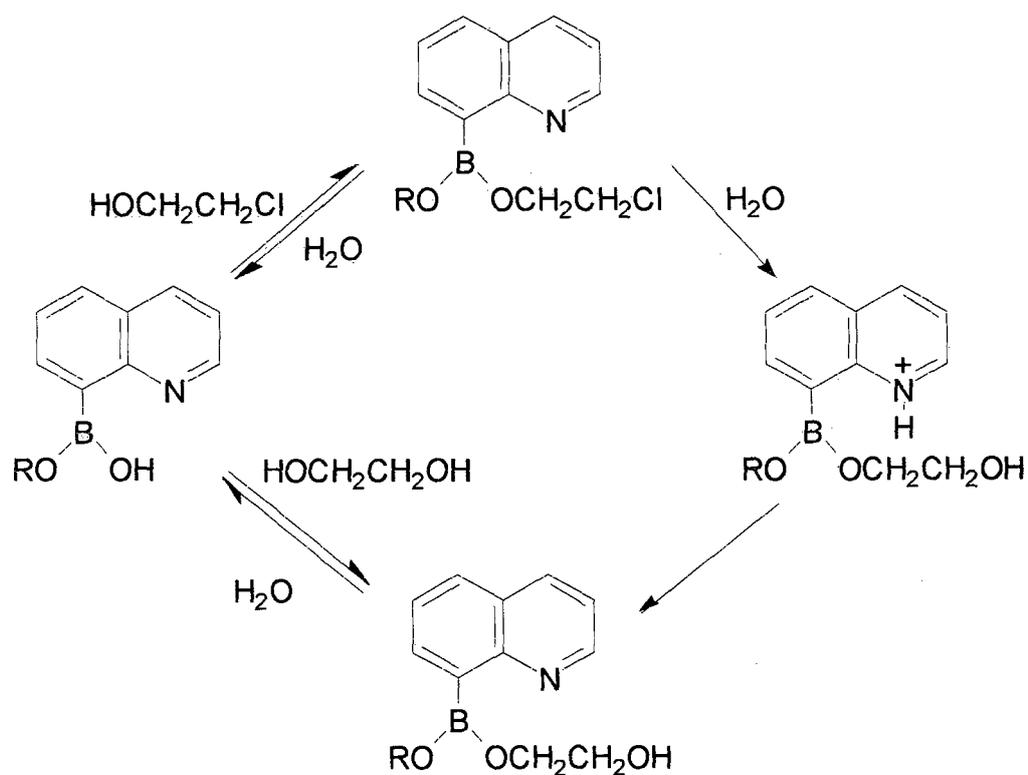
Esquema 3

A concentração do complexo **1a** é diretamente proporcional à concentração da Base de Schiff a qualquer valor de pH, e em consequência disto, a velocidade da reação de hidrólise deste complexo pode ser diretamente proporcional a ele. A velocidade de hidrólise pode depender da concentração do ânion da Base de Schiff somente se o complexo **1b** sofrer reação de hidrólise. Esta reação provavelmente não ocorre devido à grande densidade de carga negativa deste complexo. Bruice<sup>14</sup> concluiu que a hidrólise de tal complexo, por este mecanismo, está praticamente descartada. Com base nestas considerações, foi assumido que, neste caso, a velocidade de hidrólise é proporcional à concentração da Base de Schiff não dissociada

e a influência da dissociação foi eliminada pela multiplicação da constante de velocidade pela fração SH/ST onde, ST e SH são a concentração total e não dissociada da Base de Schiff, respectivamente.

### 1.5 - Hidrólise de Cloroálcoois

Foi demonstrado que o ácido 8-quinolinobôronico atua como um catalisador polifuncional para a reação de hidrólise do 2-cloroetanol e 3-cloro-1-propanol (**Esquema 4**).<sup>15</sup>

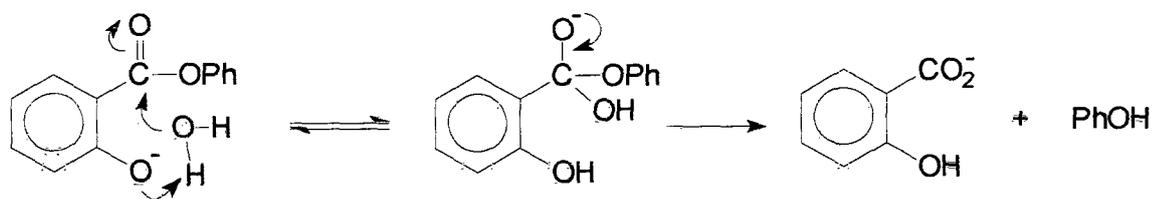


**Esquema 4**

No mecanismo proposto no **Esquema 4**, o grupo borônico atua como um agente de aproximação do cloroalcool para o átomo de nitrogênio que desempenha o papel de catalisador nucleofílico na reação de substituição do átomo de cloro. Por esta razão, o ácido 8-quinolinoborônico foi classificado como um catalisador polifuncional para esta reação.

### 1.6 - Hidrólise do Salicilato de Fenila

O mecanismo de hidrólise do salicilato de fenila e catecol benzoato foi estudado por Capon e Ghosh<sup>16</sup>. Eles concluíram que na região não catalisada destas reações a hidroxila fenólica ionizada realiza catálise básica geral intramolecular, como apresentado no **Esquema 5**.



**Esquema 5**

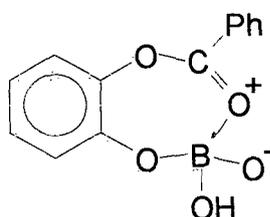
A hidrólise do salicilato de fenila na ausência de tampão borato, é maior do que a hidrólise do o-metoxibenzoato de fenila, e isto pode ser explicado

como resultado de uma catálise intramolecular pelo grupo hidroxila. A pH 7,26, o valor de  $k_o$  para o salicilato de fenila é 50-60 vezes maior do que para o o-metoxibenzoato de fenila.

Em tampão borato, a concentrações menores do que 0.05 M, com pH e força iônica constante, a constante de hidrólise para o salicilato de fenila aumenta com o aumento da concentração do tampão borato de acordo com a equação 9:

$$k_{obs} = k_o + k_{Borato}[BORATO] \quad (\text{eq. 9})$$

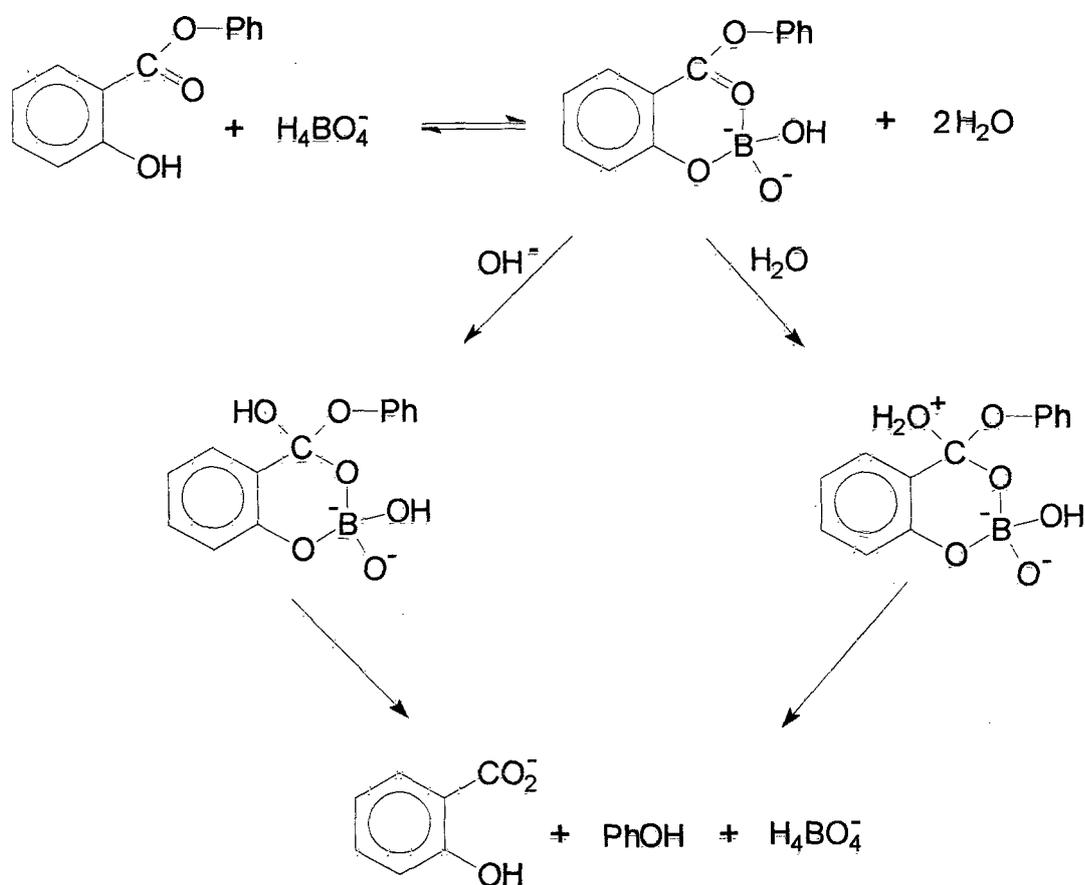
onde  $k_o$  é a constante de velocidade para a reação não catalisada, e  $k_{Borato}$  é a constante para a reação catalisada pelo borato. Este efeito não é verificado para a hidrólise do catecol monobenzoato. Isto, é atribuído ao fato de o complexo entre o catecol monobenzoato com o ácido bórico envolve um anel de sete átomos (2) tornando portanto, esta reação menos favorecida.



**Estrutura 2**

As constantes catalíticas para a hidrólise do salicilato de fenila são cerca de 100 vezes maiores do que para o o-metoxibenzoato de fenila e benzoato de fenila.

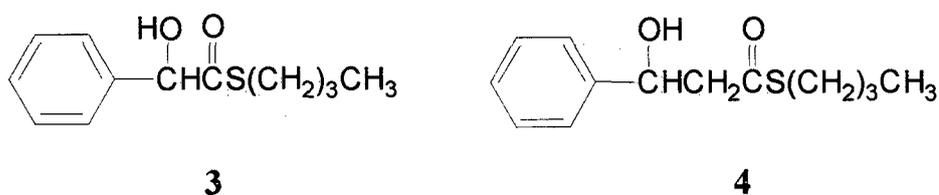
A seguir, é apresentado um mecanismo de reação consistente com os resultados verificados, e que envolve a formação de um complexo entre o salicilato de fenila não ionizado e o íon borato, ou o complexo equivalente cineticamente formado pelo éster ionizado e o ácido bórico não ionizado seguida pela reação com o íon hidróxido e água (**Esquema 6**).



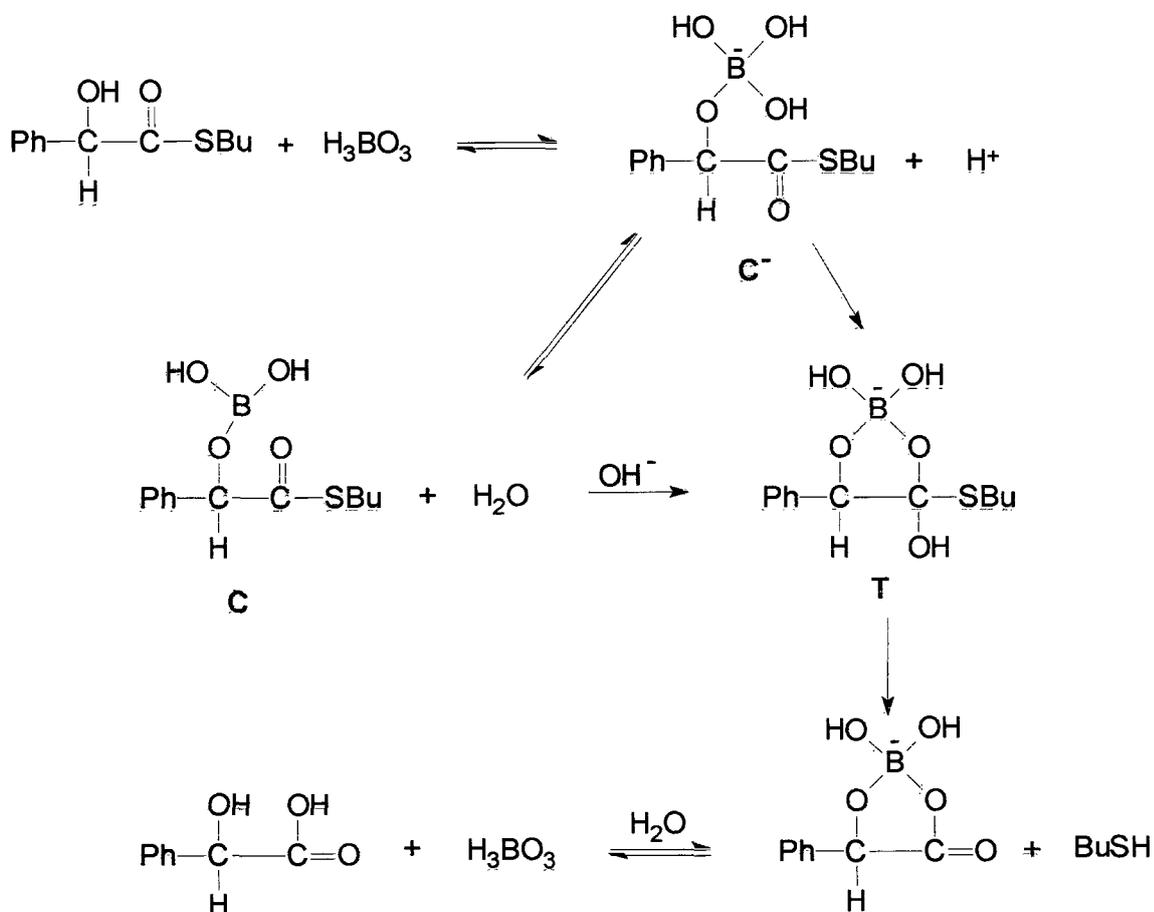
**Esquema 6**

### 1.7 - Hidrólise de Tioésteres

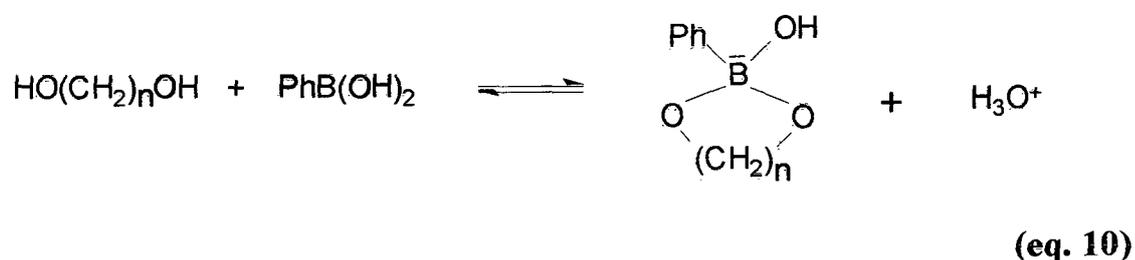
Okuyama e colaboradores<sup>17</sup> investigaram o mecanismo da catálise pelo ácido bórico na hidrólise tiolesteres derivados de ácidos  $\alpha$  e  $\beta$ -hidroxicarboxílicos, ( 3 e 4 )



Um mecanismo possível para esta reação é apresentado no **Esquema 7**.



O éster **3** é hidrolisado 14 vezes e o éster **4** duas mais rápido do que o correspondente tioacetato. Isto, é semelhante ao efeito observado na estabilidade dos complexos formados entre dióis e ácido benzenoborônico, onde a constante de equilíbrio é 3,1 vezes maior para o complexo que forma um anel de 5 átomos ( $n=2$ ) em relação àquela do complexo de 6 átomos ( $n=3$ ) conforme a equação 10.<sup>18</sup>

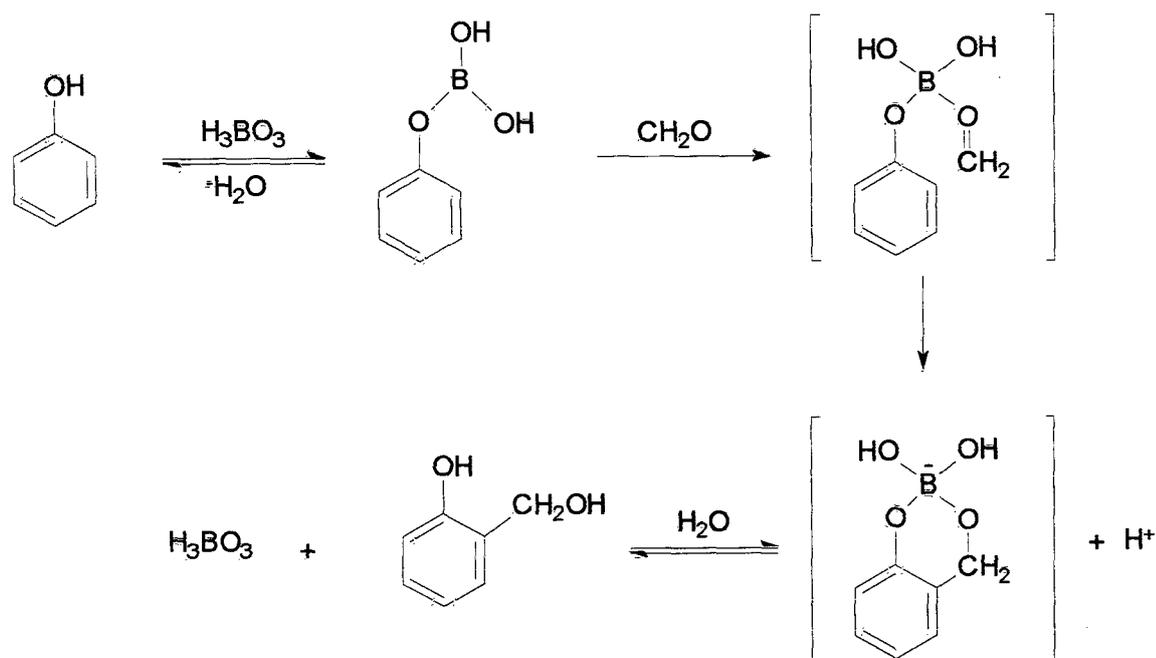


Para a hidrólise de tioésteres derivados de ácidos  $\alpha$  e  $\beta$  hidroxicarboxílicos, embora a inclinação do gráfico de Bronsted para a reação com catálise nucleofílica seja grande e próxima de 1, o aumento apresentado pelo borato é em um fator de  $10^4$  acima do valor hipotético de nucleófilos de mesmo pKa. Este grande aumento pode ser resultado de alguma interação entre o grupo hidróxi do tioéster com o ácido bórico.

### 1.8 - Hidroximetilação do Fenol

A reação do fenol com formaldeído, foi estudada por Peer<sup>19</sup> e a hidroximetilação seletiva na posição orto foi verificada com hidróxidos de metais de transição tais como  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cr}^{\text{III}}$ ,  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$  e  $\text{Co}^{\text{II}}$  em soluções aquosas. Os resultados experimentais com o ácido bórico como catalisador, foram negativos quando água foi usada como solvente ( $100^{\circ}\text{C}$ ). Entretanto, foi observada uma formação rápida e exclusiva do o-hidroximetilfenol usando benzeno como solvente.

Um mecanismo que evidencia a catálise seletiva desta reação leva em consideração a formação de um complexo como demonstrado no Esquema 8.



**Esquema 8**

Os seguintes argumentos favorecem este esquema de reação:

- 1) Em benzeno, o equilíbrio entre o fenol e ácido bórico é rapidamente estabelecido. De fato, é possível preparar trifenil borato a partir de fenol e ácido bórico na razão de 3:1, em benzeno. A inexistência de catálise seletiva em água como solvente é explicada pelo fato do equilíbrio estar deslocado para os reagentes.
  
- 2) Usando trifenilborato como catalisador da reação, foi observada uma formação rápida do o-hidroximetilfenol. Isto indica que a hidroximetilação acontece via formação do complexo.
  
- 3) Um terceiro argumento para a formação do complexo, é a impossibilidade de introdução de um segundo grupo hidroximetil no fenol.

## 1.9 - Objetivos

O desenvolvimento deste trabalho tem como objetivo geral dar uma contribuição para um melhor entendimento do mecanismo das reações de formação de oxima, nitronas e Bases de Schiff derivadas do 2-hidroxibenzaldeído. Neste sentido, será dada ênfase a detalhes tais como a existência ou não de catálise intramolecular pelo grupo hidroxila em posição orto, catálise ácida geral, e, mais especificamente o estudo do efeito do ácido bórico sobre a velocidade destas reações. Serão propostos mecanismos pelos quais o ácido bórico atua sobre as reações de formação da oxima, nitronas e Bases de Schiff derivadas do 2-hidroxibenzaldeído.

## **II - PARTE EXPERIMENTAL**

### **2.1 - Reagentes**

Todos os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente de procedência Merck e/ou Aldrich, e foram recristalizados ou redestilados antes do seu uso sempre que necessário. A caracterização foi feita através de espectroscopia de infravermelho e/ou ponto de fusão.

### **2.2 - Equipamentos**

Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho de ponto de fusão Microquímica modelo APF-301 e os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho FT-IR Bomem, modelo MB-Series.

As determinações cinéticas e os espectros UV foram efetuadas em espectrofotômetros UV-VIS Varian 634 e/ou Varian DMS 80, aos quais foi acoplado um banho termostático programado para  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ .

O pH das soluções foi determinado em pH-metros digitais marca Digimed DMPH-2 ou Micronal B 374, equipados com eletrodo duplo de vidro do tipo Ingold e previamente calibrados com soluções padrão.

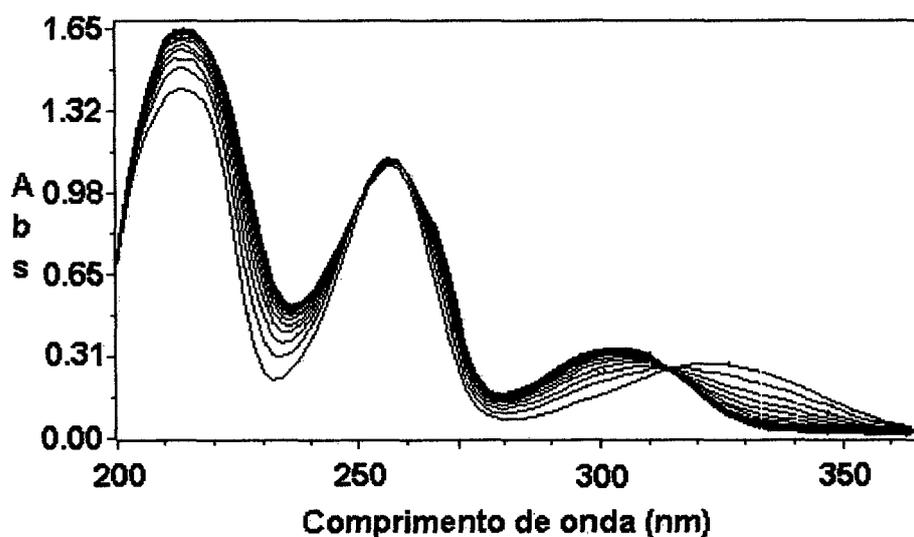
### 2.3 - Obtenção dos Dados Cinéticos

As reações foram monitoradas espectrofotometricamente acompanhando o aumento relativo da absorbância devido à formação dos produtos nos seus respectivos comprimentos de onda.

As medidas cinéticas foram realizadas com uma concentração de nucleófilo (base nitrogenada) em suficiente excesso ( 0,01 - 0,1 M ) de maneira que foram obtidas as constantes de pseudo primeira ordem em relação ao reagente utilizado como nucleófilo.

As cinéticas foram iniciadas pela adição de 30  $\mu$ L de uma solução aquosa (contendo 10% de etanol) do substrato orgânico (2-hidroxibenzaldeído, 2-metoxibenzaldeído e 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído) a 3,00 mL de uma solução do nucleófilo, cujo pH foi previamente ajustado ao valor desejado com uma variação de  $\pm 0,03$  unidades. Todas as medidas foram feitas a 25°C, com força iônica ajustada com KCl.

Na Figura 2 pode ser verificado a reação de formação da oxima do 2-hidroxibenzaldeído. A constante de velocidade foi obtida, a partir dos dados da variação da absorbância a 300 nm, devido a formação do produto em função do tempo. O espectro ultravioleta obtido mostrou-se idêntico ao espectro da salicilaldoxima apresentado pela literatura.<sup>20</sup>



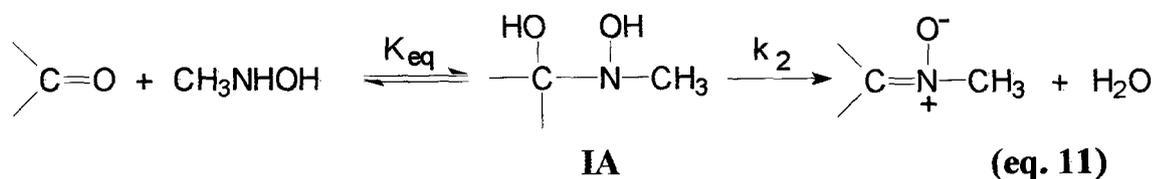
**Figura 2** - Reação entre hidroxilamina (0,01 M) e salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) em água a 25°C, pH 4,60 (tampão acetato) e força iônica 0,5 M (KCl). Reação acompanhada em 300 nm devido a formação da salicilaldoxima.

As constantes de velocidade de primeira ordem observada ( $k_{obs}$ ) para as reações foram calculadas pelo gráfico de  $\log (A_{\infty} - A_t)$  em função do tempo ( $t$ ), onde  $A_{\infty}$  e  $A_t$  correspondem a absorvância no tempo infinito ( $\infty$ ) e Absorvância no tempo ( $t$ ) respectivamente. Os cálculos foram feitos através do uso de programas de regressão linear iterativos desenvolvidos para computador tipo PC 386 e/ou 486.

Os espectros de ultravioleta dos produtos das reações foram idênticos aos espectros das amostras que foram preparadas de acordo com os procedimentos citados na literatura para reações semelhantes.<sup>21</sup>

## 2.4 - Tratamentos Cinéticos

A reação de benzaldeídos substituídos com N-metilhidroxilamina foi estudada por **Jencks e Reimann**<sup>21</sup>, onde é proposto um mecanismo de duas etapas para a formação dos produtos (equação 11).



A velocidade da reação é dada pela equação 12;

$$v = k_2[\text{IA}] \quad \text{(eq. 12)}$$

sendo, [IA] a concentração do intermediário de adição, que está em equilíbrio com os reagentes (equação 13);

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{IA}]}{[\text{C}] [\text{N}]} \quad \text{(eq. 13)}$$

onde  $[C]$  é a concentração de aldeído na forma livre e  $[N]$  a concentração de nucleófilo. Como parte do aldeído está como intermediário  $[IA]$  e parte como aldeído livre  $[C]$ , a concentração total  $[C_t]$  de aldeído pode ser obtida por;

$$[C_t] = [C] + [IA] \quad (\text{eq. 14})$$

que substituindo  $[C]$  na equação (14) acima, tem-se a equação 15:

$$[IA] = \frac{K_{eq} [C_t] [N]}{1 + K_{eq} [N]} \quad (\text{eq. 15})$$

Assim, a velocidade da reação pode ser obtida pela equação 16:

$$\frac{-d[C_t]}{dt} = v = \frac{k_2 K_{eq} [C_t] [N]}{1 + K_{eq} [N]} \quad (\text{eq. 16})$$

integrando a equação 16 tem-se;

$$k_{obs} = \frac{k_2 K_{eq} [N]}{1 + K_{eq} [N]} \quad (\text{eq.17})$$

onde  $k_2$  é a constante de velocidade de segunda ordem.

Em pH ácido, devido ao equilíbrio existente entre a forma protonada e a forma básica do nucleófilo, e, como somente a forma básica [N] é a que reage, foi empregado um fator de correção para o cálculo da constante de segunda ordem, o qual foi obtido pela equação 18;

$$[N] = \left\{ \frac{K_a}{K_a + [H^+]} \right\} [N]_t \quad (\text{eq. 18})$$

onde  $K_a$  é a constante de ionização da base protonada, e  $[N]_t$  é a concentração total de nucleófilo.

A equação de velocidade (equação 19), torna-se:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_2 K_{\text{eq}} [N]}{1 + K_{\text{eq}} [N]} \quad (\text{eq. 19})$$

Considerando que substituintes em posição orto podem apresentar impedimentos estéricos e efeitos eletrônicos,<sup>22</sup> ou outras interferências na determinação de constantes de equilíbrio para a formação do intermediário de adição com compostos nitrogenados, não foram utilizados as constantes de equilíbrio determinadas anteriormente.<sup>23</sup>

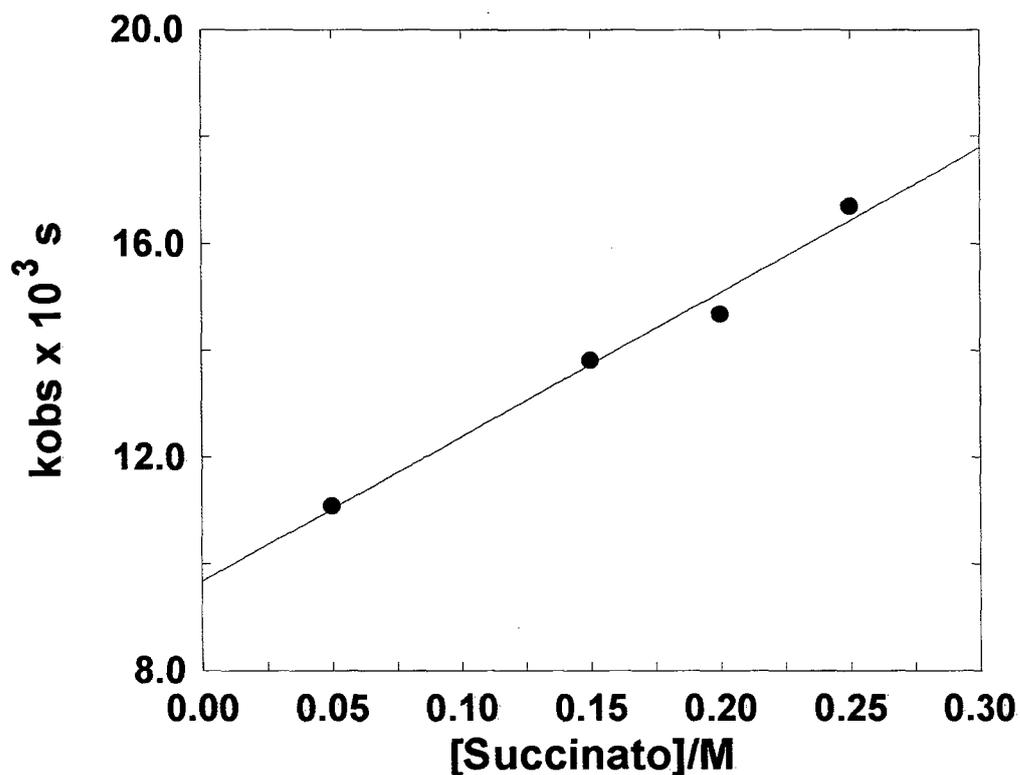
Por este motivo, e levando em consideração que  $K_{\text{eq}}[N] \ll 1$ , os valores das constantes de velocidade estão envolvendo também o valor da

constante de equilíbrio, e serão denominados de constante de velocidade de segunda ordem aparente  $k_{2ap}$  onde

$$k_{2ap} = k_2K_{eq}$$

As constantes catalíticas aparentes ( $k_{cap}$ ) para a catálise ácida geral foram obtidas a partir do gráfico de  $k_{2ap}$  versus  $[AH]$  (concentração de ácido livre do tampão), utilizando-se concentrações de tampão na faixa de 0,1-0,5 M, a pH constante.

Na Figura 3 pode ser verificada a dependência da constante de segunda ordem aparente ( $k_{2ap}$ ) em função da presença de succinato como tampão para a reação de formação da oxima do 2-hidroxibenzaldeído.



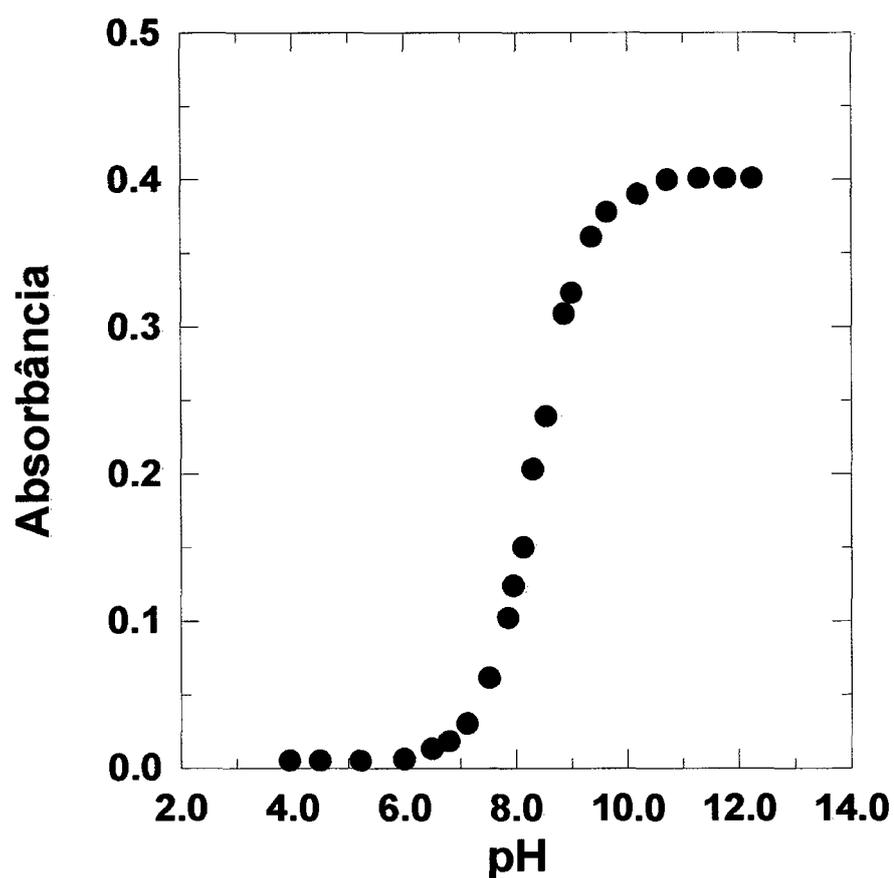
**Figura 3** - Gráfico da constante de velocidade de segunda ordem aparente  $k_{2ap}$  em função da concentração do tampão succinato monoânion para a reação de formação da salicilaldoxima em água a 25°C, força iônica 1,0 M (KCl) e pH 5,48.

### 2.5 - Determinação do pKa do 2-hidroxibenzaldeído

O 2-hidroxibenzaldeído quando em solução aquosa sofre ionização do hidroxila fenólico formando seu respectivo íon. Em determinada faixa de pH ocorre um equilíbrio entre as formas ionizada e não ionizada. Como as espécies ionizada e não ionizada possuem espectros UV-VIS diferentes, a

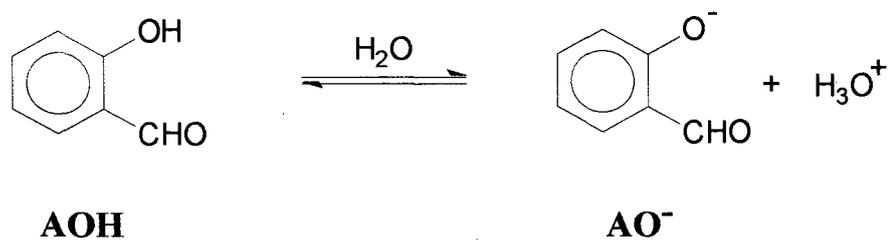
razão espécie iônica/espécie molecular pode ser determinada espectrofotometricamente, e o seu valor de pKa determinado.

Selecionou-se para as determinações das absorvâncias o comprimento de onda de 380 nm, relativo à absorvância da espécie ionizada como pode ser verificado na Figura 4.



**Figura 4** - Gráfico da absorvância a 380 nm em função do pH para o 2-hidroxibenzaldeído ( $10^{-4}$  M) em água a 25°C e força iônica 1,0 M (KCl).

A Figura 4 é consistente com o equilíbrio abaixo.



Sendo, que a constante de dissociação ácida deste equilíbrio é dada pela equação 20:

$$K_a = \frac{[AO^-] [H^+]}{[AOH]} \quad (\text{eq.20})$$

reordenando e aplicando a função logarítmica na equação 20 acima, tem-se a equação 21;

$$pK_a = pH + \log [AOH] / [AO^-] \quad (\text{eq. 21})$$

que, permitiu calcular graficamente o valor do  $pK_a = 8,30$ .

### III - RESULTADOS

As reações do salicilaldeído com nucleófilos nitrogenados na presença de ácido bórico 0,01 M foram estudadas acompanhando a variação da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função da variação do pH.

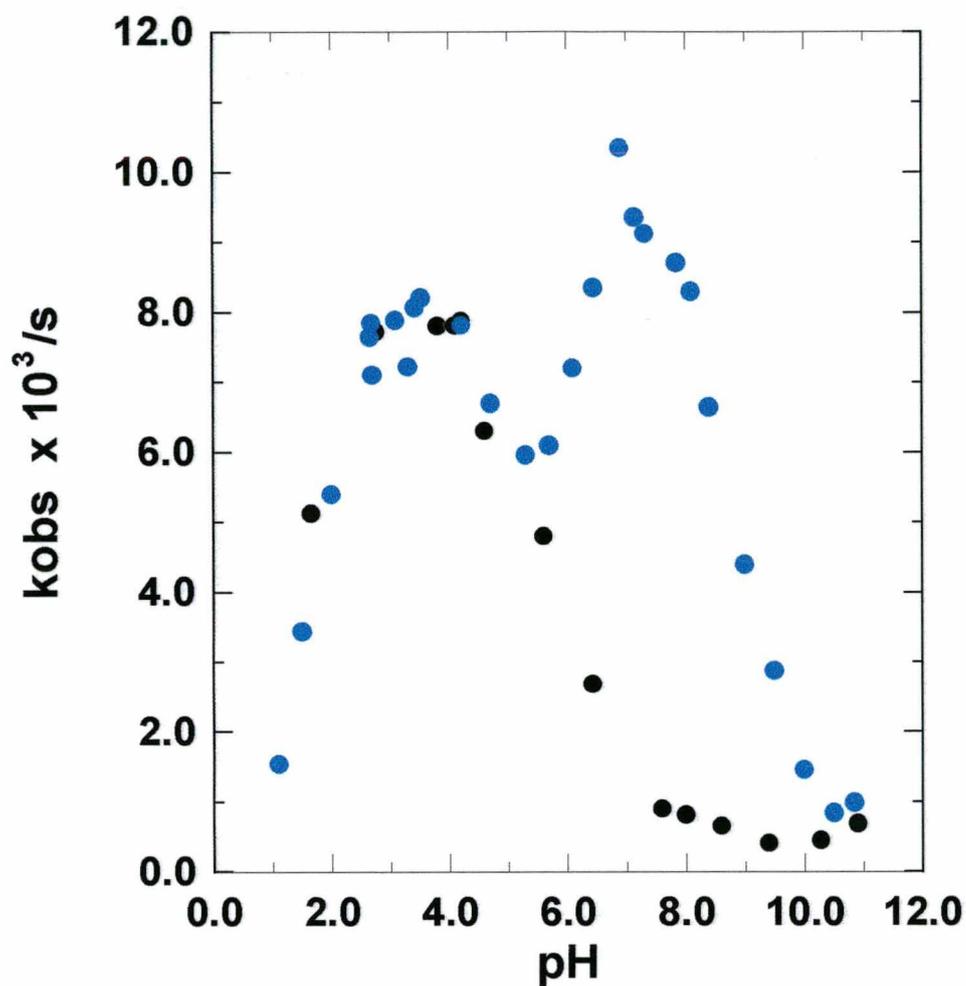
As Figuras 5, 6, 7, 8 e 9 apresentam as constantes de velocidades observadas ( $k_{obs}$ ) *versus* pH para a reação do salicilaldeído com hidroxilamina, N-metilhidroxilamina, metoxiamina, semicarbazida e tiosemicarbazida, respectivamente.

Como pode ser observado, a presença de ácido bórico provoca um aumento considerável na constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) para estas reações na faixa de pH 5,5-9,0.

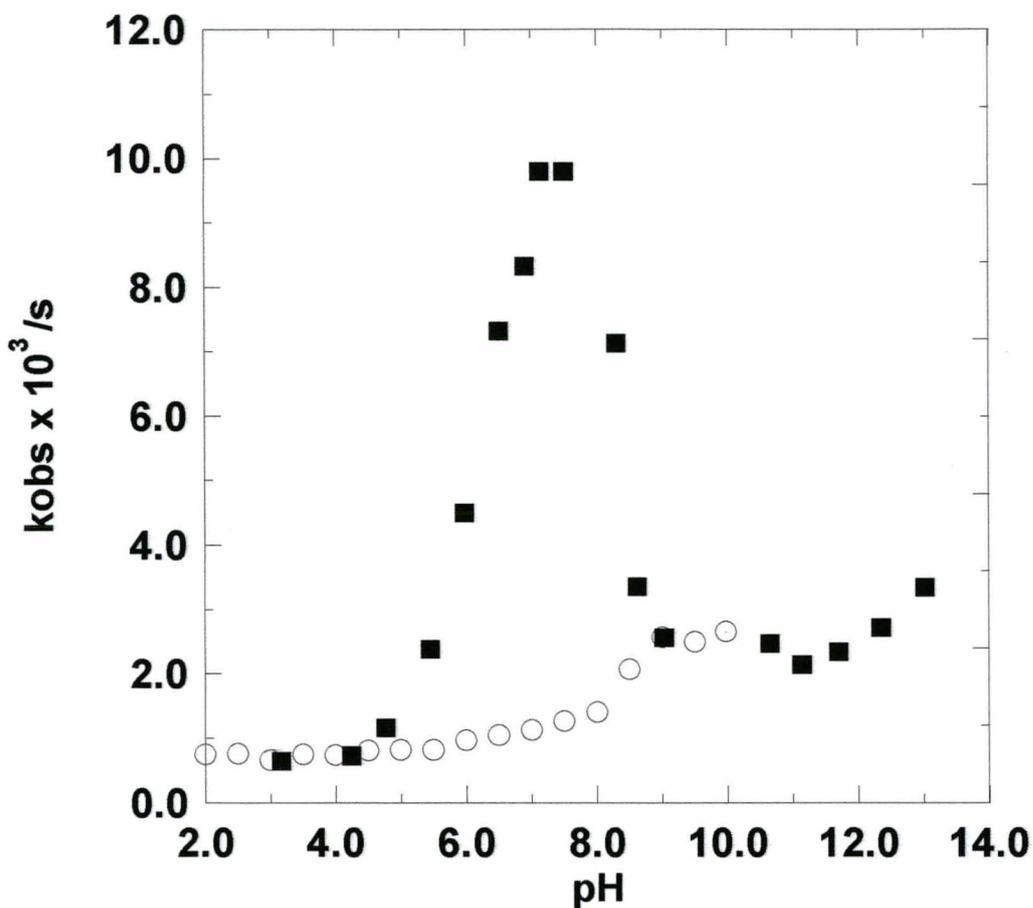
As constantes catalíticas aparentes ( $k_{cap}$ ) referentes ao ácido bórico foram determinadas pela variação da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função da variação da concentração de ácido bórico a pH constante, empregando a equação 22 abaixo.

$$k_{obs} = k_{cap} [BH] \quad (\text{eq. 22})$$

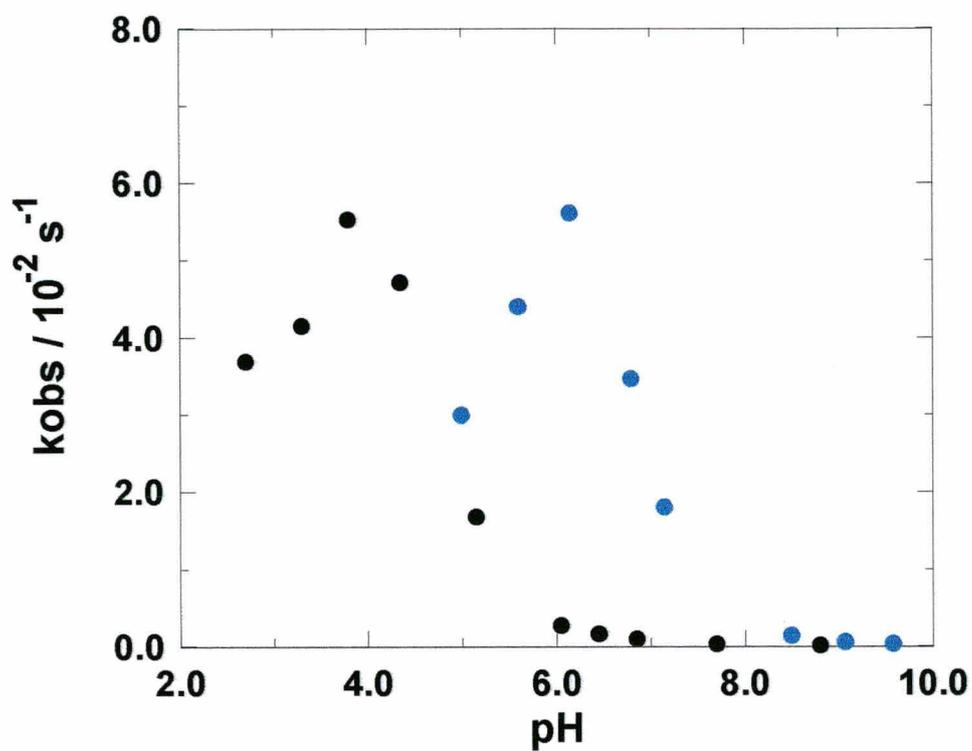
As Figuras 10, 11, 12 e 13 apresentam a variação de  $k_{obs}$  em função da concentração de ácido bórico para a reação do salicilaldeído com metoxiamina, semicarbazida, tiosemicarbazida e fenilhidroxilamina, respectivamente. A Figura 14 apresenta a variação da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido, em diferentes valores de pH, para a reação da N-metilhidroxilamina com salicilaldeído.



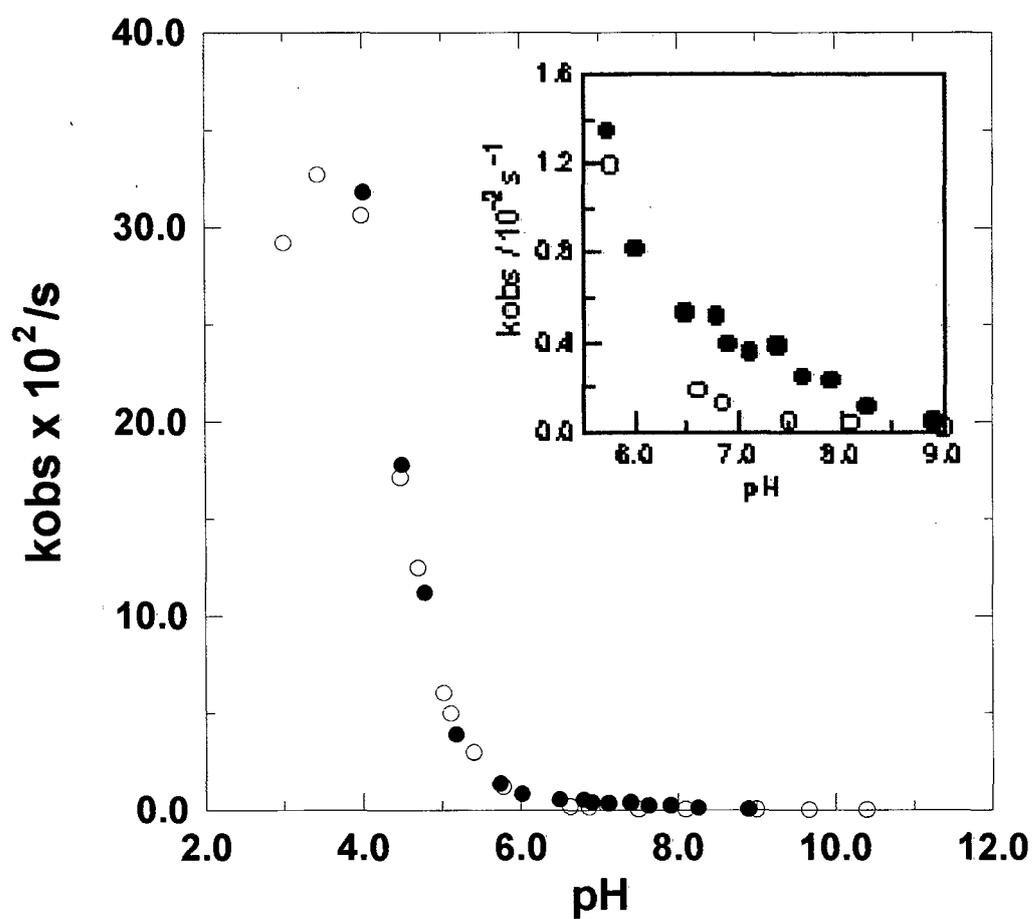
**Figura 5** - Constante de velocidade observada de primeira ordem ( $k_{obs}$ ) em função do pH para a reação entre hidroxilamina (0,01 M) e 2-hidroxibenzaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a  $25^{\circ}\text{C}$  e força iônica 1,0 M (KCl), na presença de 0,01 M de ácido bórico (•) e, na ausência de ácido bórico (●).



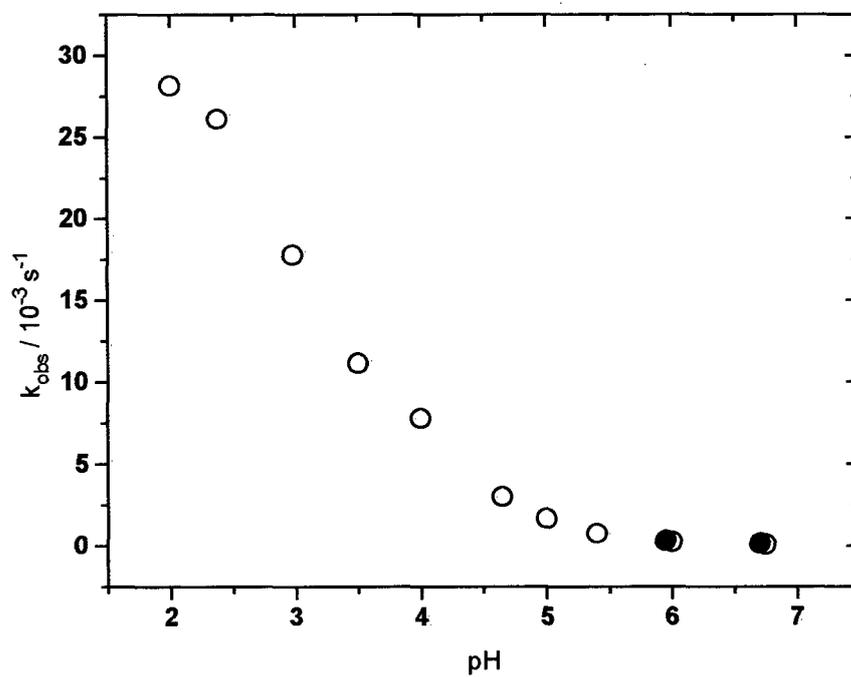
**Figura 6** - Constante de primeira ordem observada ( $k_{obs}$ ) em função do pH para a reação do 2-hidroxibenzaldeído ( $10^{-4}$  M) com N-metilhidroxilamina (0,04 M) em água a 25°C e força iônica 1,0 M (KCl), com a presença de 0,01 M de ácido bórico (■) e, na ausência de ácido bórico (○).



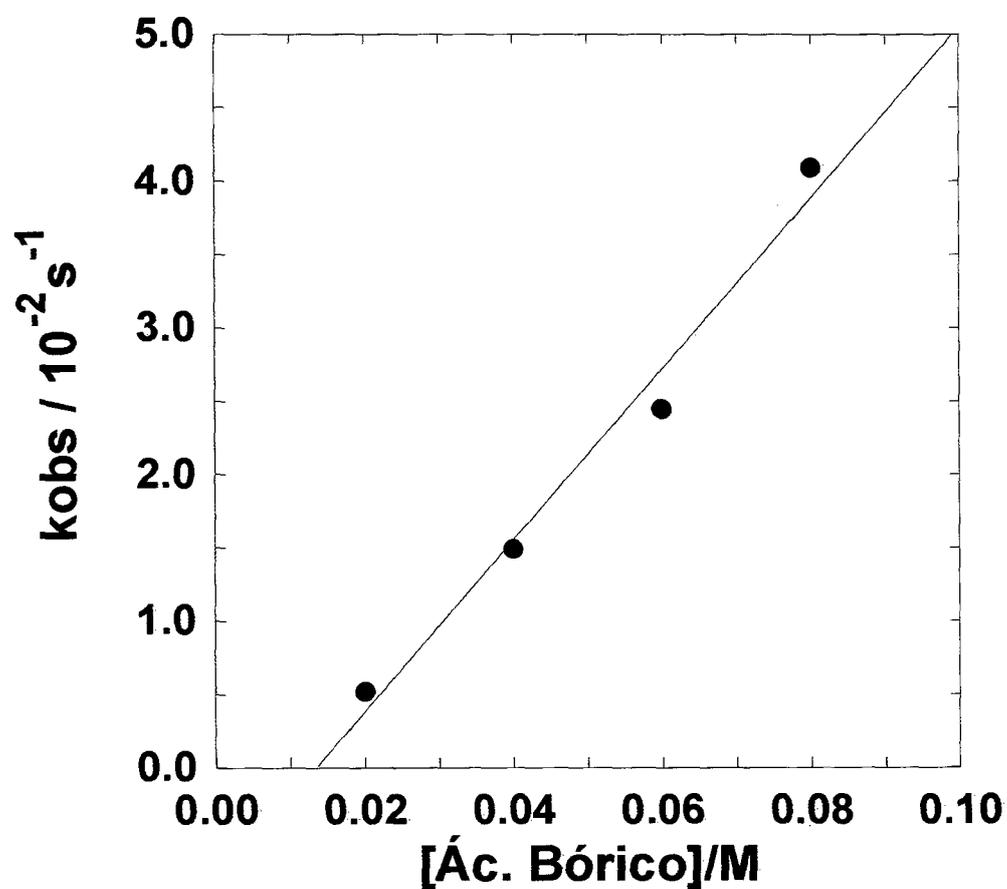
**Figura 7** - Gráfico da dependência da constante de velocidade observada em função do pH, para a reação da metoxiamina (0.02 M) com salicilaldeído  $10^{-4} \text{ M}$  em água a  $25^{\circ}\text{C}$  e força iônica 0.5 M, na presença de 0,01 M de ácido bórico (•) e, na ausência de ácido bórico (•).



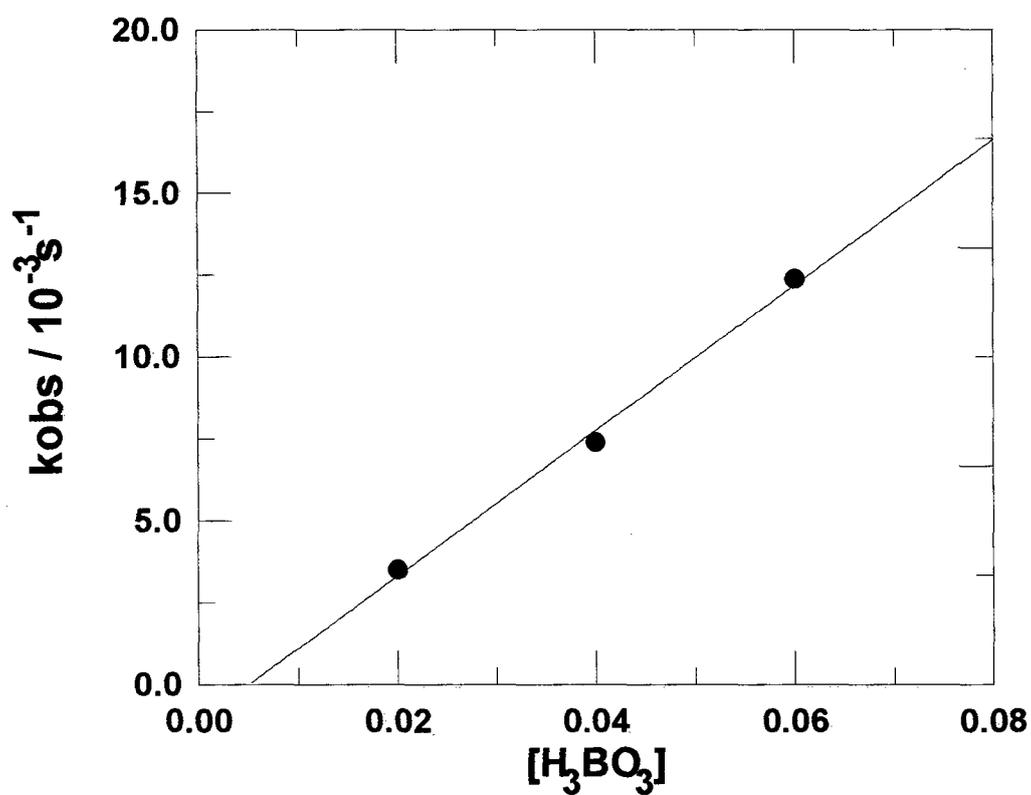
**Figura 8** - Dependência da constante de velocidade observada em função do pH para a reação da semicarbazida 0.03 M com salicilaldeído  $10^{-4}$  M com (●) e sem (○) a presença de ácido bórico 0.01 M, em água a 25°C e força iônica 0.5 M (KCl).



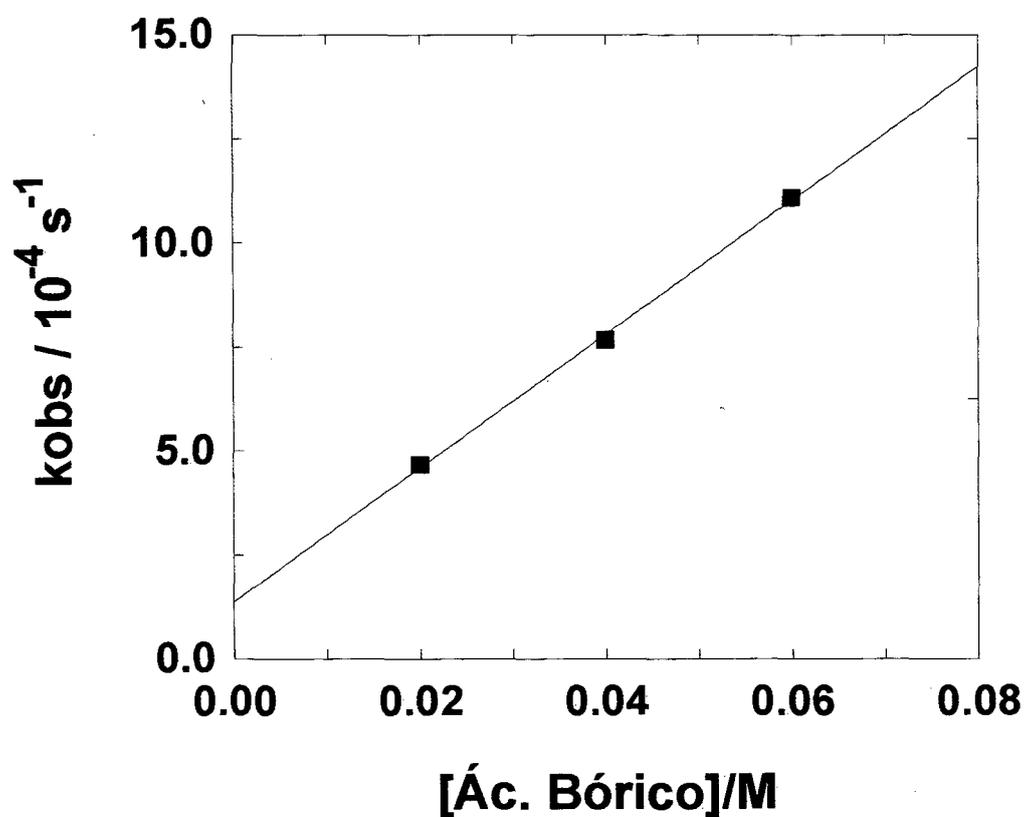
**Figura 9** - Constantes de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) para a reação da tiosemicarbazida (0,01 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), com (•) e sem (○) a presença ácido bórico 0,01 M, em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl).



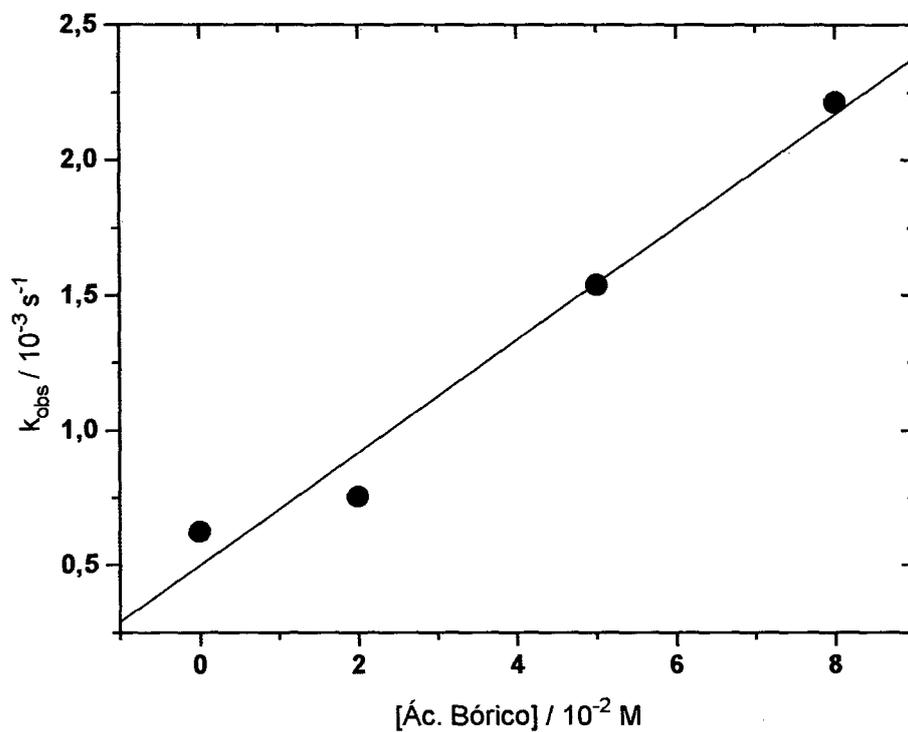
**Figura 10** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da metoxiamina 0.02 M com salicilaldeído  $10^{-4}$  M, pH 6,80, em água a 25°C e força iônica 0.5 M (KCl).



**Figura 11** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da semicarbazida 0.03 M com salicilaldeído  $10^{-4}$  M, pH=7.5, em água a 25°C e força iônica 0.5 M (KCl).



**Figura 12** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da tiosemicarbazida 0.03 M com salicilaldeído  $10^{-4}$  M, pH=6.75, em água a 25°C e força iônica 0.5 M (KCl).



**Figura 13** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da fenilhidroxilamina ( $10^{-4}$  M) com salicilaldeído ( $10^{-3}$  M), em água a 25°C, pH 7,0 e força iônica 0,5 M (KCl).

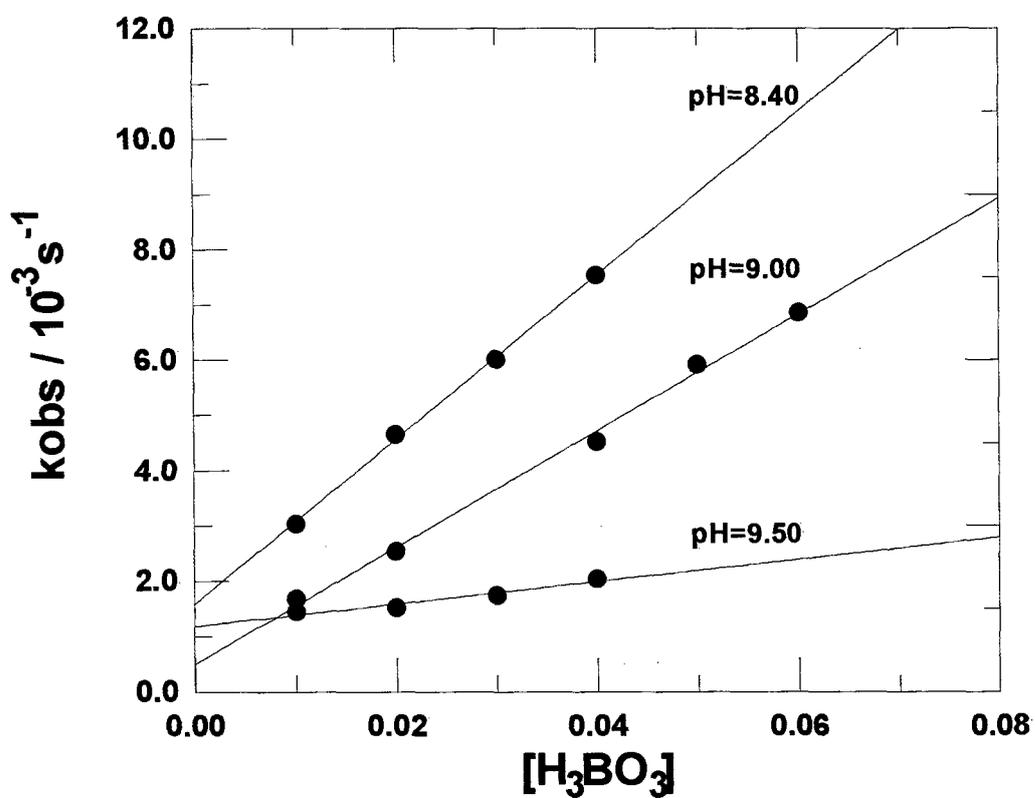
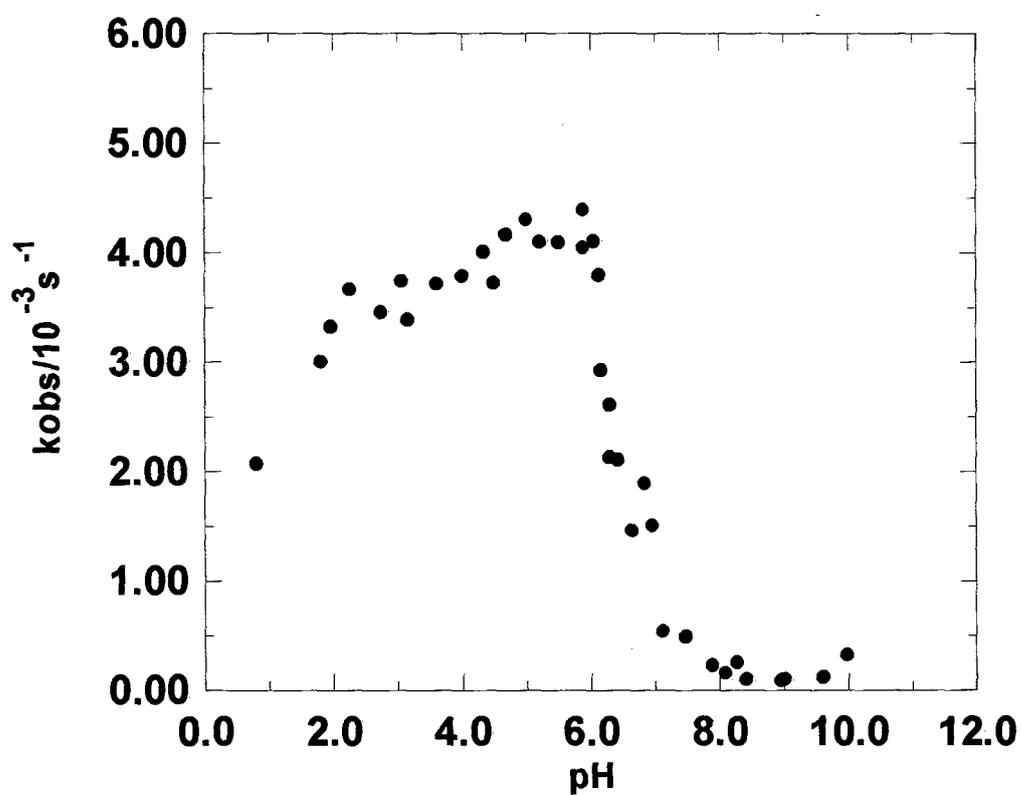
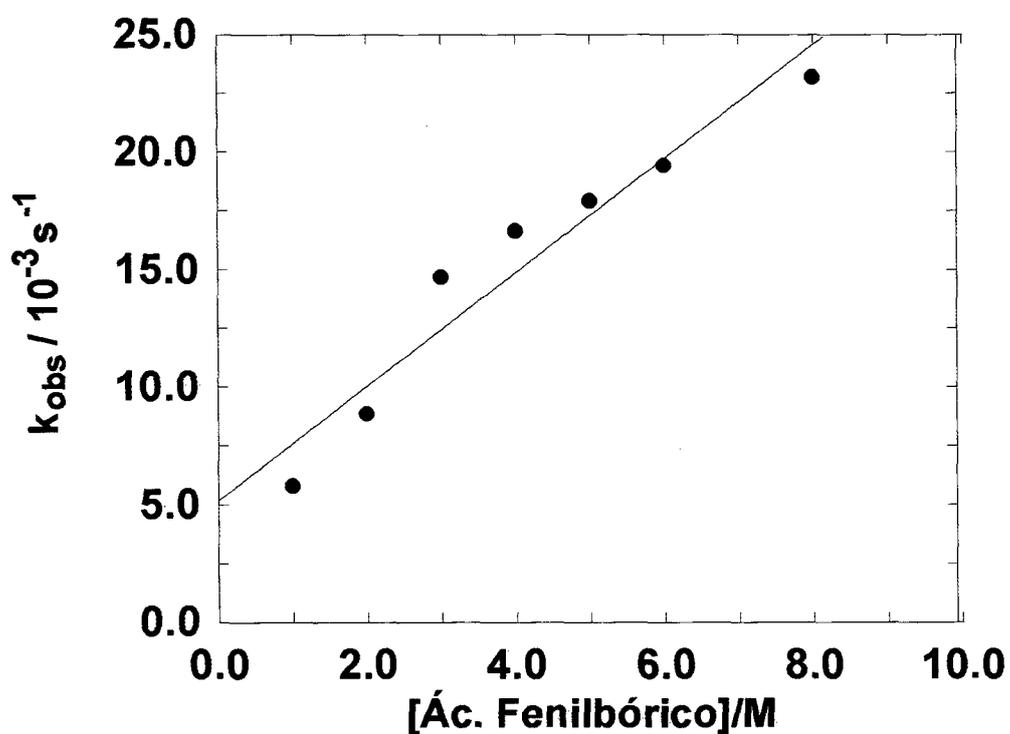


Figura 14 - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico nos pH's indicados, para a reação da N-metilhidroxilamina 0.02 M com salicilaldeído  $10^{-4}$  M, em água a  $25^\circ\text{C}$  e força iônica 0.5 M (KCl).

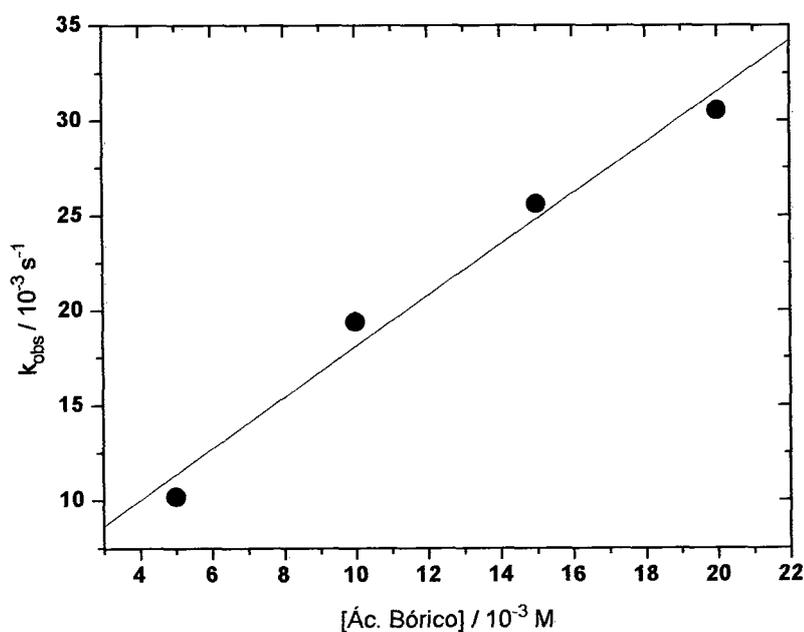


**Figura 15** - Gráfico da dependência da constante de velocidade observada em função do pH, para a reação da hidroxilamina 0.003 M com 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído  $10^{-4}$  M em água a 25°C e força iônica 0.5 M.

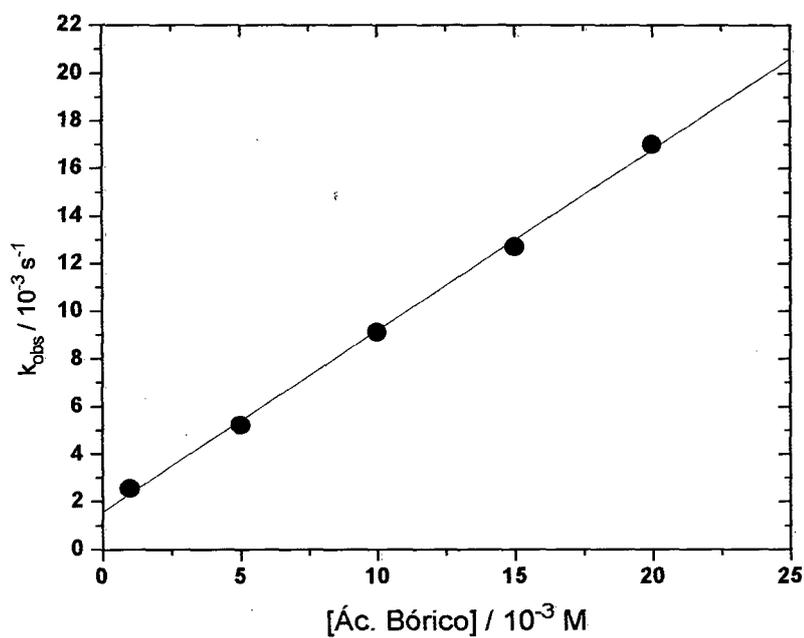


**Figura 16** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido fenilbórico para a reação do salicilaldeído  $10^{-4}$  M com 4-cloroanilina 0.01 M, em água, 25°C, pH=7.0 e força iônica 0.5 M (KCl).

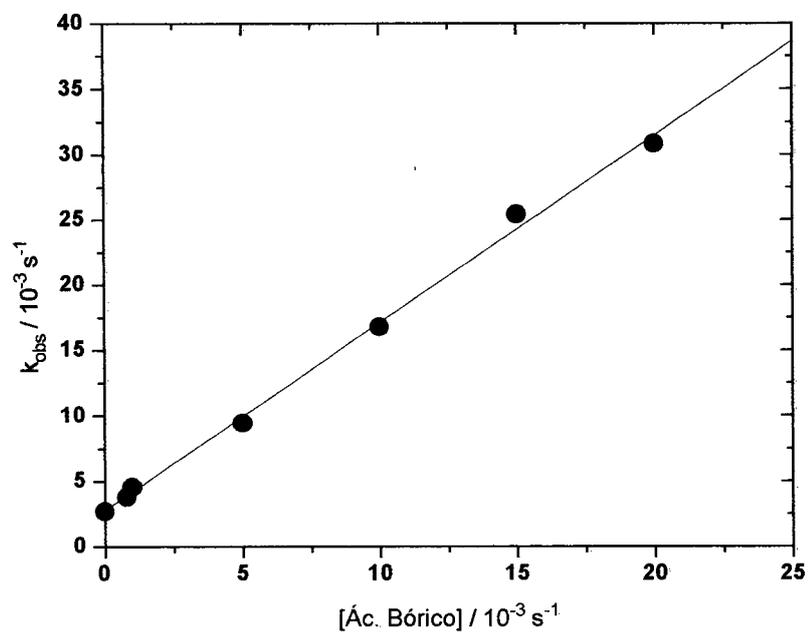
Foi estudado também a influência do ácido bórico sobre a velocidade de formação de Bases de Schiff na reação entre anilinas substituídas e salicilaldeído. As Figuras 17, 18, 19, 20 e 21 apresentam a variação da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função da concentração do ácido bórico para a reação do salicilaldeído com anilina, 4-cloroanilina, 4-metoxianilina e 3,4-dimetilanilina e 4-aminobenzoato, respectivamente.



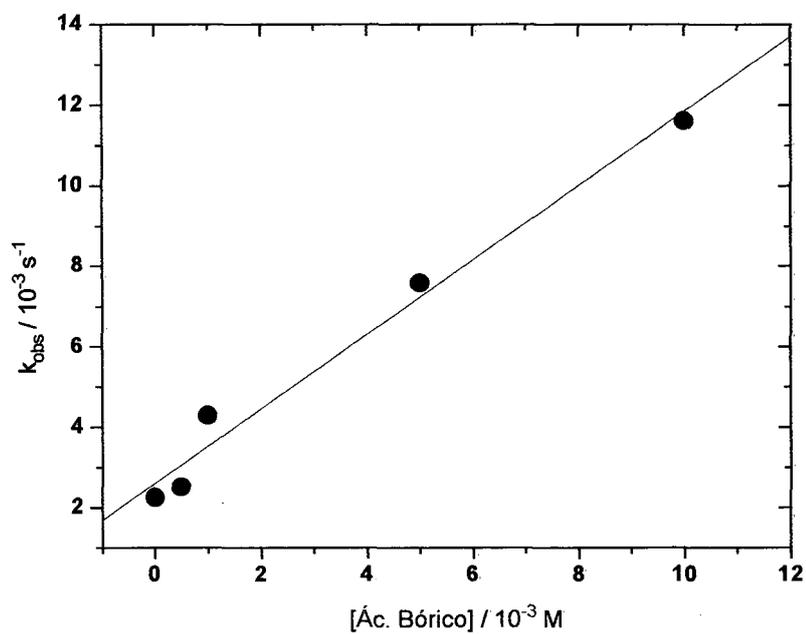
**Figura 17** - Variação da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função da concentração de ácido bórico para a reação entre anilina (0,01 M) e salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a 25°C, pH 7,00 e força iônica 0,5 M (KCl).



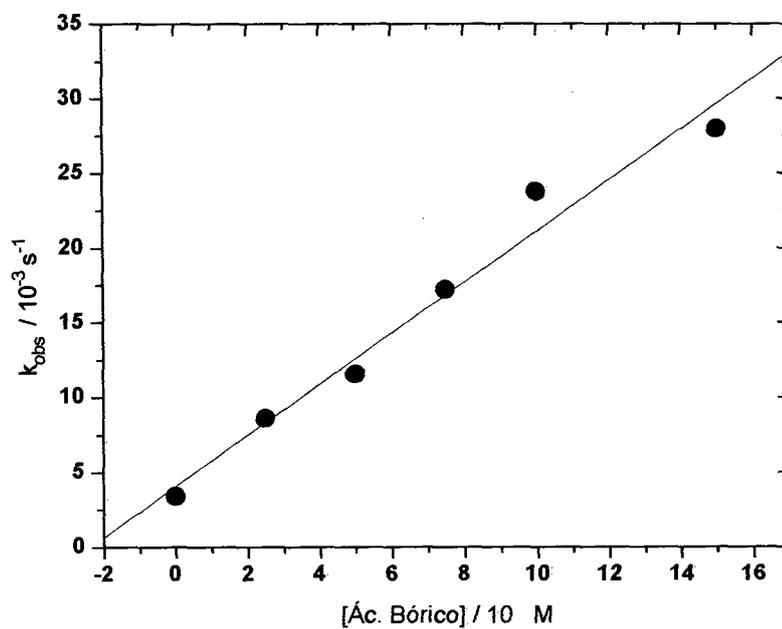
**Figura 18** - Variação da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função da concentração de ácido bórico para a reação entre 4-cloroanilina (0,01 M) e salicilaldeído  $10^{-4}$  M, em água a 25°C, pH 7,00 e força iônica 0,5 M (KCl).



**Figura 19** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação do salicilaldeído  $10^{-4}$  M com 4-metoxianilina 0.01 M, em água a  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH}=7.0$  e força iônica 0.5 M (KCl).



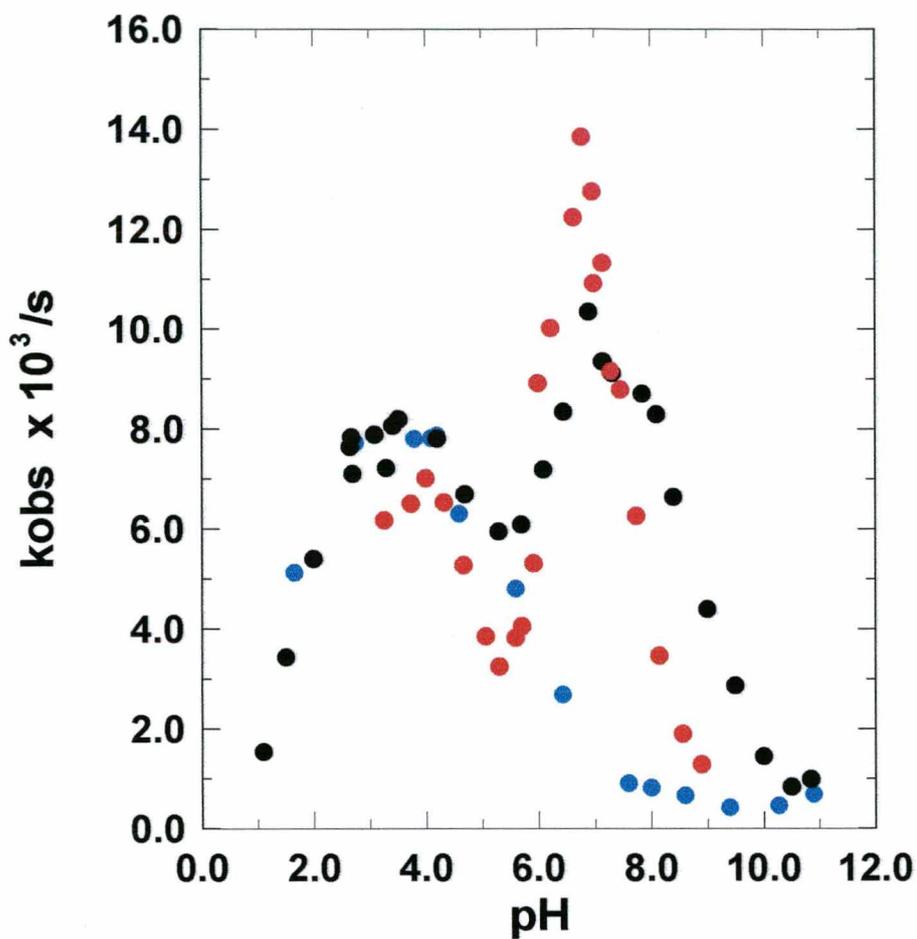
**Figura 20** - Variação da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação do salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) com 3,4-dimetilanilina (0,01 M), em água a 25°C, pH 7,0 e força iônica 0,5 M (KCl).



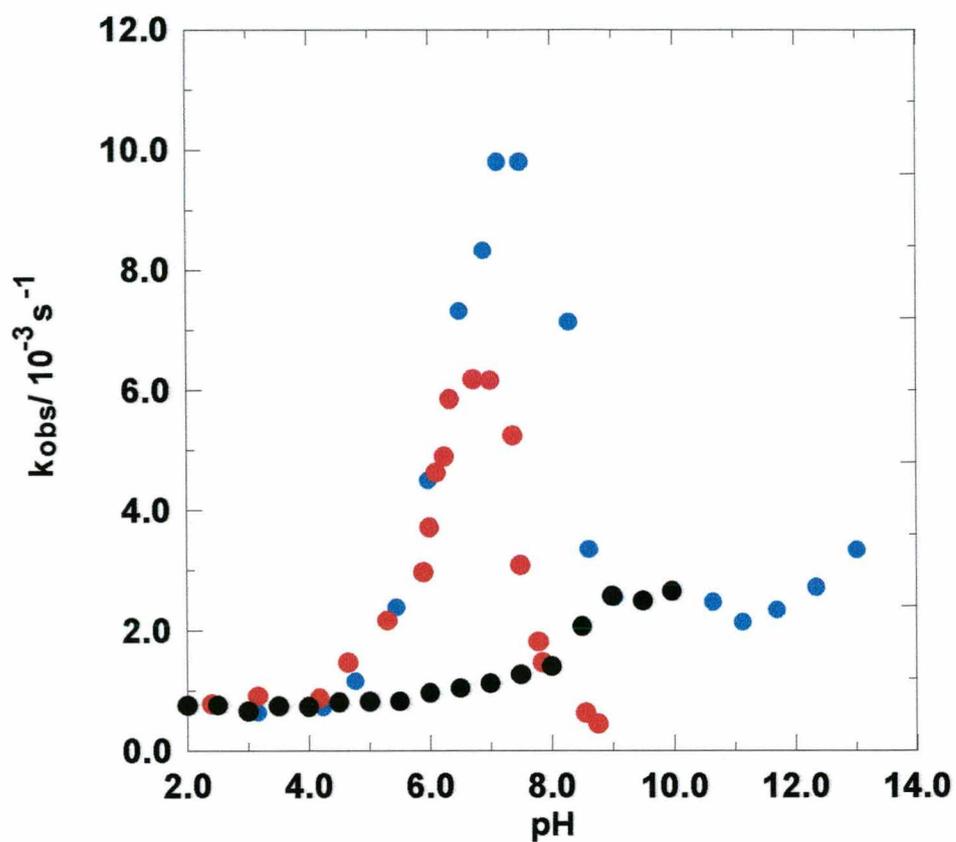
**Figura 21** - Variação a constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação do 4-aminobenzoato (0,01 M) com salicilaldeído (10<sup>-4</sup> M), em água a 25°C, pH 7,0 e força iônica 0,5 M (KCl).

A Figura 22 apresenta a variação de  $k_{obs}$  em função do pH para a reação de formação da salicialdoxima na presença de ácido bórico e ácido fenilbórico. O ácido fenilbórico apresenta um efeito catalítico maior do que o ácido bórico. Este mesmo efeito pode ser verificado na Figura 23 para a reação entre salicilaldeído e N-metilhidroxilamina para a formação da nitrona.

Para a reação da 4-cloroanilina com salicilaldeído a constante catalítica para o ácido fenilbórico foi de 4 vezes maior do que para o ácido bórico, em pH=7,0. Estes resultados podem ser verificados nas Figuras 16 e 17.



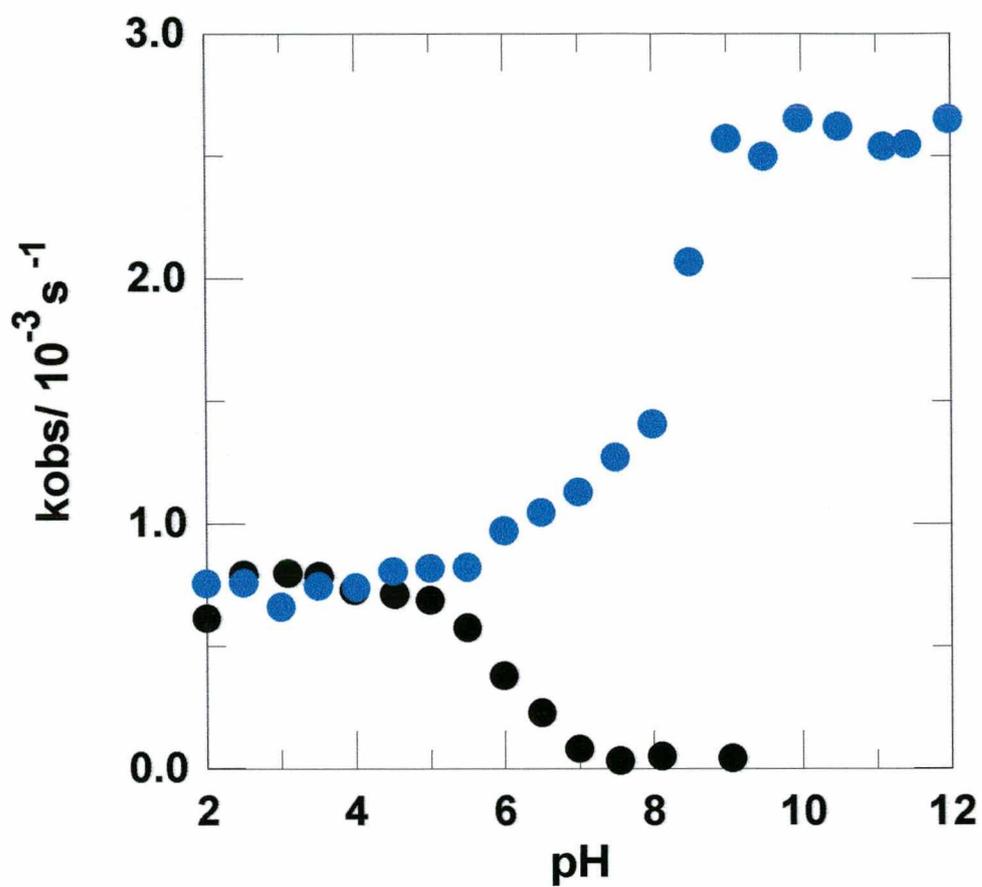
**Figura 22** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da hidroxilamina (0,01 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), na ausência de ácido bórico (●), ácido bórico 0,01 M (●) e ácido fenilbórico 0.0033 M (●); em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl).



**Figura 23** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da N-metilhidroxilamina (0,04 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) na ausência (●), presença de ácido bórico 0,01 M (●) e presença de ácido fenilbórico 0,002 M (●); em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl).

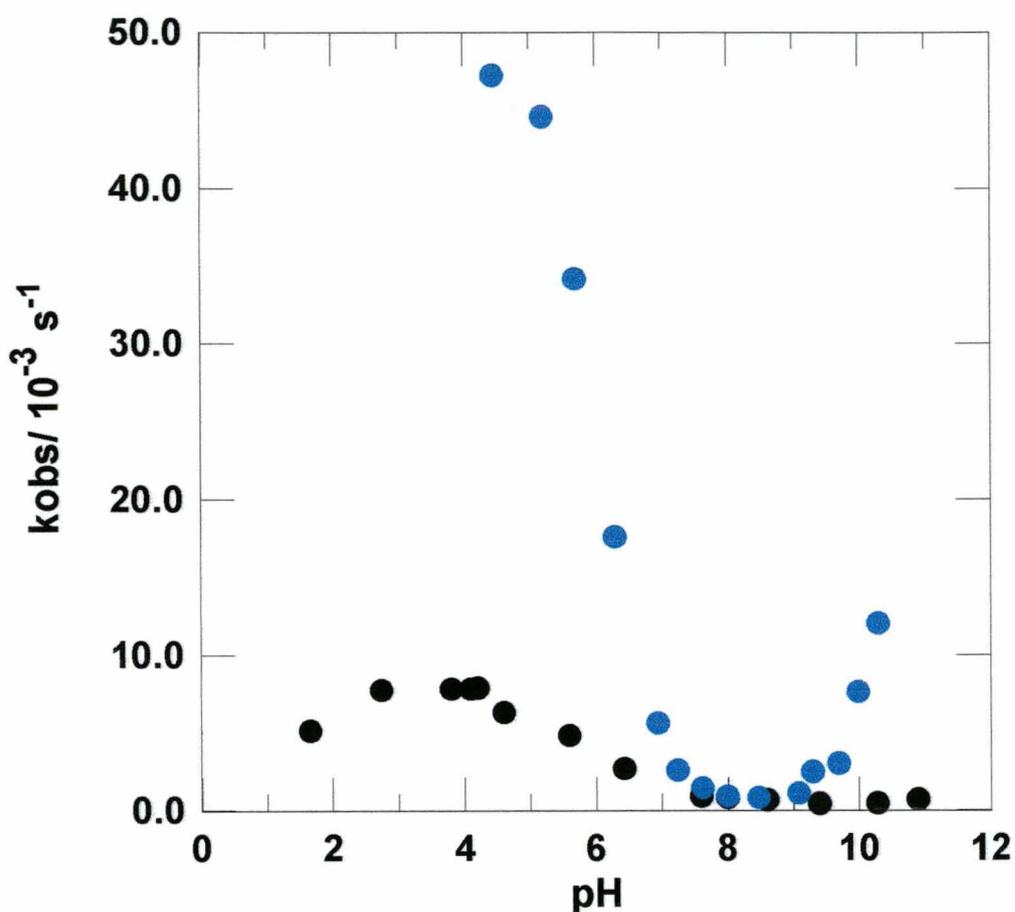
A Figura 24 apresenta a variação da constante de velocidade observada em função do pH para a reação da N-metilhidroxilamina com 2-hidroxibenzaldeído e 4-hidroxibenzaldeído.

O perfil da constante de velocidade *versus* pH para o 2-hidroxibenzaldeído que é característico de reações de ionização, apresenta o pKa estimado de aproximadamente 8,30, coincidindo com o pKa do 2-hidroxibanzaldeído determinado espectrofométicamente neste trabalho.

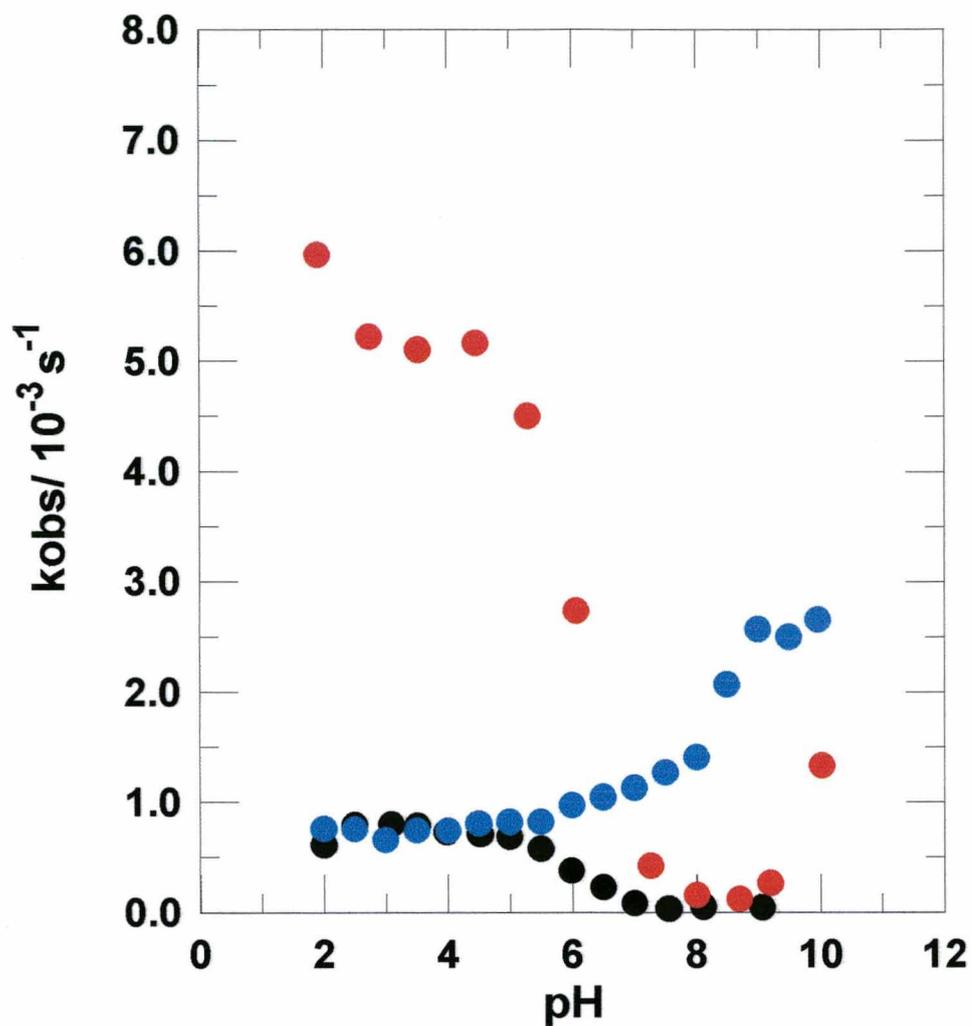


**Figura 24** - Constantes de velocidade observada para a reação da N-metilhidroxilamina 0,04 M com 2-hidroxibenzaldeído  $10^{-4}$  M ( • ) e 4-hidroxibenzaldeído  $10^{-4}$  M ( • ), em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl).

As Figuras 25 e 26 apresentam a variação da constante de velocidade em função do pH para a reação da hidroxilamina e N-metilhidroxilamina com 2-hidroxibenzaldeído e 2-metoxibenzaldeído, respectivamente.

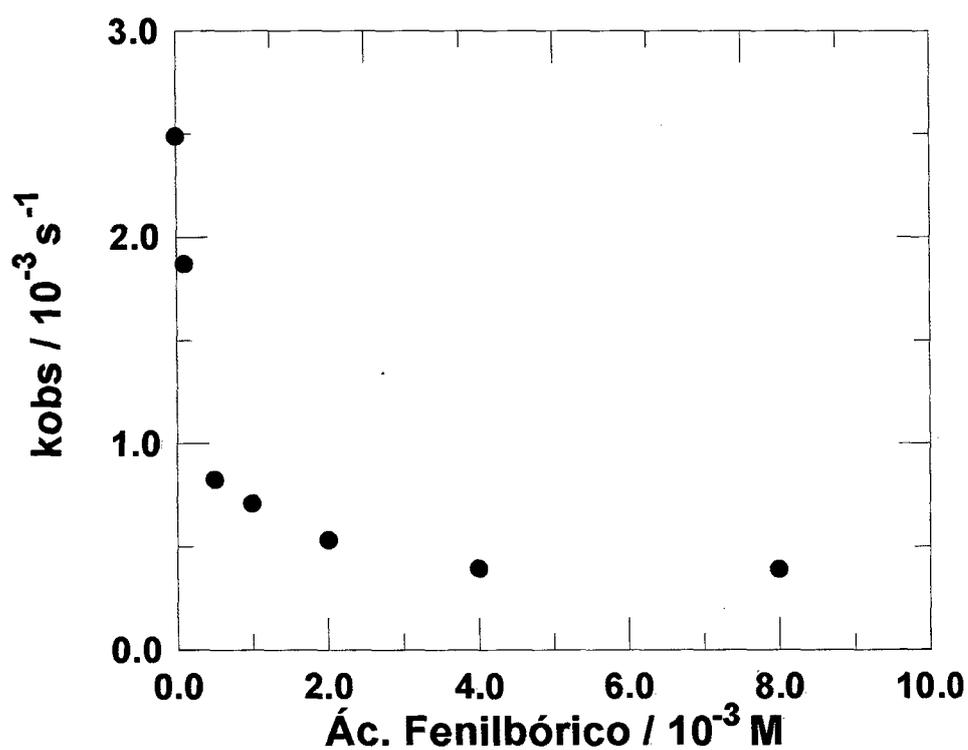


**Figura 25** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação de formação da oxima para 2-hidroxibenzaldeído  $10^{-4}$  M ( ● ) e 2-metoxibenzaldeído  $10^{-4}$  M ( ● ), em água a  $25^{\circ}\text{C}$ , e força iônica 0,5 M (KCl). Concentração de hidroxilamina 0,01 M.



**Figura 26** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da N-metilhidroxilamina  $0,04 \text{ M}$  com 2-hidroxibenzaldeído  $10^{-4} \text{ M}$  (●), 4-hidroxibenzaldeído  $10^{-4} \text{ M}$  (●) e 2-metoxibenzaldeído  $10^{-4} \text{ M}$  (●), em água a  $25^\circ\text{C}$  e força iônica  $0,5 \text{ M}$  (KCl).

A Figura 27 mostra a variação da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido fenilbórico para a reação do salicilaldeído com N-metilhidroxilamina a pH, onde o ácido fenilbórico inibe a velocidade da reação.



**Figura 27** - Dependência da constante de velocidade observada em função da presença de ácido fenilbórico para a reação da N-metilhidroxilamina 0,04 M com salicilaldeído  $10^{-4} M$ , em água a  $25^{\circ}C$ , pH 9,0 e força iônica 1,0 M (KCl).

A Tabela 1 apresenta os valores das constantes catalíticas do ácido bórico com os respectivos valores de pKa para os diferentes nucleófilos utilizados na reação com o 2-hidroxibenzaldeído, a 25°C em pH=7,30..

**Tabela 1** - Constantes catalíticas da reação de bases nitrogenadas (nucleófilo) com 2-hidroxibenzaldeído na presença de ácido bórico, em água a 25°C, pH=7,30 e força iônica 0,5 M (KCl).

Nucleófilo	$k_c$	$\log k_c$	pKa
Hidroxilamina	1.380	0.140	6.15
N-metilhidroxilamina	0.220	-0.657	6.17
Semicarbazida	0.224	-0.649	3.86
Tiosemicarbazida	0.016	-1.795	1.88
Anilina	1.082	0.034	4.60(b)
4-Cl-anilina	0.759	-0.119	3.81(b)
4-Metoxianilina	1.434	0.156	5.34(c)
3,4-Dimetilanilina	1.190	0.075	5.07(b)
Ac. 4-aminobenzóico	1.706	0.231	4.66(a)
Fenilhidroxilamina	0.021	-1.677	1.96(d)
Metoxiamina	0.594	-0.226	4.73

( a ) Albert A, Serjeant, E. P., "The Determination of Ionization Constants", Chapman and Hall, England, 1981.

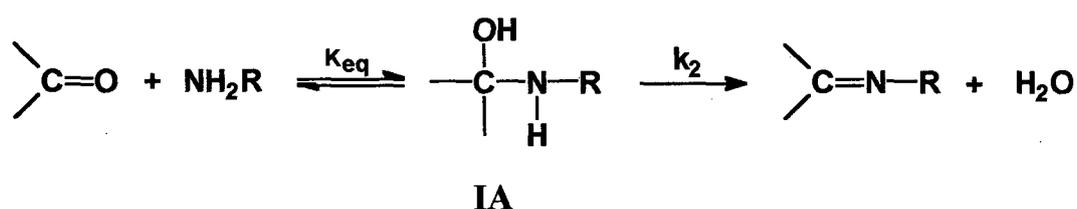
( b ) W. P. Jencks e J. Regenstein, "Handbook of Biochemistry", 3 ed., editado por G.D. Fasman Chem. Rub. Pub., Cleveland, 1976.

( c ) Handbook of Chemistry and Physics, 60th Edition, CRC, 1979, pag. D-16.

( d ) M. G. Pizzolatti, Tese de Mestrado do curso de Pós-Graduação em Físico-Química, UFSC, Florianópolis, 1983.

#### IV - DISCUSSÃO

Com os dados obtidos no presente trabalho, e fazendo uma analogia aos mecanismos de reações semelhantes já estudadas<sup>24</sup>, pode-se propor um mecanismo de reação para o 2-hidroxibenzaldeído (salicilaldeído) com diferentes nucleófilos nitrogenados como sendo o seguinte:



A desidratação do intermediário de adição (IA), formado rapidamente entre o composto carbonílico e o nucleófilo nitrogenado, é a etapa determinante da velocidade da reação na faixa de pH onde foram realizados os estudos<sup>24</sup>. A desidratação apresenta catálise ácida geral e um efeito especial do ácido bórico para a formação da salicilaldoxima.

A velocidade da reação é dada pela equação 23 abaixo:

$$\text{velocidade} = k_0 K_{\text{eq}} [\text{C}] [\text{N}] + k_{\text{H}} K_{\text{eq}} [\text{C}] [\text{N}] [\text{H}^+] + \\
 k_{\text{AH}} K_{\text{eq}} [\text{C}] [\text{N}] [\text{AH}] + k_{\text{BH}} K_{\text{eq}} [\text{C}] [\text{N}] [\text{BH}] \quad (\text{eq. 23})$$

onde  $K_{\text{eq}}$  é a constante de equilíbrio para a formação do intermediário de adição IA,  $k_0$  e  $k_{\text{H}}$  são as constantes de velocidade para a reação espontânea

e catalisada pelo íon hidrônio respectivamente. As constantes  $k_{AH}$  e  $k_{BH}$  correspondem à catalise ácida geral e catalise pelo ácido bórico respectivamente para a desidratação do intermediário IA. Os termos  $[C]$ ,  $[N]$ ,  $[H^+]$ ,  $[AH]$  e  $[BH]$  representam as concentrações de aldeído, nucleófilo, íon hidrônio, ácido geral e ácido bórico, respectivamente.

Em pH ácido, devido ao equilíbrio existente entre a forma ácida e a forma básica das bases nitrogenadas utilizadas, e como a forma básica é a espécie reativa, empregou-se a equação 24 para corrigir as concentrações:

$$[N] = \left\{ \frac{K_a}{K_a + [H^+]} \right\} [N_t] \quad (\text{eq. 24})$$

onde  $N_t$  representa a concentração total do nucleófilo.

Integrando a equação de velocidade e levando em consideração a fração do nucleófilo livre, obtém-se:

$$k_{obs}/[N] = k_{2ap} = k_o K_{eq} + k_H K_{eq} [H^+] + k_{AH} K_{eq} [AH] + k_{BH} K_{eq} [BH] \quad (\text{eq. 25})$$

onde  $k_H K_{eq}$ ,  $k_{AH} K_{eq}$  e  $k_{BH} K_{eq}$  são as constantes catalíticas aparente ( $k_{cap}$ ).

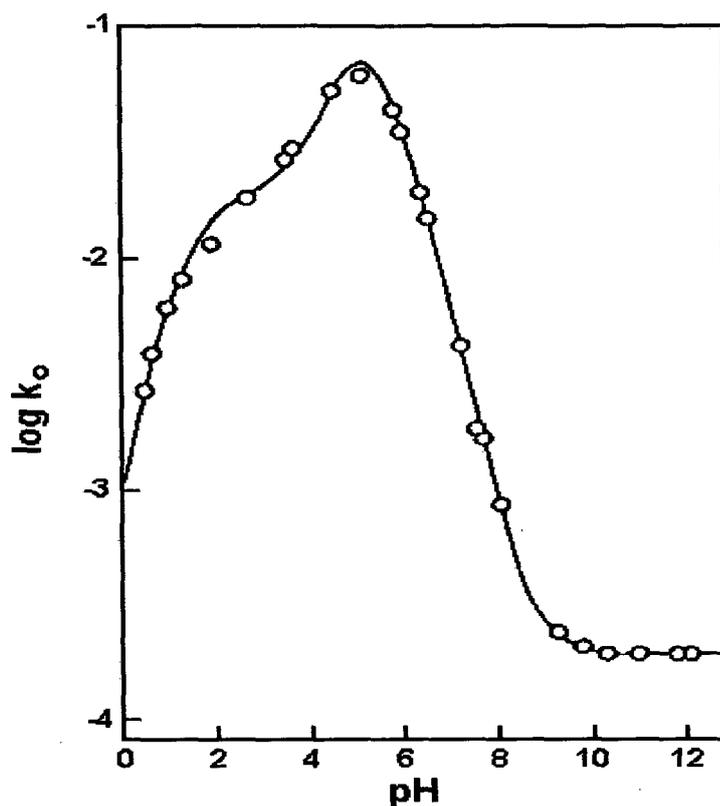
A Figura 5 mostra um gráfico da constante de velocidade observada ( $k_{obs}$ ) em função do pH para a reação entre salicilaldeído e hidroxilamina (trabalhando com excesso de hidroxilamina). Como pode ser verificado, a

presença de ácido bórico (0,01 M) aumenta a velocidade da reação na faixa de pH entre 5,5 e 10,0 com um máximo a pH 7,3.

Este efeito é surpreendente, principalmente se levarmos em consideração que a concentração de ácido bórico utilizada é relativamente baixa (0,01 M), uma vez que é observado a pH 7,3 um aumento na constante de velocidade de cerca de nove vezes em relação à constante de velocidade espontânea.

Outros tampões tais como acetato, fosfato e succinato apresentaram catálise ácida geral na faixa de concentração entre 0,1 e 0,5 M. Tampões com pKa semelhante ao do ácido bórico, tais como morfolina e trimetilamina, não apresentaram catálise na concentração de 0,01 M.

A reação de hidrólise da Base de Schiff derivada da  $\alpha$ -hidroxisobutilfenona apresentou um perfil de pH versus constante de velocidade de reação típico (Figura 28).<sup>10</sup>



**Figura 28** - Gráfico da constante de velocidade em função do pH para a reação de hidrólise da base de Schiff derivada da reação da  $\alpha$ -hidroxi-isobutilfenona com 2-metoxietilamina a 30°C. **Referência 10.**

A dependência da velocidade com o pH, Figura 28, é consistente com uma sequência de reações onde há um equilíbrio de formação de um complexo entre o ácido bórico e o substrato (Base de Schiff) e a subsequente decomposição deste complexo aos produtos de hidrólise.<sup>10</sup>

Para a hidrólise da base de Schiff derivada da reação de  $\alpha$ -hidroxi isobutilfenona e 2-metoxietilamina a presença de ácido bórico aumenta a

velocidade a  $\text{pH} > 7$  e diminui a  $\text{pH} < 7$ , como pode ser visto na Figura 1, página 7.

Para a maioria das reações estudadas neste trabalho não foi verificada nenhuma diminuição nas constantes de velocidade na faixa de  $\text{pH}$  estudado, com exceção da reação do salicilaldeído com N-metilhidroxilamina catalisada pelo ácido fenilbórico (Figura 27). De forma análoga a reação de hidrólise de N-salicilideneanilinas substituídas, estudada por Hoffman<sup>14</sup>, não apresentou diminuição da velocidade na presença de ácido bórico.

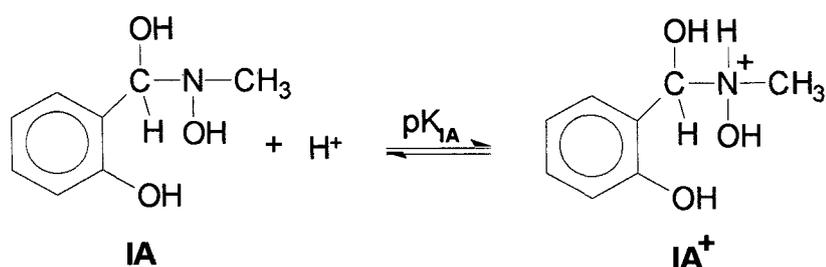
Segundo Okuyama<sup>11</sup>, o aumento na velocidade a  $\text{pH}$  maior do que 7 se deve à catálise pelo íon borato. O ácido bórico poderá estar se complexando com o átomo de oxigênio do grupo metoxi da 2-metoxietilamina para a reação estudada por Okuyama, pois a baixos valores de  $\text{pH}$  o átomo de nitrogênio está protonado não permitindo desta forma a complexação com o boro.

De fato, a diminuição nas constantes de velocidades da reação estudada por Okuyama em  $\text{pH}$  menores do que 7, pode ser explicada levando-se em consideração o  $\text{pK}_a$  do nitrogênio no intermediário IA. Tanto os estudos de Okuyama bem como os resultados obtidos neste trabalho, podem ser explicados a partir das seguintes considerações:

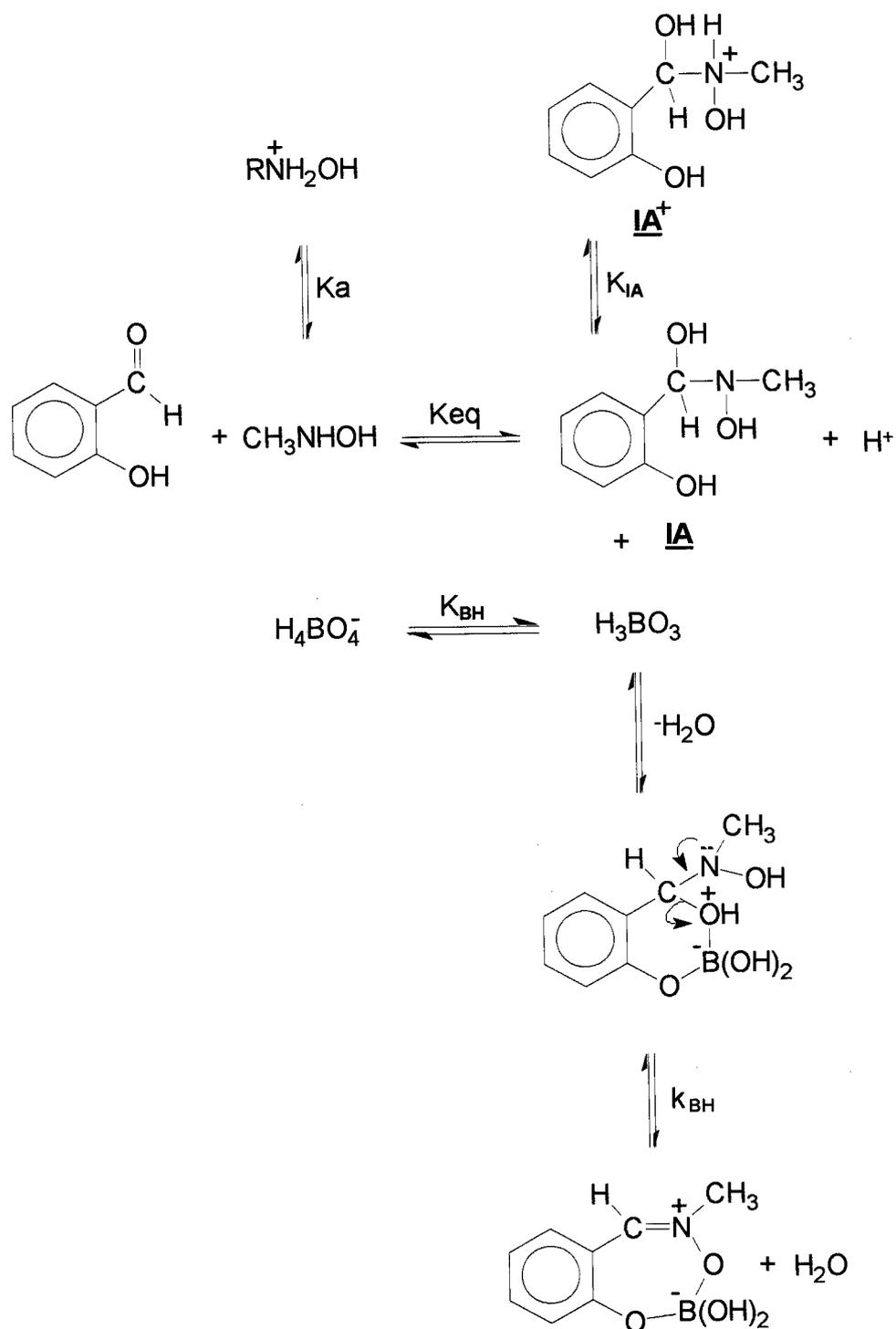
Em primeiro lugar, deve-se levar em consideração os  $\text{pK}_a$ 's da hidroxilamina e N-metilhidroxilamina.



O pKa do intermediário de adição (IA) formado entre o salicilaldeído e N-metilhidroxilamina não deve ser muito diferente do pKa do intermediário de adição entre salicilaldeído e hidroxilamina. O valor de pKa deve ser próximo de 6,15 uma vez que os efeitos eletrônicos da hidroxila do  $\alpha$ -aminoálcool (IA) sobre o átomo de nitrogênio não são significativos.



Desta forma, propõe-se que o efeito catalítico do ácido bórico sobre a velocidade da reação é através da formação do complexo entre o ácido bórico e a forma neutra do intermediário de adição (IA), como proposto no **Esquema 10**.



Esquema 10

A equação cinética, de acordo com **Esquema 10** proposto, deve levar em consideração dois valores de pKa, o pK<sub>IA</sub> do intermediário de adição e o pK<sub>BH</sub> do ácido bórico.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{O}}[\text{N}] + k_{\text{H}}[\text{N}][\text{H}_3\text{O}^+] + k_{\text{AH}}[\text{N}][\text{AH}] + k_{\text{BH}}[\text{N}][\text{BH}] \left( \frac{[\text{H}^+]}{K_{\text{IA}} + [\text{H}^+]} \right) \left( \frac{K_{\text{BH}}}{K_{\text{BH}} + [\text{H}^+]} \right) \quad (\text{eq. 26})$$

onde:

[N] = concentração de N-metilhidroxilamina livre,

[H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>] = concentração do íon hidrônio

[AH] = concentração do ácido geral

[BH] = concentração de ácido bórico

k<sub>O</sub> = constante da reação espontânea,

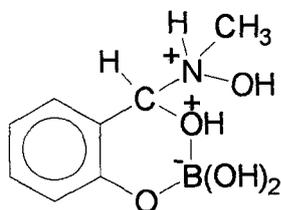
k<sub>H</sub> = constante catalítica do íon hidrônio

k<sub>AH</sub> = constante catalítica ácida geral

k<sub>BH</sub> = constante catalítica para o ácido bórico

A equação acima (equação 26) está de acordo com os resultados experimentais (k<sub>obs</sub>) obtidos para as reações entre hidroxilamina, N-metilhidroxilamina.

Embora seja possível a formação do complexo entre o ácido bórico e o intermediário de adição protonado ( $IA^+$ ),



Complexo  $IA^+$  - Ácido Bórico

### **Estrutura 5**

a decomposição deste para produtos está impossibilitada pois o átomo de nitrogênio neste caso não pode formar a dupla ligação  $C=N$ , para neutralizar a saída do íon hidróxido.

Para a reação de hidrólise da salicilideneisoleucina catalisada por ácidos borônicos substituídos, Rao e Phillip<sup>2</sup> verificaram que somente a forma ácida dos ácidos borônicos é a espécie cataliticamente ativa para esta reação de hidrólise.

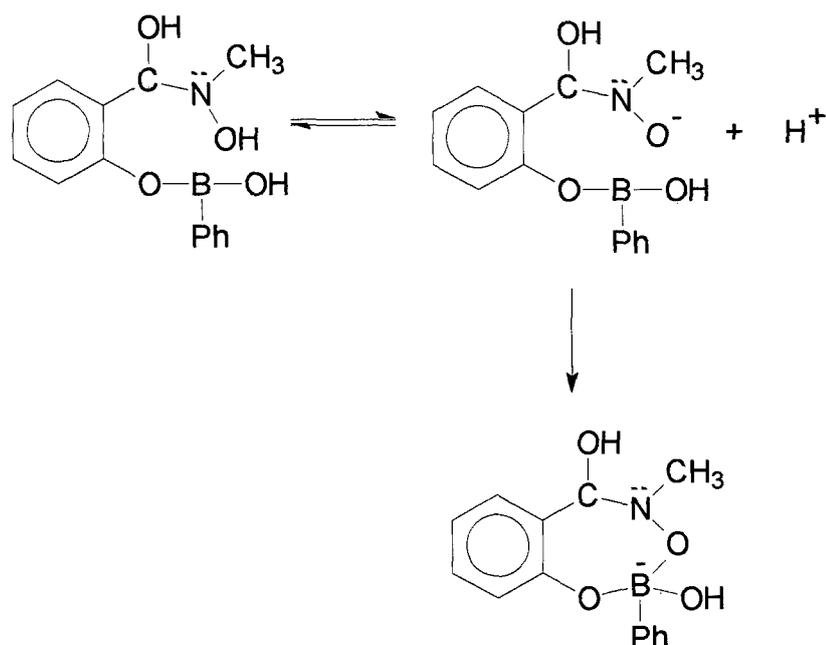
Para a reação do 2-hidroxibenzaldeído com 2-metoxietilamina, considerou-se que envolve a formação de um complexo neutro entre a Base de Schiff e o ácido bórico evidenciado pela forma de sino observada no gráfico da constante de equilíbrio, para a formação do complexo, em função do pH.

O ácido bórico aumenta a velocidade, e a constante catalítica muda com relação ao pH, atingindo um valor máximo a pH 9.0. As espécies reativas envolvidas podem ser amina livre e o ácido bórico ( forma ácida).

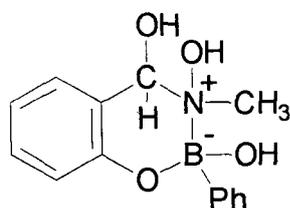
O ácido fenilbórico apresenta constantes catalíticas maiores do que o ácido bórico para a reação de formação da nitrona, a partir da N-metilhidroxilamina e 2-hidroxibenzaldeído, na região de pH 5,5-9,0. Porém, surpreendentemente inibe esta reação a valores de pH maiores.

De forma semelhante, o ácido bórico aumenta a velocidade da reação de hidrólise  $\alpha$ -hidroxiisobutirofenona derivada do salicilaldeído a pH >7,0 e diminui a velocidade de hidrólise a pH <7,0.<sup>11</sup>

A atuação do ácido fenilbórico em diminuir a velocidade de formação da nitrona a pH acima de 9,0 pode ser explicada pela complexação do átomo de boro com o oxigênio da hidroxila ligada ao nitrogênio. Nesta região de pH, o grupo OH esta desprotonado, aumentando a densidade eletrônica o que facilita a formação da dupla ligação, e conseqüentemente a saída do íon hidróxido será dificultado quando é formado o complexo com o átomo de boro (**Esquema 11**).

**Esquema 11**

A outra possibilidade para explicar esta diminuição da velocidade seria a complexação do intermediário de adição com o ácido fenilbórico formando um anel de 6 átomos envolvendo a ligação oxigênio fenólico-boro-nitrogênio.

**Estrutura 6**

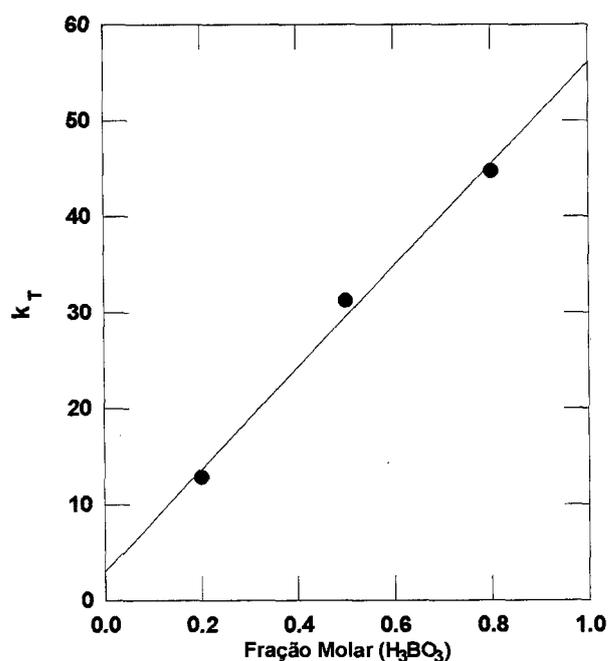
O complexo acima (**Estrutura 6**) impossibilitaria a desidratação e consequente formação da dupla ligação C=N.

A interpretação acima é uma proposição, pois não temos dados suficientes para confirmá-las, neste sentido, estudos envolvendo cálculos semi-empíricos de química quântica poderiam contribuir.

### Análise dos dados cinéticos - Efeito do Meio Tamponado

A constante de velocidade aumenta linearmente com a concentração dos diferentes tampões, bem como de ácido bórico. A constante de terceira ordem determinada na presença de ácido bórico, e dos diferentes tampões foi graficada em função da fração molar a diferentes concentrações de ácido livre.

O gráfico da Figura 29 ilustra o caso do ácido bórico que somente o componente ácido do tampão ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) catalisa a reação.



**Figura 29** - Constantes catalíticas ( $k_T$ ) em função da fração molar do tampão ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) para a reação de formação da salicilaldoxima, em água a  $25^\circ\text{C}$  e força iônica 0,5 M (KCl).

As constantes catalíticas estão contidas na Tabela 2.

**Tabela 2** - Constantes de catálise ácida geral ( $k_{cap}$ ) para a reação de formação da oxima do 2-hidroxibenzaldeído<sup>a</sup>.

Catalisador	$k_{cap}/M^{-2}s^{-1}$	$\log k_{cap}$	pKa
Íon hidrônio	$9,531 \times 10^5$	5,979	-1,74
Ácido acético	54,4	1,735	4,65
Succinato monoânion	7,8	0,892	5,48
Hidroxilamônio	3,3	0,518	6,15
Fosfato	1,4	0,146	6,60
Ácido bórico	98,0	1,992	8,85

<sup>a</sup> Em solução aquosa a 25°C, força iônica 1,0 M (KCl).

Na Figura 30 é apresentado o gráfico de Bronsted ( $\alpha = 0,72$ ;  $r = 0,992$ ) da catálise ácida geral para a reação de formação da oxima do salicilaldeído.

Pode ser verificado que o valor da constante catalítica aparente para o ácido bórico é aproximadamente 1500 vezes maior do que o previsto pela relação de Bronsted. Este fato sugere que o efeito do ácido bórico na velocidade desta reação não é causado por uma simples transferência de próton, mas por um outro tipo especial de mecanismo.

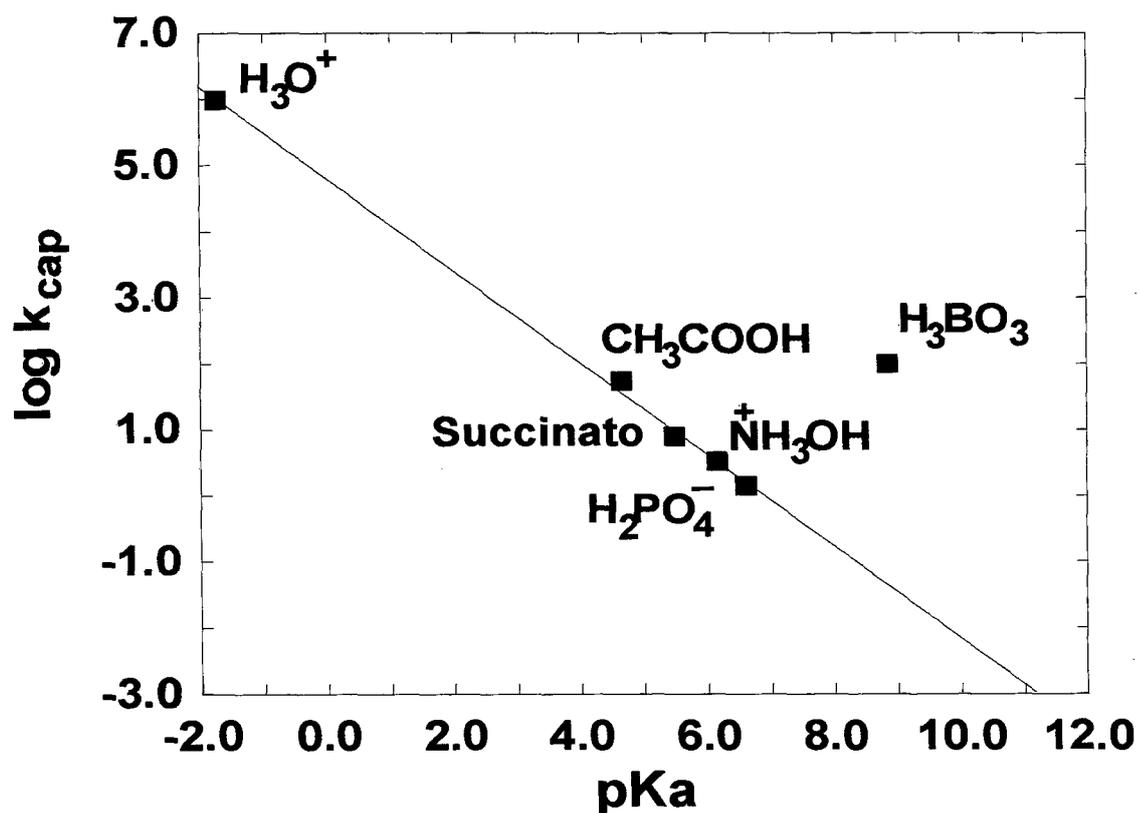


Figura 30 - Gráfico de Bronsted para a catálise ácida geral da etapa de desidratação da reação entre salicilaldeído e hidroxilamina em água, a 25°C e força iônica 1,0 M (KCl).

Para analisar o efeito do ácido bórico na formação da salicilaldoxima deve-se levar em consideração os seguintes fatos:

1 - O espectro UV do salicilaldeído  $10^{-4}$  M não muda a pH 5,70 e 9,30 com a adição de ácido bórico (0,01-0,04 M), sugerindo que estes compostos não reagem.

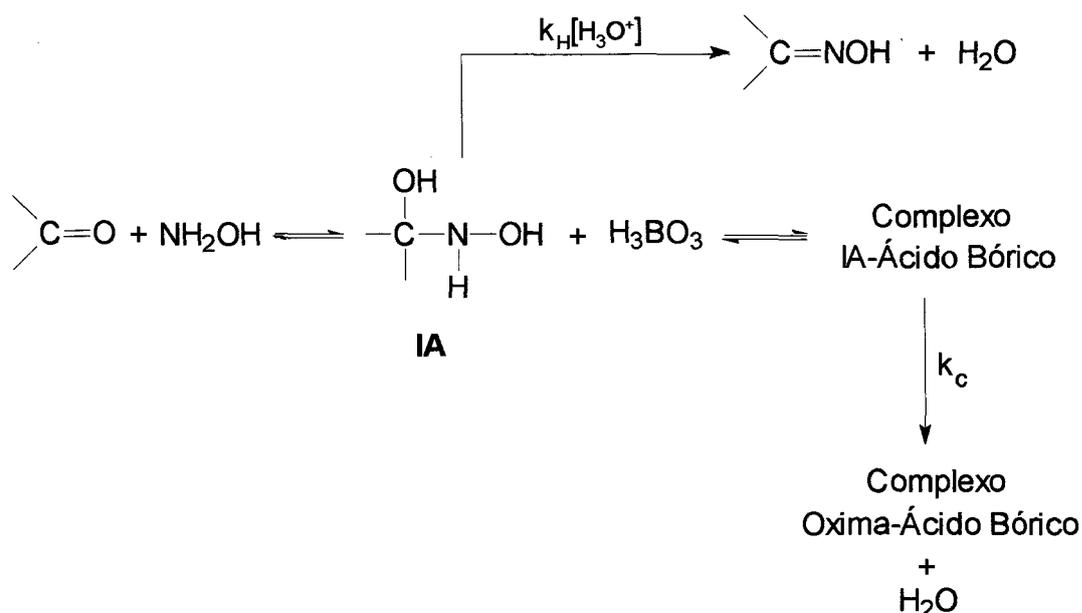
2 - Não é conhecida a existência de qualquer reação entre hidroxilamina e ácido bórico.

3 - Ripan e colaboradores<sup>28</sup> mostraram que a salicilaldoxima forma um complexo estável com ácido bórico na faixa de pH 7,10-11,47.

4 - A velocidade da reação da salicilaldoxima com ácido bórico 0,01 M, para formar o complexo salicilaldoxima-ácido bórico, é muito maior que a velocidade da reação do salicilaldeído com hidroxilamina catalisada por ácido bórico 0,01 M.

5 - A pH acima de 5,5 a etapa determinante da velocidade da reação de benzaldeídos com hidroxilamina, é a desidratação do intermediário de adição.<sup>29,30</sup>

Estes fatos sugerem que o efeito do ácido bórico é na etapa de desidratação da reação, e provavelmente pela formação de um complexo com o intermediário de adição formado entre o salicilaldeído e hidroxilamina como demonstrado no **Esquema 12:**



Esquema 12

O Esquema 12 permite explicar os dados mostrados na Figura 5. Abaixo de pH 2,5 a etapa determinante da velocidade da reação é o ataque da hidroxilamina no salicilaldeído

$$v = k_1[\text{C}][\text{NH}_2\text{OH}] \quad (\text{eq. 27})$$

entre pH 2,5-5,5 a etapa determinante é a desidratação do intermediário de adição catalisada pelo íon hidrônio

$$v = k_H[\text{IA}][\text{H}_3\text{O}^+] \quad (\text{eq. 28})$$

e, finalmente a pH maiores do que 5,5 a desidratação do intermediário de adição catalisada pelo ácido bórico passa a ser a etapa determinante:

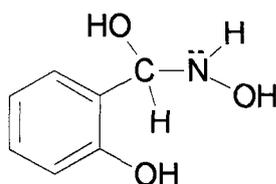
$$v = k_{\text{BH}} K_{\text{eq}} [\text{IA}] [\text{BH}] \quad (\text{eq. 29})$$

Na faixa de pH 5,5 - 7,3 como a concentração de ácido bórico é praticamente constante o aumento da velocidade da reação é atribuído ao aumento da concentração do intermediário de adição nucleofílica (pKa  $\text{NH}_2\text{OH} = 6,15$ ).

O pKa para a dissociação do hidroxila do salicilaldeído foi determinado experimentalmente (Figura 4), e o valor encontrado foi de 8,30 ( $\mu=1,0$ ). Este mostrou-se bastante próximo ao valor citado pela literatura<sup>31</sup> (pKa 8,07), sendo o pKa do ácido bórico 8,85<sup>32</sup>. O pKa da hidroxila fenólica do intermediário de adição pode ser calculado como 9,83 utilizando o pKa do fenol<sup>33</sup>, e aplicando a equação

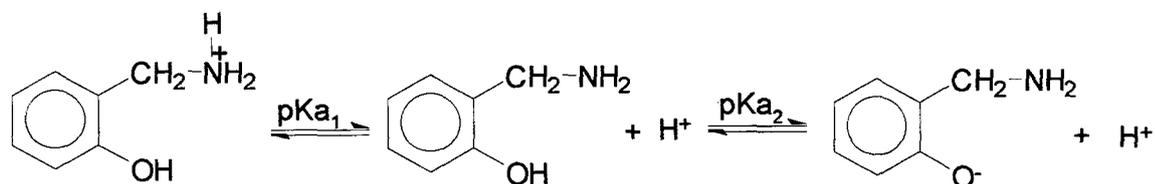
$$\text{pKa} = 9,92 - 2,23\sigma_o \quad (\text{eq. 30})$$

com o valor de  $\sigma_o = 0,04$  para  $-\text{CH}_2\text{OH}$ <sup>34</sup> (o grupo  $-\text{NHOH}$  não introduziu mudanças significativas no valor do pKa).



**Estrutura 7**

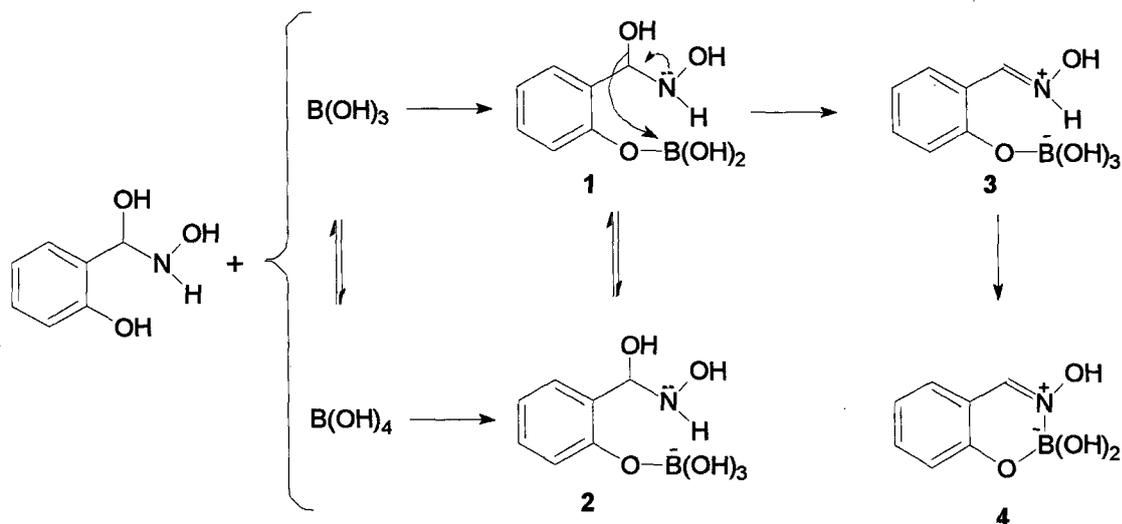
Porém, considerando os valores de pKa reportados para a 2-hidroxibenzilamina, nos parece que o pKa do intermediário de adição deve ser semelhante ao pKa observado para a 2-hidroxibenzilamina.<sup>25</sup>



$$\text{pKa}_1 = 8,4 \text{ e } \text{pKa}_2 = 9,9$$

Conseqüentemente, a diminuição da constante de velocidade acima de pH 7,3 pode ser atribuída à diminuição da concentração de ácido bórico, porque a forma básica não é a espécie catalítica da reação.

Okuyama<sup>11</sup>, baseando-se no princípio da reversibilidade microscópica, tem sugerido que o mecanismo de desidratação do intermediário de adição é semelhante ao da hidrólise de Bases de Schiff derivadas da  $\alpha$ -hidroxi-isobutirofenona e 2-metoxietilamina. Este mecanismo quando aplicado a reação em estudo neste trabalho é indicado no **Esquema 13**.



Esquema 13

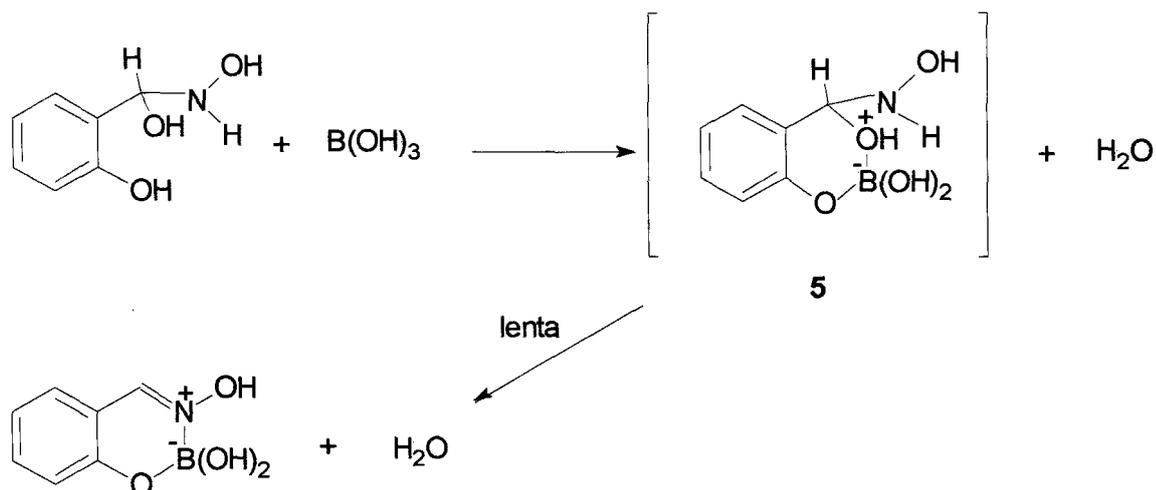
O produto 4 é razoável, considerando que Kliegel e colaboradores<sup>35</sup> tem demonstrado que a oxima derivada do salicilaldeído reage com o ácido difenilborínico anidro para formar um complexo que contém um anel heterocíclico de seis membros com coordenação intramolecular N-B.

Entretanto, este mecanismo possui pontos que são questionáveis. O equilíbrio para a formação do intermediário 1 em água, não foi detectado experimentalmente. Ainda, é pouco provável a formação do intermediário 3 na região de pH estudada devido ao seu baixo valor de pKa. O pKa da oxima protonada do p-clorobenzaldeído que é -1,25, o que permite estimar o pKa do intermediário 3 como sendo uma ou duas unidades maiores devido à ausência do átomo de cloro e à presença da carga negativa no átomo de boro.

No mecanismo da reação de desidratação dois fatos devem ser considerados: o primeiro é que a reação do ácido bórico trigonal produzindo o

borato coordenado tetraedricamente é muito rápida<sup>36</sup>, o segundo ponto é que a interação de ligantes com ácido bórico, estabilizando a espécie tetracoordenada, reflete em um aumento da constante de equilíbrio. Então, no caso da salicilaldoxima, onde este tipo de interação é favorecida pela posição e natureza dos ligantes, esta reage mais rapidamente com o ácido bórico do que o intermediário de adição da reação do salicilaldeído com hidroxilamina. Por este motivo, um mecanismo alternativo para esta reação deve ser considerado.

A constante de velocidade de desidratação espontânea da salicilaldoxima ( $k_{oap} = 0,21 \text{ s}^{-1}$ ) é 400 vezes maior do que a constante de velocidade para a formação da benzaldoxima ( $k_{oap} = 5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ), mostrando que o grupo hidroxila na posição **orto** catalisa a desidratação do intermediário de adição estabilizando a saída do íon hidróxido no estado de transição. Desta maneira, um mecanismo provável que pode explicar a catálise pelo ácido bórico é a formação de um complexo tetracoordenado cíclico de seis átomos do intermediário de adição com o ácido bórico, como mostrado no **Esquema 14** a seguir:



Esquema 14

Sem considerar a carga negativa no átomo de boro, o  $pK_a$  do oxigênio protonado do intermediário **5** pode ser estimado a partir do  $pK_a$  de um éter. Para este caso foi empregado o éter dietílico ( $pK_a = -2,39$ )<sup>37</sup>. Empregando valores de  $\sigma^* = 0,30$  e  $0,75$  (Referência 35) para os grupos  $-NHOH$  e  $-Ph$  respectivamente, na equação

$$(pK_{a_{\text{eter}}} - pK_{a_5}) = \Delta pK = 0,06 + 0,63\sigma^* \quad (\text{eq. 31})$$

onde  $\Delta pK$  corresponde a diferença de  $pK_a$  entre o éter dietílico e o intermediário **5**.

Fazendo a correção para estes substituintes obtemos um  $pK_a = -3,17$  para o intermediário **5**. Entretanto, a carga negativa do átomo de boro pode aumentar o  $pK_a$  em aproximadamente  $12 \pm 2$  unidades, o que resultaria em um valor de  $pK_a = 8,83$ . A correção pelo efeito da carga foi realizada de

forma análoga ao efeito da carga negativa do átomo de oxigênio no pKa do íon amônio substituído no intermediário  $T^\pm$  da reação entre p-clorobenzaldeído e 2-metil-3-tiosemicarbazona<sup>38</sup> e para a reação do p-clorobenzaldeído com metoxiamina.<sup>39</sup>

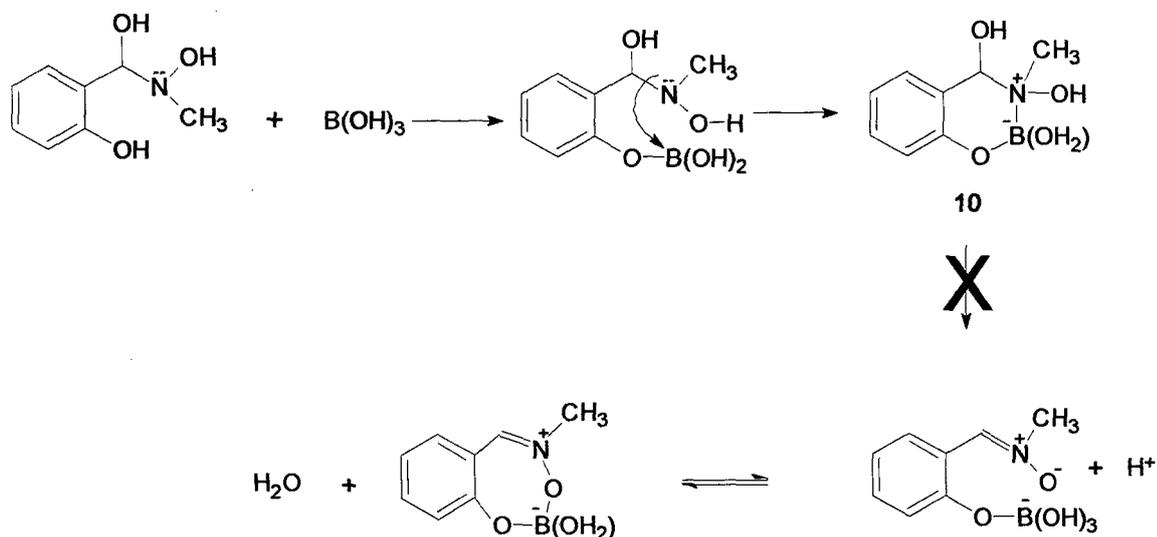
O intermediário **5**, portanto, deve ser mais estável do que o intermediário **3** ( **Esquema 13** ) sugerido por Okuyama<sup>11</sup>. A saída do grupo hidroxila como íon hidróxido é facilitada pelo ácido bórico, formando a oxima que possui uma configuração ideal para a ligação entre o átomo de boro e o átomo de nitrogênio.

É extremamente importante salientar o fato de que a reação de formação da nitrona derivada da reação do 2-hidroxibenzaldeído com N-metilhidroxilamina também é catalisada pelo ácido bórico. Este fato demonstra que a substituição de um átomo de hidrogênio da hidroxilamina por um grupo metila, que é o caso da N-metilhidroxilamina, não inibe o efeito do ácido bórico e evidencia que não existe a formação de um complexo, embora possível, envolvendo o átomo de boro e o átomo de nitrogênio tipo o intermediário **10** do **Esquema 15**, estrutura esta que inibiria a reação.

Outro fato importante a ser salientado para esta reação é a inexistência de catálise ácida geral experimental pela presença de tampões tais como ácido acético, fosfato e succinato na reação de formação da nitrona.

A formação de um complexo tetracoordenado entre o ácido bórico, o grupo hidroxila aromático e o átomo de nitrogênio, para formar uma estrutura

cíclica de seis átomos (**Esquema 15**) não explica o fato da reação entre salicilaldeído e N-metilhidroxilamina para formar a nitrona, também apresentar um aumento na velocidade quando na presença de ácido bórico (Figura 6).

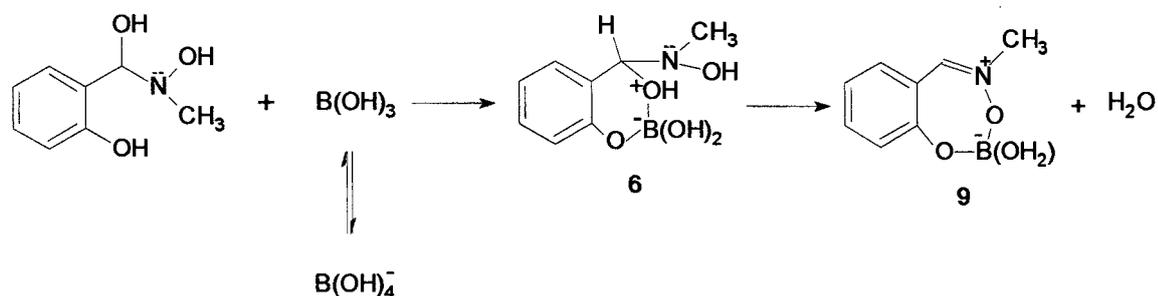


**Esquema 15**

Neste caso a reação do intermediário de adição com o ácido bórico para a formação de um complexo envolvendo uma ligação entre o átomo de nitrogênio e o átomo de boro, através do intermediário 10 do **Esquema 15**, inibiria a etapa de desidratação desta reação.

É por esta razão que o mecanismo apresentado no **Esquema 16** se mostra mais consistente com o tipo de reação estudada. Este mecanismo pode

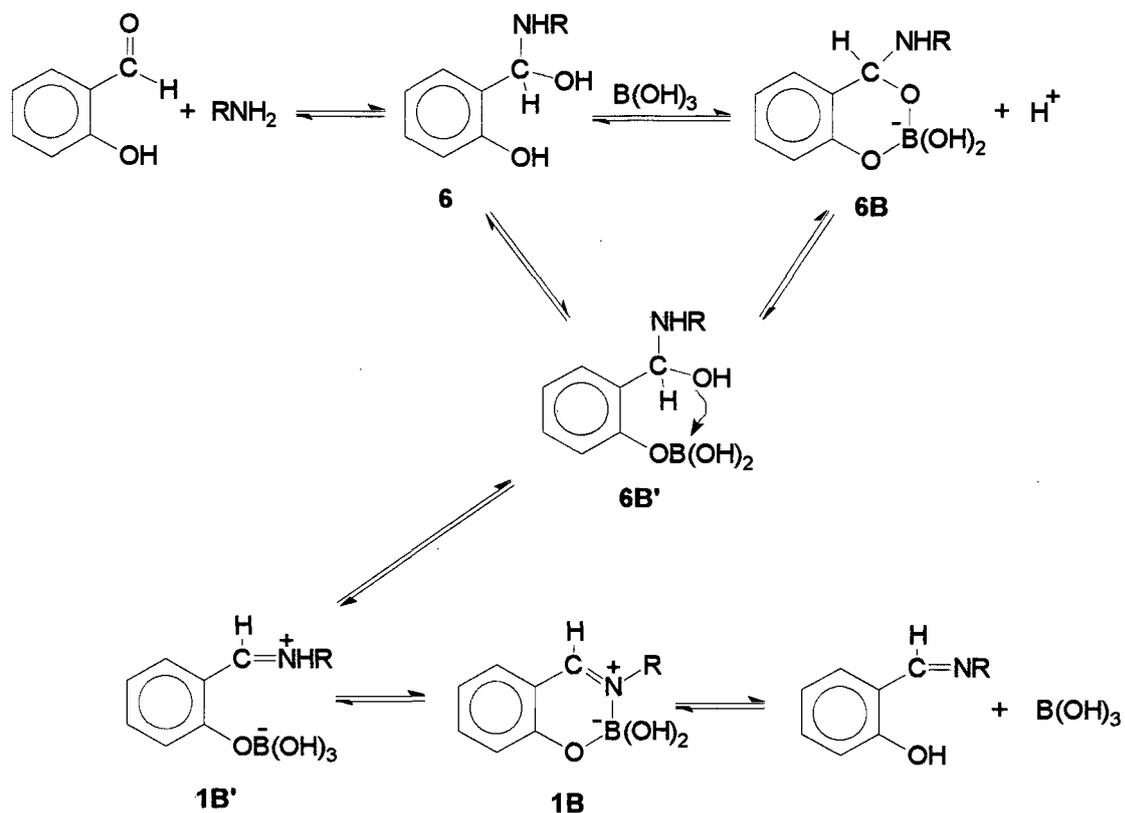
então, ser generalizado para todas as bases nitrogenadas utilizadas neste trabalho.



### Esquema 16

O efeito do ácido bórico sobre o equilíbrio e velocidade de formação de Bases de Schiff foi estudado por Okuyama<sup>40</sup> para a reação do salicilaldeído com a metoxietilamina e glicinato em solução aquosa. O mecanismo proposto está mostrado no **Esquema 17**.

Neste estudo feito por Okuyama, é proposto uma sequência provável da reação catalisada pelo ácido bórico para a formação de Bases de Schiff (**Esquema 17**).



Esquema 17

No mecanismo proposto por Okuyama, o ácido bórico forma um complexo com o intermediário de adição, formado pelo salicilaldeído e o nucleófilo nitrogenado, onde o boro assume uma estrutura tetraédrica na forma de borato. A estrutura deste complexo é semelhante àquela que estamos propondo neste trabalho para a reação do salicilaldeído com outras bases nitrogenadas.

Porém, Okuyama afirma que o complexo **6B** não pode facilitar a desidratação para a formação dos produtos, propondo que o complexo **6B** poderia estar em equilíbrio com **6B'** e que este facilita a transferência do grupo hidroxila do α-aminoálcool para o átomo de boro formando a estrutura

1B'. A estrutura 1B' é instável e provavelmente não é formada conforme demonstrado anteriormente.

### Reação do 2-hidroxibenzaldeído com Anilinas Substituídas

Foi também estudada a influência do ácido bórico sobre a constante de velocidade de formação de Bases de Schiff derivadas da reação do 2-hidroxibenzaldeído com anilinas substituídas. Em pH=7,0, os valores da constante de velocidade apresentam um aumento linear quando na presença de ácido bórico (0.005-0.1 M), o que permite calcular as constantes catalíticas ( $k_c$ ) (Tabela 3). O gráfico de Hammett ( $\log k_c \times \sigma$ ) apresenta um valor de  $\rho = -0.519$  ( $r = 0.984$ ), Figura 31.

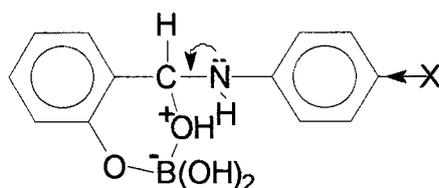
**Tabela 3** - Valores das constantes catalíticas e constantes de substituintes para a reação do salicilaldeído com anilinas na presença de 0,01 M de ácido bórico, a 25°C.

Substituinte	$\sigma$ (a)	$\sigma$ (b)	$k_c$	$\log k_c$
-CH <sub>3</sub>	-0.17	-0.17	1.190	0.0758
-OCH <sub>3</sub>	-0.27	-0.27	1.434	0.156
-Cl	0.23	0.23	0.759	-0.119
-COO <sup>-</sup>	0.13	0.00	1.706	0.231
-H	0.00	0.00	1.082	0.0345

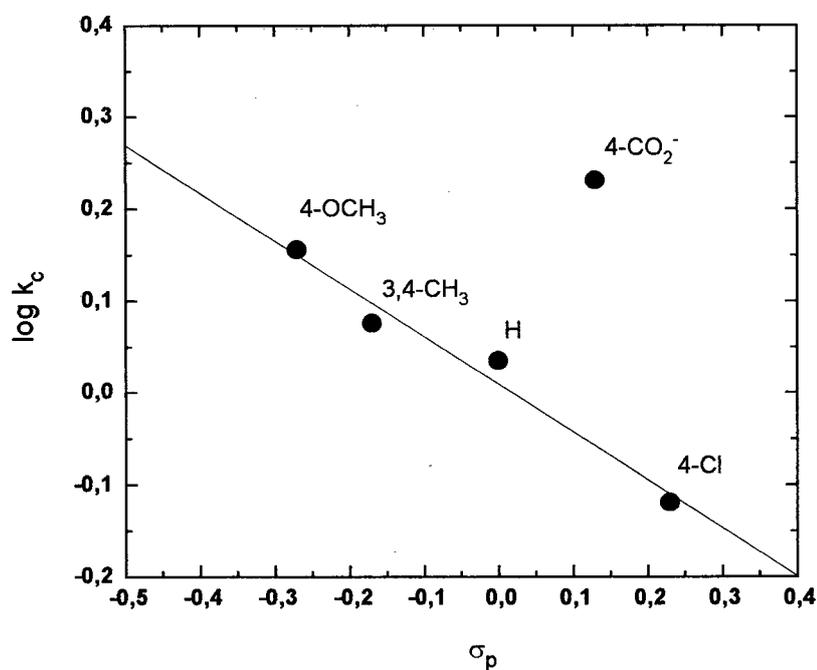
(a) H. H. Jaffé, *Chem. Rev.*, 53, 191 (1953).

(b) D. H. McDaniel e H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, 23, 420 (1958).

O valor de  $\rho$  é indicativo de que nestas reações o efeito catalítico do ácido bórico é pouco sensível aos efeitos eletrônicos sobre o átomo de nitrogênio. Este fato está de acordo com o baixo valor de  $\beta$  encontrado na correlação de Bronsted, como mostrado a seguir, mas indica que substituintes que doam elétrons, ou aumentam a basicidade, favorecem a reação.



**Estrutura 8**

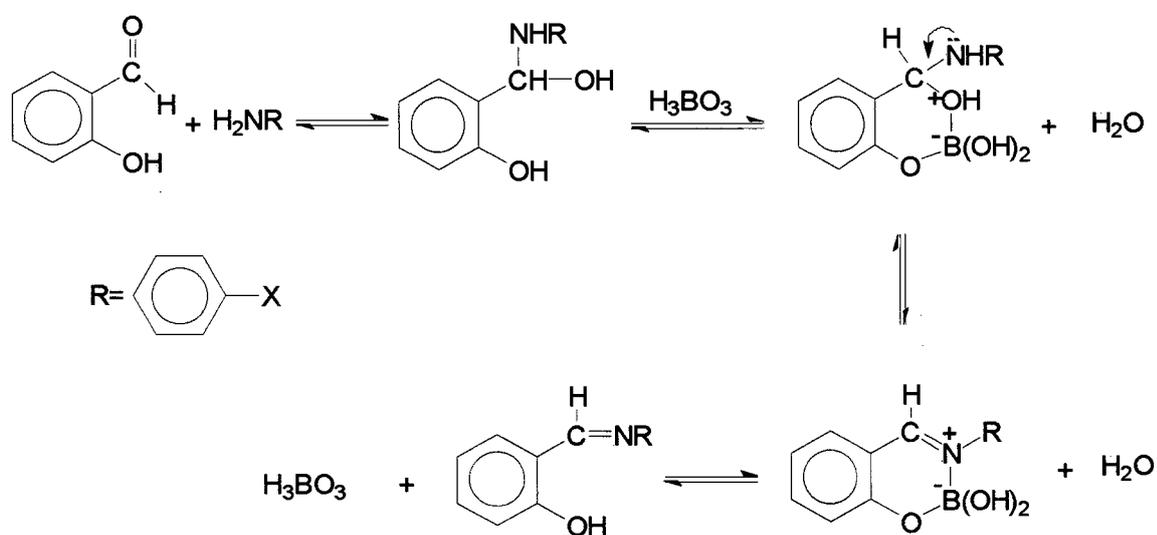


**Figura 31** - Gráfico de Hammett para as constantes catalíticas ( $k_c$ ) do ácido bórico da reação entre anilinas substituídas com salicilaldeído.

$$\rho = -0,519 \quad (r=0,984)$$

No **Esquema 18** a seguir, é proposto um mecanismo onde o ácido bórico atua através da complexação com o intermediário de adição (**IA**) ( $\alpha$ -aminoálcool), formado rapidamente entre os reagentes. O complexo formado facilitaria, portanto, a saída do íon hidróxido através da formação do íon borato.

O ácido bórico catalisa a velocidade de formação de bases derivadas da reação de anilinas p-substituídas com o salicilaldeído através de um mecanismo do tipo concertado que não passa pela estrutura do tipo **6B'** proposta por Okuyama.

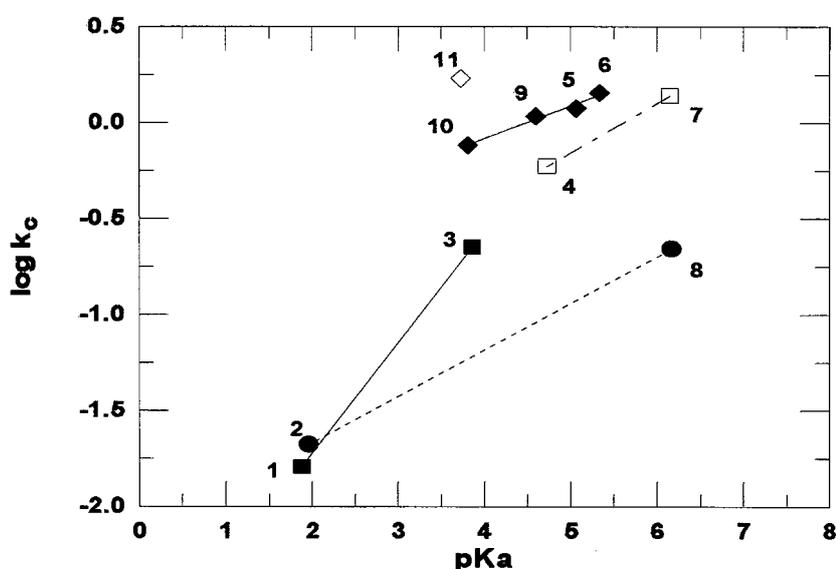


**Esquema 18**

### Correlação entre Constantes Catalíticas e pKa para a Reação de Bases Nitrogenadas com 2-hidroxibenzaldeído Catalisadas pelo Ácido Bórico.

A figura 32 mostra a dependência das constantes catalíticas ( $k_c$ ) em relação ao pKa das bases nitrogenadas.

Devido a natureza das bases nitrogenadas empregadas, que levam à formação de diferentes produtos, os dados da figura 32 podem entretanto ser analisados qualitativamente.

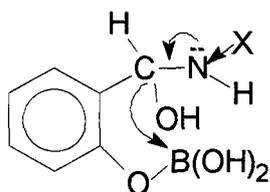


**Figura 32** - Constantes catalíticas para a reação de diferentes nucleófilos com o salicilaldeído na presença de ácido bórico, em água a 25°C e força iônica 0.5 M (KCl). 1) Tiosemicarbazida, 2) Fenilhidroxilamina, 3) Semicarbazida, 4) Metoxiamina, 5) 3,4-dimetilanilina, 6) 4-metoxianilina, 7) Hidroxilamina, 8) N-metilhidroxilamina, 9) Anilina, 10) 4-cloroanilina, 11) 4-aminobenzoato.

Diferentes símbolos foram utilizados para agrupar os nucleófilos com relação a sua natureza química. As bases nitrogenadas tiosemicarbazida e

semicarbazida (1 e 3) formam como produtos semicarbazonas; fenilhidroxilamina e N-metilhidroxilamina (2 e 8) formam nitronas; metoxiamina e hidroxilamina (4 e 7) formam oximas; e 3,4-dimetilanilina, metoxiamina, anilina e 4-cloroanilina (5, 6, 9 e 10) bases de Schiff. Em todos os casos, podemos observar que existe uma dependência da constante catalítica para o ácido bórico com a basicidade do nucleófilo nas reações do salicilaldeído com os compostos nitrogenados.

O gráfico de Bronsted indica que no estado de transição destas reações o aumento da basicidade está direcionando o par de elétrons do nitrogênio para a formação da dupla ligação, facilitando com isto a saída do íon hidróxido catalisada pelo ácido bórico. A estrutura 9 representa o fluxo de elétrons na reação, fato que justifica esta dependência com a basicidade.



**Estrutura 9**

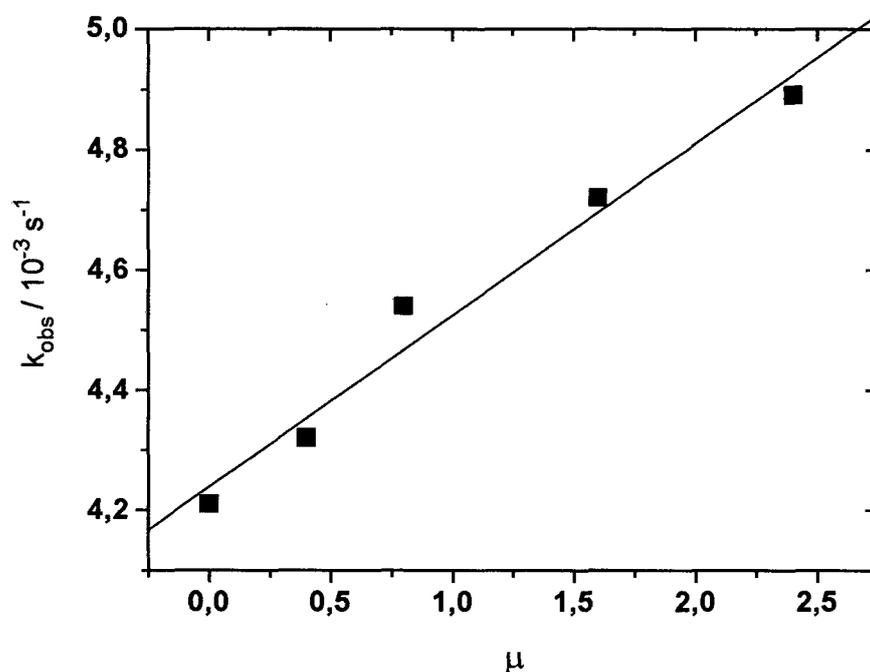
A **Figura 32** mostra, que apesar da correlação relativamente boa, outros efeitos além da basicidade devem estar envolvidos neste tipo de reação.

O desvio positivo apresentado pelo 4-amino benzoato (11) indica uma participação através de efeitos eletrostáticos do grupo carboxilato estabilizando o estado de transição da reação.

Isto já foi verificado em outros estudos como por exemplo na reação de anilinas substituídas com nitrosobenzeno realizados por Yunes e colaboradores.<sup>41</sup>

A tendência no valor de  $\beta$ , apresentado pelo gráfico de Bronsted, indica um estado de transição parcialmente carregado para a reação, onde a carga positiva no átomo de oxigênio do complexo proposto é parcialmente estabilizada pela carga negativa do átomo de boro. A variação da constante de velocidade observada para a reação da N-metilhidroxilamina com o salicilaldeído com relação à força iônica confirma um estado de transição parcialmente carregado (Figura 33).

Desta forma, o desvio positivo apresentado pelo 4-aminobenzoato pode ser explicado pela interação do grupo carboxilato estabilizando o estado de transição da reação.

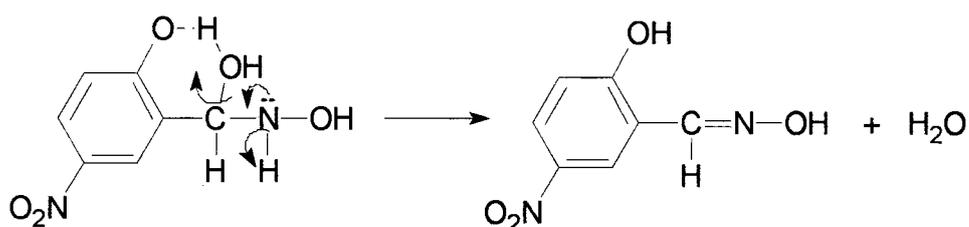


**Figura 33** - Variação da constante de velocidade em função da força iônica, para a reação do salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) com N-metilhidroxilamina (0,04 M), na presença de ácido fenilbórico (0,001 M), em água a  $25^{\circ}\text{C}$  e pH 7,0.

### Reação do 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina

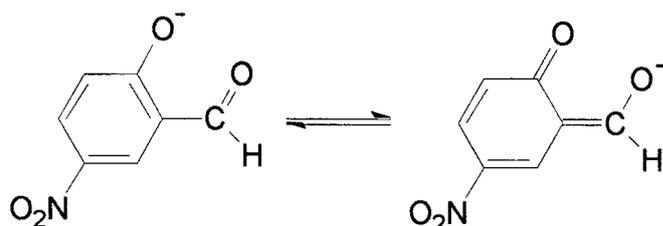
Na **Figura 15** (página 44) pode ser verificado a dependência da constante de velocidade observada em função do pH para a reação do 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído com a hidroxilamina. Este perfil de constante de velocidade observada *versus* pH apresenta uma forma diferente dos perfis comumente obtidos para reações de aldeídos e cetonas com bases nitrogenadas para a formação de iminas, isto é, um perfil de velocidade x pH

em forma de sino. O aumento da velocidade, ou o desvio do comportamento esperado, na região de pH 5,0-8,0 pode ser atribuído a ionização da hidroxila fenólica do 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído que possui  $pK_a = 5,42$ .<sup>43</sup> A hidroxila em posição orto neste caso estaria realizando uma catálise ácida geral intramolecular facilitando a desidratação do intermediário de adição que neste caso forma a oxima (**Esquema 20**).

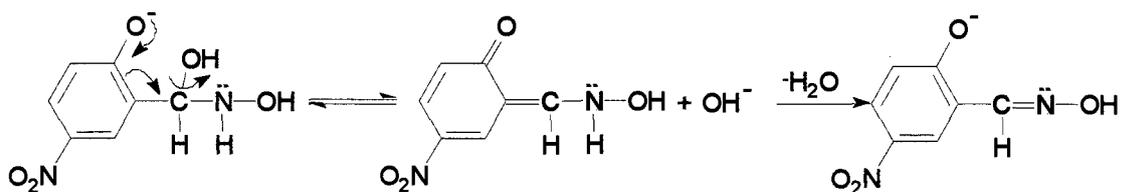


**Esquema 20**

O equilíbrio ceto-enólico, **Esquema 21**, também pode estar influenciando mecanisticamente esta reação. Alternativamente, o aumento na constante de velocidade pode ser devido ao efeito eletrônico da hidroxila ionizada no intermediário de adição, facilitando neste caso a saída do íon hidróxido (**Esquema 22**).

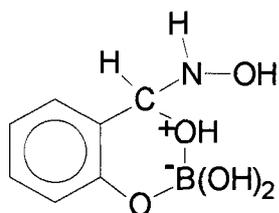


**Esquema 21**



**Esquema 22**

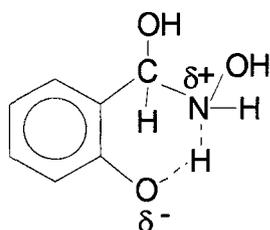
Surpreendentemente, a reação do 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído com hidroxilamina, na presença de ácido bórico, não apresentou qualquer aumento na constante de velocidade. Este fato pode ser justificado levando em consideração a catálise ácida geral intramolecular proposta anteriormente. A ponte de hidrogênio, neste caso, é forte o suficiente para não permitir a formação do complexo entre o ácido bórico e o 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído, o qual reforça o nosso argumento de que a etapa determinante da reação no mecanismo proposto tem a participação do ácido bórico através do intermediário representado pela Estrutura 10. Da mesma forma, o comprometimento do par de elétrons da hidroxila ionizada do salicilaldeído no equilíbrio ceto-enólico também estaria impossibilitando a formação do complexo semelhante a Estrutura 10 entre o ácido bórico e o 5-nitro-2-hidroxibenzaldeído.



**Estrutura 10**

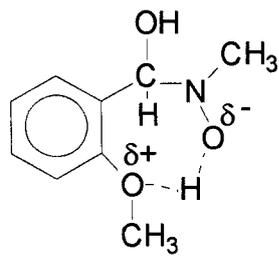
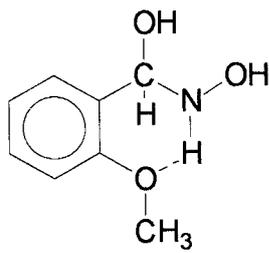
### Reação do 2-metoxibenzaldeído com hidroxilamina.

O fato do 2-metoxibenzaldeído ser mais reativo que o salicilaldeído sugerem uma possível ponte de hidrogênio entre a hidroxila fenólica e o átomo de nitrogênio para o intermediário de adição formado entre a hidroxilamina e salicilaldeído (Figuras 25 e 26). Esta ponte de hidrogênio torna mais difícil a desidratação, e, conseqüentemente, a formação da dupla ligação C=N.



**Estrutura 11**

Uma outra possibilidade é o grupo metoxi estar atuando através de uma catálise básica geral intramolecular no estado de transição. A ponte entre o hidrogênio da hidroxila do átomo de nitrogênio e o grupo metoxi induz uma densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio, favorecendo a formação da dupla ligação para a reação da N-metilhidroxilamina (Estrutura 12) e para a reação da hidroxilamina (Estrutura 13).

**Estrutura 12****Estrutura 13**

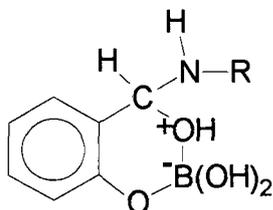
## CONCLUSÕES

O ácido bórico acelera notavelmente a reação do 2-hidroxibenzaldeído com nucleófilos nitrogenados.

O efeito do ácido bórico é sobre o estado de transição na etapa de desidratação da reação através da formação de um complexo entre o ácido bórico e o intermediário de adição formado entre o 2-hidroxibenzaldeído e as bases nitrogenadas.

O efeito catalítico do ácido bórico observado sobre a velocidade da reação entre o 2-hidroxibenzaldeído e N-metilhidroxilamina elimina a possibilidade de formação de complexo envolvendo o átomo de nitrogênio e o átomo de boro no intermediário de adição.

A formação de Bases de Schiff a partir da reação de anilinas substituídas com o 2-hidroxibenzaldeído apresentou, no gráfico de Hammett, um valor de  $\rho = -0,519$ . Este valor indica que a reação é pouco sensível à basicidade do átomo de nitrogênio. Isto se refere ao fato que no intermediário proposto a carga positiva sobre o oxigênio esta estabilizada pela carga negativa do átomo de boro.



A correlação das constantes catalíticas do ácido bórico com os valores dos  $pK_a$ 's das diferentes bases nitrogenadas utilizadas, indica uma dependência das constantes catalíticas com a basicidade apresentando uma

tendência em um baixo valor de  $\beta$ . Este dado confirma que a basicidade do átomo de nitrogênio é pouco influente sobre a velocidade da reação.

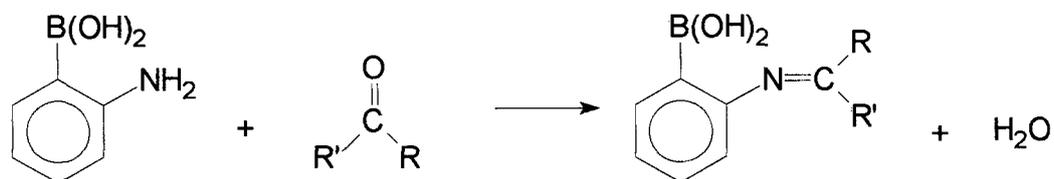
Finalmente, fica evidente que é imprescindível a existência de um grupo hidroxila, ou um outro heteroátomo qualquer, próximo ao centro de reação para que ácido bórico tenha efeitos catalíticos em reações nesta natureza.

## PERSPECTIVAS

Os resultados e as conclusões deste trabalho indicam que o estudo do efeito do ácido bórico, em reações de condensação de bases nitrogenadas com compostos carbonílicos, podem ser estendidos.

Como continuidade de nossos estudos propomos:

1 - Sintetizar o ácido 2-aminofenilbórico e realizar o estudo cinético das reações deste com aldeídos e cetonas. Nesta reação o ácido borônico realizaria uma catálise intramolecular, o que provavelmente teria um efeito importante e semelhante ao verificado pelo ácido bórico neste trabalho.



2 - Aplicação de cálculos semi-empíricos de química quântica para avaliar a estabilidade dos intermediários propostos neste trabalho.

**VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - C.G. Ovenberger e J.C.Salamone, *Accounts of Chemical Research*, (1969), **2**, 217-224.
- 2 - Rao, G.; Philipp, M.; *J. Org. Chem.* (1991), **56(4)**, 1505-1512.
- 3 - Michael P. Groziak, Anusree D. Ganguly e Paul D. Robinson; *J. Am. Chem. Soc.*, (1994), **116**, 7597-7605.
- 4 - T.K. Liao, Eugene G. Podrebarac e C.C. Cheng; *J. Am. Chem. Soc.*, (1969), **86**, 1869.
- 5 - Yoshinori Yamamoto, Toshiya Seko e Hisao Nemoto; *J. Org. Chem.*, (1989), **54**, 4734-4736.
- 6 - Gould, R. F.; *Carbohydrates in Solution, Advanced in Chemistry Series 117*, Editor: American Chemical Society, Washington (USA), 1973, pag 209.
- 7 - How, M. J.; Kennedy, G. R.; Mooney, E. F.; *Chem. Commun.*, (1969), **6**, 267
- 8 - Friedman, S.; Pace, B.; Pizer, R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974), **96**, 17, 5381.
- 9 - Anderson, J. L.; Eyring, E. M.; Whittaker, M. P.; *J. Phys. Chem.* (1964), **68**, 1128.

10 - Matsuda, H.; Nagamatsu, H.; Okuyama, T.; Fueno, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1983), **57**, 500-505.

11 - Nagamatsu, H.; Fueno, T.; Okuyama, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1984), **57**, 2502-2507.

12- Jencks, W. P.; *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, John Willey & Sons, New York, 1987.

13 - Hofmann, J.; Sierba, V.; *Collection Czechoslov Chem. Commun.*, (1972), **37**, 2043-51.

14 - Tanner, D. W.; Bruice, T. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1967), **89**, 6954.

15 - R. L. Letsinger, S. Dandegaonker, W. J. Vullo e J. D. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.*, (1963 ), **85**, 2223.

16 - Capon, B.; Ghosh, B.; *J. Chem. Soc. B*, (1966), 472.

17 -- Nagamatsu, H.; Fueno, T.; Okuyama, T.; *J. Org. Chem.*, (1981), **46**(7), 1336 -1342.

18 - Lorand, J. P.; *J. Org. Chem.*, (1959), **24**, 769.

19 - Peer, H. G.; *Rec. trav. chim.*, (1960), **79**, 825-835.

20 - Sadtler Research Laboratories, Inc., **IR 42458**.

21 - Reimann, J. E.; Jencks, W. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1966), **88 (17)**, 3973.

22 - N. B. Chapman e J. Shorter, **Advanced in Linear Free Energy Relationships**, Plenum Press, London 1972.

23 - E. L. Simionatto, *Tese de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Química*, UFSC, março-1990.

24 - Jencks, W. P.; Wolfendem, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1961), **83**, 2763.

25 - Hans Brintzinger e S. Fallab, *Helvetica Chimica Acta*, (1960), **43(1)**, 43.

26 - C. G. Swain e J. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, (1952), **74**, 2538.

27 - W. P. Jencks e L. do Amaral, *J. Am. Chem. Soc.*, (1966), **88**, 2225.

28 - Ripan, R.; Kiss-Imreh, G.; Szckely, Z.; *Rev. Roumain Chem.*, (1965), **10**, 965.

29 - Williams, A.; Bender, M. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1966), **88**, 2508.

- 30 - Jencks, W. P.; *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York, 1969, Cap. 10.
- 31 - Martell, A. E.; Smith, R. M.; *Critical Stability Constants*, Plenum Press, New York, 1976, v-3, p-194.
- 32 - Martell, A. E.; Smith, R. M.; *Critical Stability Constants*, Plenum Press, New York, 1976, v-4, p-25
- 33 - Biggs, A. I.; Robinson, R. A.; *J. Chem. Soc.*, (1961), 388.
- 34 - Perrin, D. D.; Dempsey, B.; Serjeant, E. P.; *pKa Prediction for Organic Acids and Bases*, Chapman and Hall, London, 1981, p. 119.
- 35 - Kliegel, W.; Retting, S. J.; Trotter, J.; *Can. J. Chem.*, (1984), **62**, 1363.
- 36 - Kustin, K.; Pitzer, R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1969), **91**, 319.
- 37 - Perdoncin, G.; Scoriano, G.; *J. Am. Chem. Soc.* (1977), **99**, 6983.
- 38 - Sayer, J. M.; Jencks, W. P.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973), **95**, 5637.
- 39 - Rosemberg, S.; Silver, S. M.; Sayer, J. M.; Jencks, W. P.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974), **96**, 7986.
- 40 - Hiroaki Nagmatsu, Tadashi Okuyama e Takayuki Fueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1984), **57**, 2508-2514.

- 41 - C. C. Schmitt, C. A. Moritz, M G. Pizzolatti e R. A. Yunes, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1989), **62**, 3684.
- 42 - Thomas St. Pierre e William P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, (1968), **90:14**, 3817-3827.
- 43 - R. Herscovith, J. J. Charette e E. de Hoffmann., *J. Am. Chem. Soc.*, (1973), **95:16**, 5135.
- 44 - C. G. Swain, M. S. Swain A. L. Powell e S. Alunni, *J. Chem. Am. Soc.*, (1983), **105**, 502.
- 45 - A. A. Lamola e L. J. Sharp, *J. Phys. Chem.*, (1966), **70**, 2634.
- 46 - E. L. Simionatto, P. R. Yunes e R. A. Yunes, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*, (1993), 1291-1294.

**Apêndice 1** - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem ( $k_{obs}$ ) em função do pH para a reação de formação da oxima a partir do Salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) e hidroxilamina (0,01 M), em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl), reação acompanhada a 300 nm.

		Ácido bórico 0,01 M		Ácido fenilbórico 0,0033 M	
pH	$k_{obs}/10^{-3}s^{-1}$	pH	$k_{obs}/10^{-3} s^{-1}$	pH	$k_{obs} / 10^{-3} s^{-1}$
1,66	5,12	1,10	1,53	3,27	6,16
2,75	7,72	1,50	3,43	3,74	6,50
3,80	7,80	2,00	5,39	4,00	7,01
4,10	7,81	2,66	7,64	4,33	6,52
4,20	7,87	2,68	7,84	4,67	5,27
4,60	6,30	2,70	7,09	5,06	3,84
5,60	4,80	3,09	7,88	5,31	3,23
6,43	2,68	3,30	7,22	5,60	3,82
7,60	0,89	3,42	8,06	5,71	4,04
8,00	0,81	3,52	8,20	5,92	5,31
8,60	0,65	4,20	7,81	6,00	8,90
9,40	0,40	4,70	6,69	6,23	10,01
10,28	0,44	5,30	5,95	6,64	12,23
10,90	0,68	5,70	6,09	6,79	13,83
		6,10	7,19	6,97	12,74
		6,45	8,34	7,00	10,91
		6,90	10,34	7,15	11,32
		7,15	9,35	7,30	9,15
		7,32	9,11	7,47	8,77
		7,85	8,70	7,75	6,25
		8,10	8,29	8,15	3,45
		8,40	6,64	8,56	1,89
		9,00	4,39	8,90	1,27
		9,50	2,87		
		10,00	1,45		
		10,50	0,83		
		10,85	0,98		

**Apêndice 2** - Constantes de velocidade de pseudo primeira ordem observada ( $k_{obs}$ ) para a reação de formação da nitrona a partir do salicilaldeido e N-metilhidroxilamina, em água a 25°C, força iônica 0.5 M (KCl) acompanhada a 300 nm.

		Presença de Ácido Bórico 0.01 M		Presença de Ácido Fenilbórico 0.002 M	
pH	$k_{obs} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	pH	$k_{obs} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	pH	$k_{obs} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
2.00	0.75	3.16	0.63	2.41	0.77
2.50	0.75	4.24	0.72	3.16	0.90
3.00	0.65	4.77	1.15	4.18	0.87
3.50	0.74	5.45	2.37	4.65	1.46
4.00	0.73	5.98	4.49	5.30	2.16
4.50	0.80	6.50	7.31	5.90	2.96
5.00	0.81	6.90	8.31	6.00	3.71
5.50	0.82	7.13	9.79	6.11	4.62
6.00	0.96	7.50	9.79	6.25	4.88
6.50	1.04	8.30	7.13	6.34	5.84
7.00	1.12	8.62	3.34	6.73	6.17
7.50	1.26	9.03	2.55	7.01	6.16
8.00	1.40	10.65	2.46	7.38	5.23
8.50	2.06	11.14	2.13	7.50	3.07
9.00	2.56	11.70	2.33	7.79	1.80
9.50	2.49	12.35	2.71	7.86	1.46
9.97	2.65	13.02	3.33	8.56	0.62
				8.76	0.44

Salicilaldeido =  $10^{-4}\text{M}$

N-metilhidroxilamina = 0.04 M

Acido Bórico = 0.01 M

Ácido Fenilbórico = 0.002 M

**Apêndice 3** - Dependência da constante de velocidade observada em função do pH para a reação da Metoxiamina (0,02 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) na ausência e na presença de Ácido Bórico. Em água a 25°C, força iônica 0,5 M (KCl), reação acompanhada a 300 nm.

Ausência de ácido bórico		Presença de ácido bórico 0,01 M	
pH	$k_{obs} / s^{-1}$	pH	$k_{obs} / s^{-1}$
2,70	$3,68 \times 10^{-2}$	5,00	$2,99 \times 10^{-2}$
3,30	$4,14 \times 10^{-2}$	5,4	$4,41 \times 10^{-2}$
3,80	$5,52 \times 10^{-2}$	6,15	$5,60 \times 10^{-2}$
4,35	$4,71 \times 10^{-2}$	6,80	$3,46 \times 10^{-2}$
5,15	$1,67 \times 10^{-2}$	7,15	$1,81 \times 10^{-2}$
6,05	$2,69 \times 10^{-3}$	8,50	$1,37 \times 10^{-3}$
6,45	$1,58 \times 10^{-3}$	9,07	$0,49 \times 10^{-3}$
6,85	$0,90 \times 10^{-3}$	9,58	$0,29 \times 10^{-3}$
7,70	$0,25 \times 10^{-3}$		
8,80	$0,97 \times 10^{-4}$		
9,80	não ocorre reação		

**Apêndice 4** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de Ácido Bórico para a reação da Metoxiamina (0,02 M) com Salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), pH 6,80, em a 25°C, força iônica 0,5 (KCl), reação acompanhada a 300 nm.

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0,02	$0,51 \times 10^{-2}$
0,04	$1,49 \times 10^{-2}$
0,06	$1,44 \times 10^{-2}$
0,08	$4,08 \times 10^{-2}$

**Apêndice 5** - Constantes de velocidade de pseudo primeira ordem em função do pH para a reação da semicarbazida (0,03 M) com salicilaldeído  $10^{-4}$  M em água a 25°C, força iônica 0,5 M (KCl), na ausência e na presença de ácido bórico, reação acompanhada a 278 nm.

Ausência de ácido bórico		Presença de ácido bórico	
pH	$k_{\text{obs}} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	pH	$k_{\text{obs}} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
3,01	291	4,02	318
3,44	327	4,50	112
4,00	306	4,79	177
4,48	171	5,18	38,8
4,70	124	5,74	13,4
5,02	60,2	6,02	8,10
5,11	49,7	6,50	5,26
5,40	29,6	6,80	5,11
5,78	11,8	6,91	3,87
6,63	1,81	7,12	3,47
6,87	1,23	7,40	3,81
7,50	0,43	7,63	2,36
8,10	0,31	7,91	2,25
9,67	0,06	8,26	1,09
10,40	0,06	8,90	0,43

**Apêndice 6** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de Ácido Bórico para a reação da Semicarbazida (0,03 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), pH= 7,50, em água a 25°C e força iônica 0,5 (KCl).

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0,02	$3,62 \times 10^{-3}$
0,04	$7,38 \times 10^{-3}$
0,06	$12,3 \times 10^{-3}$

**Apêndice 7** - Dependência da constante de velocidade observada ( $k_{\text{obs}}$ ) com a concentração do ácido fenilbórico para a reação de formação da nitrona derivada do salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) e N-metilhidroxilamina 0,04 M), em água, pH=9,0, 25°C. Reação acompanhada a 277 nm.

Ácido fenilbórico/ $10^{-3}$ M	$k_{\text{obs}} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
0,0	2,49
0,1	1.86
0,5	0,82
1,0	0,70
2,0	0,53
4,0	0,39
8,0	0,38

**Apêndice 8** - Dependência da constante de velocidade observada em função do pH para a reação da Tiosemicarbazida (0,01 M) com Salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a 25°C, força iônica 0,5 (KCl), reação acompanhada a 320 nm.

Reação na ausência de Ac. Bórico		Presença de Ac. Bórico 0,02 M	
pH	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$	pH	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
2,00	$2,81 \times 10^{-2}$	6,00	$2,95 \times 10^{-4}$
2,38	$2,61 \times 10^{-2}$	6,75	$1,54 \times 10^{-4}$
2,98	$1,77 \times 10^{-2}$		
3,50	$1,11 \times 10^{-2}$		
4,00	$7,18 \times 10^{-3}$		
4,65	$3,00 \times 10^{-3}$		
5,00	$1,67 \times 10^{-3}$		
5,40	$7,49 \times 10^{-4}$		
6,00	$2,27 \times 10^{-4}$		
6,75	$5,83 \times 10^{-5}$		

**Apêndice 9** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de Ácido Bórico para a reação da Tiosemicarbazida (0,03 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), pH 6,75, em água a 25°C e força iônica 0,5 (KCl).

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0,02	$4,66 \times 10^{-4}$
0,04	$7,66 \times 10^{-4}$
0,06	$1,11 \times 10^{-3}$

**Apêndice 10** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração do ácido fenilbórico para a reação do salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) com p-Cloroanilina (0,01 M) em água a 25°C, pH=7,0. Reação acompanhada a 330 nm.

[Ac. Fenilbórico] / $10^{-3}$ M	$k_{\text{obs}}$ / $10^{-3}$ s $^{-1}$
1.0	5,79
2.0	8,85
3.0	14,6
4.0	16,6
5.0	17,9
6.0	19,4
8.0	23,1

**Apêndice 11** - Dependência da constante de velocidade observada ( $k_{\text{obs}}$ ) em função da presença de ácido bórico para a reação do salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) com o ácido 4-aminobenzóico 0,01 M, em água a  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH}=7,0$ . Reação acompanhada a 320 nm.

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M} \times 10^{-2}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0,00	$3,41 \times 10^{-3}$
0,25	$8,62 \times 10^{-3}$
0,50	$1,15 \times 10^{-2}$
0,75	$1,72 \times 10^{-2}$
1,00	$2,37 \times 10^{-2}$
1,50	$2,79 \times 10^{-2}$

**Apêndice 12** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da 4-Cloroanilina (0,01 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a 25°C, pH=7,00, reação acompanhada a 330 nm.

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M} \times 10^{-2}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0,1	$2,57 \times 10^{-3}$
0,5	$5,22 \times 10^{-3}$
1,0	$9,12 \times 10^{-3}$
1,5	$12,7 \times 10^{-3}$
2,0	$17,0 \times 10^{-3}$

**Apêndice 13** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de ácido bórico para a reação da 3-4-Dimetilanilina (0,01 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a 25°C, pH=7,0 e 310 nm.

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M} \times 10^{-2}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0,00	$2,55 \times 10^{-3}$
0,05	$2,51 \times 10^{-3}$
0,10	$4,29 \times 10^{-3}$
0,50	$7,59 \times 10^{-3}$
1,00	$11,6 \times 10^{-3}$

**Apêndice 14** - Dependência da constante de velocidade observada em função da fração molar de ácido bórico para a reação do salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) com N-metilhidroxilamina (0,02 M), em água a  $25^{\circ}\text{C}$  e força iônica 0,5 (KCl).

**pH=8,40**

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0.01	$3.03 \times 10^{-3}$
0.02	$4.65 \times 10^{-3}$
0.03	$5.80 \times 10^{-3}$
0.04	$7.33 \times 10^{-3}$

**pH=9,0**

0.01	$1.67 \times 10^{-3}$
0.02	$2.53 \times 10^{-3}$
0.04	$4.62 \times 10^{-3}$
0.05	$6.01 \times 10^{-3}$
0.06	$7.04 \times 10^{-3}$
0.07	$1.072 \times 10^{-2}$

**pH=9,50**

0.01	$1.54 \times 10^{-3}$
0.02	$1.51 \times 10^{-3}$
0.03	$1.73 \times 10^{-3}$
0.04	$2.04 \times 10^{-3}$

**Apêndice 15** - Dependência da constante de velocidade observada em função do pH para a reação da Semicarbazida (0,03 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a 25°C, força iônica 0,5 (KCl), reação acompanhada a 278 nm.

Reação na ausência de Ac. Bórico		Presença de Ac. Bórico 0,01 M.	
pH	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$	pH	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
3,01	$29,2 \times 10^{-2}$	4,02	0,31
3,44	$32,7 \times 10^{-2}$	4,50	0,17
4,00	$30,6 \times 10^{-2}$	4,79	0,11
4,48	$17,1 \times 10^{-2}$	5,18	$3,88 \times 10^{-2}$
4,70	$12,4 \times 10^{-2}$	5,74	$1,34 \times 10^{-2}$
5,02	$6,02 \times 10^{-2}$	6,02	$8,10 \times 10^{-3}$
5,11	$4,97 \times 10^{-2}$	6,50	$5,26 \times 10^{-3}$
5,40	$2,96 \times 10^{-2}$	6,80	$5,11 \times 10^{-3}$
5,78	$1,18 \times 10^{-2}$	6,91	$3,87 \times 10^{-3}$
6,63	$1,81 \times 10^{-3}$	7,12	$3,47 \times 10^{-3}$
6,87	$1,23 \times 10^{-3}$	7,40	$3,81 \times 10^{-3}$
7,50	$4,30 \times 10^{-4}$	7,63	$2,36 \times 10^{-3}$
8,10	$3,11 \times 10^{-4}$	7,91	$2,25 \times 10^{-3}$
9,00	$1,26 \times 10^{-4}$	8,26	$1,09 \times 10^{-3}$
9,67	$6,81 \times 10^{-5}$	8,90	$4,33 \times 10^{-4}$
10,40	$6,04 \times 10^{-5}$		

**Apêndice 16** - Dependência da constante de velocidade observada em função da concentração de Ácido Bórico para a reação da Semicarbazida (0,03 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), pH= 7,50, em água a 25°C e força iônica 0,5 (KCl).

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0,02	$3,62 \times 10^{-3}$
0,04	$7,38 \times 10^{-3}$
0,06	$12,3 \times 10^{-3}$

**Apêndice 17** - Dependência da constante de velocidade observada em função da força iônica para a reação do salicilaldeído ( $10^{-3}$  M) com Fenilhidroxilamina ( $10^{-4}$  M), pH=9,10 usando morfolina como tampão, em água a 25°C, reação acompanhada a 310 nm.

$\mu$ (KCl)	$k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$
0,0	$3,25 \times 10^{-3}$
0,2	$3,85 \times 10^{-3}$
0,4	$3,87 \times 10^{-3}$
0,8	$5,79 \times 10^{-3}$
1,2	$7,47 \times 10^{-3}$
2,0	$8,57 \times 10^{-3}$

**Apêndice 18** - Dependência da constante de velocidade observada em função da presença de Ácido Bórico para a reação da Fenilhidroxilamina ( $10^{-4}$  M) com salicilaldeído ( $10^{-3}$  M), em água a  $25^{\circ}\text{C}$ , pH 7,0 e força iônica 0,5 (KCl).

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M}$	$k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$
0,00	$6,23 \times 10^{-4}$
0,02	$7,53 \times 10^{-4}$
0,05	$1,53 \times 10^{-4}$
0,08	$2,21 \times 10^{-3}$

**Apêndice 19** - Dependência da constante de velocidade observada ( $k_{\text{obs}}$ ) em função da concentração de ácido bórico para a reação da 4-metoxianilina (0,01 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a 25°C, pH 7,00, reação acompanhada a 330 nm.

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M} \times 10^{-2}$	$k_{\text{obs}}/\text{s}^{-1}$
0,00	$2,71 \times 10^{-3}$
0,08	$3,81 \times 10^{-3}$
0,10	$4,57 \times 10^{-3}$
0,50	$9,44 \times 10^{-3}$
1,00	$1,67 \times 10^{-2}$
1,50	$2,54 \times 10^{-2}$
2,00	$3,08 \times 10^{-2}$

**Apêndice 20** - Dependência da constante de velocidade observada ( $k_{\text{obs}}$ ) em função da concentração de ácido bórico para a reação da anilina (0,01 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M), em água a 25°C, pH 7,00 , reação acompanhada a 320 nm.

$[\text{H}_3\text{BO}_3] / \text{M} \times 10^{-2}$	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
00,50	$1,02 \times 10^{-2}$
1,00	$1,94 \times 10^{-2}$
1,50	$2,56 \times 10^{-2}$
2,00	$3,05 \times 10^{-2}$

**Apêndice 21** - Constantes de velocidade observada para a reação da hidroxilamina (0,003 M) com 2-hidroxi-5-nitro-benzaldeído ( $10^{-4}$  M) em função do pH, em água a 25°C e força iônica 0,5 (KCl).

PH	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$	pH	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
0.80	$2.07 \times 10^{-3}$	6.42	$2.10 \times 10^{-3}$
1.80	$3.00 \times 10^{-3}$	6.63	$1.45 \times 10^{-3}$
1.96	$3.32 \times 10^{-3}$	6.83	$1.89 \times 10^{-3}$
2.25	$3.66 \times 10^{-3}$	6.95	$1.50 \times 10^{-3}$
2.73	$3.46 \times 10^{-3}$	7.11	$5.38 \times 10^{-4}$
3.06	$3.74 \times 10^{-3}$	7.47	$4.88 \times 10^{-4}$
3.15	$3.38 \times 10^{-3}$	7.88	$2.25 \times 10^{-4}$
3.60	$3.72 \times 10^{-3}$	8.08	$1.57 \times 10^{-4}$
4.00	$3.78 \times 10^{-3}$	8.26	$2.55 \times 10^{-4}$
4.33	$4.00 \times 10^{-3}$	8.41	$9.94 \times 10^{-5}$
4.49	$3.72 \times 10^{-3}$	8.95	$8.96 \times 10^{-5}$
4.62	$3.02 \times 10^{-3}$	9.00	$9.95 \times 10^{-5}$
4.68	$4.16 \times 10^{-3}$	9.60	$1.20 \times 10^{-4}$
4.99	$4.30 \times 10^{-3}$	9.97	$3.21 \times 10^{-4}$
5.11	$4.72 \times 10^{-3}$		
5.21	$4.09 \times 10^{-3}$		
5.50	$4.09 \times 10^{-3}$		
5.54	$4.92 \times 10^{-3}$		
5.88	$4.04 \times 10^{-3}$		
5.88	$4.39 \times 10^{-3}$		
6.05	$4.10 \times 10^{-3}$		
6.13	$3.79 \times 10^{-3}$		
6.16	$2.92 \times 10^{-3}$		
6.29	$2.61 \times 10^{-3}$		
6.29	$2.13 \times 10^{-3}$		

**Apêndice 22** - Dependência da constante de velocidade observada em função do pH para do 2-metoxibenzaldeído ( $10^{-4}$  M) com hidroxilamina (0,01 M), em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl). Acompanhado a 296 nm.

PH	[H <sup>+</sup> ]	$k_{\text{obs}} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	$k_2$	log $k_2$
4.45	$3.45 \times 10^{-5}$	94.44	241	2.38
5.20	$6.30 \times 10^{-6}$	89.12	44	1.64
5.70	$1.99 \times 10^{-6}$	68.32	13	1.11
6.30	$5.01 \times 10^{-7}$	35.14	2.69	0.42
6.95		11.27	0.65	-0.18
7.24		5.10	0.27	-0.55
7.62		2.82	0.14	-0.83
8.00		1.73	0.08	-1.05
8.48	[OH <sup>-</sup> ]	1.58	0.07	-1.10
9.09	$1.23 \times 10^{-5}$	2.17	0.10	-0.96
9.30	$1.99 \times 10^{-5}$	4.90	0.24	-0.61
9.70	$5.01 \times 10^{-5}$	5.98	0.29	-0.52
10.00	$1.00 \times 10^{-4}$	15.1	0.75	-0.11
10.30	$1.99 \times 10^{-4}$	23.9	1.19	0.07

**Apêndice 23** - Dependência da constante de velocidade observada em função do pH para a reação da hidroxilamina 0,02 M com 2-metoxibenzaldeído  $10^{-4}$  M, em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl).

PH	$k_{\text{obs}}/10^{-3} \text{ s}^{-1}$
4.50	94.44
5.20	89.12
5.70	68.32
6.30	35.14
6.95	11.27
7.24	5.10
7.62	2.82
8.00	1.75
8.48	1.58
9.09	2.17
9.30	4.90
9.70	5.98
10.00	15.1
10.30	23.9

**Apêndice 24** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da N-metilhidroxilamina 0,04 M com 4-hidroxibenzaldeído  $10^{-4}$  M, em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl).

pH	$k_{\text{obs}}/ 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
2.00	6.12
2.50	7.89
3.09	7.95
3.51	7.83
3.98	7.26
4.52	7.10
5.00	6.86
5.50	5.74
5.99	3.78
6.50	2.28
7.00	0.80
7.55	0.31
8.11	0.50
9.06	0.41

**Apêndice 25** - Constantes de velocidade observada em função do pH para a reação da N-metilhidroxilamina 0,04 M com 2-metoxibenzaldeído  $10^{-4}$  M em água a 25°C e força iônica 0,5 M (KCl).

pH	$k_{\text{obs}}/10^{-3} \text{ s}^{-1}$
1.91	5.96
2.75	5.22
3.53	5.10
4.46	5.16
5.30	4.50
6.07	2.73
7.26	0.41
8.00	0.15
8.69	0.11
9.20	0.26
10.03	1.33

**Apêndice 26** - Constantes de velocidade observada para a reação da N-metilhidroxilamina (0.04 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) na presença de ácido fenilbórico a pH=7.00, em água a 25°C e fôrca iônica 0.5 M (KCl).

[Ác. Fenilbórico] / M x $10^{-2}$	$k_{\text{obs}}$ / $10^{-3}$ s $^{-1}$
0,00	1.35
0,20	3.55
0,40	4.20
0,60	5.13

**Apêndice 27** - Constantes de velocidade da reação da N-metilhidroxilamina (0.04 M) com salicilaldeído ( $10^{-4}$  M) em função da variação da força iônica (KCl), em água a 25°C e pH=7.00.

$\mu / M$	$k_{\text{obs}} / 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
0.0 <sup>s</sup>	4.31
0.4	4.32
0.8	4.64
1.6	4.72
2.4	4.89