

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

**ESTUDO TEÓRICO DOS EFEITOS ELETRÔNICO  
E ESTÉRICO DA ETAPA DE DESIDRATAÇÃO DO  
NORCANFOR E NORCANFOR SUBSTITUÍDO**

**Sergio Duvoisin Junior**

Florianópolis  
CFM/UFSC  
1998

**SERGIO DUVOISIN JUNIOR**

**ESTUDO TEÓRICO DOS EFEITOS ELETRÔNICO  
E ESTÉRICO DA ETAPA DE DESIDRATAÇÃO DO  
NORCANFOR E NORCANFOR SUBSTITUÍDO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química.

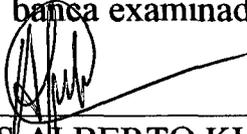
Área de Concentração: Físico-Química  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Kuhnen

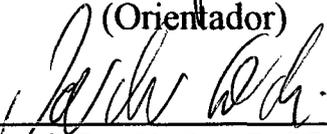
Florianópolis  
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas da UFSC  
1998

**ESTUDO TEÓRICO DOS EFEITOS ELETRÔNICO E  
ESTÉRICO DA ETAPA DE DESIDRATAÇÃO DO  
NORCANFOR E NORCANFOR SUBSTITUÍDO**

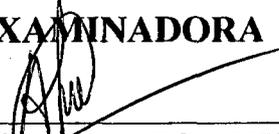
**SERGIO DUVOISIN JUNIOR**

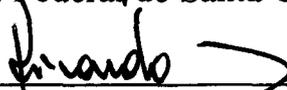
Dissertação defendida e aprovada , em 24 de abril de 1998, na sua forma final pelo orientador e membros da banca examinadora.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. CARLOS ALBERTO KUHNEN  
(Orientador)

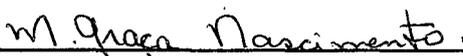
  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. VALDIR SOLDI  
(Coordenador do Curso de Pós-Graduação)

**BANCA EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. CARLOS ALBERTO KUHNEN  
Universidade Federal de Santa Catarina

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. RICARDO NUNES  
Universidade Federal de Santa Catarina

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. ROSENDO AUGUSTO YUNES  
Universidade Federal de Santa Catarina

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. MARIA DA GRAÇA NASCIMENTO  
Universidade Federal de Santa Catarina

To my sweet

and beloved

Nêne

“Nature never sleeps. The process of life never stands still. The creation has not come to an end. The Bible says that GOD created man on the sixth day and rest, but each one of days was many millions of years long. That day of rest must have been a short one. Man is not an end, but a beginning. We are at the beginning of the second week. We are children of the eighth day.”

Thorton Wilde

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	7
<b>RESUMO</b> .....	8
<b>ABSTRACT</b> .....	9
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 MÉTODO DE CÁLCULO</b> .....	20
<b>2.1 Princípio Variacional</b> .....	20
<b>2.2 Método variacional linear</b> .....	22
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	36
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	45
<b>4.1 Catálise Ácida Específica</b> .....	45
<b>4.2 Catálise Ácida Geral</b> .....	49
4.2.1 Mecanismo 1 .....	51
4.2.2 Mecanismo 2 .....	69
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	74
<b>ANEXO – ARTIGO PUBLICADO NA <i>THEOCHEM</i></b> .....	78
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	86

## LISTA DE FIGURAS

- 1 Superfície equipotencial para o NORCANFOR (substituinte: -H) ..38
- 2 Superfície equipotencial para o NORCANFOR (substituinte: -H) .39
- 3 Gráfico comparativo dos caminhos de reação para diferentes mecanismos de reação para o 3-cloro norcanfor.....48
- 4 Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o norcanfor.....52
- 5 Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-metil-norcanfor .....53
- 6 Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-hidroxi-norcanfor .....56
- 7 Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-cloro-norcanfor .....57
- 8 Ordens de ligação e cargas líquidas para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o norcanfor e 3-metil-norcanfor .....59
- 9 Ordens de ligação e cargas líquidas para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-hidroxi-norcanfor e 3-cloro-norcanfor .....60
- 10 Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral concertada para o 3-cloro-norcanfor .....70
- 11 Ordens de ligação e cargas líquidas para a reação de desidratação via catálise ácida geral concertada para o 3-cloro-norcanfor 1q ...72

## RESUMO

Os mecanismos de reação para a etapa de desidratação das reações do norcanfor e norcanfor substituído foram realizados teoricamente utilizando o método semi-empírico AM1. Os caminhos de reação seguiram dois diferentes mecanismos: catálise ácida específica e catálise ácida geral. As geometrias para reagentes, intermediários e produtos foram completamente otimizadas para os dois mecanismos de catálise ácida geral obtidos. Para o Norcanfor, a barreira de ativação obtida para a catálise ácida específica foi de 14.12 Kcal.mol<sup>-1</sup>, enquanto que para a catálise ácida geral a energia necessária foi de apenas 4.35 Kcal.mol<sup>-1</sup>. A análise dos auto-vetores de coordenada de reação mostraram existir uma ruptura na ligação C-O, no estado de transição, com o carbono centro de reação carregado positivamente, e com uma configuração próxima a hibridização sp<sup>3</sup>. Os resultados indicam, que durante a etapa de desidratação, o carbono centro de reação passa de uma hibridização do tipo sp<sup>3</sup> para uma hibridização do tipo sp<sup>2</sup> somente quando existe uma conjugação completa entre o nitrogênio e o carbono centro de reação, o que só vem a ocorrer, quando a reação encontra-se muito próxima dos produtos.

## ABSTRACT

The semiempirical AM1 method has been employed to calculate the dynamics of the dehydration step of norcanphor and 3-CH<sub>3</sub>, 3-OH and 3-Cl substituted norcanphor. The reaction paths were obtained for two possible mechanisms: specific acid and general acid catalysis. The geometries have been fully optimized for the reactants, activated complexes and products for distinct mechanisms of general acid catalysis. For norcanphor, the activation barrier obtained for specific acid catalysis was 14.12 Kcal.mol<sup>-1</sup>, while for the general acid catalysis this value is reduced to 4.35 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Reaction coordinate eigenvectors analysis shows a breaking of C-O bond at transition state with the central carbon atom positively charged and in a configuration near sp<sup>3</sup> hybridization. The results indicate that during the dehydration step, the central carbon atom makes a transition from an sp<sup>3</sup> like to an sp<sup>2</sup> like hybridization, which allows complete conjugation with the nitrogen atom, resulting in a carbon-nitrogen double bond.

## 1 INTRODUÇÃO

Com o advento da física moderna, que se fez necessária devido a impossibilidade de explicação de alguns fenômenos pela física clássica, no início do século, como a radiação do corpo negro, o efeito fotoelétrico e a estabilidade dos átomos entre outros, surgiu uma teoria que iria revolucionar a maneira com que os físicos descreviam sistemas muito pequenos ( átomos e moléculas). Essa, unia conceitos da mecânica clássica com conceitos novos a respeito da energia, das propriedades de corpúsculos e também de ondas, e foi chamada de teoria quanto-mecânica ou simplesmente teoria quântica.

Essa reviravolta na física clássica ocorreu no início do século com o físico **Max Planck** <sup>(1-5)</sup> que, ao postular que a energia luminosa propagava-se pelo espaço na forma de “pacotes” de energia definidas, solucionou o problema envolvendo a radiação do corpo negro. Esses “pacotes” de energia foram posteriormente chamados de *quanta* ( palavra latina que significa quantidade ). Por volta de 1905, **Albert Einstein** <sup>(1-5)</sup>

consegue demonstrar que os “pacotes” postulados por Planck significavam que a energia era composta por partículas, da mesma maneira que a matéria era constituída por átomos, explicando corretamente mais uma das experiências que ainda não estavam devidamente elucidadas, o efeito fotoelétrico. Mais tarde essas partículas receberiam o nome de *fótons*. A descrição correta do efeito fotoelétrico rendeu à Einstein o prêmio Nobel em física.

Com as idéias desenvolvidas por Planck e Einstein em 1913, o dinamarquês **Niels Bohr** <sup>(1-5)</sup> explica a estabilidade dos átomos através da análise das órbitas dos elétrons nos átomos, postulando que para ficar em certa órbita o elétron necessita de energia, ou seja, um certo número de fótons e só pode mudar de órbita se ganhar ou perder pelo menos um fóton. Um pouco mais tarde, em 1924, o francês **Louis de Broglie** <sup>(1-5)</sup> concebeu que o elétron poderia ser visto como uma onda e sua trajetória calculada por uma fórmula semelhante a que descreve o movimento de uma onda na água, isto é, ao caráter dual da luz corresponde um caráter dual da matéria.

O ano de 1925 trouxe avanços muito grandes no campo de organização matemática da nova teoria que estava surgindo, o físico

alemão **Werner Heisenberg** <sup>(1-5)</sup>, ao organizar matematicamente as novas descobertas sobre a energia e o átomo acaba criando o primeiro esboço da nascente Mecânica Quântica. Nesse mesmo ano, o alemão **Max Born** <sup>(1-5)</sup> e o inglês **Paul Adrian Dirac** <sup>(1-5)</sup> aprimoraram as fórmulas desenvolvidas por Heisenberg. Mais tarde, Dirac causou sensação ao prever a existência da anti-matéria.

O austríaco **Wolfgang Pauli** <sup>(1-5)</sup>, no ano de 1926, realiza os primeiros cálculos complexos envolvendo as leis da mecânica quântica. Nesse ano, o austríaco **Erwin Schrödinger** <sup>(1-5)</sup> elabora uma matemática diferente, mais prática, que a usada até então, sendo que sua fórmula para o cálculo é a mesma usada ainda hoje. Schrödinger havia trabalhado com a suposição de que sua fórmula representava a densidade de carga das partículas subatômicas mas, Born nesse mesmo ano, descobre que sua fórmula descreve probabilidades.

No ano seguinte, Heisenberg estabelece o princípio da incerteza que resumidamente diz que não se pode medir duas grandezas ( a energia e o tempo ou a posição e a velocidade de uma partícula ) com a mesma precisão, se uma é exata, a outra não o é.

Este foi um breve relato dos principais personagens e descobertas que são responsáveis pelo início da teoria quântica para que o leitor se situe em que época da história teve início esta reviravolta na maneira como era encarada a física. A partir de agora começaremos a expor como resolver os problemas na área da química utilizando a mecânica quântica como instrumento.

Como já foi mencionado, a teoria quântica, de uma maneira bem simplista nada mais é que uma teoria descritiva de sistemas muito pequenos, essa descrição envolve tanto a parte nuclear bem como a parte eletrônica dos átomos e moléculas envolvidas. Por exemplo, a partir daí podemos estabelecer propriedades desses átomos e moléculas, relações entre as suas estruturas e atividades num sistema biológico ou sua reatividade com relação a suas densidades eletrônicas.

Dessa maneira a Química Quântica nos fornece métodos úteis para o estudo e compreensão das estruturas eletrônicas de sistemas moleculares. Neste trabalho serão utilizados em conjunto com a teoria quântica, a teoria dos orbitais moleculares; e neste sentido alguns fatores devem ser agora levantados. Em sistemas moleculares, o caráter das

ligações entre os átomos de uma molécula é essencialmente eletrônico, o que significa dizer que para sistemas químicos e bioquímicos o principal problema é obter a distribuição eletrônica da molécula associada a uma determinada configuração dos núcleos envolvidos. Implementando este conceito, reações químicas e bioquímicas seriam simplesmente interações entre nuvens eletrônicas de diferentes sistemas já configurados, e a interpretação dessas reações consiste no rearranjo da distribuição eletrônica entre as partes envolvidas.

Para a mecânica clássica o elétron era tido como uma partícula cuja órbita era descrita a partir da solução de uma equação de movimento. Com a introdução da teoria quântica eliminou-se as falhas da teoria clássica passando assim a ter uma descrição probabilística dos eventos físicos e químicos. Além disso, todas as quantidades dinâmicas relacionadas ao elétron, principalmente com relação a sua energia, são quantizadas. Isto significa que essas quantidades só podem assumir certos valores que são obtidos resolvendo as equações apropriadas da teoria.

Para a mecânica quântica a descrição correta do comportamento do elétron está contido em uma função matemática de suas coordenadas e do tempo, essa função é conhecida como **função de**

onda <sup>(1-5)</sup>, e é designada pela letra grega  $\Psi$  (psi). Max Born interpretou  $|\Psi|^2$  como a densidade de probabilidade e desta forma a probabilidade de um elétron ser encontrado num volume determinado em um instante  $t$  pela função de onda é dado por:

$$|\Psi(x,y,z,t)|^2 dx dy dz$$

Para que esta interpretação seja coerente, a função de onda deve satisfazer certas condições. Uma delas seria a de que, se o elétron está confinado em um volume, a soma das probabilidades de um elétron ser encontrado dentro deste volume deverá ser obrigatoriamente de cem por cento, isto é, a função de onda deverá ser normalizada:

$$\int_v |\Psi|^2 dv = 1$$

Outros fatores também devem ser observados para a função de onda, esta deverá ser uma função bem comportada, ou seja, ser contínua, finita em todo o espaço e anulando-se no infinito. Com base nos dados acima expostos, podemos ver que a função de onda descreve o elétron em um átomo não como uma partícula em movimento, mas sim como

uma nuvem eletrônica, a qual em cada ponto dessa nuvem existe uma densidade de probabilidade de se encontrar o elétron.

Cabe neste momento, introduzirmos mais um dos postulados básicos da mecânica quântica que estabelece que qualquer evolução temporal de um sistema físico é descrito pela **equação de Schrödinger** <sup>(1-5)</sup>.

$$H\Psi = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} \quad \text{onde} \quad \hbar = \frac{h}{2\pi}$$

sendo  $h$  a constante de Planck e  $i$  a unidade imaginária ( $i = \sqrt{-1}$ ). Na equação  $H$  é o operador Hamiltoniano, para o estudo aqui apresentado basta saber que este operador  $H$  consiste nos operadores associados as variáveis de energia potencial ( $V$ ) e cinética ( $T$ ), ou seja:  $H = T + V$ . O operador energia potencial  $V$  tem como operação a multiplicação, já o operador energia cinética é obtido da grandeza clássica correspondente ( $P^2 / 2m$ ):

$$T = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2$$

onde

$$\nabla^2 = \left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right]$$

e sua operação é a de diferenciação. Com isto a equação original ficará:

$$\left( -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V \right) \Psi = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t}$$

Para este estudo, o potencial não depende do tempo, assim pode-se separar a função de onda, e obter a equação de Schrödinger para estados estacionários (onde  $|\Psi|^2$  não depende do tempo):

$$H\Psi = E\Psi$$

ou

$$\left( -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V \right) \Psi = E\Psi$$

que mostra que a energia cinética mais a energia potencial é constante e tem valor E.

As soluções das funções de onda  $\Psi$  são chamadas de auto-funções do operador hamiltoniano  $H$  e os valores possíveis de energia  $E$  são os auto-valores de  $H$ . As auto-funções são ortogonais e normalizadas.

Assim:

$$E = \int_v \Psi^* H \Psi dv$$

é a energia do elétron descrito pela função de onda  $\Psi$ . Para um caso mais genérico, pode-se dizer que para qualquer variável dinâmica  $B$ , seu valor médio será dado por  $B = \int_v \Psi^* B \Psi dv$ . Seria ainda interessante comentar a existência do momento angular intrínseco do elétron ( spin ), o qual implica em uma interação com o momento angular orbital, mas na prática, pode-se comumente desprezar esse acoplamento spin-órbita.

Como serão tratados sistemas contendo muitos átomos e conseqüentemente muitos elétrons, cabe aqui lembrar alguns princípios importantes da mecânica quântica a respeito de sistemas com muitas partículas. A descrição de um sistema de elétrons será dada por uma função de onda  $\Psi$  que dependerá das coordenadas de todos os elétrons envolvidos. A probabilidade de ser encontrado o sistema como um todo na

configuração definida pelo conjunto de coordenadas, será dada pela densidade de probabilidade  $|\Psi|^2$ . A função de onda  $\Psi$  deverá ser bem comportada, normalizada e satisfazer a equação de Schrödinger. Aqui será introduzida uma aproximação devida ao movimento relativo entre os núcleos e os elétrons. Como a massa nuclear é muitas vezes maior que a dos elétrons implica em que a velocidade dos elétrons seja muito maior que a dos núcleos, então o movimento nuclear poderá ser separado do eletrônico (núcleos ficam como centros fixos).

Essa separação entre o movimento nuclear e o eletrônico é chamada de **aproximação de Born-Oppenheimer** <sup>(1-5)</sup>. Por fim, é conveniente lembrar da existência do spin, o que implica na inclusão de uma variável de spin na função de onda. Não pode ser esquecido, neste momento, do **princípio de exclusão de Pauli** <sup>(1-5)</sup>, que diz que dois elétrons não podem ocupar o mesmo estado quântico, isto significa que  $\Psi$  deverá ser anti-simétrico com respeito a troca de coordenadas de dois elétrons quaisquer do sistema.

## 2 MÉTODO DE CÁLCULO

### 2.1 Princípio Variacional

A solução analítica para sistemas envolvendo muitos elétrons não é possível, o que nos força a procurar métodos aproximados para a obtenção das funções de onda que possam descrever adequadamente os sistemas estudados ( átomos e moléculas ). Existem vários métodos que podem ser utilizados para solucionar o problema, tais como o método que utiliza a teoria das perturbações. Mas o método mais utilizado para solucionar este problema; é o chamado **método variacional** <sup>(1-5)</sup>.

O método variacional baseia-se num teorema fundamental da mecânica quântica ( princípio variacional ) o qual estabelece que:

$$E_t = \int \Phi^* H \Phi dv$$

onde  $\Phi$  são funções normalizadas, é sempre maior que a energia real do sistema

$$E = \int_{\nu} \Psi^* H \Psi d\nu$$

onde  $\Psi$  é a solução do problema  $H \Psi = E \Psi$ , ou seja, auto-função da Hamiltoniana  $H = T + V$  que descreve o sistema. Isto significa que podem ser escolhidas várias funções  $\Phi$ , e quanto mais próxima da solução verdadeira ela estiver, mais próxima  $E_t$  estará da energia real  $E$  do sistema. Na prática será escolhida uma função dependente de vários parâmetros:

$$\Phi = f(\lambda_i)$$

E a energia total do sistema  $E_t$  será calculada procurando o seu mínimo com relação a cada parâmetro  $\lambda_i$ , ou seja:

$$\frac{\partial E_t(\lambda_i)}{\partial \lambda_i} = 0 \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$$

Assim, para  $n$  parâmetros será obtido um sistema com  $n$  equações. Com uma função de onda adequada pode-se reduzir o número

de parâmetros de sorte que a solução não seja muito complicada; existem métodos mais acurados para a obtenção dos orbitais atômicos individuais, sendo de uso corrente o método auto-consistente de Hartree-Fock, o qual usa também o procedimento variacional, porém de forma mais refinada.

## 2.2 Método Variacional Linear

Como a solução analítica para o caso de moléculas torna-se muito complicado, introduziu-se mais uma aproximação para a obtenção de soluções satisfatórias para o caso de orbitais moleculares. Uma primeira aproximação proposta por **Lennard - Jones** <sup>(1-5)</sup> em 1929, consiste na **Combinação Linear de Orbitais Atômicos ( LCAO )**, ou seja, o orbital molecular seria construído a partir da mistura dos respectivos orbitais atômicos envolvidos na ligação.

$$\phi = c_1\varphi_1 + c_2\varphi_2 + \dots + c_n\varphi_n$$

Utilizando essa aproximação, pode-se agora aplicar o método conhecido como **método variacional linear**. Este método utiliza

como função de onda tentativa a função resultante da combinação linear dos orbitais atômicos descrita acima, onde  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ , ...,  $\varphi_n$  são funções conhecidas e normalizadas, ou seja, para qualquer n:

$$\int \varphi_n^2 dv = 1$$

Para mostrar de que maneira efetua-se o cálculo utilizando o método variacional, será usado como exemplo um cálculo utilizando duas funções  $\varphi_1$  e  $\varphi_2$ , assim:

$$\phi = c_1\varphi_1 + c_2\varphi_2 \quad (1)$$

agora deve-se minimizar a energia, ou:

$$E = \frac{\int \phi \cdot H \phi dv}{\int \phi \cdot \phi dv} \quad (2)$$

usando as duas equações anteriores:

$$E = \frac{c_1^2 \int \varphi_1 H \varphi_1 dv + 2c_1 c_2 \int \varphi_1 H \varphi_2 dv + c_2^2 \int \varphi_2 H \varphi_2 dv}{c_1^2 \int \varphi_1^2 dv + 2c_1 c_2 \int \varphi_1 \varphi_2 dv + c_2^2 \int \varphi_2^2 dv} \quad (3)$$

Da mecânica quântica sabe-se que o operador Hamiltoniano tem a propriedade:

$$\int \varphi_1 H \varphi_2 dv = \int \varphi_2 H \varphi_1 dv \quad (4)$$

ou em termos gerais:  $\int \varphi_i H \varphi_j dv = H_{ij}$ , onde  $H_{ij}$  representa os elementos da matriz Hamiltoniana e assim,  $H_{ij} = H_{ji}$ . Aqui as integrais de sobreposição são abreviadas por:

$$S_{ij} = \int \varphi_i \varphi_j dv \quad (5)$$

com esta notação a equação (3) ficará:

$$E = \frac{c_1^2 H_{11} + 2c_1 c_2 H_{12} + c_2^2 H_{22}}{c_1^2 + c_2^2 + 2c_1 c_2 S_{12}} \quad (6)$$

a condição de minimização requer que:

$$\frac{\partial E}{\partial c_1} = 0 \quad e \quad \frac{\partial E}{\partial c_2} = 0$$

um cálculo direto fornece o sistema de equações:

$$\begin{aligned} (H_{11} - E) c_1 + (H_{12} - E S_{12}) c_2 &= 0 \\ (H_{12} - E S_{12}) c_1 + (H_{22} - E) c_2 &= 0 \end{aligned} \quad (7)$$

Para que uma solução não-trivial exista, ou seja,  $c_1 \neq 0$  e  $c_2 \neq 0$ , deve-se ter:

$$\begin{vmatrix} H_{11} - E & H_{12} - E S_{12} \\ H_{12} - E S_{12} & H_{22} - E \end{vmatrix} = 0$$

que é denominado determinante secular do sistema de equações (7). A solução desse determinante fornece uma equação de segundo grau para E. O menor valor é a melhor energia do sistema que podemos obter com a combinação linear descrita na equação (1). Os demais resultados obtidos;

representam uma boa aproximação para as energias correspondentes aos estados excitados do sistema em estudo. Uma vez obtidos os valores de  $E$  que satisfazem o determinante acima, podemos obter os coeficientes  $c_i$  da expressão (1), que irá nos fornecer a função de onda  $\phi$  que descreve o estado quântico molecular.

Os cálculos atualmente empregados seguem a estrutura descrita acima, a base teórica envolvida é esta com algumas alterações para o devido refinamento dos resultados.

O emprego da estrutura de cálculos descrita acima pode ser feita de duas maneiras: ou através de cálculos *Ab Initio*, ou de cálculos semi-empíricos. Os cálculos chamados *Ab Initio*, são aqueles que levam em conta todos os elétrons contidos no átomo ou molécula em estudo. Isto é, calcula todas as interações elétron-elétron e elétron-núcleo para a obtenção da energia total do sistema. Já em cálculos semi-empíricos, apenas os elétrons de valência é que entram no cálculo da energia total do sistema, ficando os elétrons das camadas mais interiores dos átomos, os chamados elétrons de caroço, parametrizados. Significa que as interações existentes entre esses elétrons já foram previamente calculadas e “tabeladas”, quando

necessita-se de algumas dessas integrais os resultados são recuperados a partir do banco de dados do programa que está se utilizando. Esse artifício diminui muito o tempo gasto na conclusão do cálculo e por outro lado, a exatidão do resultado fica um pouco prejudicada, pois o cálculo dessas integrais depende muito do tipo de vizinhos que os átomos possuem no momento, e como pode haver uma variedade grande com relação aos vizinhos de um átomo, essas integrais passam a ser uma aproximação na maioria dos casos, mas essa imprecisão é aceitável comparada com o ganho de tempo obtido.

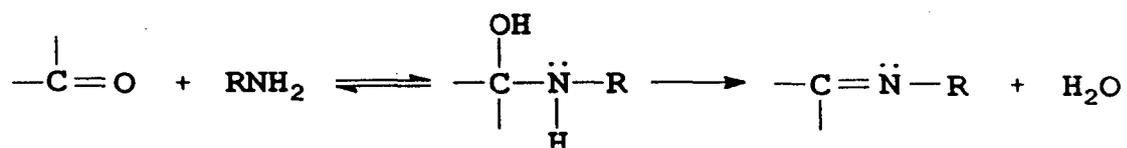
Existem vários métodos de parametrização utilizados em cálculos semi-empíricos, os mais conhecidos são AM1<sup>(6)</sup> ( Austin Model 1), PM3<sup>(7)</sup> ( Parametrization Method 3) e MNDO<sup>(8-9)</sup> ( Modified Neglect of Diatomic Overlap ). Os três métodos seguem basicamente a mesma teoria para a parametrização, mudando apenas em pequenos detalhes. Como exemplo destas pequenas diferenças pode-se dizer que os dois primeiros métodos utilizam na parametrização funções gaussianas ,como funções de repulsão de caroço, as chamadas CRFs<sup>(6-7)</sup>(Core Repulsion Funtion ) para certos elementos , enquanto o método MNDO não as utiliza. Existe também uma flexibilidade maior nos parâmetros envolvendo os orbitais de Slater

(valores de zeta) e ressonância (valores de beta) para os primeiros métodos mencionados <sup>(2-4)</sup>. Com relação as diferenças existentes entre os métodos AM1 e PM3, vários artigos já foram escritos. Dentre eles pode-se mencionar os de Dewar <sup>(10)</sup> e Smith <sup>(11-12)</sup>.

A escolha do método de parametrização a ser utilizado depende muito do pesquisador que irá utilizá-lo, pois deverá escolher o método que melhor se adequa ao seu problema. Este conhecimento só é adquirido com o tempo, mas existem outro meio com os quais o pesquisador poderá fazer essa escolha, o mais indicado para aqueles que estão fazendo uso pela primeira vez desses tipos de cálculos seria a investigação na literatura de artigos que comparam os diferentes métodos de parametrização. Existem artigos que comparam resultados experimentais com os diferentes métodos de parametrização usados (AM1, MNDO, PM3). <sup>(6-9)</sup>

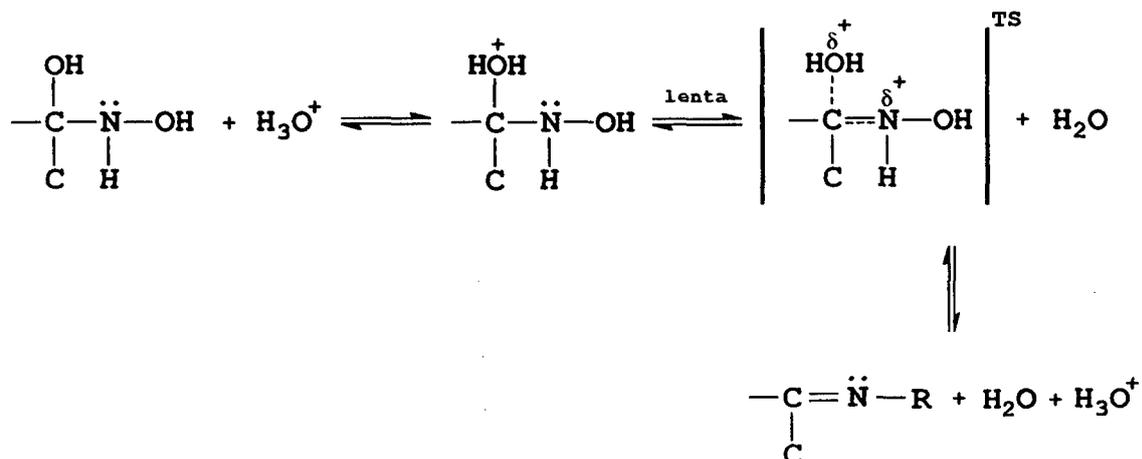
O principal objetivo deste trabalho foi o de demonstrar a aplicabilidade da modelagem molecular como uma técnica usual nas diversas áreas de química. Portanto esta técnica foi utilizada para esclarecer o mecanismo pelo qual se desenvolve uma reação química.

Esta reação é descrita como uma etapa intermediária na obtenção de oximas, mais precisamente a etapa de desidratação do intermediário carbinolamínico obtido através de reações entre bases nitrogenadas e compostos carbonílicos bicíclicos.

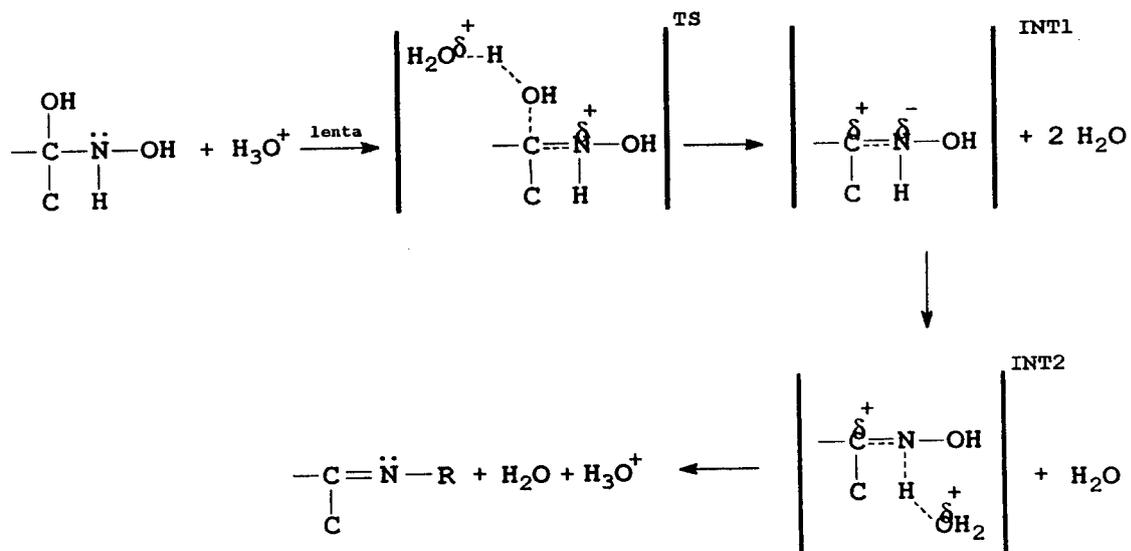


#### Etapa de desidratação

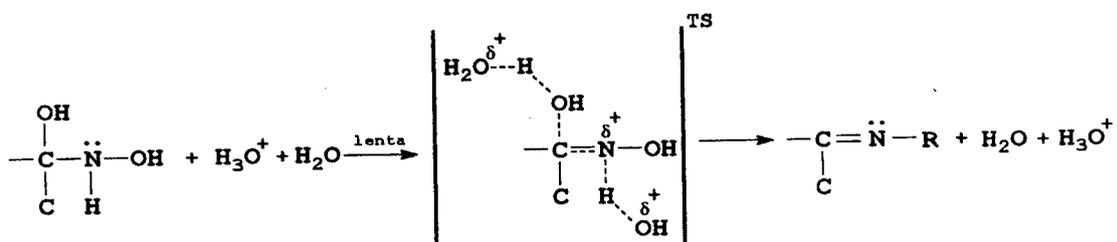
Neste trabalho foram propostos três mecanismos para que a reação se efetuasse, catálise ácida específica, catálise ácida geral “por passos” e catálise geral “concertada”.



catálise ácida específica



catálise ácida geral “por passos”



catálise ácida geral “concertada”

A desidratação do intermediário carbinolamínico pode ser descrita de maneira simples. Com relação ao primeiro mecanismo proposto, como a aproximação do íon hidrônio da hidroxila mais favorável a protonação do composto intermediário sem que ocorra nenhuma mudança na estrutura tanto do intermediário como do próprio íon hidrônio, seria como se as estruturas estivessem congeladas mudando apenas a distância que separam o próton do íon hidrônio e o oxigênio da hidroxila do intermediário, após a protonação é que ocorreria o rearranjo nas estruturas envolvidas na reação. Para o segundo mecanismo proposto, catálise ácida geral “por passos”, a protonação da hidroxila dar-se-ia conjuntamente com o rearranjo das estruturas envolvidas. Além disto o mecanismo é dado como “por passos”, porque a reação desenvolve-se por etapas, isto é primeiro o intermediário é protonado, seguido da perda da molécula de água que por sua vez é um ótimo grupo de saída, e posteriormente ocorre a perda do próton da amina para a efetivação da dupla ligação entre o nitrogênio e o carbono centro de reação. Finalmente o último mecanismo proposto, catálise ácida geral “concertada”, ocorre da mesma maneira como o mecanismo proposto acima com relação a otimização das estruturas no desenvolvimento da reação, mas com a diferença que a protonação da hidroxila e a perda do próton por parte da amina ocorrem simultaneamente. Além de ser feita a

comparação entre estes diferentes mecanismos para observar qual o que realmente se adequa a reação estudada, pode-se observar algumas questões interessantes com relação a esta reação e que na prática dificilmente poderíamos estudar, tais como o motivo que leva a estrutura do intermediário, após perder a hidroxila previamente protonada, de continuar com uma conformação do tipo  $sp^3$ , quando já se esperaria que sua estrutura se aproximasse de uma conformação do tipo  $sp^2$ , já que o produto desta reação é uma oxima.

Então o problema a ser estudado neste trabalho será a desidratação de intermediários carbinolamínicos na obtenção de diferentes oximas, mas em primeiro lugar é de interesse mostrar a importância desses tipos de reações. A adição de aminas em compostos carbonílicos tem sido extensivamente estudada <sup>(13-17)</sup>, e é um importante passo para o entendimento do complexo mecanismo de catálise *enzimática* <sup>(18)</sup>.

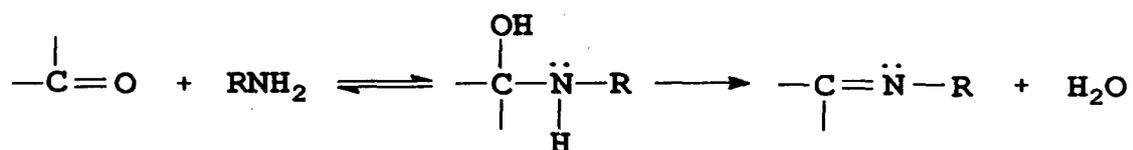
Por exemplo, no catabolismo dos aminoácidos, na primeira fase da reação, ocorre uma transaminação, que como na reação de formação de oximas, se dá através da condensação de um grupo amina com uma função cetona.

A reação de bases nitrogenadas e compostos carbonílicos bicíclicos seguem o mesmo tipo de reação em dois passos:

1º etapa: Ataque do nucleófilo nitrogenado ao composto carbonílico, formando um intermediário tetraédrico neutro (etapa determinante da velocidade de reação em meio ácido).

2º etapa: Nesta etapa ocorre a desidratação que leva o intermediário aos produtos (etapa determinante da velocidade de reação em meio neutro e básico).

Esta mudança de etapa determinante da velocidade da reação sob diferentes condições de pH reflete-se como uma inflexão do perfil de velocidade de reação em função do pH<sup>(19-22)</sup>.



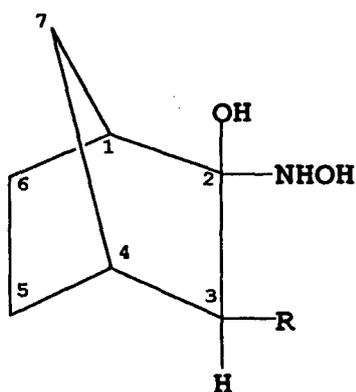
O segundo passo na obtenção de oximas, a desidratação do intermediário carbinolamina, poderá ser não catalisada ou catalisada por ácido ou base.

Recentes experimentos<sup>(17)</sup> demonstram que a constante de velocidade para a desidratação catalisada pelo íon  $H^+$ , na reação entre a hidroxilamina e a biciclo (2,2,2) octan-2-ona é cerca de 3000 vezes a constante de velocidade para a reação entre a hidroxilamina e o 3-cloro-2-norbornano. Isto sugere a importância dos efeitos eletrônicos e estéricos na desidratação catalisada pelo íon hidrônio e merece uma maior investigação.

Com respeito a isto, duas importantes questões podem ser feitas sobre esse tipo de mecanismo para uma análise teórica: A primeira questão seria a de saber se o que Jencks et al<sup>(23)</sup> propuseram, que o mecanismo concertado de catálise é sempre forçado, ou se o mecanismo concertado possui um tempo de vida suficiente a coexistência de um mecanismo por passos e um concertado é rara.

A segunda questão onde uma análise teórica deveria avançar seria sobre a natureza do estado de transição no mecanismo concertado, que tem gerado controvérsias.

Neste trabalho, o modelo de Austin <sup>(6)</sup> será usado para o estudo da desidratação de reações da catálise ácida geral e ácida específica para quatro intermediários carbinolamínicos como indicado na figura abaixo:



R = H, CH<sub>3</sub>, OH e Cl.

Intermediários carbinolamínicos

Os mecanismos para a etapa de desidratação para os quatro intermediários acima serão discutidos em termos eletrônicos, conformacionais e efeitos estéricos através de cálculos semi-empíricos.

### 3 METODOLOGIA

O trabalho aqui mostrado seguiu duas fases distintas após os objetivos já terem sido previamente delineados a partir do problema inicial proposto, que era a simulação de um mecanismo de reação para a etapa de desidratação do intermediário na formação de oximas. Esta simulação deveria prever estados de transição bem como eventuais intermediários que poderiam fazer parte desse tipo de reação.

A primeira etapa de cálculos efetuados foi no sentido de se obter uma aproximação das estruturas inicialmente propostas para os estados de transição envolvidos na reação para a primeira etapa desta, qual seja, a etapa onde está envolvida a protonação do oxigênio da hidroxila do reagente ( genericamente chamado Norcanfor ). Essa protonação poderia ser feita pela simples aproximação de um íon  $H^+$  da hidroxila do reagente, mas para dar uma veracidade maior ao cálculo optou-se pela aproximação de um íon hidrônio  $H_3O^+$ ; com isto aumentaria um pouco a complexidade do cálculo, mas por outro lado, aproximaria muito

mais do que realmente se espera que ocorra nestas condições; isto é , tratando-se de uma reação que segue o mecanismo de catálise ácida geral.

Com isto em mente, surgiu uma primeira proposta para iniciar os trabalhos, que seria a de montar uma superfície equipotencial com vários valores de calor de formação obtidos a partir da aproximação do íon hidrônio da hidroxila a ser protonada. Isto foi feito com 1480 estruturas, quer dizer, as distâncias entre o próton do hidrônio e o oxigênio da hidroxila bem como o comprimento de ligação existente entre o oxigênio da hidroxila e o carbono do anel foram variadas na proporção de 0.1 Å, partindo de um comprimento de ligação entre o próton do hidrônio e o oxigênio da hidroxila com 1.0 Å e no caso da ligação existente entre o oxigênio da hidroxila e o carbono do anel com 1.30 Å. Com isto pode-se obter uma matriz com 1480 pontos mostrada, ampliada, nas figuras 1 e 2, cada ponto referente a uma estrutura distinta. Com essa matriz nas mãos, pode-se observar as possíveis estruturas que poderiam levar a encontrar o estado de transição procurado, já que seria de se esperar que à medida que o íon hidrônio fosse se aproximando do reagente a energia tenderia a um máximo, e era atrás desse máximo de energia o objetivo desta fase nos cálculos, pois ele

indicaria que nessa região possivelmente estaria o estado de transição para a primeira etapa da reação.

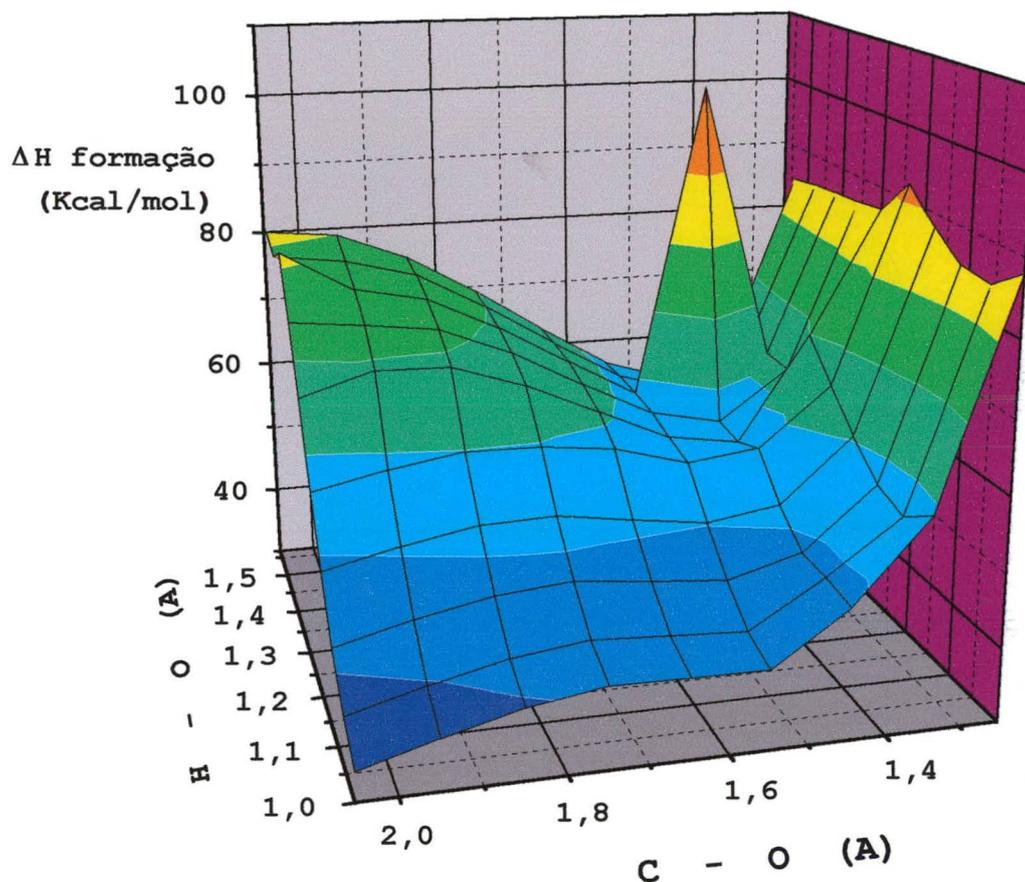


Figura 1- Superfície equipotencial para o Norcanfor ( substituinte: -H)

Esta primeira etapa foi a mais longa, pois para a obtenção de cada matriz foram necessárias muitas e muitas horas de cálculos, que foram efetuados em um computador IBM SP2.

Mas apesar de todo este tempo gasto, as estruturas obtidas tinham apenas a geometria aproximada do estado de transição procurada. Agora torna-se necessário um cálculo mais detalhado para a obtenção da estrutura final para esta etapa, de qualquer modo a primeira etapa de cálculos foi de grande importância, pois nos deixou muito próximo do nosso objetivo final.

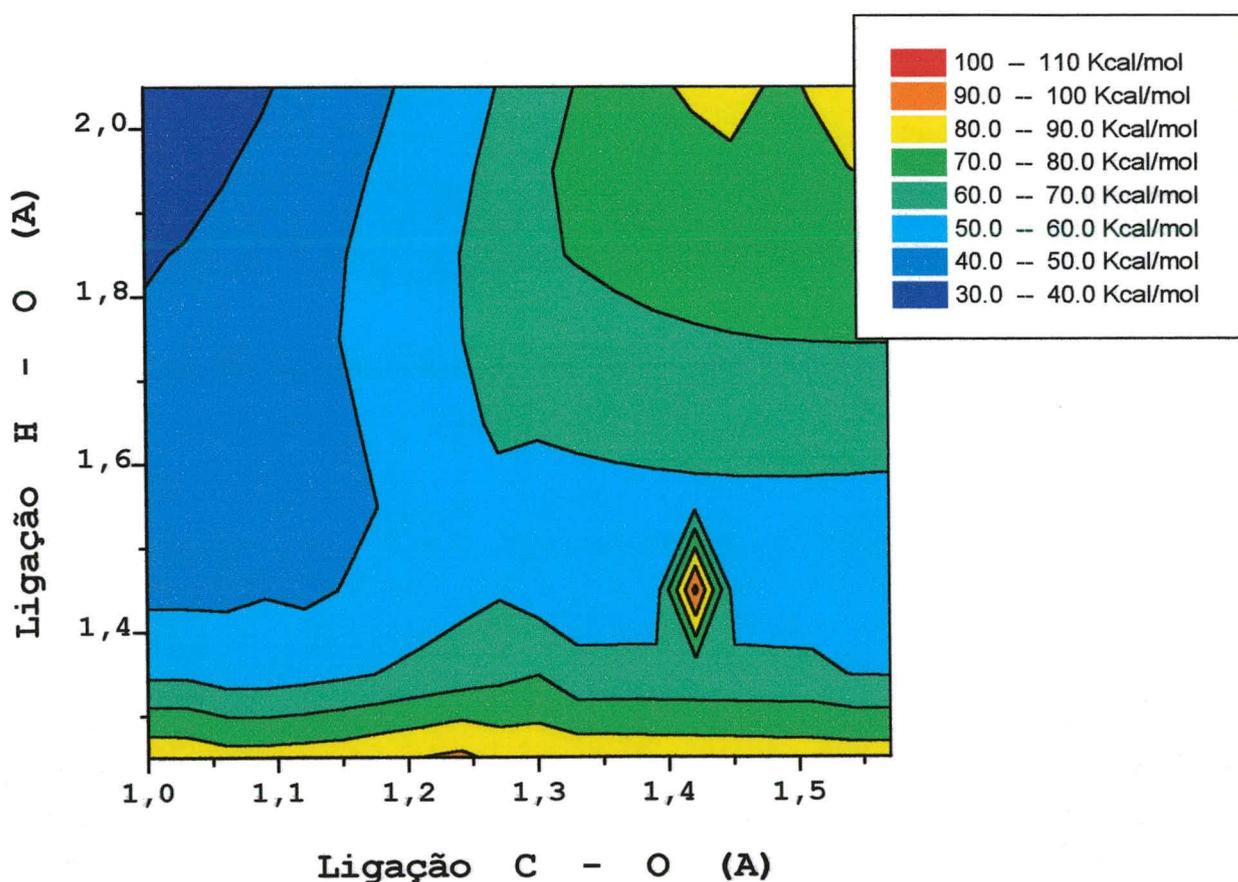


Figura 2 - Superfície equipotencial para o Norcanfor ( substituinte:-H)

Com o início da segunda fase do trabalho, se fez necessária a utilização de algumas subrotinas existentes no programa que foi utilizado ( MOPAC )<sup>(24-25)</sup>, rotinas estas que levam à localização da estrutura procurada, no nosso caso, a estrutura procurada deveria possuir um máximo na sua energia total, isto é claro por se tratar de um estado de transição. Para este fim, o método utilizado foi a combinação das subrotinas fornecidas pelo programa para a localização de máximos de energia. Cada subrotina utilizada refinava o cálculo da anterior; sendo que estas subrotinas são aqui listadas nas formas de suas palavras-chaves (keywords), que é a maneira como o programa as identifica. As subrotinas usadas foram: TS , NLLSQ , SADDLE e SIGMA<sup>(24-25)</sup>.

A partir do momento em que se encontra uma estrutura que poderá ser a procurada faz-se uma análise das frequências vibracionais desta, com o objetivo de confirmar se realmente trata-se de uma geometria que possui o máximo de energia nessa região. Isso é obtido desta maneira , pois as frequências vibracionais de uma molécula são obtidas a partir da primeira derivada da sua matriz de força. Se a primeira frequência e, somente a primeira for negativa, isso indicará que a molécula encontra-se num máximo já que a primeira derivada de um ponto numa superfície pode

indicar a existência de máximos ou mínimos. A subrotina FORCE<sup>(24-25)</sup> utilizada para a análise das frequências vibracionais<sup>(26-27)</sup>.

Com a geometria obtida para o estado de transição, pode-se continuar os cálculos para a segunda e terceira etapas da reação, que seriam a perda após a protonação, da molécula de água por parte do reagente e a perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio com a conseqüente formação da dupla ligação que levará aos produtos. Esses cálculos são feitos de maneira semelhante ao utilizado para a obtenção do estado de transição da segunda etapa já que, à primeira vista, esta perda da molécula de água e conseqüente formação da dupla ligação entre o carbono centro de reação e o nitrogênio, deveria envolver pelo menos alguma energia, mesmo sendo na segunda etapa, a água um bom grupo de saída. Para estes dois casos, os cálculos mostraram que ao invés de máximos de energia, estas estruturas intermediárias das reações mostraram-se como ombros no decorrer do caminho da reação. As decorrências destes resultados serão discutidas no capítulo a seguir.

Por último, a geometria final para os produtos e reagentes foram obtidas utilizando outra subrotina contida no programa, a

qual nestes dois casos deveriam levar a uma geometria mais estável, porém com um mínimo de energia. Assim como no caso anterior, estas subrotinas serão listadas na forma de suas palavras-chaves ( keywords ) e foram: EF , CHARGE, GNORM , PRECISE<sup>(24-25)</sup>.

Com todas as estruturas de interesse agora localizadas, efetuou-se alguns cálculos no sentido de unir estes pontos para a formação de um caminho pelo qual a reação deveria seguir com o passar do tempo, isto é, de que maneira o hidrônio iria se aproximar do reagente e posteriormente o caminho descrito pela molécula de água que estava saindo. Em resumo, estabelecer uma linha na qual a reação se desenvolveria. Isto é necessário para a obtenção das energias de ativação para todas as reações envolvidas neste trabalho. Mais uma vez outra subrotina foi utilizada, desta vez foi o chamado cálculo das coordenadas intrínsecas da reação ou simplesmente IRC. Pode-se dizer que o cálculo que esta subrotina faz é dividido em duas partes: a primeira, a partir do estado de transição afastar o íon hidrônio da molécula de Norcanfor dirigindo-se para o lado dos reagentes; e a segunda, afastando a hidroxila, agora protonada na forma de água, dirigindo-se para o lado dos produtos. No caso do estado de transição encontrado, composto da molécula do Norcanfor mais o íon hidrônio, à

medida que vamos nos afastando para a esquerda deste ponto, levando em consideração o caminho da reação, a molécula do íon hidrônio vai se afastando do Norcanfor levando a um afastamento observado como se fossem apenas reagentes da reação a uma distância em que não interagiriam entre si. Por outro lado, à medida que nos afastamos para a direita seria como dizer que a molécula de água que possuía o próton ( hidrônio ) e a própria molécula de água agora formada pela protonação estão se afastando do Norcanfor, até o produto, no caso a molécula de Norcanfor, sem a hidroxila.

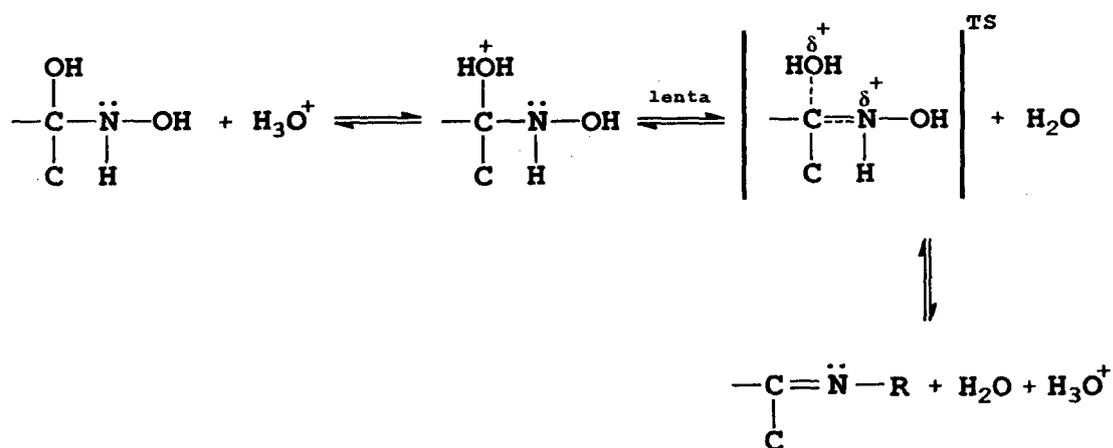
Esta foi a seqüência de trabalho feita para a obtenção dos mecanismos de reação para a catálise ácida geral, pois como será visto mais adiante dois mecanismos são aqui propostos o primeiro foi descrito detalhadamente acima; para o segundo foram utilizados basicamente as mesmas técnicas com a ressalva que, para o segundo mecanismo a protonação da hidroxila bem como o ataque nucleofílico da água sobre o hidrogênio ligado ao nitrogênio ocorrem simultaneamente. Cabe aqui lembrar que todos os graus de liberdade do sistema foram utilizados, isto é , à medida que a reação se desenvolve é levado em conta todos os rearranjos das densidades de cargas sobre todos os átomos

envolvidos no sistema. Isto é necessário salientar, pois além dos cálculos acima mencionados para catálise ácida geral ainda foram feitos cálculos de maneira similar para a catálise ácida específica, a qual exclui todos os graus de liberdade do sistema, o que significa dizer que no caso da protonação, a molécula do Norcanfor permanece rígida com a aproximação do íon hidrônio, sem uma acomodação das densidades de carga devidas a esta aproximação.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Catálise Ácida Específica

O mecanismo de catálise ácida específica para a reação do norcanfor e norcanfor substituído é mostrado na equação abaixo,



a qual mostra que no primeiro passo ocorre a formação de um intermediário completamente protonado, num rápido equilíbrio. Os cálculos AM1 obtidos foram feitos com a geometria intramolecular dos reagentes fixa, o que

significa dizer que todos os graus de liberdade internos foram congelados, exceto para as ligações entre o oxigênio hidroxílico e o hidrogênio do hidrônio e entre próton -  $O^+H_2$ , que foram otimizadas na procura de um estado de transição. Os resultados teóricos obtidos neste trabalho mostraram que a energia de ativação necessária para este tipo de estado de transição é de 14.12 Kcal / mol para o norcanfor ( R = H ).

Nota-se que a energia de ativação é de 4.35 Kcal / mol para o caso da catálise ácida geral, este resultado foi obtido através do gráfico do caminho da reação para o norcanfor (R=H), semelhante ao mostrado na figura 3 para o grupo substituinte cloro. Isto significa que a barreira de ativação é três vezes menor que para o primeiro passo da catálise ácida específica. Resultados semelhantes foram obtidos para o norcanfor substituído, onde para a catálise ácida específica as energias de ativação calculadas foram: 12.94 Kcal / mol , 13.73 Kcal / mol e 11.65 Kcal / mol para os grupos  $CH_3$ , OH e Cl, respectivamente. Estes valores são, como já foi mencionado anteriormente, três vezes maiores, em média, do que a barreira de energia encontrada no caso da catálise ácida geral, que será estudada posteriormente. Os efeitos decorrentes com relação a inclusão de um solvente no sistema leva a crer que causa uma diminuição

das energias totais para todas as etapas da reação ( reagentes, estado de transição, intermediários e produtos), mas não foram levados em consideração no presente trabalho, já que as reações propostas para este estudo foram simuladas em fase gasosa<sup>(28)</sup>.

De qualquer maneira, os cálculos AM1 mostraram grandes diferenças entre as energias de ativação para esses dois tipos de mecanismos de reação, o que indica que esta segue o caminho da catálise ácida geral, e que a catálise ácida específica possui intermediários com alta energia e conseqüentemente sem velocidades significantes.

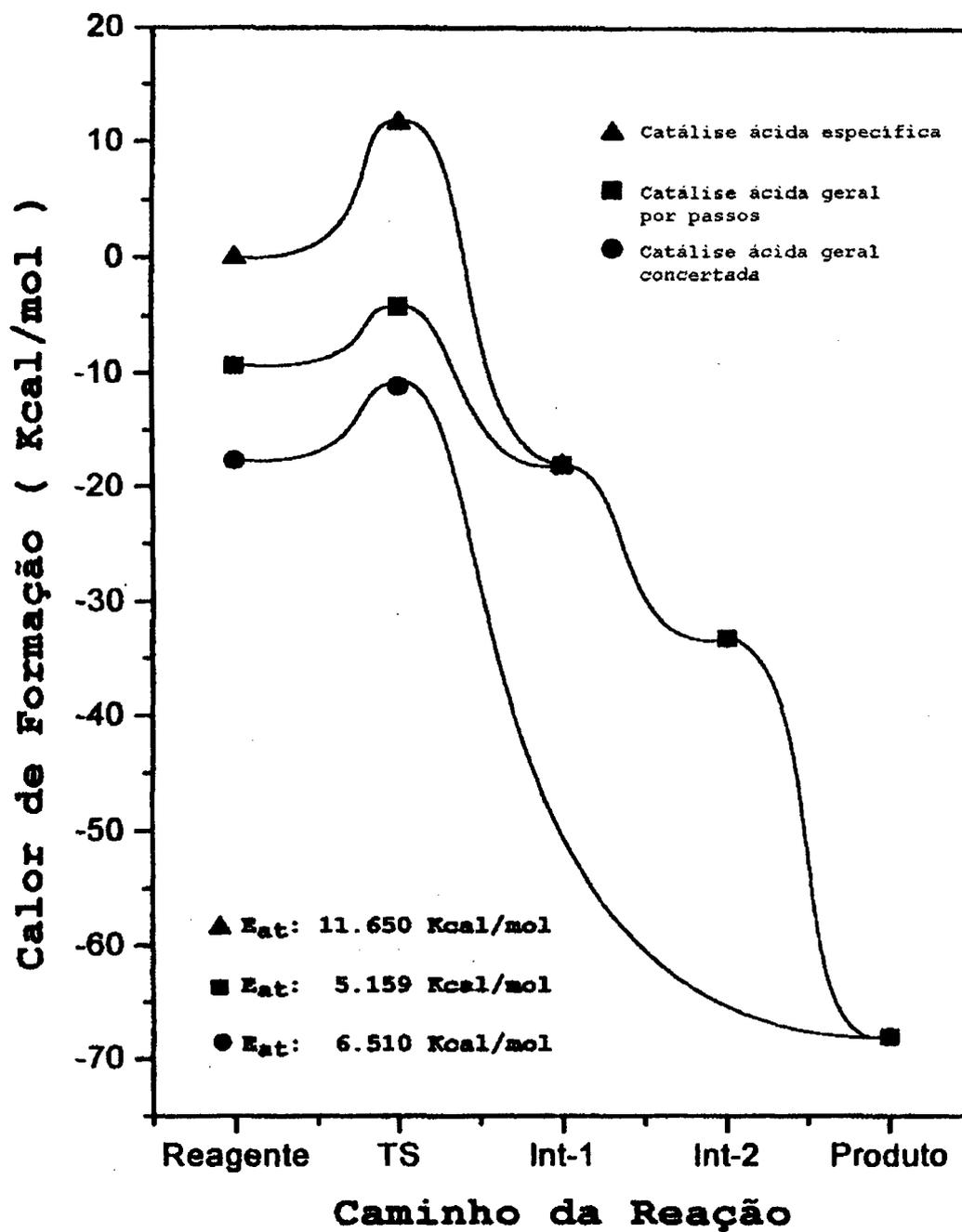
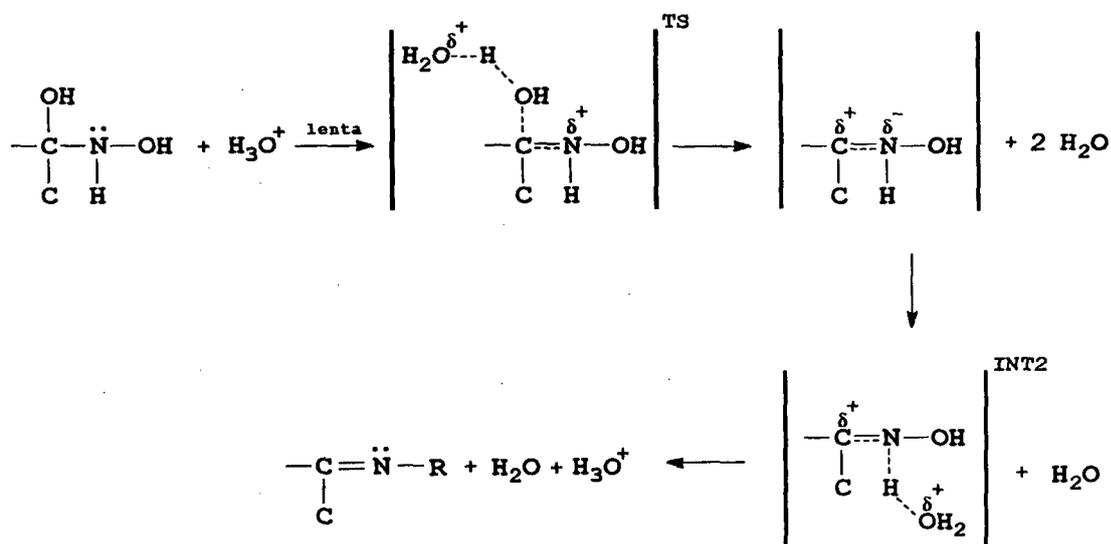


Figura 3 – Gráfico comparativo dos caminhos de reação para diferentes mecanismos de reação para o 3-cloro norcanfor.

## 4.2 Catálise Ácida Geral

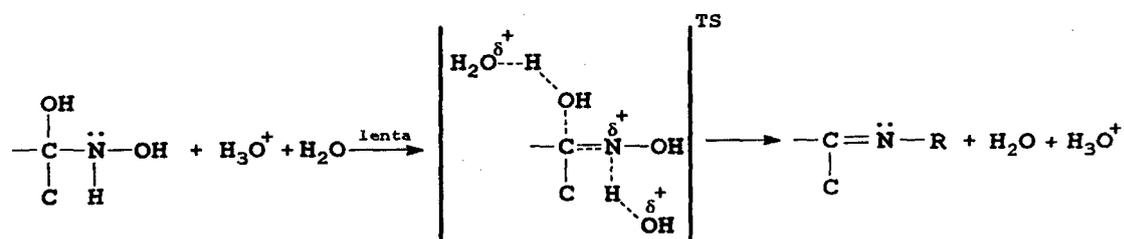
O mecanismo de reação para a catálise ácida geral poderá seguir dois caminhos distintos, no primeiro a reação se dá através de um mecanismo por passos como indicado na equação abaixo,



Neste mecanismo por passos, a etapa mais importante é a quebra da ligação C - O, devido a transferência do próton do íon  $\text{H}_3\text{O}^+$  para o oxigênio hidroxílico, simultaneamente à quebra da ligação C -O ocorre a formação da dupla ligação C = N. Diferentes estados de transição foram

propostos para esse tipo de reação. As diferenças são principalmente com relação ao grau de rompimento da ligação C - O e o grau de formação da dupla ligação C = N. O rompimento da ligação N - H não será muito discutida, já que os cálculos demonstraram que esta é a etapa rápida da reação. O interesse principal deste trabalho foi o de verificar se as informações obtidas pelos cálculos AM1 tinham validade.

O segundo caminho seria seguir a reação por um mecanismo concertado, como indicado na equação abaixo,



Onde a transferência do próton proveniente do íon  $\text{H}_3\text{O}^+$  e o ataque nucleofílico por parte de uma molécula de água ocorrem concomitantemente. Aqui a quebra das ligações C - O e N - H ocorrem simultaneamente com a formação da dupla ligação C = N. A

seguir discutiremos os resultados obtidos por estes dois mecanismos distintos.

#### 4.2.1 Mecanismo 1

O caminho de reação para a catálise ácida geral sem o ataque básico concertado da  $H_2O$  ( mecanismo 2 ) é demonstrado nas figuras 4 a 7, com as estruturas otimizadas para reagentes (os 4 intermediários com grupos:  $CH_3$ ,  $H$ ,  $OH$  e  $Cl$  ), os estados de transição, os dois estados intermediários ( Int1 e Int2) e os produtos. Como será demonstrado nestas figuras, os caminhos de reação foram obtidos através de um mecanismo por passos, onde primeiro o sistema é protonado a um estado de transição ( TS ), onde ocorre a transferência do próton a partir do íon hidrônio, seguido por dois estados intermediários, que aparecem como dois ombros nas respectivas curvas.

No estado Int1, o intermediário formado perde completamente a molécula de  $H_2O$ , enquanto que no Int2 perde o próton ligado ao nitrogênio; a transferência deste próton resulta nos produtos, isto

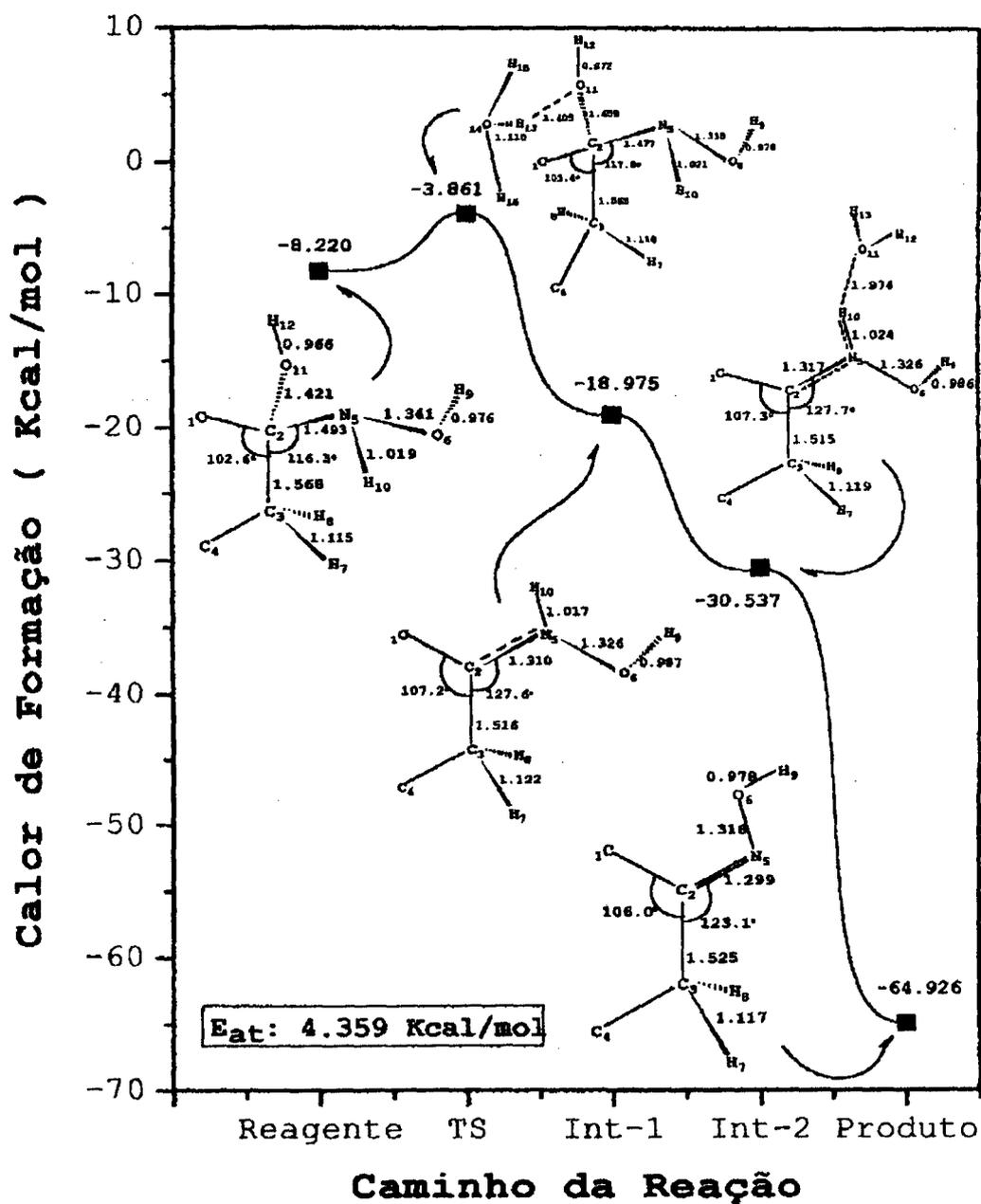


Figura 4 – Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o norcanfor.

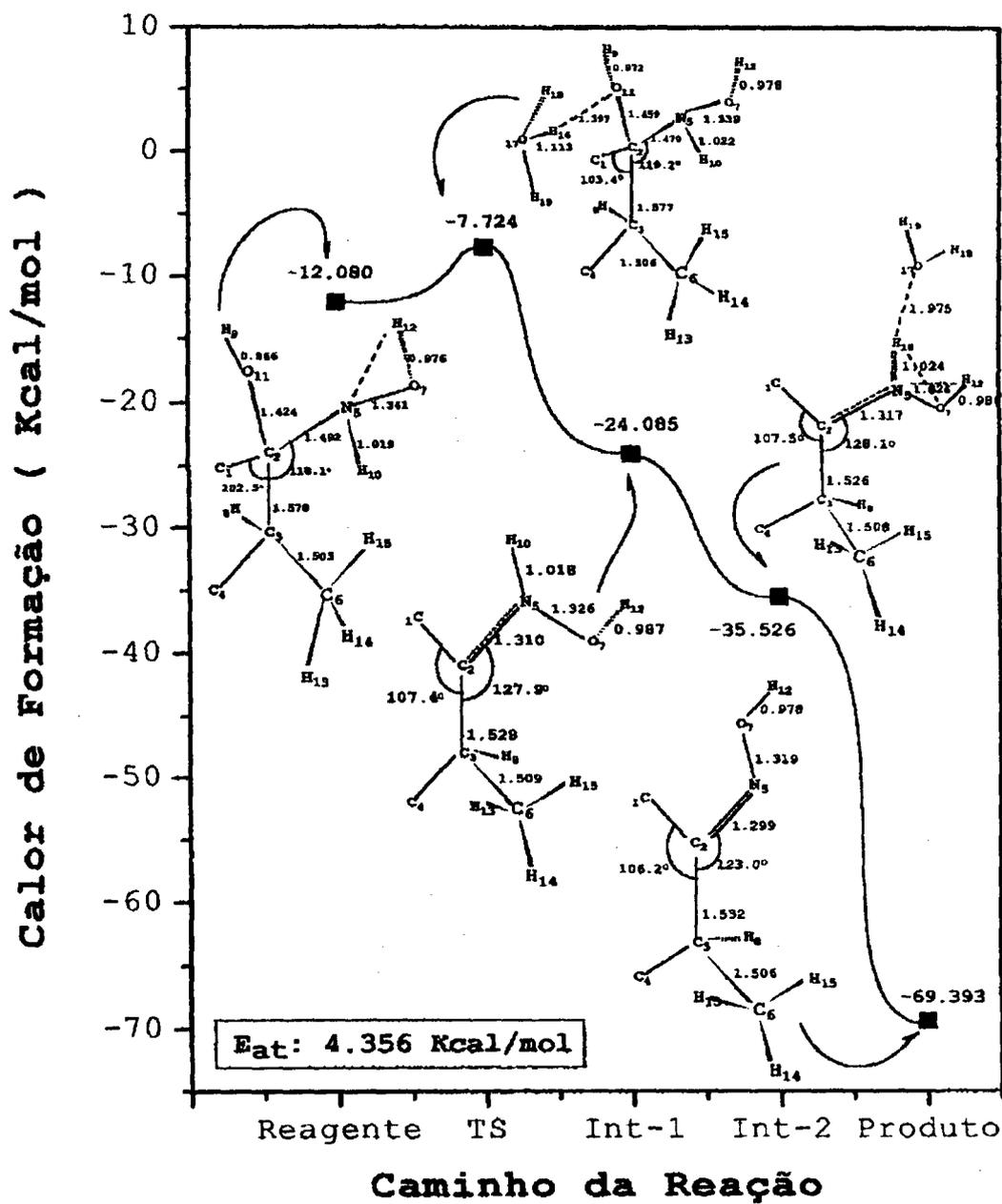


Figura 5 – Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-metil-norcanfor.

é, a molécula de água proveniente da desidratação, o íon hidrônio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) a oxima correspondente.

Todos os graus de liberdade foram otimizados, isto é, todos os comprimentos de ligação, bem como ângulos e ângulos diedros que são necessários para a identificação da estrutura das moléculas foram calculados. Para melhor compreensão, os comprimentos de ligação, bem como os ângulos serão mostrados apenas na região onde ocorrem as mudanças nas ligações ( a estrutura bicíclica não será mostrada nestas figuras ).

A magnitude observadas nas barreiras de ativação para os grupos H e  $\text{CH}_3$  foram semelhantes. No caso do Cl a energia de ativação foi 0.80 Kcal / mol maior que para os substituintes H e  $\text{CH}_3$  , e cerca de 0.68 Kcal / mol menor que no caso do substituinte OH. Estas diferenças refletem os efeitos eletrônicos e estéricos para os vários substituintes no processo catalítico. Desta maneira, as ordens de ligação e as cargas pontuais obtidas são mostradas na figura 5. As ordens de ligação foram calculadas através dos elementos da matriz densidade do sistema <sup>(18)</sup>.

Como referência, a ordem de ligação C - C é considerada como 1.00, 2.00 e 3.00 para o etano, etileno e acetileno, respectivamente.

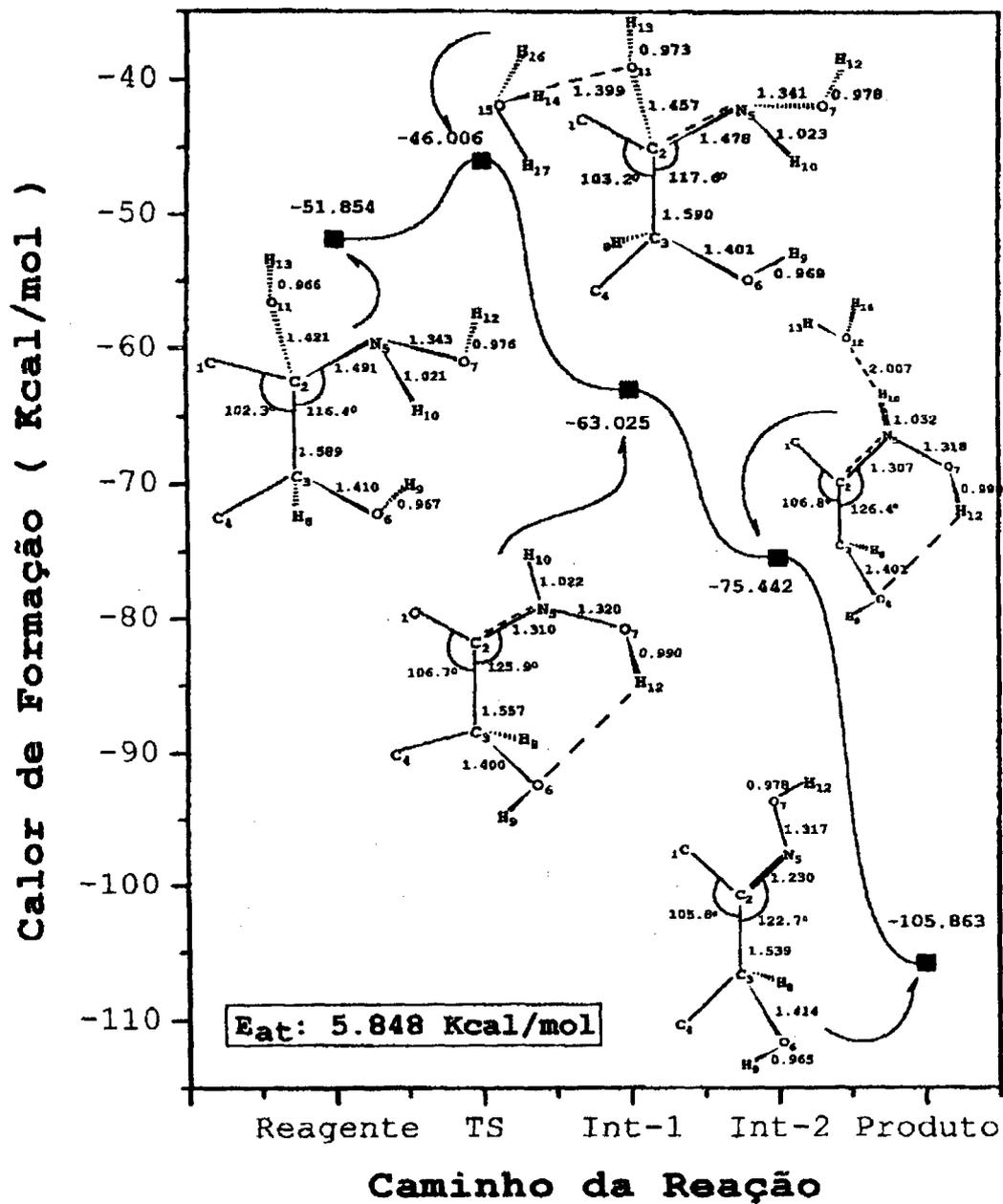


Figura 6 – Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-hidroxi-norcanfor.

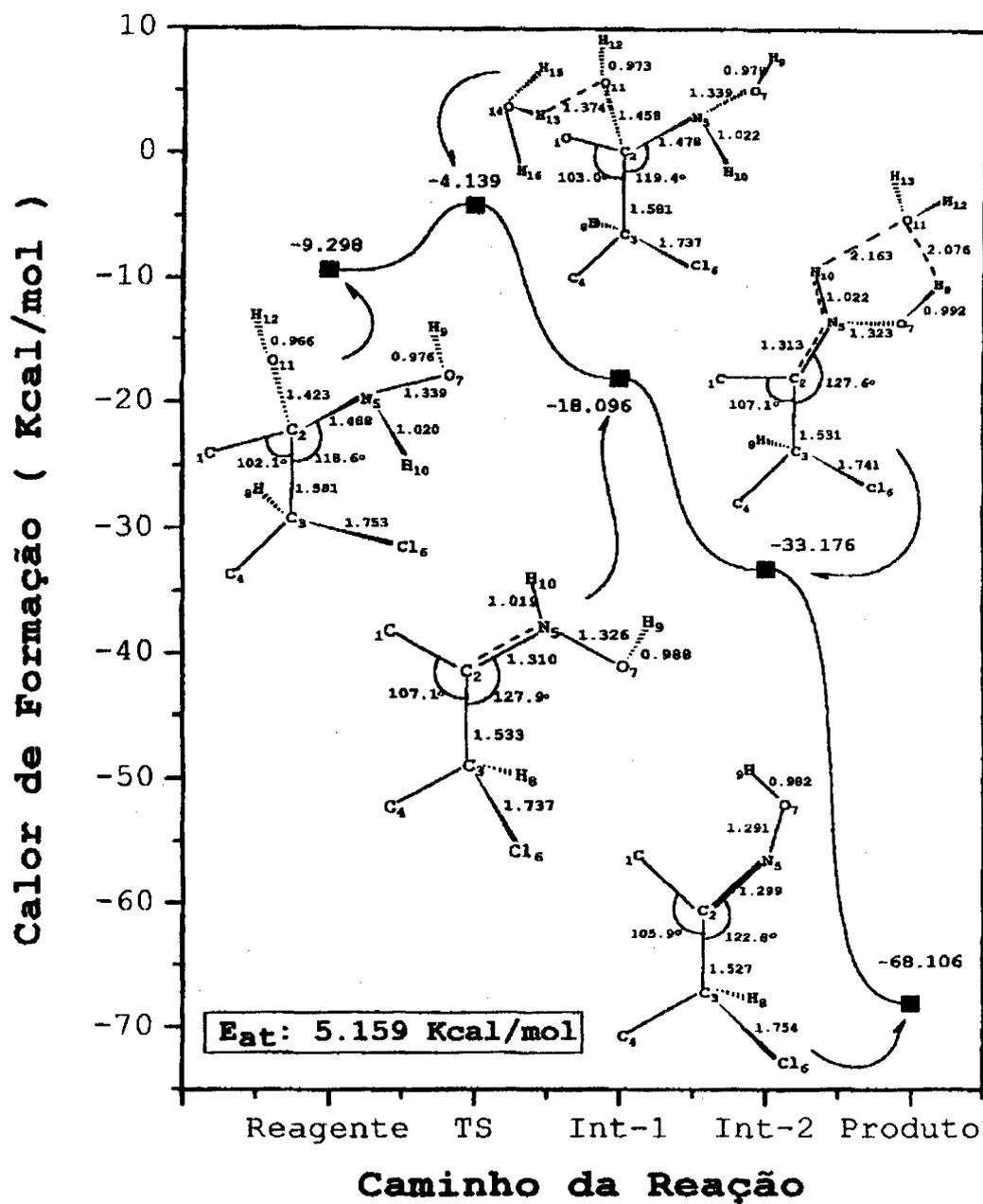
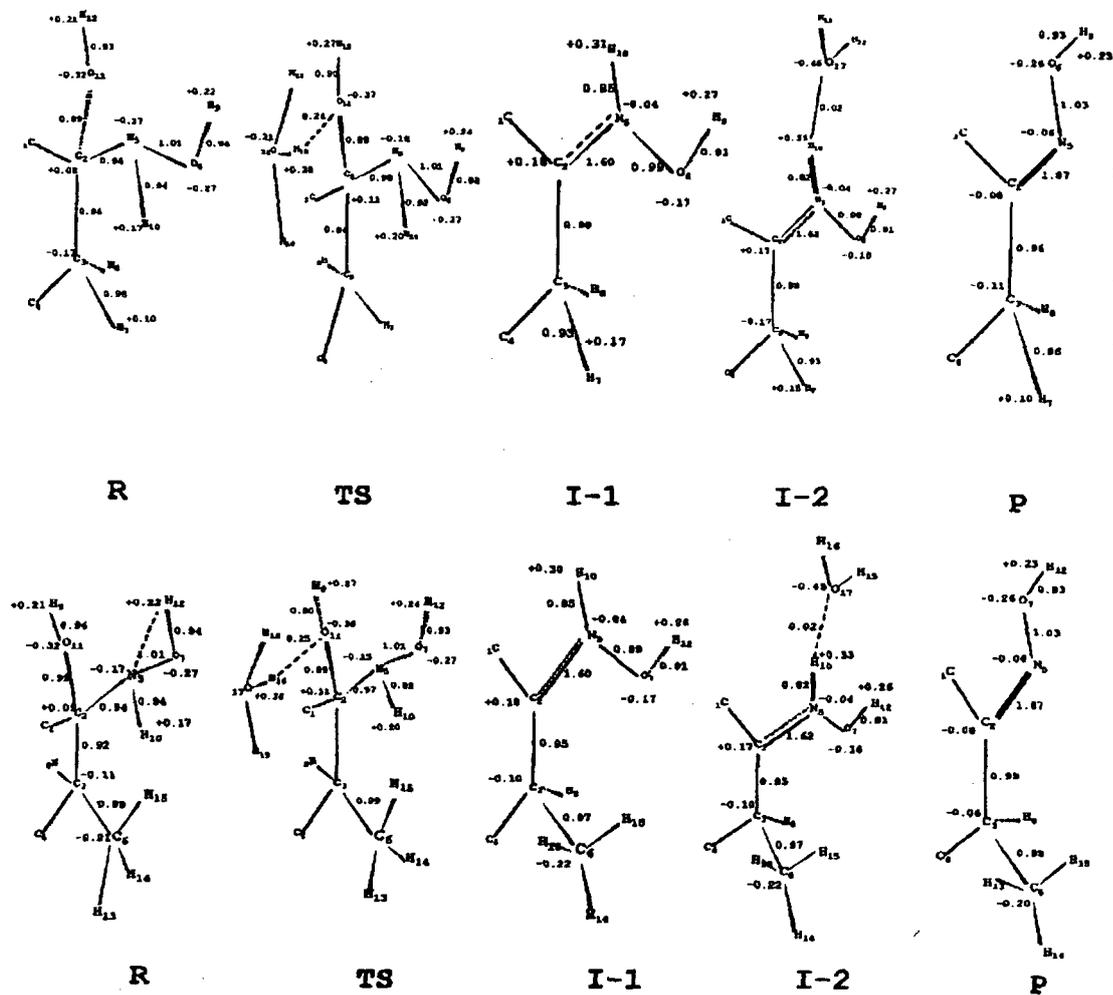


Figura 7 – Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-cloro-norcanfor.

Uma questão importante que deverá ser esclarecida aqui diz respeito ao grau de quebra da ligação C - O no estado de transição da reação. Nesse sentido, existem diferenças nos parâmetros utilizados para estabelecer o grau dessa quebra. Por exemplo, JENCKS e FUNDERBURK <sup>(29)</sup> baseando-se nos valores do coeficiente angular da equação de HAMMET <sup>(30)</sup>,  $\rho = -1.9$ , para a etapa de desidratação na catálise ácida, na reação entre o benzaldeído e a semicarbazida, sugeriram um alto grau de ruptura da ligação C - O. Por outro lado, a partir de estudos de efeitos secundários isotópicos desta mesma reação, AMARAL et al <sup>(31-32)</sup>, sugeriram que o estado de transição está muito perto do intermediário de adição, isto é, próximo dos reagentes, com a carga positiva localizada sobre o oxigênio do grupo hidroxílico e não sobre o carbono centro de reação.

Para os reagentes as estruturas otimizadas das figuras 1 - 4 mostram que o carbono centro de reação, átomo C<sub>2</sub>, possui hibridização do tipo sp<sup>3</sup> e os comprimentos e ângulos de ligações mostram claramente as influências dos diferentes grupos -H, -CH<sub>3</sub>, -OH e -Cl. A ligação C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> é sensível com relação a substituição do substituinte, mostrando a tendência de aumentar seu comprimento com a afinidade eletrônica do substituinte com o C<sub>3</sub>. Relativamente ao grupo -H, o comprimento da ligação C<sub>2</sub> - N<sub>5</sub>



**Figura 8** – Ordens de ligação e cargas líquidas para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o norcanfor e 3-metil-norcanfor.

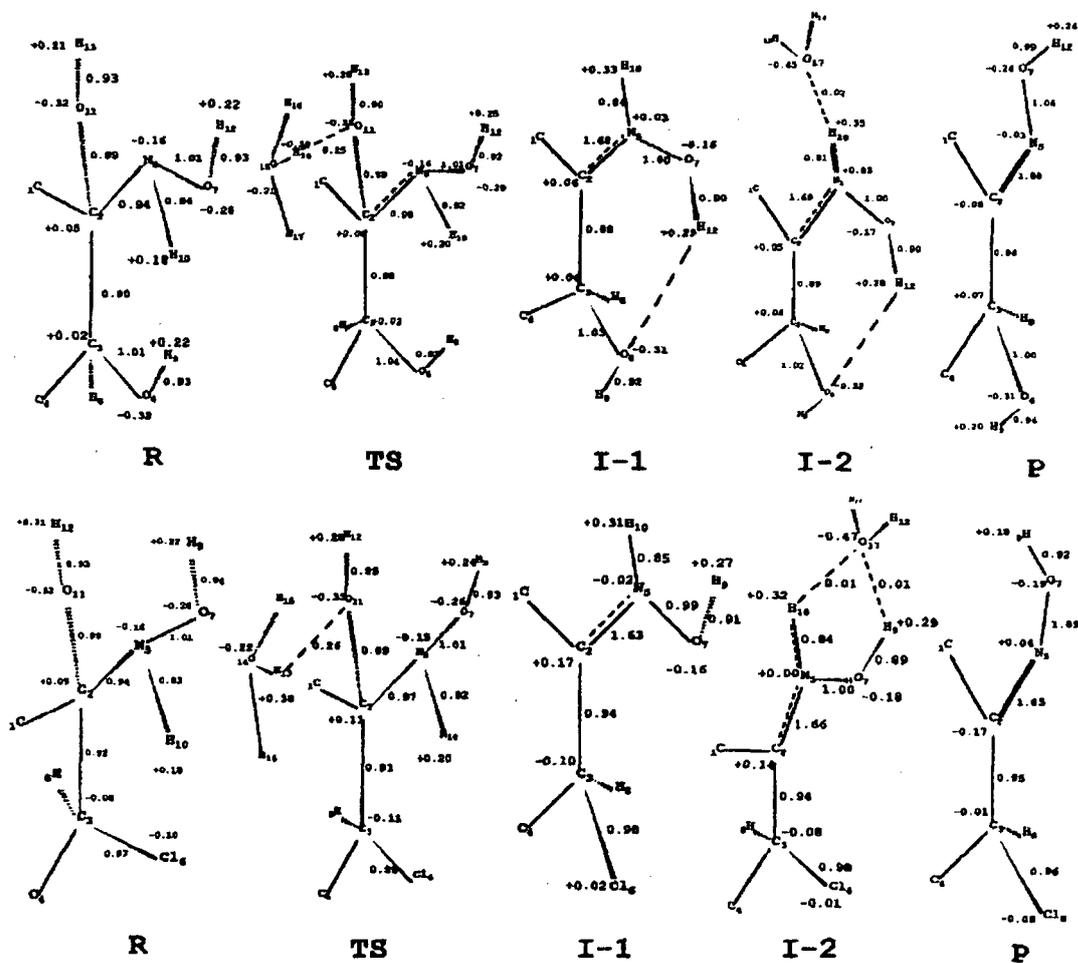


Figura 9 – Ordens de ligação e cargas líquidas para a reação de desidratação via catálise ácida geral por passos para o 3-hidroxi-norcanfor e 3-cloro-norcanfor.

demonstra uma pequena diminuição com relação ao caso do cloro. Essa diminuição poderá ser atribuída a maior interação entre o Cl e o átomo C<sub>3</sub>, essa maior interação é sentida pelos átomos C<sub>2</sub> e N<sub>5</sub>. O efeito estérico aqui também é bem observado, além do cloro possuir uma eletronegatividade menor que a do oxigênio, este último por ser menor exerce um efeito muito maior com relação à distribuição eletrônica devido ao fato de seu efeito ser mais contundente sobre o átomo de carbono ao qual ele está ligado. Por outro lado, a ligação C<sub>2</sub> - O<sub>11</sub> tem o mesmo comprimento para grupos -H e -OH, com pequeno aumento para os substituintes -CH<sub>3</sub> e -Cl. Isto somado ao fato que o ângulo de ligação N<sub>5</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> será igual para os grupos -H e -OH (cerca de 116°) e igual para os grupos -Cl e -CH<sub>3</sub> (cerca de 118°), mostram claramente que as substituições por -H e -OH nos leva a crer que possuem os mesmos efeitos devido ao volume e no caso dos substituintes -CH<sub>3</sub> e -Cl essas diferenças foram observadas. É interessante lembrar que a relação entre os volumes dos substituintes aqui estudados é: CH<sub>3</sub> > Cl > OH > H (13 : 7,7 : 3,3 : 1). Estes resultados para os reagentes forneceram informações acerca dos efeitos estéricos e eletrônicos para as ligações tetraédricas do C<sub>2</sub>, onde a hibridização do tipo sp<sup>3</sup> é distorcida devido aos diferentes substituintes, com uma pequena distorção tencionando as ligações na estrutura bicíclica.

No estado ativado, a transferência do próton nos leva a formação de uma ligação entre o  $O_{11}$  - hidrônio formando os complexos mostrados nas figuras 4 a 7. Neste estágio da reação o comprimento da ligação  $C_2 - N_5$  reduziu e o início da quebra da ligação  $C_2 - O_{11}$  é observada. Uma análise dos auto-vetores das coordenadas da reação com os dados das ordens de ligação que são mostrados nas figuras 8 e 9, sugerem que a formação da ligação  $O_{11} - H$  e a quebra da ligação  $C_2 - O_{11}$ , ocorrem numa extensão de 26% e 11%, respectivamente para o composto contendo cloro como substituinte<sup>(33)</sup>.

Esses valores não diferem apreciavelmente dos valores para outros substituintes, e isto é fácil de observar através do estado de transição (cargas pontuais), que são redistribuídas no átomo de carbono centro de reação que é positivo, aumentando em todos os casos com uma pequena variação com relação ao OH. Com isto, observa-se que a redistribuição de carga no estado de transição leva ao início da quebra de ligação  $C_2 - O_{11}$  simultaneamente com a formação da dupla ligação  $C_2 = N_5$ , que leva à distorção do ângulo  $N_5 - C_2 - C_3$ . Para o H e OH este ângulo aumenta em 1.5 e 1.4 graus respectivamente. Estes valores mudam de 1.1 e 0.8 graus para  $CH_3$  e Cl. Observou-se que no estado de transição o ângulo

interno  $C_1 - C_2 - C_3$  é aumentado, mas a tensão da estrutura bicíclica varia cerca de 0.9 graus e isto independe do substituinte. Isto mostra que existe um efeito decorrente ao volume dos diferentes grupos ( volumes grandes:  $CH_3$  e  $Cl$  ; volumes pequenos:  $H$  e  $OH$  ).

Os resultados indicam que o estado de transição está próximo dos reagentes, mas com um certo grau de quebra da ligação  $C - O$  e com o carbono central com uma carga remanescente positiva cuja configuração esta próxima de um  $sp^3$ . Isto não demonstra uma grande conjugação com elétrons do nitrogênio afim de estabelecer a dupla ligação entre os átomos de  $C$  e  $N$ . Este estado de transição está de acordo com os recentes resultados de BRIGHENTE et al <sup>(34)</sup>, que estudou no seu trabalho os efeitos estéricos e eletrônicos na reação entre compostos carbonílicos e bases nitrogenadas.

No caso do substituinte  $Cl$ , este exhibe um grande efeito de decréscimo na velocidade de reação, demonstrado pelo  $pK_a$  do intermediário protonado. Desta maneira a velocidade de reação para o 3- $Cl$ -Norcanfor é 745 vezes menor que a velocidade para o norcanfor, o  $pK_a$  necessário para a formação do intermediário protonado nesta adição é

somente 126 vezes menor que o correspondente para a mesma reação com o norcanfor. Eles concluíram que o carbono centro de reação perde muita carga e que devido a isto, existe certa quebra na ligação  $C_2 - O_{11}$ . O mecanismo proposto para estes resultados está indicado na equação 3.

A quebra total da ligação  $C_2 - O_{11}$  ocorre no estágio intermediário 1 ( Int1 ). O comprimento de ligação  $C_2 - N_5$  é reduzido para 1.310 Å, mostrando que a formação da dupla ligação esta mais definida do que no estado de transição. Tanto  $C_2$  como  $N_5$  tornam-se mais positivos (Figuras 8 e 9) refletindo que o sistema encontra-se num estado instável. Para o grupo -OH, observou-se que a carga do átomo  $C_2$  varia muito pouco, mas o átomo  $N_5$  muda drasticamente sua carga, de -0.14 (TS) para 0.03 ( Int1 ). Observa-se claramente que do TS para o Int1, o grupo NHOH move-se para uma região estericamente mais acessível com quebra da ligação  $C_2 - O_{11}$ , e existe um aumento do ângulo de ligação entre os átomos  $N_5 - C_2 - C_3$  para  $127^\circ$  no caso dos grupos H,  $CH_3$  e Cl. Este ângulo aumenta menos para o caso do OH devido uma ligação de hidrogênio entre  $H_{12} - O_6$  do substituinte (Figura 7). Simultaneamente a este incremento no ângulo de ligação entre  $N_5 - C_2 - C_3$ , observou-se a rotação da ligação  $C_2 - N_5$  e a correspondente rotação da ligação  $N_5 - H_{10}$  em torno do eixo que define a

ligação entre os átomos  $C_2$  e  $N_5$ . Entre o TS e o Int1 o átomo  $H_{10}$  movimenta-se em direção à uma região estericamente favorável, tornando-se ao mesmo tempo mais ácido (Figuras 8 e 9) favorecendo desta maneira a um ataque nucleofílico nesta região. A rotação da ligação  $C_2 - N_5$  pode ser observada com relação aos orbitais moleculares originados dos orbitais atômicos p dos átomos  $C_2$  e  $N_5$ . Com a simples quebra da ligação  $C_2 - O_{11}$  não existe alinhamento entre os orbitais p para formação da ligação  $\pi$  para  $C_2 - N_5$ . Esta rotação serve para o alinhamento desses orbitais.

O incremento deste alinhamento pode ser seguido pelo aumento do caráter da dupla ligação entre os átomos  $C_2 = N_5$ , e isso é fácil de ser observado nas figuras 8 e 9, comparando as ordens de ligação entre TS e Int 1. A rotação do grupo NH - OH causa um aumento na tensão do ângulo  $C_1 - C_2 - C_3$ , mostrando a tendência do átomo  $C_2$  em possuir uma hibridização do tipo  $sp^2$ .

A ausência de uma barreira de ativação entre os passos Int 1 e Int 2, pode ser entendida quando observou-se que o carbono  $C_2$  torna-se mais estável no estágio Int 2, devido a um aumento na ressonância da ligação entre os átomos  $C_2 - N_5$ , e pela quebra da ligação entre  $N_5 - H_{10}$ .

Em Int 2 o caráter de dupla ligação ocorre numa extensão de 87% (Figura 8) para o caso do grupo  $-H^{(33)}$ . Para outros grupos as ordens de ligação demonstram que em Int 2 a formação da dupla ligação  $C_2 = N_5$ , ocorre numa extensão de 87% para o  $CH_3$  e 90% para os casos dos substituintes  $-OH$  e  $-Cl$ .

A formação da dupla ligação  $C_2 = N_5$  é concomitante com a redistribuição das cargas pontuais sobre os átomos  $C_2$  e  $N_5$ , onde nos casos dos grupos  $H$  e  $CH_3$ , o átomo  $N_5$  possui uma carga pontual negativa em Int 2 e positiva para grupos  $OH$  e  $Cl$ , mostrando as distintas influências eletrônicas destes substituintes na formação da dupla ligação  $C_2 = N_5$ . A estabilização da ligação  $C_2 - N_5$ , ocorre ao mesmo tempo que acontece a quebra da ligação  $N_5 - H_{10}$ , devido ao ataque nucleofílico de uma molécula de água. A ligação entre o oxigênio nucleofílico e o  $H_{10}$ , e a quebra da ligação  $N_5 - H_{10}$ , ocorre com maior intensidade no estágio Int 2, como poderá ser visto nas figuras 8 e 9, que mostram valores de ordens de ligação para estes intermediários.

O ataque nucleofílico no estágio Int 2, ocorre de formas diferenciadas para os diversos substituintes, como demonstrado para as

geometrias otimizadas para etapa Int 2. Para o grupo H ( Figura 4) a estrutura otimizada na região ativa indica que o ângulo entre  $O_{17} - H_{10} - N_5$  é de  $166^\circ$ , mostrando que o  $O_{17}$  ataca o  $H_{10}$ , formando um ângulo diedro de  $145.7^\circ$ , com o plano definido pelos átomos  $C_2$ ,  $N_5$  e  $H_{10}$  e pelos átomos  $N_5$ ,  $H_{10}$  e  $O_{17}$ . A figura 5 mostra que o plano em que ocorre o ataque nucleofílico muda para o caso do substituinte  $CH_3$ . Neste caso, a rotação da ligação  $C_2 - N_5$ , durante a transição de TS para Int 1 e para Int 2 é de  $116.1^\circ$  para o ângulo entre  $H_{10} - N_5 - O_7$ ; em contrapartida aos  $116.3^\circ$  para o caso do hidrogênio. Isso implica que os átomos  $N_5$ ,  $O_7$  e  $H_{10}$  não seguem um plano perpendicular ao da ligação  $N_5 - H_{10}$ .

Esta distribuição atômica espacial é devida ao efeito estérico do grande volume do grupo  $CH_3$  aumentando a distorção do plano de ataque com ângulo entre  $O_{17} - H_{10} - N_5$  igual a  $171.3^\circ$ .

As influências dos substituintes no plano de ataque nucleofílico tornam-se muito mais evidentes nos casos dos substituintes OH e Cl. Para o grupo OH a estrutura otimizada vista na figura 6, para o estágio Int 2 mostra uma drástica mudança relativa aos grupos H e  $CH_3$ . Aqui a rotação da ligação  $C_2 - N_5$  durante o processo de TS a Int 2 leva o átomo

H<sub>12</sub> a uma região próxima ao O<sub>6</sub>, resultando em uma ligação de hidrogênio entre estes átomos. Esse decréscimo no ângulo entre H<sub>10</sub> - N<sub>5</sub> - O<sub>7</sub> para 111.2° e a repulsão eletrônica entre O<sub>7</sub> e O<sub>17</sub> mudam drasticamente o plano de ataque. Agora o ângulo diedro definido por O<sub>17</sub>, H<sub>10</sub>, N<sub>5</sub> e C<sub>2</sub> é de 19.8°, comparado com os 145.7° dos grupos H e CH<sub>3</sub>. O ângulo de ataque O<sub>17</sub> - H<sub>10</sub> - N<sub>5</sub> é aumentado para 143.6°. Por outro lado, para o grupo Cl, o ataque nucleofílico mostra que no Int 2 o O<sub>17</sub> forma uma dupla ligação com H<sub>9</sub> e o H<sub>10</sub> e os ângulos de ataque O<sub>17</sub> - H<sub>10</sub> - N<sub>5</sub> e O<sub>17</sub> - H<sub>9</sub> - O<sub>7</sub> sendo de 116.9 e 123.5° respectivamente. Esse plano de ataque do O<sub>17</sub> aumenta o ângulo entre os átomos H<sub>10</sub> - N<sub>5</sub> - C<sub>2</sub> para 123.3°, e isso talvez ocorra devido apenas a presença do átomo de Cl. Obviamente a reação continua mantendo a ligação O<sub>7</sub> - H<sub>9</sub> intacta, por causa da afinidade eletrônica do oxigênio e com a ligação N<sub>5</sub> - H<sub>10</sub> quebrada resultando o produto final. As geometrias otimizadas para os produtos (Figuras 4-7) revelam que durante o processo de desidratação o átomo de carbono centro de reação C<sub>2</sub>, passa de uma hibridização do tipo sp<sup>3</sup> para uma do tipo sp<sup>2</sup>. Estes resultados teóricos estão em concordância com os mais recentes estudos experimentais sobre os efeitos estéricos e eletrônicos na formação de oximas a partir da 3 - quiclidinona<sup>(17)</sup>.

#### 4.2.2 Mecanismo 2

Nesta subseção discutiremos os resultados da etapa de desidratação do intermediário carbinolamina, considerando o mecanismo concertado, onde a transferência do próton do hidrônio ocorre ao mesmo tempo que o ataque nucleofílico da água. Esta será uma comparação bastante próxima das tendências de quebra e formação das ligações no carbono centro de reação com os dados obtidos pelo mecanismo 1. Utilizou-se o 3-Cl-norcanfor como exemplo para fazer este estudo devido ao fato de que para o grupo cloro observa-se um decréscimo significativo no valor de sua constante de velocidade, indicando o seu efeito nas propriedades eletrônicas.

O caminho da reação, via mecanismo 2, para o grupo cloro, e as geometrias otimizadas para os reagentes, TS e produto são mostrados na figura 10. A barreira de ativação é de 1.35 Kcal/mol maior que no caso do mecanismo 1 para o mesmo substituinte. Isso pode ser explicado como segue: no mecanismo 1, a energia de ativação é usada somente para a transferência do próton tornando a molécula muito instável, esta instabilidade leva a reação aos produtos sem que seja necessário um

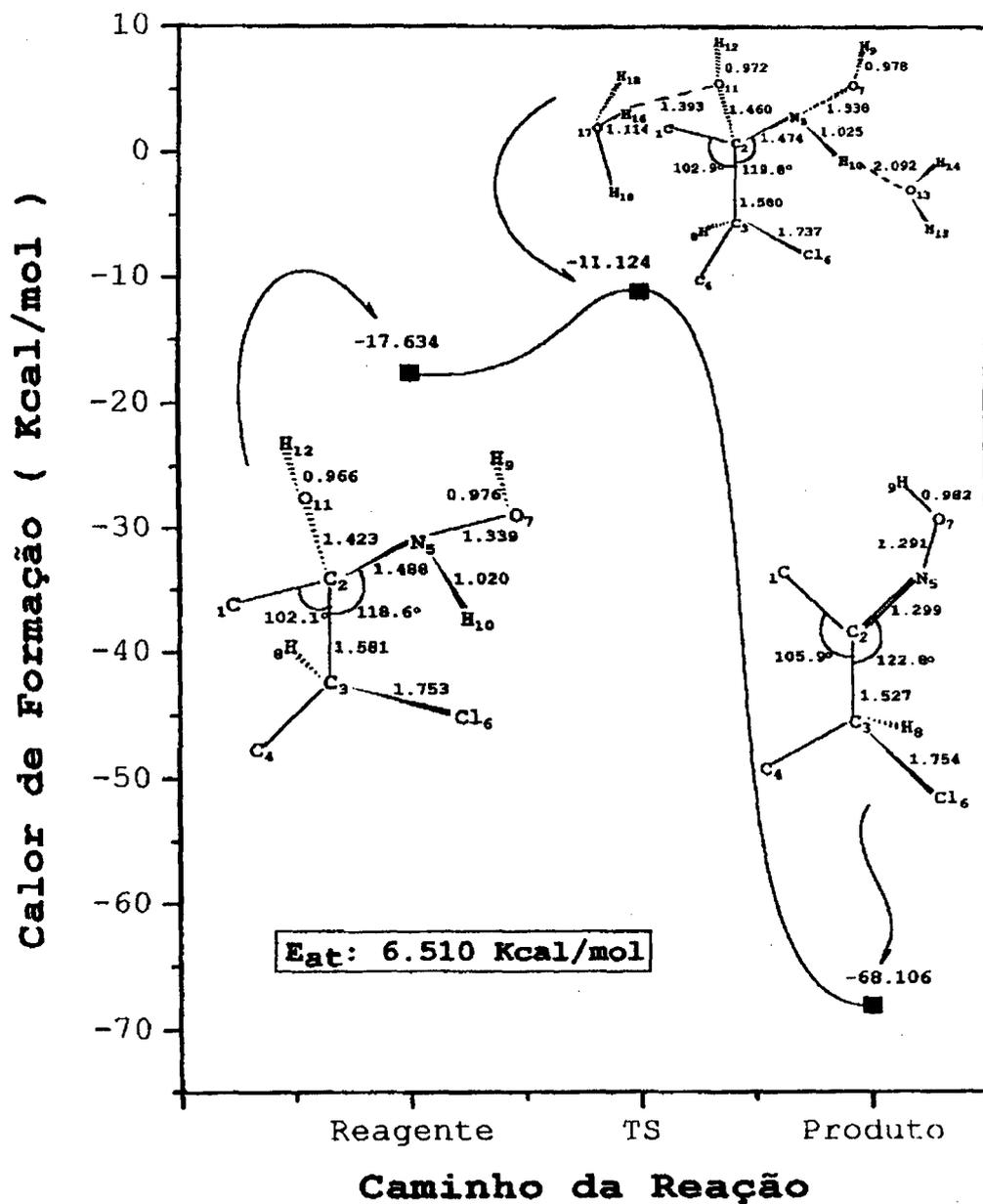
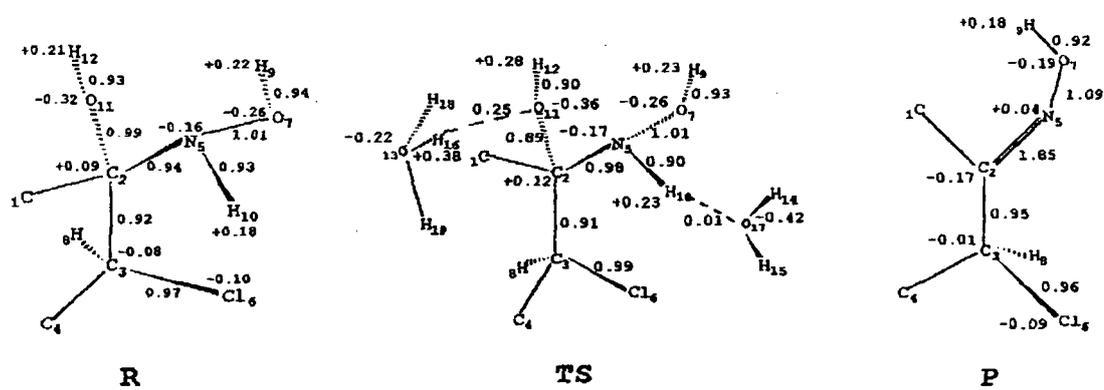


Figura 10 – Esquema do caminho de reação para a reação de desidratação via catálise ácida geral concertada para o 3-cloro-norcanfor.

dispêndio maior de energia; porém no mecanismo 2 a quantidade de energia é maior devido ao fato que os ataques ocorrem, em tese, simultaneamente; necessitando um acréscimo de energia para o ataque nucleofílico, conseqüentemente aumentando assim a energia de ativação. Este aumento na energia de ativação pode ser atribuído também ao fato de que o ataque nucleofílico ocorre em uma região desfavorável estericamente, isto pode ser observado na figura 10. A partir dos resultados obtidos para a energia de ativação para ambos os casos (catálise acida geral e catálise acida específica), mostram que na catálise acida geral cerca de 80% da energia de ativação é usada para promover a transferência do próton e os restantes 20%, usados para promover o ataque nucleofílico.

A figura 11 mostra que TS têm um carbono  $C_2$  mais positivo e a quebra da ligação  $C_2 - O_{11}$  ocorre numa extensão de 11% <sup>(33)</sup> isto é concomitante com a formação da ligação entre o  $H_{16}$  do hidrônio e o  $O_{11}$  ( com uma extensão de 25% ) e a formação da ligação entre o  $H_{10}$  e o  $O_{17}$  . Como pode ser observado na figura 10 o plano de ataque nucleofílico é drasticamente modificado devido ao fato que a ligação entre  $C_2 - O_{11}$  não estar completamente quebrada, forçando o átomo  $H_{10}$  a permanecer na sua posição original. O ângulo diedro definido pelos átomos  $O_{17}$  ,  $H_{10}$  ,  $N_5$  e  $C_2$



**Figura 11** – Ordens de ligação e cargas líquidas para a reação de desidratação via catálise ácida geral concertada para o 3-cloro-norcanfor.

mudou para  $92.1^\circ$  com ângulo de ataque  $O_7 - H_{10} - N_5$  sendo de  $162.2^\circ$ . É interessante observar que o ângulo de ataque para a transferência do próton não é significativamente modificado com relação ao mecanismo 1, cujo ângulo é de  $114.3^\circ$  e para a catálise ácida geral o ângulo encontrado foi de  $114^\circ$ .

A reação prossegue desde o estado de transição para os produtos com as ligações tetraédricas do  $C_2$  modificando-se continuamente. A quebra das ligações  $C_2 - O_{11}$  e  $N_5 - H_{10}$  são simultâneas e os correspondentes orbitais atômicos p dos átomos  $C_2$  e  $N_5$  estão mais e mais propensos à formação da ligação  $\pi$  entre esses átomos. Esses orbitais não estão alinhados e ao mesmo tempo em que as ligações são quebradas, ocorre a rotação da ligação  $C_2 - N_5$  levando a esse alinhamento, resultando a dupla ligação entre esses dois átomos. Como no mecanismo 1, a rotação da ligação  $C_2 - N_5$ , move o grupo NOH para uma região estericamente favorável. No estágio dos produtos esta rotação está completa e os átomos  $N_5$ ,  $C_2$  e  $C_1$  encontram-se no mesmo plano dos átomos  $C_1$ ,  $C_2$  e  $C_3$ . O ângulo final  $N_5 - C_2 - C_3$  é próximo de  $123^\circ$  mostrando uma hibridização do tipo  $sp^2$  para  $C_2$  dos produtos.

## 5 CONCLUSÃO

Acreditamos que o principal objetivo deste trabalho foi alcançado com muito sucesso, qual seja o de demonstrar que a área de química teórica possui uma utilidade muito grande quando associada a rotina de um laboratório. Isto porque acaba resolvendo muitos problemas que poderão ser solucionados antes mesmo que o pesquisador entre no laboratório nas diversas áreas da química. Dentre eles pode-se citar as áreas de síntese orgânica na obtenção de caminhos mais eficientes na produção de novas estruturas, área de produtos naturais com a relação entre estrutura e atividades dos compostos e porque não reforçar a área envolvendo mecanismos de reação que foi alvo deste trabalho. Além disto, ficou claro o desenvolvimento das reação propostas de uma maneira bastante palpável, pois as moléculas envolvidas nas reações estudadas possuem suas estruturas mapeadas do início ao fim das reações, bem como suas distribuições eletrônicas e ordens de ligações das moléculas deixando mais fácil o entendimento de certas “atitudes” das moléculas no decorrer da reação.

Com relação aos efeitos eletrônicos e estéricos pode-se concluir que existe uma relação complexa entre estes efeitos, já que são sentidos pela molécula de maneira conjunta. Um exemplo disto seria o caso da hidroxila como substituinte comparada com o cloro, além de possuir uma eletronegatividade maior (oxigênio) que o cloro, a hidroxila exerce um efeito muito mais efetivo sobre a molécula, pois possui um volume apreciavelmente menor que o cloro.

Outro fator que ficou claro com os resultados obtidos neste trabalho foi da participação efetiva do efeito estérico nos ângulos de ataque na etapa referente ao ataque nucleofílico. Dependendo do substituinte o ataque ocorre de maneiras distintas.

Com relação ao estado de transição para as reações ficou demonstrado que este encontra-se com uma estrutura muito próxima da estrutura dos reagentes, ficando de acordo com os resultados obtidos por AMARAL et al <sup>(31-32)</sup> e com os experimentos realizados por BRIGHENTE et al <sup>(34)</sup>.

Os cálculos demonstraram que a etapa determinante para todas as reações é a etapa envolvendo a protonação do intermediário carbinolamínico, onde inicia-se o processo de ruptura da ligação entre o carbono centro de reação e o oxigênio da hidroxila protonado. Por sua vez na etapa rápida está envolvido o ataque nucleofílico da água ocasionando a quebra da ligação entre o nitrogênio e seu próton.

Os resultados obtidos aqui mostraram que o mecanismo mais viável e conseqüentemente com um consumo de energia menor é o caminho de reação que segue o mecanismo da catálise ácida geral por passos.

Isso não era esperado já que intuitivamente somos levados a crer que todo o processo se realize de maneira simultânea como descrito no mecanismo 3 proposto que seria a catálise ácida geral concertada, mas como esclarecido na discussão dos resultados para que este mecanismo ocorra seria necessário um ataque nucleofílico em uma região estericamente desfavorável e conseqüentemente com um aumento de energia.

Finalmente, o trabalho aqui iniciado abre a possibilidade de sua continuação, através do estudo destas mesmas reações só que agora sob o ponto de vista da catálise básica. Mostrando assim que o pesquisador com base nos resultados obtidos teoricamente, poderá entrar em um laboratório sabendo não só por que mecanismos sua reação irá se desenvolver, mas terá em suas mãos a possibilidade de saber sobre quais as condições que sua reação irá melhor se efetuar. Tendo em vista que o fator econômico no futuro será muito importante em qualquer laboratório químico, seja na universidade ou na indústria.

## **ANEXO**



## Theoretical study of electronic and steric effects in the dehydration step of norcanphor and substituted norcanphor

Sergio Duvoisin Junior<sup>a</sup>, Carlos A. Kuhnen<sup>b,\*</sup>, Ines C.M. Brighente<sup>a</sup>, Rosendo A. Yunes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina 88040-900, Brazil

<sup>b</sup>Departamento de Física, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina 88040-900, Brazil

Received 12 February 1997; accepted 22 May 1997

### Abstract

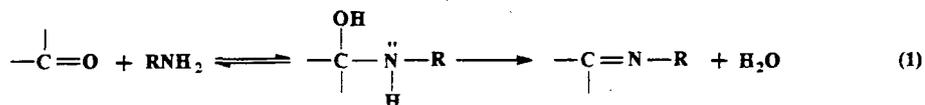
The semiempirical AM1 method has been employed to calculate the dynamics of the dehydration step of norcanphor and 3-CH<sub>3</sub>, 3-OH and 3-Cl substituted norcanphor. The reaction paths were obtained for two possible mechanisms: specific acid and general acid catalysis. The geometries have been fully optimized for the reactant, activated complexes and product for distinct mechanisms of the general acid catalysis. For norcanphor, the activation barrier obtained for specific acid catalysis was 14.12 kcal mol<sup>-1</sup> while for the general acid catalysis this value is reduced to 4.35 kcal mol<sup>-1</sup>. Reaction-coordinate eigenvector analysis shows a breaking of the C–O bond at transition states with the central carbon atom positively charged and in a configuration near sp<sup>3</sup> hybridization. The results indicate that, during the dehydration step, the central carbon makes a transition from an sp<sup>3</sup>-like to an sp<sup>2</sup>-like hybridization, which allows complete conjugation with the nitrogen atom, resulting in a carbon–nitrogen double bond. © 1998 Elsevier Science B.V.

**Keywords:** Electronic structure; Transition states; Activation energies; Reaction paths; Acid catalysis

### 1. Introduction

The addition of amines to carbonyl compounds has been extensively studied [1–5] as an important step in understanding the complex mechanism of enzymatic catalysis [6]. For example, the first step of amino acid catabolism involves the condensation of an amino group with a carbonyl group. The reaction

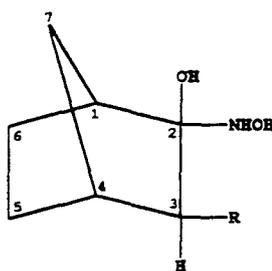
between basic nitrogen and bicyclic carbonyl compounds proceeds, as usually occurs in this kind of reaction, in two steps: first, the formation of a tetrahedral addition intermediate, which is the rate-determining step in acid conditions, and second, its dehydration to give the products [reaction (1)], the latter being the rate-determining step in neutral and basic conditions:



\* Corresponding author.

The second step in the formation of the oximes, the dehydration of the tetrahedral addition intermediate, may be uncatalysed, acid- or base-catalysed. Recent experiments [5] have shown that the rate constant for the hydronium-ion-catalysed dehydration of the reaction between hydroxylamine and bicyclic (2.2.2.) octan-2-ona is about 3000 times the rate constant for the reaction between hydroxylamine and 3-chloro-2-norbanone. This suggests the importance of electronic and steric effects in the catalytic dehydration and merits further investigations. In this regard, two important questions are raised by this kind of mechanism for a theoretical analysis. The first is to know, as pointed out by Palmer and Jencks [7], whether the concerted mechanism of catalysis is always enforced and if the stepwise mechanism has a significant rate. The coexistence of stepwise mechanism and concerted mechanism is rare. The second area where a theoretical analysis could give insight is about the nature of the transition state of the concerted mechanism, currently the subject of controversy.

In this paper the Austin model (AM1) [8] method was employed to study the dynamics of the specific acid and general acid catalysed dehydration of four carbinolamine intermediates, denoted as I, where



(I)

we have considered R = H, CH<sub>3</sub>, OH and Cl. The mechanism of the dehydration step for the above four intermediates will be discussed in terms of electronic, conformational and steric effects on the basis of semiempirical calculations.

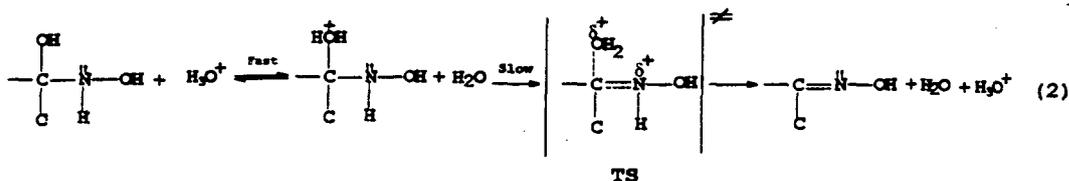
## 2. Method of calculation

We have performed semiempirical quantum-mechanical calculations with the AM1 [8] method included in the MOPAC 6.0 program package [9] using an IBM SP2 computer. The calculations were carried out with initial geometries obtained from a PC model calculation. These were subsequently optimized with gradient minimization techniques until the mean and maximum gradients were 0.06 kcal Å<sup>-1</sup> and 0.12 kcal Å<sup>-1</sup> for the bond lengths, 0.10 kcal rad<sup>-1</sup> and 0.16 kcal rad<sup>-1</sup> for the bond angles and 0.14 kcal rad<sup>-1</sup> and 0.09 kcal rad<sup>-1</sup> for the dihedral angles, respectively. A combination of NLLSQ [10], SADDLE [11], TS [9] and SIGMA [12] algorithms were used to find the transition states, which were confirmed by vibrational frequency analysis (using the FORCE algorithm). The reaction path for each case was calculated by using the Internal Reaction Coordinate (IRC) included in MOPAC 6.0 [9].

## 3. Results and discussion

### 3.1. Specific acid catalysis

The specific acid catalysis mechanism, where the proton transfer occurs before the rate-determining step, is given by reaction (2):

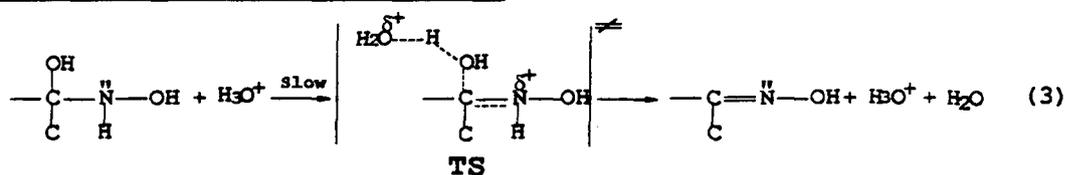


As shown in reaction (2), the first step involves the formation of the completely protonated addition intermediate in a rapid equilibrium. To follow the specific acid catalysis, our AMI calculations were performed with frozen intramolecular geometries of the reactants, i.e., all internal degrees of freedom were frozen except for (1) the bond between the hydroxyl oxygen and hydrogen of the hydronium ion and (2) the proton–O<sup>+</sup>H<sub>2</sub> bond, which are optimized in the search for the transition states (TSs). Our theoretical results show that the activation

the general acid catalysis pathway and that the specific acid catalysis has an intermediate of high energy and, consequently, no significant speed.

### 3.2. General acid catalysis

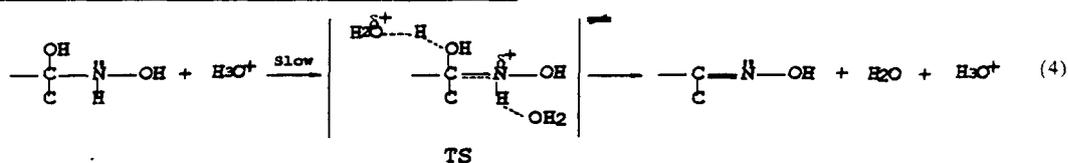
The reaction mechanism through general acid catalysis, where the proton transfer occurs in the rate-determining step, may follow two distinct pathways. In the first possible pathway, the reaction proceeds by the mechanism indicated in reaction (3):



energy needed to reach this transition state is 14.12 kcal mol<sup>-1</sup> for norcanphor (R = H). As we shall see below, this activation energy is 4.35 kcal mol<sup>-1</sup> for the general acid catalysis, i.e., three times less than the barrier given above for the first step of the specific acid catalysis. The same trends were observed also for substituted norcanphor where, for the specific acid catalysis, the calculated activation energies were 12.94 kcal mol<sup>-1</sup>, 13.73 kcal mol<sup>-1</sup> and 11.65 kcal mol<sup>-1</sup> for the 3-CH<sub>3</sub>, 3-OH and 3-Cl substituted norcanphor, respectively. These values are, roughly speaking, three times greater than the barrier energy for the general acid catalysis (see below). Solvation effects should decrease the activation barrier of the intermediate and TS for the specific

In this stepwise mechanism (hereafter called mechanism I), the most important steps are breakage of the C–O bond, which is aided by the transfer of the acid proton to the hydroxyl oxygen, and formation of the C=N double bond. Different TSs were proposed for these kinds of reaction. The differences are principally in respect to the degree of breakage of the C–O bond and the degree of formation of the C=N double bond. The N–H bond breakage was not much considered. The main interest in this work is to see what information we may obtain from AMI calculations.

The second possible pathway for the reaction is by the mechanism (mechanism II) indicated in reaction (4):



acid catalysis [13], but it should be compensated, in part, by the dissolution of the proton. As solvation should also decrease the energy barrier of the transition state in the general acid catalysis, a significant difference will remain. Therefore, our AMI calculations show a great difference between the activation energies for these two reaction mechanisms, which indicates that the reaction is enforced to follow

where the proton transfer from the hydronium ion to the hydroxyl group in the addition intermediate is concerted with the proton transfer of the hydrogen bonded to the nitrogen to a water molecule. Here breaking of the C–O and N–H bonds occurs at the same time as the formation of the C=N double bond. In the following we discuss the main results obtained for these two distinct mechanisms (I and II).

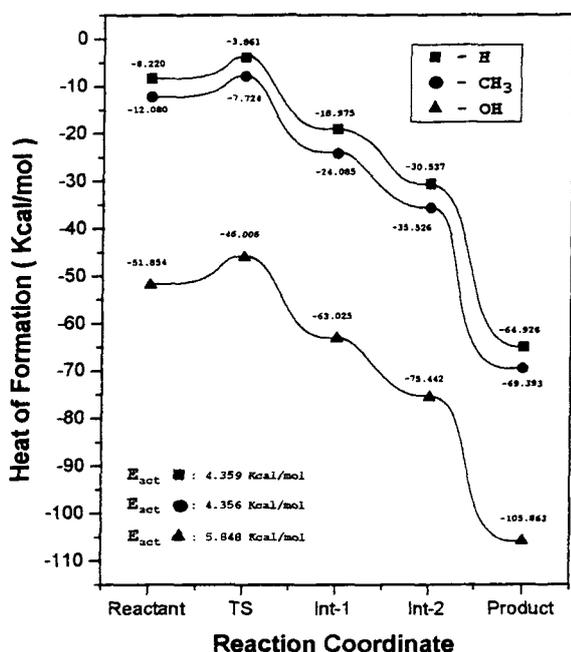


Fig. 1. The reaction path for norcanphor and substituted norcanphor with substituents CH<sub>3</sub> and OH (mechanism I).  $E_{act}$  is the activation energy.

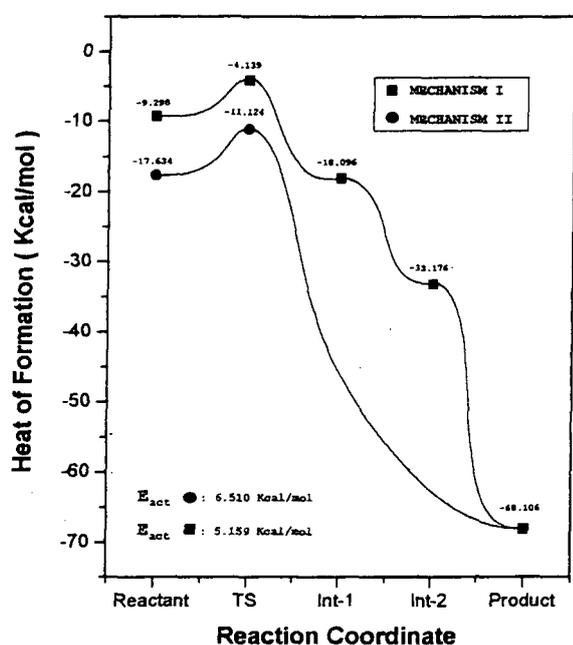


Fig. 2. The reaction paths for 3-chloronorcanphor via mechanisms I and II.  $E_{act}$  is the activation energy.

### 3.2.1. Mechanism I

The reaction paths for the general acid catalysis without concerted basic attack of water (mechanism I) are shown in Fig. 1 for R = H, CH<sub>3</sub> and OH. Fig. 2 shows the reaction paths for 3-chloro substituted norcanphor for both mechanisms (I and II). As shown in these figures, the reaction paths for the mechanism I were obtained as stepwise mechanisms: the system is promoted to the transition state where proton transfer from the hydronium ion occurs, followed by two intermediate states, which are in the two shoulders of the respective curves. At Int1 state the system loses water and at Int2 it loses a proton due to breakage of the N–H bonding with transfer of a proton which results in the initial H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> and the products of the reaction (oximes).

The magnitude of the activation barriers for the H and CH<sub>3</sub> substituents are almost equal. For the Cl substituent (mechanism I) the activation energy is 0.80 kcal mol<sup>-1</sup> higher than for H and CH<sub>3</sub> substituents and about 0.68 kcal mol<sup>-1</sup> less than that for OH. These differences reflect the electronic and steric effects of the various electronic substituents in the catalytic process. In our calculations all internal degrees of freedom are optimized and bond lengths, bond angles, bond orders and net charges are given as supplementary material.

One important question that must be clarified here is the degree of breakage of the C–O bond at the transition state of the reaction. Different parameters have been used to establish the degree of this breakage. Thus, for example, on the basis of the value of the angular coefficient of the Hammett equation [14],  $\rho = -1.9$ , for the acid-catalysed dehydration step in the reaction between benzaldehyde and the semicarbazide, Funderburk and Jencks [15] suggest a great degree of C–O bond breakage. However, from secondary isotopic effect studies for the same reaction, Amaral et al. [16] suggest a transition state close to the intermediate of the addition (i.e., close to the reactants), with the positive charge located on the oxygen of the hydroxyl group and not at the carbon centre-of-reaction.

For the reactants the optimized structures show that the centre-of-reaction carbon atom is in an sp<sup>3</sup>-like hybridized state, and bond lengths and angles clearly show the influences of the different substituents, H, CH<sub>3</sub>, OH and Cl. From Table 1 we see that, relative to

Table 1

Bond lengths (Å) for the different substituents at various steps in the reactions. Shown in parentheses are the values for the chloro case in the concerted mechanism

Substituent	Reaction step	C–O	C–N	N–H
H	Reactant	1.421	1.493	1.019
	TS	1.459	1.477	1.021
	Int1	—	1.310	1.017
	Int2	—	1.317	1.024
	Product	—	1.299	—
CH <sub>3</sub>	Reactant	1.424	1.492	1.019
	TS	1.459	1.479	1.022
	Int1	—	1.310	1.018
	Int2	—	1.317	1.024
	Product	—	1.299	—
OH	Reactant	1.421	1.491	1.021
	TS	1.457	1.478	1.023
	Int1	—	1.310	1.022
	Int2	—	1.307	1.032
	Product	—	1.230	—
Cl	Reactant	1.423 (1.423)	1.488 (1.488)	1.020 (1.020)
	TS	1.458 (1.460)	1.478 (1.474)	1.022 (1.025)
	Int1	—	1.310	1.019
	Int2	—	1.313	1.022
	Product	—	1.299 (1.299)	—

the H substituent, the C–N bond length decreases and is shorter in the case of Cl; this indicates that Cl and OH interactions with the carbon atom are more effective, in agreement with the results for the net charges and bond orders. Besides that the chloro substituent has a high electronegativity, and we see that the carbon–OH interaction is stronger with a shorter bond length. On the other hand, the C–O bond has the same length for H and OH substituents with a slight increase for the CH<sub>3</sub> and Cl substituents (Table 1). These results, and the fact that the N–C–C bond angles are almost equal for H and OH substituents (around 116°) and almost equal for Cl and CH<sub>3</sub> (around 118°), clearly show that H and OH substitutions lead to the same trends in the volume effects and that different trends are observed for CH<sub>3</sub> and Cl substituents. Thus, the results for the reactants give information about the steric and electronic effects in the tetrahedral bonds of the centre-of-reaction carbon atom, where the sp<sup>3</sup>-like hybridization is distorted by the different substituents with a little distortion of the tensioned bonds of the bicyclic structure.

In the activated states the proton transfer leads to bond formation between the oxygen of the hydronium ion and the hydroxyl group of the addition intermediate, giving the TSs of reaction (3). At this stage of the

reaction the C–N bond length is reduced and initial breaking of the C–O bonding is observed. An analysis of the eigenvectors of the reaction coordinates, whose bond order data were given as supplementary material of our calculations, suggests that formation (O–H) and breakage (C–O) of bonds occurred to the extent of 26% and 11%, respectively, for the chloro radical. Although these values do not differ appreciably from the values for the other radicals, it is easy to see that at the TS the net charges are redistributed and the carbon centre-of-reaction atom has its positive charge increased in all cases with a small variation in the OH case. Clearly, as the transition state is achieved, the charge redistribution allows an initial breaking of the C–O concomitant with the formation of the initial double bond between carbon and nitrogen atoms, which leads a distortion of the N–C–C angle. For H and OH this angle is increased by 1.5° and 1.4°, respectively. This shows the distinct steric effects for the high volume (CH<sub>3</sub>, Cl) and low volume (H, OH) substituents as the reaction proceeds.

The transition state has a certain degree of breakage of the C–O bond and with the central, positively charged carbon remaining with a configuration near the sp<sup>3</sup> one. This does not allow a great conjugation

with the nitrogen electrons in order to establish a complete double bond between carbon and nitrogen atoms. This transition state is in quite good agreement with recent results [17] about the influences of different substituents in the reaction of norcanphor. In the case of the Cl atom, it was demonstrated [17] that it exhibits a greater effect in decreasing the speed of the reaction than on the  $pK_a$  of the protonated intermediate. It was found that the speed of reaction of 3-chloronorcanphor is 746 times less than the speed for norcanphor, whereas the  $pK_a$  of the 3-chloronorcanphor protonated addition intermediate is only 126 times less than that of the corresponding norcanphor protonated addition intermediate. Thus, they concluded that the carbon centre-of-reaction exhibits some charge formation and that there is a certain breaking of the C–O bond. The proposed mechanism from these results is indicated in reaction (3).

Total breakage of the C–O bond occurs at stage Int1. The C–N bond length is reduced to 1.310 Å (Table 1), showing that formation of the double bond is more defined than in the TS. Both the carbon and nitrogen atoms become more positive, reflecting that the system is in its unstable state. For 3-OH substituted norcanphor we observe that the charge at the carbon atom varies little, but that the nitrogen atom drastically changes its charge, from  $-0.14$  at TS to  $0.03$  at Int1. Clearly, from TS to Int1, the NHOH group moves to a sterically accessible region as the C–O bond is broken which increases the N–C–C bond angle to  $127^\circ$  for H,  $\text{CH}_3$  and Cl substituents. This angle increases less for OH substituents, possibly due to the hydrogen bridge between the hydrogen and the oxygen of the substituent. Rotation of the NHOH group is followed by an increase of the C–C–C tensioned bond angle, showing a tendency of the centre-of-reaction carbon atom towards to an  $\text{sp}^2$ -like hybridization.

The absence of an activation barrier between Int1 and Int2 steps can be understood as we observe that the centre-of-reaction carbon atom becomes more stable at the Int2 stage through the increase in the resonant bonding between carbon and nitrogen atoms and breaking of the N–H bond. At Int2 this resonant bonding occurs to an extent of 87% for the case of H substituent. For the other substituents the bond orders indicate that at Int2 the C–N double bond

formation occurs to an extent of 87% for  $\text{CH}_3$  and 90% for the OH and Cl substituents. This C–N double bond formation is concerted with a redistribution of the net charges at carbon and nitrogen atoms where, in the case of H and  $\text{CH}_3$  substituents, the nitrogen has negative net charge at Int2 and positive net charge for OH and Cl substituents, showing the distinct electronic influences of these substituents in the formation of the C–N double bond. The stabilization of the C–N bond is also concerted with the breakage of N–H bonding, which is due to the nucleophilic attack. The bonding between nucleophilic oxygen of the water and the hydrogen of the N–H bond, as well as breakage of N–H bonding, occurs to some extent at Int2 stage as seen from bond orders.

The optimized geometries of the products reveals that during the whole process of the dehydration, the centre-of-reaction carbon atom makes a transition from an  $\text{sp}^3$ -like to an  $\text{sp}^2$ -like hybridization. These theoretical results are in good agreement with recent experimental studies on the electronic and steric effects in the formation of oximes from 3-quiclidinone [5].

### 3.2.2. Mechanism II

In this subsection we discuss the results of the dehydration step of the carbinolamine intermediate considered as a concerted mechanism, where the proton transfer from the hydronium ion is concerted with the basic attack of the water. This allows a close comparison of the trends for making and breaking bonds at the centre-of-reaction carbon atom with the trends obtained for the mechanism I. We have taken the Cl substituent as an example to make this study, since the Cl decreases the rate constant very significantly indicating a clear effect of its electronic properties.

The reaction path for the mechanism II for the 3-chloro substituted norcanphor is shown in Fig. 2. The activation barrier is  $1.35 \text{ kcal mol}^{-1}$  higher than that of the mechanism I. This can be explained as follows. In the mechanism I, the activation energy is used to transfer the proton and break the C–O bond, but in the mechanism II another quantity of energy is needed for breakage of the N–H bond, hence the activation energy increases. Therefore our results for the activation energies show that around 80% of the activation barrier is used in breaking the C–O bonding and the remaining 20% is used to break the N–H bonding.

From the results for net charges we observe that when the TS is reached the centre-of-reaction carbon atom becomes more positive and C–O bond breakage occurs to the extent of 11%. This is concerted with the bond formation between the hydrogen of the hydronium ion and the oxygen of the addition intermediate (to the extent of 25%) and also that between the hydrogen of the N–H and the nucleophilic oxygen of water.

As the reaction proceeds from TS to the product, the tetrahedral bonds of the centre-of-reaction carbon atom change continuously. The breaking of C–O and N–H bonds is concerted and the corresponding p orbitals of the carbon and nitrogen atoms become more and more available to make the  $\pi$  bonding between them. These orbitals are not aligned and therefore, at the same time that the bonds are breaking, a rotation of the C–N bond occurs, leading alignment of these orbitals and finally double bonding between these atoms. As in mechanism I, rotation of the C–N bond moves the NOH group to a sterically favourable region. In the product stage this rotation is complete and the final angle N–C–C is near  $123^\circ$ , showing the  $sp^2$ -like hybridization of central carbon atom in the product.

#### 4. Conclusion

Our AM1 calculations show that the general acid catalysis is enforced and that the specific acid catalysis, as one mechanism for the dehydration step in the formation of oximes, has no significant speed since we found a high activation barrier for the first step of this mechanism compared with that for the general acid catalysis mechanism. The general acid catalysis was studied with or without the basic attack of water. For mechanism I there is no energy requirement for breaking the N–H bond, with the activation energy being related to the protonation step. For the concerted mechanism the results indicate that about 80% of the activation barrier is used for breaking the C–O bond and the remaining energy for breaking the N–H bond.

Analysis of results for the transition states of the reaction of norcanphor and substituted norcanphor

with nitrogenated bases confirm the concept, obtained from experimental results, that in acid-catalysed dehydration in general, the transition states exhibit some breakage of the C–O bond leaving the central carbon atom with positive charge but with a configuration nearer to  $sp^3$  than  $sp^2$ . An important additional fact indicated by our theoretical studies is that, in the above-mentioned transition states (for mechanism I), there is no breaking of the N–H bond. Consequently this path occur without additional energy requirement. This should be an important difference with respect to the general base-catalysed mechanism.

#### References

- [1] S. Rosenberg, S.M. Silver, J.M. Sayer, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7986.
- [2] R. Fett, E.L. Simionatto, R.A. Yunes, *J. Phys. Org. Chem.* 3 (1990) 620.
- [3] I.C.M. Brighente, L.R. Vottero, A.J. Terezani, R.A. Yunes, *J. Phys. Org. Chem.* 4 (1991) 107.
- [4] I.C.M. Brighente, R. Budall, R.A. Yunes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2 (1991) 1861.
- [5] I.C.M. Brighente, R.A. Yunes, L.R. Vottero, A.J. Terezani, *Quimica Nova* 17 (1994) 281.
- [6] W.P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. Dover Publications, New York, 1987, Ch. 10 and Appendix.
- [7] J.L. Palmer, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6466.
- [8] M.J.S. Dewar, E.G. Zzoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902.
- [9] J.J.P. Stewart, MOPAC, A General Molecular Orbital Package, QCPE 455, 5th edn, 1988.
- [10] P.K. Weiner, Ph.D. dissertation, The University of Texas at Austin, Austin, TX, 1975.
- [11] M.J.S. Dewar, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 2 80 (1984) 227.
- [12] A. Komornicki, J.W. McIver, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1971) 2625.
- [13] I.H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6299.
- [14] L.P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, 2nd edn, McGraw-Hill, New York, 1970.
- [15] L.H. Funderburk, L. Aldwin, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5444.
- [16] L. do Amaral, M.P. Bastos, H.G. Bull, E.H. Cordes, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7579; L. do Amaral, M. P. Bastos, H. G. Bull, E.H. Cordes, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 4277.
- [17] I.C.M. Brighente, L.R. Vottero, A.J. Terezani, R.A. Yunes, *Bull. Chem. Soc. Jpn* 66 (1993) 2289.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GASIOROWICZ, Stephen. *Física quântica*. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1979. 480p.
2. BUNGE, Annik Vivier. *Introdução à química quântica*. São Paulo: Edgar Blücher, 1977. 409 p.
3. DIAS, José J. C. Teixeira. *Química quântica; fundamentos e métodos*. Lisboa: Fundação Calouste Guibenkian, 1982. 449 p.
4. EISBERG, Robert, RESNICK, Robert. *Física quântica; átomos, moléculas, sólidos, núcleos e partículas*. Rio de Janeiro: Campus, 1979. 928 p.
5. McQUARRIE, Donald, SIMON, John D. **Physical chemistry: A molecular approach**. Sausalito, University Science Books, 1997. 1270 p.
6. DEWAR, M. J. S. et al. AM1; a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, n. 13, p. 3902-3909, 1985.
7. STEWART, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical method. Method I. *J. Comput. Chem.*, 10, 209-221, 1989.
8. DEWAR, M. J. S., THIEL, W. Ground states of molecules. 38<sup>1</sup>. The MNDO method approximations and parameters. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 99, n. 15, p. 4899-4907, 1977.
9. BINGHAM, R. C., DEWAR, M. J. S., LO, D. H. Ground states of molecules. XXV<sup>1</sup>. MNDO/3; an improved version of the MNDO semiempirical SCF-MO method. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 97, n. 6, p. 1284-1293, 1975.

10. DEWAR, M.J.S. et al. Comments on a comparison of AM1 with recently developed PM3 method. *J. Comput. Chem.* v. 11, n. 4, p. 541-542, 1990.
11. SMITH, D.A. Semiempirical studies on the structure and bonding of fluoro-sulfuranes and amino-fluoro-sulfuranes. *J. Fluor. Chem.*, v. 50, p. 427-432, 1990.
12. SMITH, D.A. et al. Structural studies of aromatic amines and the DNA intercalating compounds m-AMSA and o-AMSA: comparison of MNDO, AM1 And PM3 to experimental and Ab Initio results. *J. Comput. Chem.* 13, 640, 1992.
13. ROSEMBERG, S. et al. Evidence for two concurrent mechanisms and a kinetically significant proton transfer process in acid-catalyzed o-methyloxime formation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 96, n. 26, p. 7986-7997, 1974.
14. FETT, R., SIMIONATTO, E. L., YUNES, R. A. General-acid, specific-base and intramolecular catalysis of the dehydration step in nitron formation from furfurals and phenylhydroxylamine. *J. Phys. Org. Chem.*, v. 3, p. 620-626, 1990.
15. BRIGHENTE, I. M. C. et al. Addition of hydroxylamine to cyclohexanone and bicyclic ketones steric, electronic and hydrogen bonding effects on the general mechanism of addition of amines to carbonyl compounds. *J. Phys. Org. Chem.*, v. 4, p. 107-112, 1991.
16. BRIGHENTE, I. M. C. et al. Reaction between various benzaldehydes and phenylhydroxylamine; special behaviour compared with other amines. *J. Chem. Soc.. Perkin Trans.*, n. 2, p. 1861-1864, 1991.
17. BRIGHENTE, I. M. C. et al. Estudo de efeitos eletrônicos e estéricos na reação de formação de oxima a partir de 3-quinuclidinona. *Química Nova*, v. 17, n. 4, p. 281-285, 1994.
18. JENCKS, William P. *Catalysis in chemistry and enzymology*. New York: McGraw-Hill, c1969. 644p.

19. AMARAL, L.; SANDSTRON, W.A.; CORDES, E.H.; Some aspects of mechanisms and catalysis for carbonyl addition reactions *J. Am. Chem. Soc.*, v. 88, p. 2225-2233, 1966.
20. JENCKS, W.P.; Mechanisms and catalysis of simple carbonyl group reactions. *Progr. Phys. Org. Chem.*, v. 2, p. 63-128, 1964.
21. SAYER, J.M.; JENCKS, W.P.; General base catalysis of thiosemicarbazide formation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 91, p. 6353-6361, 1969.
22. CORDES, E.H.; JENCKS, W.P.; General acid catalysis of semicarbazone formation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 84, p. 4319-4328, 1962.
23. PALMER, John L., JENCKS, William P. Nonenforced concerted general-acid catalysis of the dehydration step in formaldehyde thiosemicarbazone formation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 102, n. 21, p. 6466-6472, 1980.
24. COOLIDGE, Michael B., STEWART, James J. P. *MOPAC Manual*. Colorado Springs: U.S. Air Force Academy, 1990. 190 p.
25. STEWART, James J. P. MOPAC; a semiempirical molecular orbital program. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, v. 4, n. 1, p. 1-105, 1990.
26. DEWAR, Michael J. S., HEALY, Eamon F., STEWART, James J. P. Location of transition states in reaction mechanisms. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II*, v. 80, n. 3, p. 227-233, 1984.
27. McIVER, James, KOMORNICKI, Andrew. Structure of transition states in organic reactions; general theory and an application to the cyclobutene-butadiene isomerization using a semiempirical molecular orbital method. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, n. 8, p. 2625-2633, apr. 1972.
28. WILLIAMS, Ian H. Theoretical modelling of specific solvation effects upon carbonyl addition. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, n. 21, p. 6499-6307, 1987.

29. FUNDERBUCK, L.H.; JENCKS, W.P.; Structure-Reactivity coefficients for general acid catalysis of semicarbazone formation. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 100, p. 6708-6714, 1978.
30. HAMMETT, Louis P. *Physical organic chemistry; reaction rates, equilibria, and mechanisms*. 2. Ed. New York: McGraw-Hill, c1970. 420 p.
31. AMARAL, L.; BASTOS, M.P.; Kinetics and mechanism for benzaldehyde phenylhydrazone formation. *J. Org. Chem.*, v. 36, p. 3412-3417, 1971.
32. AMARAL, L.; BASTOS, M.P.; BULL, H.G.; CORDES, E.H.; Secondary deuterium isotope effects for addition of nitrogen nucleophiles to substituted benzaldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 95, p. 7369-7374, 1973.
33. HEMING, X., YUMIN, L. AM1 study on the mechanism of hydrolysis of nitrourea and solvation effect upon hydrolysis. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, n. 333, p. 171-178, 1995.
34. BRIGHENTE, I. M. C. et al. Steric and electronic effects on the dehydration step in cyclohexanone and bicyclic ketones oxime formation. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, v. 66, p. 2289-2293, 1993.
35. DUVOISIN JUNIOR, Sergio et al. Theoretical study of electronic and steric effects in the dehydration step of norcanfor and substituted norcanfor. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, n. 427, p. 229-235, 1998.