

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

Síntese e Reatividade de O-Ariltionocarbamatos de N-Alquila

Eduardo Pinheiro de Souza

Florianópolis/SC – Brasil

Setembro de 2008

Eduardo Pinheiro de Souza

Síntese e Reatividade de O-Ariltionocarbamatos de N-Alquila

Eduardo Pinheiro de Souza

Síntese e Reatividade de O-Ariltionocarbamatos de N-Alquila

Tese submetida à Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do Grau de “Doutor em Química”.

Orientador:

Prof. J. J. Eduardo Humeres A.

Co-orientador:

Prof. Nito Ângelo Debacher

Florianópolis/SC – Brasil

Setembro de 2007

Eduardo Pinheiro de Souza

Síntese e Reatividade de O-Ariltionocarbamatos de N-Alquila

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FÍSICO-QUÍMICA

Florianópolis, 07 de dezembro 2007.

Prof. Dr. Ademir Neves

Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr J.J. Eduardo Humeres A.

Orientador

Prof. Dr Nito Â. Debacher.

Co-orientador

Profa. Dra Célia M. da Silva Oliveira

(UFMS)

Prof. Dr. Cláudio J. A. Mota

(IQ-UFRJ)

Prof. Dr. Ricardo J. Nunes

(UFSC)

Prof. Dr. Josiel D.Barbosa

(UFSC)

Dedico este trabalho à minha esposa Cibele.

Agradecimentos

Aos meus pais pela intensa motivação;

Aldo e Lourdes

Aos meus irmãos;

Dinara, Alexandre e Claudia.

Aos professores;

Eduardo Humeres pela orientação segura e pela amizade

Nito A. Debacher pela orientação segura e pela amizade.

Aos servidores do departamento de química;

Ângelo Ruzza, Vanilde Gerônimo, José Paulo, Marta, Argenor, Renato, Robson, Marcelene, Graça, Jadir, Marilene, Denir, Nezir e muitos outros.

Aos amigos e colegas dos laboratórios 214 e 216, que por sua vez foram muitos desde 1998 até 2007.

Muitas pessoas entre elas, professores, servidores e estudantes não foram citadas, mas com certeza sabem da amizade e do agradecimento que sinto por elas.

Aos contribuintes, muitas vezes sem formação educacional que pagaram meus estudos durante todos estes anos.

Aos membros da banca examinadora.

A Capes e ao CNPq, e principalmente à UFSC.

Resumo

X-Fenilxantatos substituídos (X = H, p-MeO, o-Me, p-F) foram obtidos como sais de bário e através da reação com haletos de alquila produziram ésteres de O-arilxantato. A etilaminólise do O-fenilxantato de metila formou dietiltiouréia como produto final devido as nucleofugacidades dos fragmentos fenolato e etiltioxi que são similares. Um novo método foi usado para obter p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila a partir da reação de p-metoxifenol e N-etilisotiocianato numa mistura heterogênea de diclorometano e tampão fosfato aquoso, pH 7. A hidrólise do p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila (MeOFTE) a 50 °C foi estudada na região de H_0 -3,6 até H_L 13,7. O perfil de pH mostrou que a hidrólise ocorre por catálise ácida específica a $pH < 2$, hidrólise espontânea em $pH 2-3$, e catálise básica específica a $pH > 3$. Os plotes de acidez de Hammett e de excesso de acidez foram lineares com inclinações de 0,94 e 0,93, respectivamente. O coeficiente de Bunnett-Olsen ϕ_{\ddagger} 0,07 indicou que não há variações da hidratação do ácido conjugado no estado de transição, portanto, a hidrólise ácida ocorre por um mecanismo A1. A espécie neutra se hidrolisou com catálise básica geral mostrada pelo plote de Brønsted com $\beta = 0,68 \pm 0,07$. A água atua como um catalisador de base geral com constante de (pseudo-) primeira ordem $k_N = 3,2 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$. O efeito isotópico cinético do solvente inverso da reação catalisada pela água foi k_D/k_H 2,27 e o inventário de prótons apresentou uma curva de forma côncava assimétrica que pode ser descrita por um polinômio de ordem cinco. Estes resultados foram interpretados como um mecanismo onde duas moléculas de água estão envolvidas no estado de transição com dois prótons em vôo. Em $pH > 3$ as constantes de velocidade aumentam atingindo um platô em altas basicidades. O O-etiltionocarbamato de N-etila se hidrolisou por um mecanismo E1cb sendo que a única diferença com o MeOFTE a expulsão do íon p-metoxifenoxido que é um melhor nucleóforo do que o etóxido. Com isto foi concluído que a

hidrólise básica do MeOFTE também ocorre por um mecanismo E1cb. Na etapa determinante da velocidade da reação, o mecanismo E1cb envolve a eliminação do íon p-metoxifenoxido a partir do ânion tionocarbamato, produzindo o intermediário etilisotiocianato que se decompõe rapidamente em etilamina e COS.

Abstract

Substituted X-phenylxanthates (X = H, p-MeO, o-Me, p-F) were obtained as barium salts that upon reaction with alkyl halides produced O-arylxanthate esters. The ethylaminolysis of methyl O-phenylxanthate formed diethyl thiourea as the final product because of the similar nucleofugality of phenoxy and ethylthioxy moieties. A new method was used to obtain N-ethyl O-p-methoxyphenylthioncarbamate from the reaction of p-methoxyphenol and N-ethylisothiocyanate in a heterogeneous mixture of dichloromethane and aqueous phosphate buffer, pH 7. The hydrolysis of N-ethyl O-p-methoxyphenylthioncarbamate (MeOFTE) at 50 °C was studied in the range of H_0 -3.6 to H_- 13.7. The pH-rate profile showed that the hydrolysis occurred through specific acid catalysis at pH < 2, spontaneous hydrolysis at pH 2-3, and specific basic catalysis at pH > 3. The Hammett acidity plot and the excess acidity plot against X were linear with slopes 0.94 and 0.93, respectively. The Bunnett-Olsen coefficient ϕ_{\ddagger} 0.07 indicated that there was no change of the hydration of the conjugate acid at the transition state, therefore, the acid hydrolysis occurred by an A1 mechanism. The neutral species hydrolyzed with general base catalysis shown by the Brønsted plot with $\beta = 0.68 \pm 0.07$. Water acted as a general base catalyst with (pseudo-) first-order rate constant $k_N = 3.2 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$. The inverse kinetic solvent isotope effect of the water catalyzed reaction was k_D/k_H 2.27 and the proton inventory showed a bulging down curve that could be described as a fifth order polynomial. These results were interpreted as a mechanism where two water molecules are involved in the transition state with two protons in flight. At pH > 3 the rate constants increased, reaching a plateau at high basicity. The N-ethyl O-ethylthioncarbamate hydrolyzed by E1cb mechanism and the only difference with MeOFTE is the expulsion of the p-methoxyphenoxide ion that is a better nucleofuge than ethoxy. It was concluded that the basic hydrolysis of MeOFTE

also occurred by E1cb mechanism. In the rate determining step, the E1cb mechanism involves the elimination of p-methoxyphenoxide ion from the thioncarbamate anion, producing ethylisothiocyanate intermediate that decomposed rapidly to form ethylamine and COS.

ÍNDICE ANALÍTICO

Resumo	7
Abstract	9
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Xantatos	18
1.2. O-Arilxantatos metálicos.....	18
1.3. Síntese de O-arilxantatos metálicos e seus ésteres	19
1.4. Ésteres tionocarbâmicos.....	21
1.5 Hidrólise de O-alquiltionocarbamatos de N-alquila.	21
1.6. Correção do pH com a temperatura.	22
1.7. Hidrólise de N-ariltionocarbamatos de O-arila e O-alquila	29
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. Objetivos específicos.....	32
3. PARTE EXPERIMENTAL	32
3.1. Reagentes	32
3.2. Instrumentos	33
3.3. Sínteses	33
3.3.1. O-Fenilxantato de bário (FXBa).	34
3.3.2. O-Arilxantatos de S-alquila.....	36

3.3.3. Aminólise de O-arilxantatos de alquila (equação 2, pag. 21).....	48
3.3.4. Síntese do p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila	50
3.4. Cinéticas.....	54
3.4.1 Perfil de pH-velocidade	54
3.4.2. Correção do pH, pK_a , H_o , X , e H . com a temperatura.	55
3.4.3. Cinética do intercâmbio entre próton e deutério da ligação NH do MeOFTE a 50 oC.....	56
3.4.4. Efeito isotópico do solvente e inventários de prótons.....	60
3.4.5. Parâmetros de ativação	61
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
4.1 Ésteres de O-arilxantatos	62
4.2. Aminólise de O-arilxantatos de alquila.	63
4.2.1. O-Ariltionocarbamatos de N-alquila.	65
4.3 Mecanismos da hidrólise do p-metoxifeniltionocarbamato de etila (MeOFTE).	67
4.3.1 Perfil de pH-velocidade.	67
4.3.2. Mecanismo da hidrólise ácida.	72
4.3.3. Mecanismo da hidrólise básica.....	76
4.4. Catálise geral.	81
4.5. Hidrólise espontânea. Catálise por água.	83

4.5.1. Cinética do intercâmbio próton-deutério da ligação NH do MeOFTE.....	85
4.6. Efeito isotópico do solvente e inventário de prótons.....	86
4.7. Parâmetros de ativação.....	92
5. CONCLUSÕES	93
6. BIBLIOGRAFIA	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Perfil de pH da hidrólise de ETE a 100 °C, ■ sem tampão, □ valores extrapolados a concentração zero de tampão.	22
Figura 2. Perfil de energia livre da reação de hidrólise básica do ETE e DETE.	27
Figura 3. Perfil pH-velocidade da hidrólise alcalina do N-p-metilfeniltionocarbamato de etila a 100 °C.	30
Figura 4. Perfil de energia livre da reação de hidrólise alcalina do N-p-clorofeniltionocarbamato de etila; 3-6, segundo as equações 14 e 16.	31
Figura 5. Espectros UV de fenolato de bário e fenilxantato de bário (FXBa) em solução aquosa saturada de Ba(OH) ₂ como solvente.	35
Figura 6. Espectros UV de uma série de O-arilxantatos em solução aquosa saturada de Ba(OH) ₂ , utilizada como solvente.	35
Figura 7. Espectro de UV do FXMe em metanol.	37
Figura 8. Espectros de UV de p-MeOFXBa em Ba(OH) _{aq} e p-metoxifenol e p-MeOFXMe em éter.	38
Figura 9. Espectro UV da fração 61-65°C em 50% etanol aquoso.	39
Figura 10. Espectro UV da fração 110 °C em 50% etanol aquoso.	39
Figura 11. Cromatograma da fração p.e. 61-65 °C.	40
Figura 12. Espectro de massas do pico a 8,3 min.	41
Figura 13. Espectro de massa do fenol. ⁴⁵	41
Figura 14. Espectro de massa do pico a 8,5 min.	42
Figura 15. Espectro de massa de etóxi benzeno. ⁴⁵	42
Figura 16. Espectro de massa do pico a 13,4 min.	43
Figura 17. Cromatograma da fração p.e. 110 °C.	44
Figura 18. RMN de ¹³ C da fração p.e. 110 °C.	45
Figura 19. Cromatograma da fração p.e. 160 °C.	46
Figura 20. Espectro de RMN de ¹³ C da fração p.e. 160 °C.	47
Figura 21. Espectro de UV em metanol do produto da aminólise de FXE.	49

Figura 22. Acompanhamento em metanol da aminólise do FXE.....	49
Figura 23. RMN de ^{13}C da dietiltiouréia em MeOD.....	50
Figura 24. Espectro de UV do etil isotiocianato em água.	51
Figura 25. Espectro de UV do O-p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila em água.....	53
Figura 26. RMN de ^{13}C do O-p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila em CDCl_3	53
Figura 27. Intercâmbio da ligação NH; tempo zero.....	57
Figura 28. Intercâmbio da ligação NH; tempo 30 s.	57
Figura 29. Intercâmbio da ligação NH; tempo 480 s.	58
Figura 30. Intercâmbio da ligação NH; tempo 960 s.	58
Figura 31. Intercâmbio da ligação NH; tempo 1440 s.	59
Figura 32. Perfil de pH-velocidade da hidrólise do MeOFTE em água a 50 °C; \circ , sem tampão; \square , valores extrapolados a concentração zero de tampão; Δ , ácido sulfúrico em água não desoxigenada.	71
Figura 33. Plote de Zucker-Hammett, inclinação $0,94 \pm 0,06$ ($r = 0,992$), intercepto $-6,80 \pm 0,14$	74
Figure 34. Plote de excesso de acidez, inclinação $(0,93 \pm 0,08)$, intercepto $(-6,83 \pm 0,13)$, $r = 0,987$	76
Figura 35. Plote de Eyring da hidrólise básica do MeOFTE em NaOH 1,50 M.	80
Figura 36. Plote de Brønsted da catálise geral da hidrólise do MeOFTE a 50,0 °C; $\beta = 0,68 \pm 0,07$; $r = 0,986$	85
Figura 37. Cinética do intercâmbio próton-deutério da ligação NH do MeOFTE.	86
Figura 38. Inventário de prótons da reação catalisada por água da hidrólise do MeOFTE em L_2SO_4 0,01 M. A curva contínua foi desenhada de acordo com equação 11 e tabela 8.....	89

Figura 39. Plote de Eyring da hidrólise espontânea do MeOFTE em H₂SO₄
0,01 M..... 93

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Espectros UV de O-arilxantatos, e fenolatos e fenóis geradores.a...	36
Tabela 2. Cinética de intercambio do N-L do MeOFTE 50 oC.	56
Tabela 3. Soluções com diferentes frações molares de átomos de deutério XD (valores primarios).	60
Tabela 4. Hidrólise do p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água a 50 oC.a	70
Tabela 5. Hidrólise básica do p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água.a	71
Tabela 6. Hidrólise ácida do O-p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água a 50 oC e plote de Zucker-Hammett.a	73
Tabela 7. Hidrólise ácida do p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água a 50 oC.a Plote do excesso de acidez.....	75
Tabela 8. Parâmetros de ativação de hidrólise básica de alguns ésteres carbonatos e carbamatos.a	79
Tabela 9. Constantes de velocidade para a hidrólise básica do MeOFTE em NaOH 1,50 M, a diferentes temperaturas.a	80
Tabela 10. Catálise geral da hidrólise do MeOFTE a 50,0 oC.....	84
Tabela 11. Inventário de prótons da reação catalisada por água da hidrólise MeOFTE.a	88
Tabela 12. Dados da regressão polinomial	90
Tabela 13. Constantes de velocidade da hidrólise do MeOFTE em 0,01 M H ₂ SO ₄ catalisada pela água à diferentes temperaturas.a	92

1. INTRODUÇÃO

1.1. Xantatos

A reação de álcoois alifáticos com CS₂ em meio básico produz o sal de xantato ou ditiocarbonato (equação 1).^{1,2}



A facilidade de obtenção e as diversas aplicações fizeram dos alquilxantatos, compostos altamente procurados pela indústria, sendo utilizados como coletores em processos de flotação,³⁻⁶ na imobilização de enzimas e em métodos analíticos.^{7, 8} Podem ser usados como inseticidas substituindo compostos com alto grau de toxicidade, como o DDT.⁹

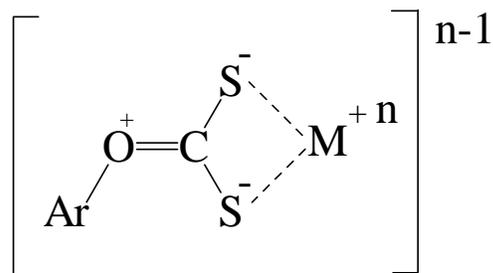
Os xantatos são utilizados também como reagentes na obtenção de tritiocarbonatos,⁹ nas reações de Friedel-Crafts,¹⁰ de Chugaev¹¹ e na obtenção de tiois.^{12, 13}

Em reações de polimerização apresentam a propriedade de regular o peso molecular do polímero como agentes de transferência de cadeia.¹⁴ Complexos de O-alkilxantatos de platina apresentam atividade anti-tumoral.¹⁵ Os alquilxantatos de potássio inibem a corrosão do cobre em soluções de ácido clorídrico¹⁶ e os xantatos de índio são utilizados na preparação de nanopartículas.¹⁷

1.2. O-Arilxantatos metálicos

Os sais metálicos de O-arilxantatos (I) são compostos menos conhecidos e apresentam comportamentos bastante diferentes dos alquilxantatos, em relação a sua obtenção. Os O-alkilxantatos são compostos estáveis e fáceis de obter e suas propriedades físico-químicas e características estruturais têm sido bem estudadas, por outro lado os sais metálicos dos O-arilxantatos são muito instáveis em água e decompõe-se rapidamente até mesmo com a umidade do ar

atmosférico. ² Estes compostos sulfurados ainda não foram sistematicamente estudados, sendo desta forma uma interessante linha a ser pesquisada.



I

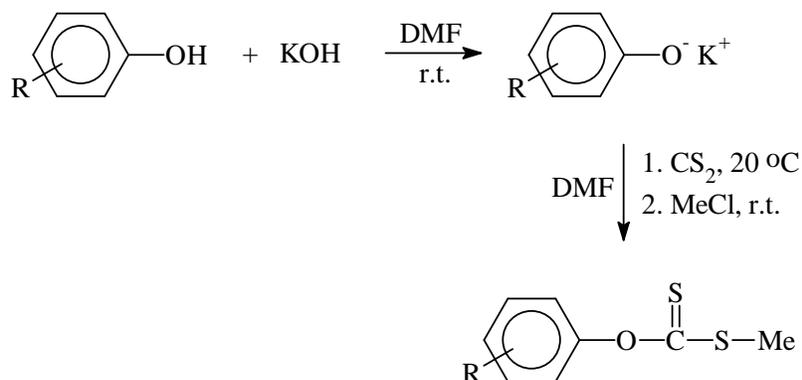
1.3. Síntese de O-arilxantatos metálicos e seus ésteres

Sais de O-arilxantatos são muito instáveis quando comparados aos análogos alquil. Os O-arilditiocarbonatos, como também são conhecidos os xantatos, foram reportados pela primeira vez por Fackler et al em 1978. ¹⁸

Um método para obter o xantato do *o*-, *m*-, *p*-cresol e fenol foi descrito adicionando CS₂ em dioxano e KOH. ⁶ Outro método encontra-se numa patente italiana, ⁹ onde o fenilxantato de potássio foi obtido também do fenol com KOH e CS₂, porém, como solvente utilizou-se etanol que deve competir com o fenol na formação do xantato como afirmaram Fackler ¹⁸ e McKay. ¹⁹

A síntese de ésteres de O-arilxantatos de S-alquila foi realizada pela primeira vez por McKay de acordo com o esquema 1. ¹⁹

Outro método ²⁰ presente na literatura para preparação desses derivados metálicos utiliza [(C₆H₅)₃P]₂CuOC₆H₅ e CS₂. Este arilxantato pode ser preparado com [(C₆H₅)₃P]₂CuBr e com o xantato de tálio em benzeno.



R= 2,6-Me₂; H

Esquema 1

As propriedades da ligação C-O Aril são interessantes para descrever a estrutura do xantato. A estrutura ressonante **I** contribui significativamente para a descrição da ligação.²¹ Espectros RMN de ¹H e ¹³C de alguns complexos com O-arilxantatos como ligantes indicaram um forte deslocamento da densidade eletrônica proveniente do anel para o íon metálico estabilizando o complexo.²¹ Assim, substituintes eletrodadores na posição 4 do anel do O-arilxantato devem aumentar ainda mais a estabilidade. Conseqüentemente, O-arilxantatos com substituintes eletroreceptores são altamente instáveis,²² porque o deslocamento da densidade eletrônica para o substituinte do anel resulta no enfraquecimento da ligação C-O.

O valor da barreira rotacional da ligação C-O no complexo Me₂AuS₂CO(2,6-Me₂C₆H₃) é 11,7 kcal.mol⁻¹ em CDCl₃ enquanto que para o ditiocarbamato Me₂AuS₂CN(CH₃)C₆H₅ a barreira rotacional da ligação C-N é de 16,5 kcal.mol⁻¹ também em CDCl₃. Comparando xantatos com ditiocarbamatos, o segundo têm maior capacidade de estabilizar metais de altos estados de oxidação que os xantatos que apresentam menor habilidade de liberar elétrons. Isto pode ser justificado pelo aumento do caráter de dupla

ligação, da ligação C-N quando comparada com a ligação C-O do xantato.¹⁸ Tal diferença é consequência do efeito de torção do grupo OCS₂, induzido pelos substituintes nas posições 2, 6, que inibe a ressonância do oxigênio com o anel aromático diminuindo o caráter de dupla ligação da ligação C-O devido ao fato que o grupo fenil permanece perpendicular ao plano do O-CS₂.¹⁸

1.4. Ésteres tionocarbâmicos.



Os O-alkiltionocarbamatos de N-alkila podem ser obtidos através da alquilaminólise de O-alkilxantato de S-alkila.²³ Como mostra o esquema genérico acima, equação 2.

A série de O-etiltionocarbamatos de N-arila foi obtida através do refluxo do arilistiocianato correspondente em etanol,²⁴ já os O-ariltionocarbamatos de N-arila podem ser obtidos pela adição da anilina correspondente a uma solução do O-arilclorotioformato.²⁵

1.5 Hidrólise de O-alkiltionocarbamatos de N-alkila.

A hidrólise do etiltionocarbamato de etila (ETE) foi estudada a 100 °C na faixa de H₀ -2 até pH 12 e apresentou um perfil de pH-velocidade como mostra a figura 1.²³

O perfil de pH é a relação entre o logaritmo das constantes de velocidade observadas e os de valores de pH. Ele fornece importante informação sobre os mecanismos da reação relacionados com a acidez do meio.

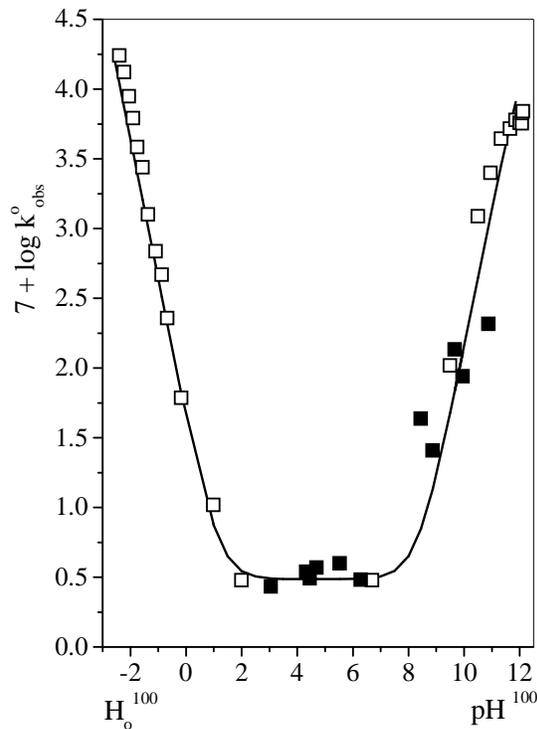


Figura 1. Perfil de pH da hidrólise de ETE a 100 °C, ■ sem tampão, □ valores extrapolados a concentração zero de tampão.

Na reação de hidrólise do etilmonotionocarbamato de etila (ETE) obteve-se um perfil de pH apresentando forma de sino invertido que pode ser dividido em três regiões: região de catálise ácida ($\text{pH} < 2$), região de catálise básica ($\text{pH} > 6,5$), e região de hidrólise espontânea ($\text{pH} 2-6,5$). Nas cinéticas em ausência de tampão os pH foram corrigidos considerando $\text{pK}_w(100\text{ °C}) = 12,32$. Na presença de tampão o pH foi corrigido com respeito à temperatura.

1.6. Correção do pH com a temperatura.

O pH de uma solução aquosa ou o pK_a de um eletrólito fraco usado como tampão, são importantes parâmetros para os estudos de catálise ácido-base.^{26 - 29}

Os valores de pH e pK_a muitas vezes não podem ser determinados em algumas condições, principalmente se a reação é estudada em temperaturas altas diferentes da que o pH ou pK_a foi determinado.³⁰⁻³²

A variação da temperatura modifica a quantidade de prótons na solução, e isso está diretamente relacionado com a constante de autoprotólise da água, K_w , com a constante de dissociação ácida do eletrólito fraco, K_a , e com o coeficiente de atividade das espécies envolvidas.

A variação do pH com mudança de temperatura pode ser expressa através da equação 3,

$$pH(S) = \frac{A}{T} + B + CT + DT^2 \quad (3)$$

onde T é a temperatura em Kelvin, e A, B, C e D são constantes conhecidas.³³ Essa equação está baseada na suposição que a variação de energia livre pode ser representado por uma serie potencial.³³ Para o cálculo do pK_a a varias temperaturas não existe uma equação teórica.³³ Um método empírico para a calcular os valores do pK_a de eletrólitos fracos a diferentes temperaturas foi proposto por Harned e Embree³³ segundo a equação 4,

$$pK_a - pK_m = a(t - t_m)^2 \quad (4)$$

onde a é uma constante característica de cada ácido, t_m é a temperatura na qual o pK_a tem um valor mínimo de pK_m , e t é a temperatura em graus Celsius.

Outro método de cálculo do pH ou pK_a de eletrólitos fracos a diferentes temperaturas, foi proposto por Humeres e colaboradores,³⁴ baseado no cálculo da mudança de prótons com a temperatura como consequência da mudança da dissociação da água e do tampão.

O novo pH' é dado pela equação 5

$$pH' = -\log(a_H + x + y) \quad (5)$$

onde a_H é a atividade protônica, x é a contribuição da constante de autoprotólise da água, K_w , e y é a contribuição relacionada com a variação da

constante de dissociação do ácido fraco, com a temperatura. Os valores de x e y que permitem calcular o novo pH são obtidos das equações 6 e 8

$$x = 0.5p + 0.5[p^2 + 4(K'_w - K_w)]^{1/2} \quad (6)$$

onde

$$p = 10^{-pH} + 10^{-(pK_w - pH)} \quad (7)$$

$$y = 0.5[-q + (q^2 - 4r)^{1/2}] \quad (8)$$

onde

$$r = \frac{[(a_H + x)m_0 K_a] - (K'_a m_0 a_H)}{K_a + a_H} \quad (9)$$

$$q = K_a + a_H + x + m_0 \frac{K_a}{K_a + a_H} \quad (10)$$

m_0 = molalidade do tampão

K_a , K_w e K'_a , K'_w são as constantes de dissociação ácida e autoprotólise da água a 25 °C e a outra temperatura, respectivamente.

Quando se conhece o pH' a outra temperatura o K'_a a essa temperatura pode ser obtido calculando y da equação 5 e K'_a da equação 11.

$$K'_a = (a_H + x + y) \left(\frac{m_A + y}{m_{HA} - y} \right) \quad (11)$$

Onde m_{HA} e m_A são as molalidades do ácido e base conjugada, respectivamente.

Utilizando esse método em um conjunto de sete soluções padrões de tampões cujos pHs e pK_as são conhecidos a varias temperaturas, os valores calculados concordaram com os valores experimentais com uma aproximação de ± 0,01 unidades de pK` ou pH`.

Albert e Searjent ³⁵ desenvolveram um método para a correção de pK_a com a variação da temperatura para bases nitrogenadas equação 12.

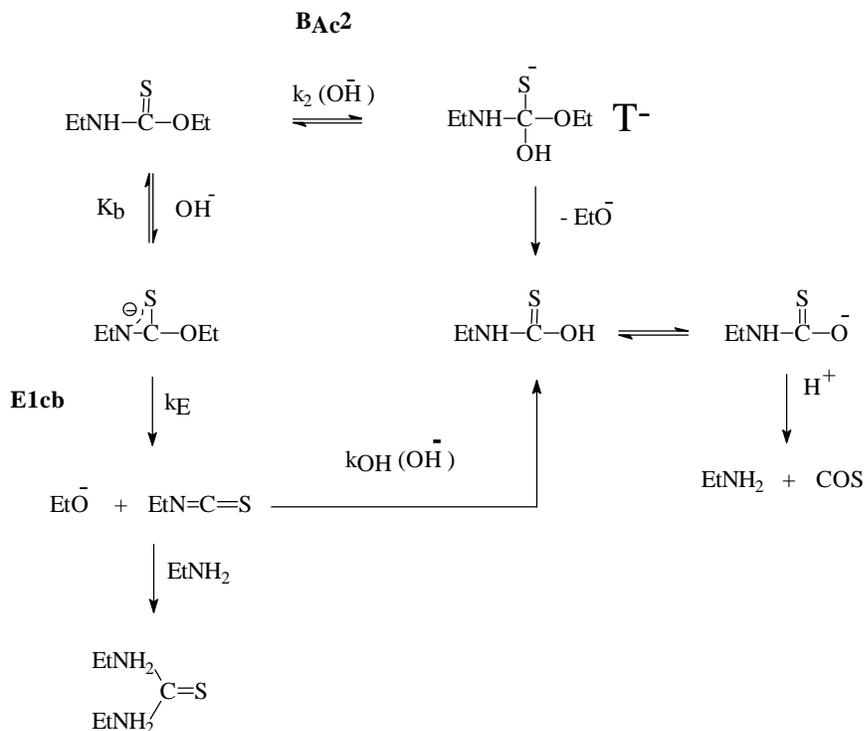
$$\frac{-d(pK_a)}{dT} = \frac{pK_a}{T} \quad (12)$$

Onde a razão do pK_a a 25 °C do imidazol com a nova temperatura T , em Kelvin, é somada ao valor do pK_a do imidazol a 25 °C.

Continuando a descrição da hidrólise do ETE, a $pH < 2,0$ na qual a mesma ocorre através de catálise ácida específica com o mecanismo A1, como mostraram o plote de acidez de Hammett (pendente 1,17), de excesso de acidez (linear) e de Bunnett-Olsen (pendente negativa). ³⁶

Na faixa de pH 2-6,5 o perfil mostra um platô onde reação de hidrólise é catalisada por bases gerais, independente do pH . Corresponde à hidrólise espontânea ou catalisada pela água com uma constante de velocidade espontânea de pseudo-primeira ordem $k_N = 4,02 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ e uma entropia de ativação $\Delta S^\ddagger = -25,4 \text{ cal.K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$, que sugere um estado de transição mais hidratado que o estado inicial de forma que além da molécula de água que atua como base geral, existem outras no estado de transição.

Por último, a $pH > 6,5$, observou-se catalise básica específica e geral. A constante de velocidade aumenta com o pH até atingir um platô a $pH > 12$. A hidrólise pode ocorrer pelo mecanismo E1cb, onde primeira etapa seria a ionização rápida da ligação N-H seguida da eliminação do grupo etóxido EtO^- e simultânea formação de um isotiocianato intermediário (ITC), na etapa lenta, que se hidrolisa rapidamente. Uma segunda alternativa é que a hidrólise ocorra através de um mecanismo $B_{AC}2$, onde acontece uma adição nucleofílica bimolecular do OH^- e formação de um intermediário tetraédrico seguida da expulsão do EtO^- .



Esquema 2

Ambos os mecanismos não são cineticamente distinguíveis, como mostram as equações 13 e 14.

$$\text{E1cb} \quad k_{obs} = \frac{k_E K_a}{K_a + a_H} \quad (13)$$

$$\text{B}_{AC}2 \quad k_{obs} = \frac{k_2 K_w}{K_a + a_H} \quad (14)$$

Estes mecanismos foram diferenciados através da captura do intermediário dietiltiouréia quando a reação foi realizada em presença de etilamina. Resultados similares foram obtidos por Hegarty e Frost³⁷ para ésteres carbâmicos e por Sartore e colaboradores no estudo da hidrólise do feniltionocarbamato de p-acetilfenila.³⁸

O mecanismo E1cb pode ser substituído pelo B_{AC}2 quando o hidrogênio ionizável do N-H do ETE é substituído por uma etila, produzindo N,N-

dietiltionocarbamato de etila (DETE) que por sua vez pode hidrolisar-se somente pelo mecanismo B_{AC2} .³⁹

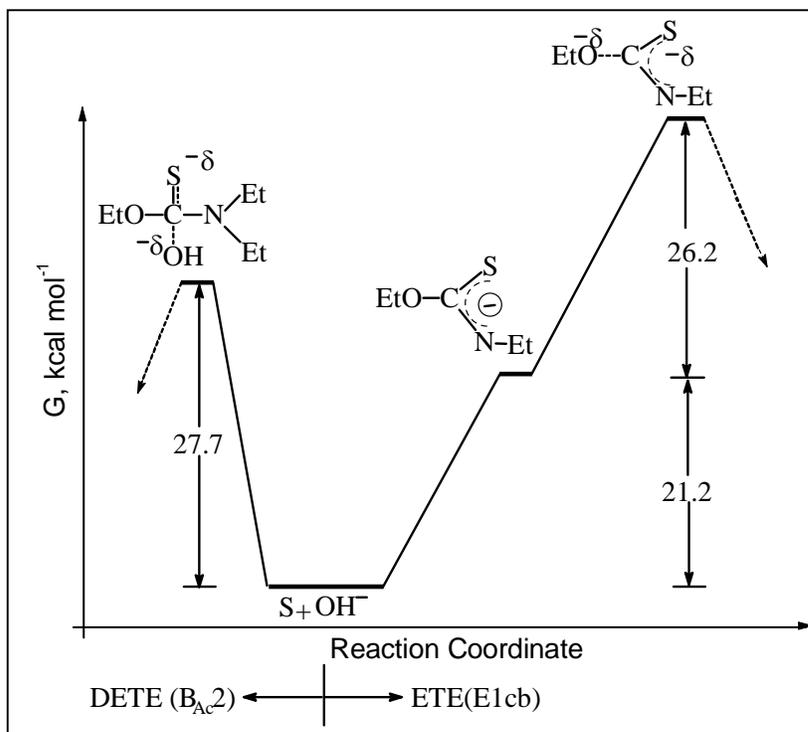


Figura 2. Perfil de energia livre da reação de hidrólise básica do ETE e DETE.

A diferença entre os mecanismos $E1cb$ e B_{AC2} pode ser visualizada utilizando o diagrama de energia livre versus coordenada da reação da figura 2. No mecanismo B_{AC2} a etapa determinante é a formação do intermediário tetraédrico T^- (Esquema 2) seguida da rápida decomposição. Em casos extremos T^- pode ser muito instável e sua estrutura se aproxima à do estado de transição e o mecanismo chega a ser S_N2 .

No mecanismo $E1cb$ pode-se observar que se forma primeiro a base conjugada seguida da eliminação de EtO^- na etapa determinante para formar o intermediário isotiocianato que se decompõe rapidamente impossibilitando sua observação direta.

A barreira energética do DETE, $\Delta G^\ddagger = 27,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, comparada com a do ETE, $\Delta G^\ddagger = 26,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, é somente $1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ maior, assumindo que o efeito do segundo metila é desprezível. Esta diferença representa competitividade entre a nucleofugacidade do grupo etoxi e a nucleofilicidade da hidroxila para determinar o mecanismo predominante.

Um aumento da nucleofugacidade do grupo RO^- por substituintes eletroatraentes favoreceria o mecanismo E1cb, no entanto, também aumentaria a eletrofilicidade do carbono tiocarbonílico favorecendo o ataque do OH^- e conseqüentemente o mecanismo $\text{B}_{\text{AC}2}$. A acidez do N-H aumentaria, por outro lado se aumenta a acidez do N-H por grupos eletroatraentes também se aumenta a eletrofilicidade do carbono tiocarbonílico com pouco efeito sobre a nucleofugacidade do RO^- e conseqüentemente se favorece preferencialmente o mecanismo $\text{B}_{\text{AC}2}$ sobre o E1cb. Observamos que um aumento da acidez de N-H não favorece necessariamente um dos mecanismos.

O mecanismo E1cb no esquema 2 envolve um rápido pré-equilíbrio de desprotonação pelo íon hidróxido seguido por uma lenta eliminação do íon etóxido. Porém, para bases fracas a etapa de desprotonação é a etapa de determinante seguida pela rápida reação de eliminação. Esse mecanismo conduz à catálise básica geral.

A espécie neutra por sua vez se hidrolisa com catálise básica geral segundo o plote de Brønsted com $\beta = 0,48$. A água atua como catalisador básico geral com uma constante de (pseudo-) primeira-ordem $k_{\text{N}} = 3,06 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$. A molecularidade total da reação é pelo menos dois, mas o exato valor não pode ser determinado dos dados cinéticos considerando que a concentração da água permanece constante. Na ausência de outras bases gerais, a reação de hidrólise independente do pH é a única reação. Na serie de ésteres carbâmicos e tionocarbâmicos, somente uma pequena catálise básica geral foi observada para o N-metilcarbamato de O-p-nitrofenil⁴⁰, e não foi observada para os N-

ariltionocarbamatos de O-alquila ²⁴ ou arila ³⁸. A etapa lenta de transferência do próton desde o ETE é consequência do alto pK_a (24,7) da dissociação do N-H. Para os N-ariltionocarbamatos, a dissociação é ca. de três unidades de pK mais favorável. O alto valor de β = 0,48 obtido do plote de Brønsted sugere que o estado de transição é altamente polar que produz uma electro-constricção do solvente induzindo algumas moléculas de água a estar fortemente constrictas resultando numa alta entropia de ativação negativa.

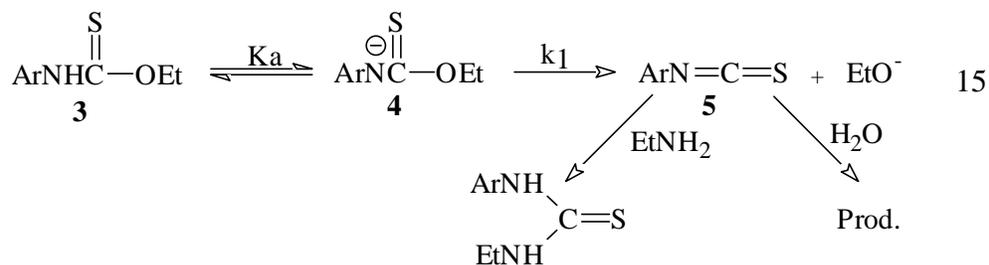
1.7. Hidrólise de N-ariltionocarbamatos de O-arila e O-alquila

Similarmente aos N-alquiltionocarbamatos de O-alquila a hidrólise básica dos N-feniltionocarbamatos de O-arila ocorre por mecanismo E1cB. ²⁴

A hidrólise básica de N-ariltionocarbamatos de O-etila p-substituídos também foi estudada a 100°C na faixa de pH 6,5-12,5. ²⁴ As constantes de velocidade observadas aumentam com o pH, atingindo um platô em pH > 11 com valores da k_{obs} por volta de 10⁻⁴ s⁻¹. Para estes tionocarbamatos não foi observada catálise geral.

Um típico perfil de pH-velocidade é mostrado na figura 3.

A curva foi calculada pela equação 14 consistente com os mecanismos B_{AC}2 e E1cb. Ambos foram observados em ésteres carbâmicos, ⁴¹ mas a detecção de isotiocianato como intermediário quando foi capturado na forma de ariletiltiourea na presença de etilamina mostra que estes N-ariltionocarbamatos de etila se hidrolisam pelo mecanismo E1cb, como foi observado para os análogos N-aril O-aril. ²⁵ (equação 15)



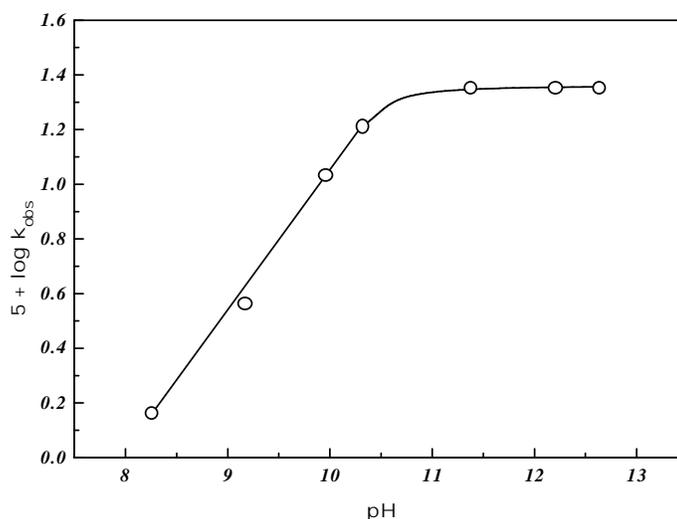
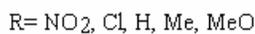
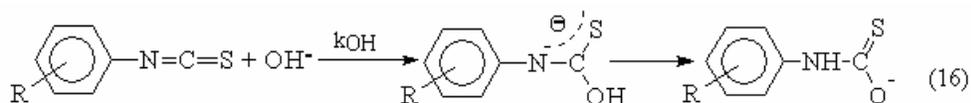


Figura 3. Perfil pH-velocidade da hidrólise alcalina do N-p-metilfeniltionocarbamato de etila a 100 °C.

Segundo este mecanismo o perfil de pH-velocidade segue a equação 13 onde K_a é a constante de dissociação ácida da ligação N-H e k_E é a constante de primeira ordem da etapa de eliminação.

A hidrólise básica dos arilistiocianatos a 25 °C produz o anion tionocarbamato (equação16) que é estável nas condições da reação.



Os valores de k_E para a hidrólise do anion ariltionocarbamato e k_A para a adição de íon etóxido à arilistiocianatos permitiram o cálculo do perfil de energia livre da reação e as constantes de equilíbrio para a reação eliminação-adição de uma etapa, equação17, onde $K_{AE} = k_A/k_E$ (figura 4).²⁴

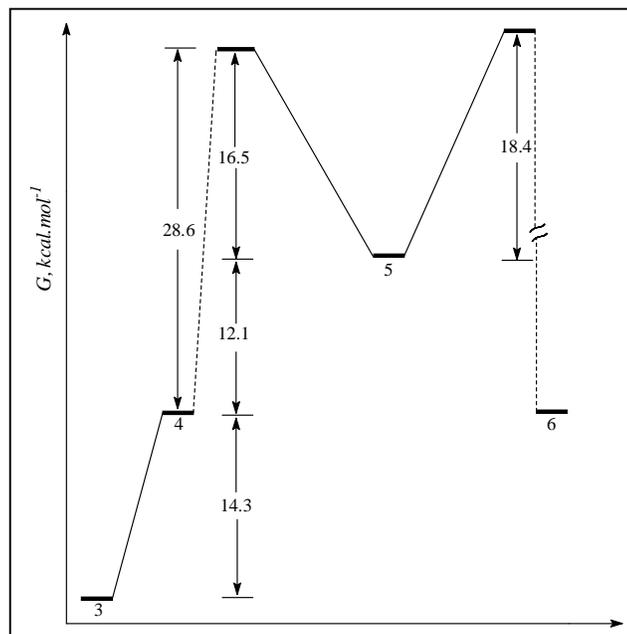
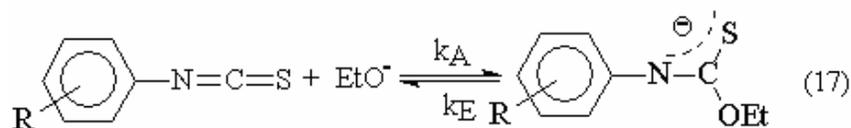


Figura 4. Perfil de energia livre da reação de hidrólise alcalina do N-p-clorofeniltionocarbamato de etila; 3-6.

No formalismo de Marcus a barreira cinética ΔG_0^\ddagger quando $\Delta G = 0$ é uma constante chamada “barreira intrínseca”.⁴² No caso de uma reação eliminação-adição a barreira não é simétrica sendo p (ou q para a reação reversa) o parâmetro que mede a assimetria da barreira. A barreira é simétrica somente quando $p = 1/2$ e $\Delta G = 0$. A expressão da equação modificada de Marcus (EMM) foi obtida (equação 18).

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_o^\ddagger + p\Delta G + \left(\frac{3/4 - p}{4\Delta G_o^\ddagger} \right) \Delta G^2 \quad (18)$$

Para o equilíbrio 17 o parâmetro assimétrico $p = 0,69$ para a reação direta e a barreira intrínseca foi calculada $\Delta G_o^\ddagger = 24,75 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Tem sido defendido que para uma série de reações que não possuem reação de identidade, tal como, a recombinação cátion-anion e a adição nucleofílica em sistemas não-saturados, que não é possível determinar uma barreira intrínseca e por tanto não se pode satisfazer uma equação tipo Marcus,⁴³ no entanto, esta afirmação somente é válida quando se consideram barreiras simétricas.

2. OBJETIVOS

Sintetizar O-arilxantatos de S-alquila e O-ariltionocarbamatos de N-alquila e estudar os mecanismos de hidrólise destes últimos

2.1. Objetivos específicos

Estudar em particular o mecanismo da reação catalisada pela água na hidrólise de O-ariltionocarbamatos de N-alquila

Calcular o efeito isotópico de solvente e obter o inventário de prótons da reação catalisada pela água.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Reagentes

Todos os reagentes foram de qualidade analítica e foram usados sem purificação posterior: CS₂ (Vetec), acetona (Nuclear), etanol (Nuclear), éter etílico (Vetec), fenol (Vetec), o-metil fenol (Aldrich), p-fluor fenol (Sigma), p-metoxi fenol (Aldrich), hidróxido de bário (Vetec), iodeto de metila (Sigma), brometo de etila (Aldrich), água oxigenada a (Nuclear), etilamina (Aldrich), trietilamina (Aldrich), DMSO (Nuclear), NaOH (vetec), fosfato ácido de sódio

(Aldrich), imidazol (Sigma), ácido acético (Aldrich), água deuterada (Sigma), ácido clorídrico (Nuclear), ácido cloroacético (Nuclear), ácido sulfúrico (Nuclear). As soluções aquosas foram preparadas utilizando água destilada e com e sem desoxigenada por ebulição e esfriamento em ambiente de nitrogênio. No entanto, sem apresentar diferença nas constantes de velocidades.

3.2. Instrumentos

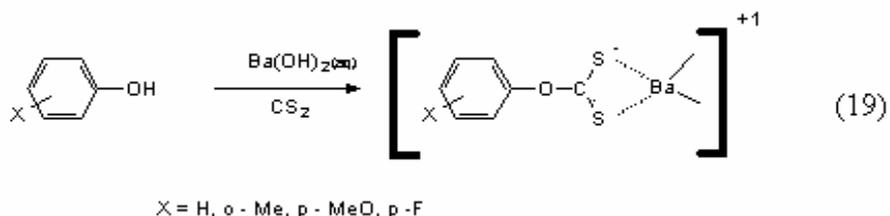
As medidas de pH e pontos de fusão foram obtidas em pHmetros Micronal B474 e Uniscience do Brasil 498, respectivamente. Os espectros UV-Vis foram obtidos num espectrofotômetro Hewlett Packard 8452A diode array e os de RMN usando um espectrômetro Bruker AC 200 mHz e Varian Mercury plus 400mHz.

Para obter os espectros de massa utilizou-se um cromatógrafo em fase gasosa acoplado ao espectrômetro de massa (CG-EM) Hewlett Packard 5890 Series II. Todos os espectros foram obtidos usando uma coluna capilar de sílica fundida Agilent HP-5 MS, não-polar (5% - fenil)-metilpolisiloxano, com 30 m x 0,25 mm de diâmetro interno e com fase de recobrimento de 0,25. As condições de operação foram as seguintes: temperatura do injetor e interface do detector 280°C; volume da amostra 1µL; forno, temperatura inicial 35°C durante 2 minutos; taxa de aquecimento de 10 °C/min. Gás carreador: hélio (taxa de fluxo: 1,0 mL/min); taxa de split: 1:25 (por cada 1 mL que entra na coluna, 25 mL são descartados). Parâmetros do detector: tempo do solvente 4 minutos, detecção de massas entre 35 a 450 m/z. Os dados foram coletados com o software Hewlett Packard ChemStation, versão B-01-00.

3.3. Sínteses

A síntese do O-arilxantatos foi intentada utilizando uma serie de bases (hidróxido de amônio, de sódio, de potássio) usando além da água uma

variedade de solventes como benzeno, dioxano, etanol, acetona, e N,N-dimetilformamida. No entanto, os espectros UV não mostraram a formação de xantato mesmo quando o tempo de reação foi aumentado de 24 até 72 horas.



3.3.1. O-Fenilxantato de bário (FXBa).

Num erlenmeyer de 500 mL com boca esmerilhada, contendo 300 mL de água destilada e desoxigenada, foram adicionados 38,46 g (122,0 mmol) de Ba(OH)₂, 10,01 g (106mmol) de fenol e vagorosamente gotejados 80,71 g (1,06mol) de CS₂. A mistura heterogênea foi deixada sob intensa agitação magnética por 24 h a 20 °C. O produto sólido de tom amarelado foi caracterizado por UV-vis utilizando solução aquosa saturada de Ba(OH)₂ como solvente. O espectro apresentou bandas com maiores comprimentos de onda, λ_{max}, em 288, 322 e 400 nm, sendo que o λ_{max} 288 corresponde ao fenolato de bário que não reagiu com o dissulfeto (figura 5).

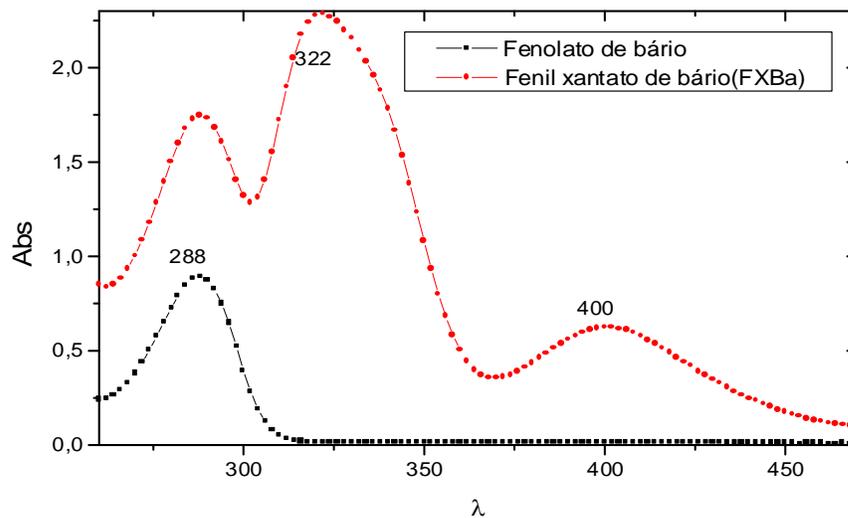


Figura 5. Espectros UV de fenolato de bário e fenilxantato de bário (FXBa) em solução aquosa saturada de $Ba(OH)_2$ como solvente.

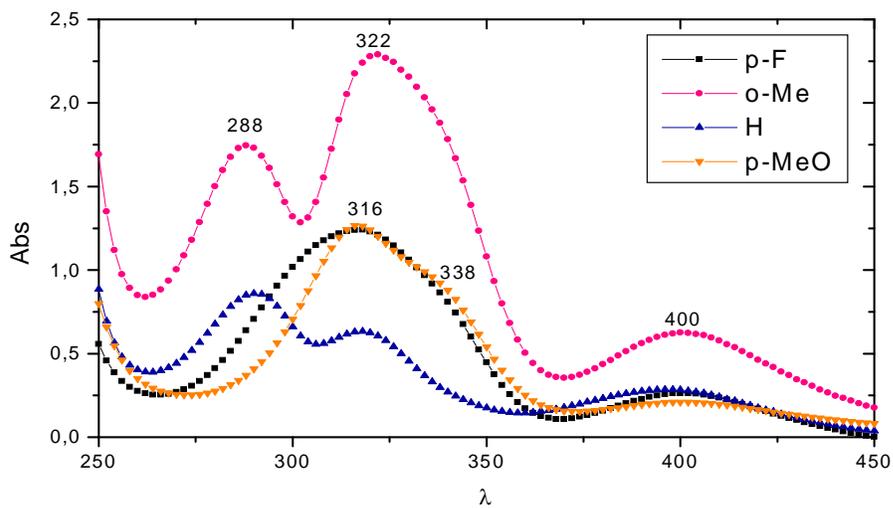


Figura 6. Espectros UV de uma série de O-arilxantatos em solução aquosa saturada de $Ba(OH)_2$, utilizada como solvente.

A figura 6 mostra os espectros UV da série de O-arilxantatos sintetizados pelo mesmo procedimento que o fenilxantato (equação 19). Os fenóis e fenolatos geradores absorvem na faixa de 306 a 268 nm de forma que as bandas dos xantatos podem ser facilmente caracterizadas. Os valores dos λ_{\max} dos xantatos e respectivos fenóis e fenolatos de bário podem ser observados na tabela 1. Os xantatos de bário não foram cristalizados.

Tabela 1. Espectros UV de O-arilxantatos, e fenolatos e fenóis geradores.^a

Substituintes	Xantato	Fenolato	Fenol ^b
p-MeO	316(ombro em 336), 400	306	288
o-Me	318, 398	288	272
p-F	316, 400	298	278
H	322, 400	288	268

^a. Em Ba(OH)₂ aquoso e λ_{\max} em nm; ^b. Em água.

3.3.2. O-Arilxantatos de S-alquila

Fenilxantato de metila (FXMe).

Ao erlenmeyer da solução final da síntese do O-fenilxantato, FXBa, de bário foram adicionados 32,35 g (24,08 mmol) de CH₃I. A solução foi deixada sob intensa agitação magnética durante 24 h à temperatura de 20 °C. A solução final apresentou duas fases, a inferior orgânica e superior aquosa que foi separada com funil de separação e extraída com éter etílico juntando-a a fase orgânica. Esta foi deixada 12 h sobre CaSO₄ para eliminação da água, filtrada e o éter etílico foi eliminado resultando o FXMe como óleo amarelo de odor forte. UV, λ_{\max} 286 nm (metanol) (figura 7). A fase aquosa apresentou as bandas do fenol, λ_{\max} 235 e 288 nm.

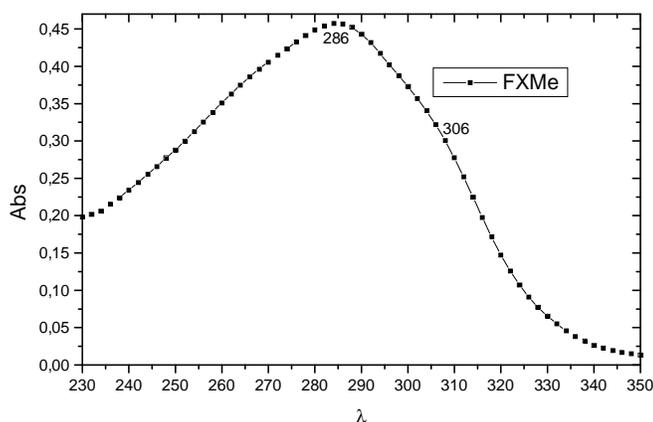


Figura 7. Espectro de UV do FXMe em metanol.

O *FXMe* resultante foi testado por cromatografia de camada fina (CCF) utilizando sílica como fase estacionária e hexano como fase móvel, e mostrou fenol como impureza. Este fenol foi eliminado numa coluna cromatográfica, de alumina utilizando como eluente hexano:acetato de etila 10:1. O solvente foi eliminado a vácuo e a CCF constatou que o produto estava puro.

p-Metoxifenilxantato de metila (*MeOFXMe*).

Ao erlenmeyer da solução final da síntese do *p*-metoxifenilxantato de bário foram adicionados 7,0 mL (112,51 mmol) de iodeto de metila. A solução foi deixada sob intensa agitação mecânica durante 24 h à temperatura de 25 °C. A solução final foi extraída com éter etílico, deixada 12 h sobre CaSO₄ resultando num óleo laranja claro de odor forte depois da eliminação do éter. A cromatografia em camada fina (CCF) sobre alumina e hexano como eluente indicou a presença de fenol que foi eliminado também por cromatografia de coluna, utilizando as mesmas fases móvel e estacionária. O espectro de UV do *MeOFXMe*, após a purificação apresentou λ_{max} 302 nm (figura 8).

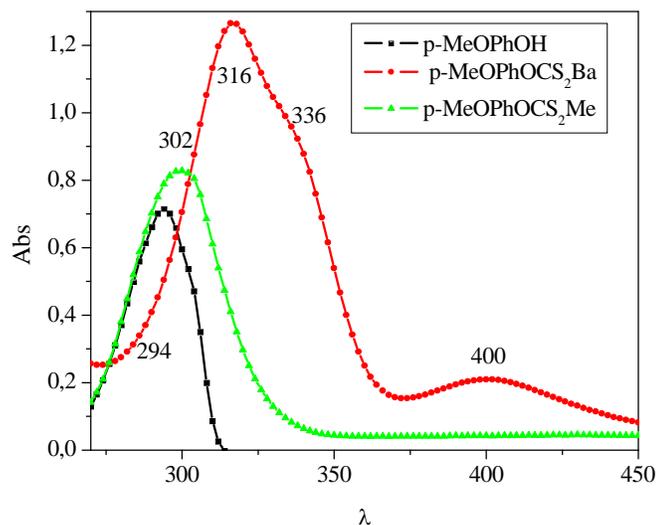


Figura 8. Espectros de UV de p-MeOFXBa em Ba(OH)_{aq} e p-metoxifenol e p-MeOFXMe em éter.

Fenilxantato de etila (FXE).

Ao erlenmeyer da solução final da síntese do fenil xantato de bário (FXBa) foram adicionados 47,70g (437,8 mmol) de brometo de etila. A solução foi deixada sob intensa agitação mecânica durante 48 h à temperatura de 25 °C. A solução final foi extraída com éter etílico e seca sobre CaSO₄. Após eliminação do éter, o resultado foi um óleo laranja claro que foi destilado à pressão reduzida (65 mmHg) e duas frações foram coletadas, a primeira com ponto de ebulição 61-65 °C, e a segunda com ponto de ebulição 110 °C.

A primeira fração apresentou λ_{\max} 272 nm, ombro em 278 nm e um λ_{\max} em 306nm (figura 9). A segunda fração apresentou apenas um λ_{\max} em 306nm (figura 10). Ambos os espectros foram realizados em 50% etanol aquoso.

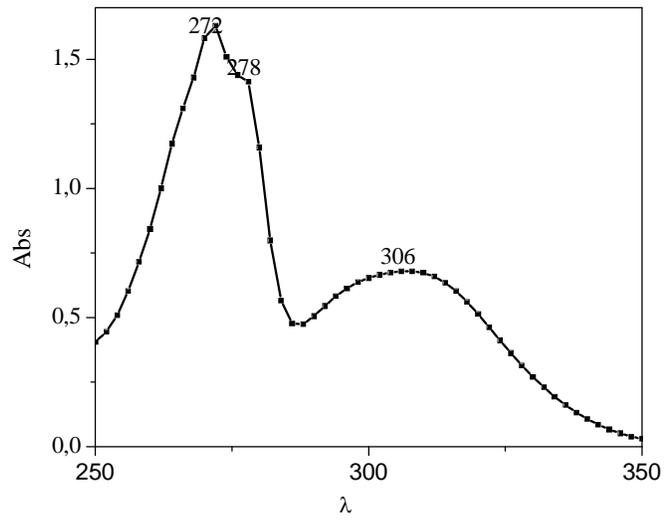


Figura 9. Espectro UV da fração 61-65°C em 50% etanol aquoso.

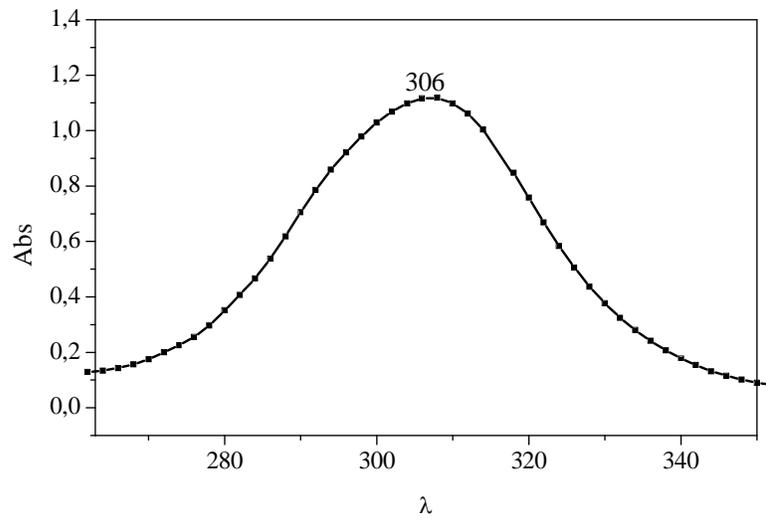


Figura 10. Espectro UV da fração 110 °C em 50% etanol aquoso.

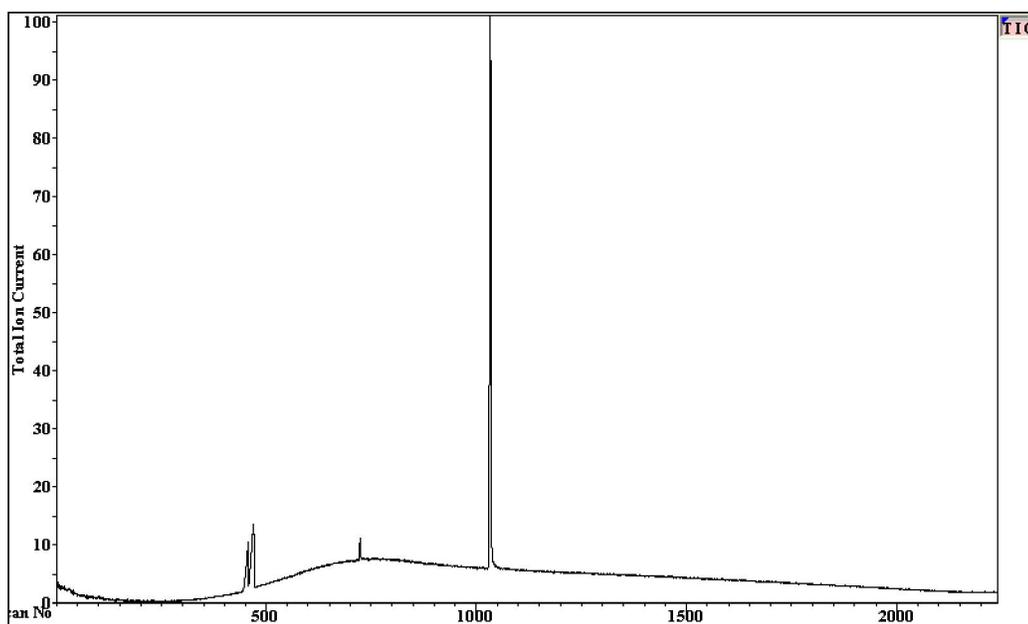
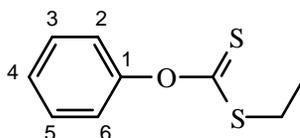


Figura 11. Cromatograma da fração p.e. 61-65 °C.



FXE

Fração p.e. 61-65 °C. GC-MS. O cromatograma da (figura 11) mostrou três picos que correspondem, segundo os tempos de retenção (minutos) a: fenol (8,3), etoxi benzeno, EB (8,5), e o produto FXE (13,4).

Estas associações foram realizadas pelos espectros de massa das frações como se indica a continuação.

Na figura 12 pode-se observar que o espectro de massa do pico a 8,3 min. é similar ao espectro do fenol (figura 13).⁴⁴ O pico de 94 m/z representa o íon molecular do fenol, com falta de um elétron resultante do choque dos elétrons. Posteriormente ocorre o rearranjo deste fragmento seguido da perda

de COH (29 m/z). Esta forma de fragmentação é bastante característica do fenol e do metil benzeno.

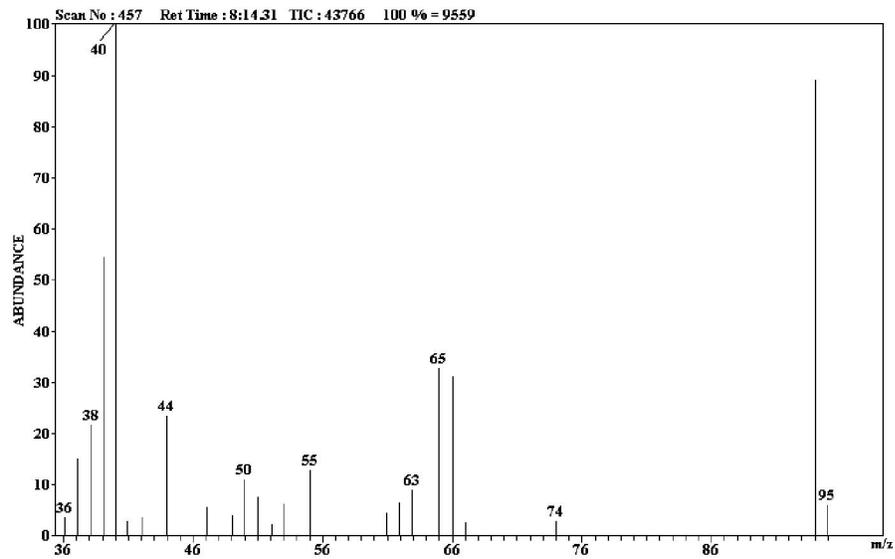


Figura 12. Espectro de massas do pico a 8,3 min.

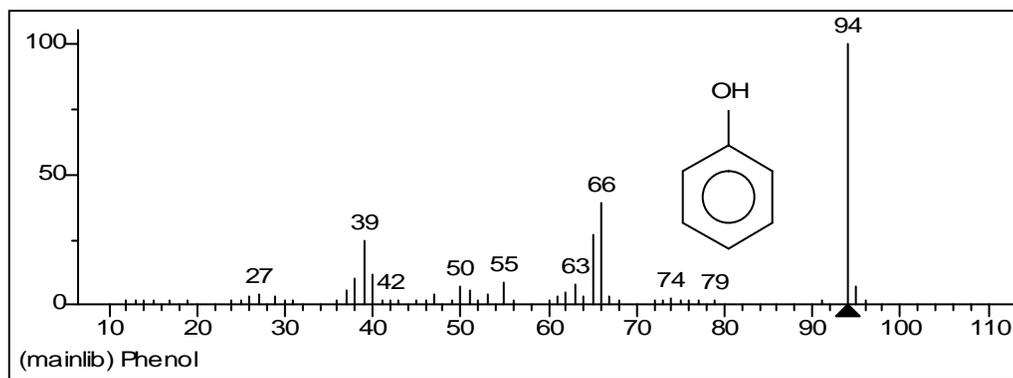


Figura 13. Espectro de massa do fenol. ⁴⁴

O espectro de massa do pico a 8,5 min da figura 14 é similar ao espectro do etoxi benzeno (figura 15).⁴⁴ O etoxi benzeno, assim como outros éteres aromáticos com grupos alquílicos com dois ou mais carbonos, sofrem a clivagem no carbono da ligação β do anel com o substituinte seguido simultaneamente da migração de um hidrogênio da parte alquílica para o anel, formando um íon estável do fenol em equilíbrio ceto-enólico, com massa 94 m/z.

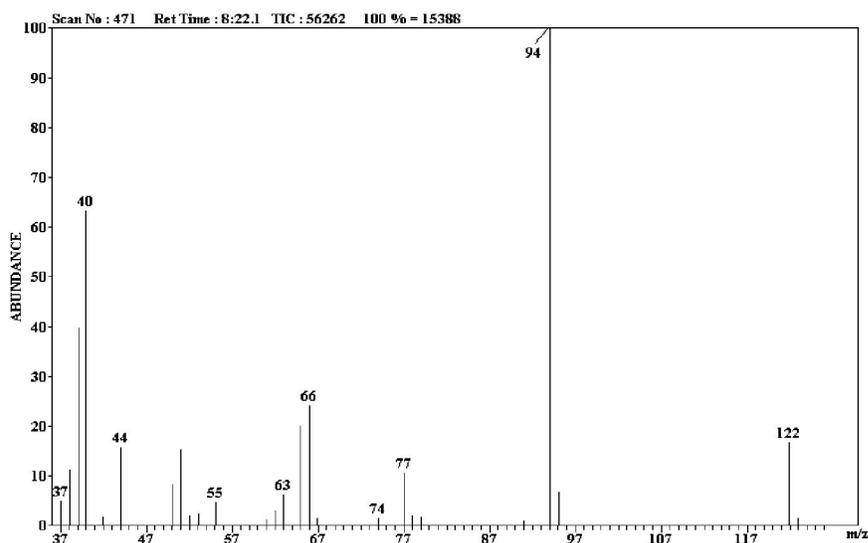


Figura 14. Espectro de massa do pico a 8,5 min.

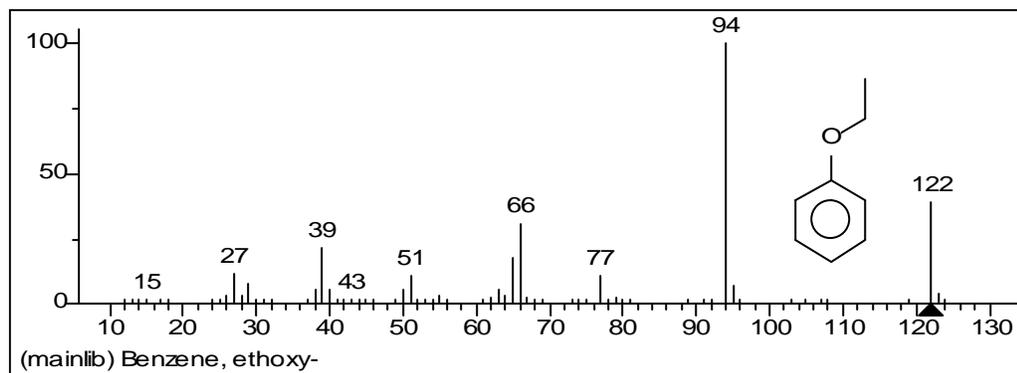


Figura 15. Espectro de massa de etóxi benzeno.⁴⁴

O espectro de massa do pico a 13,4 min (figura 16) corresponde ao FXE, como se discutirá em seguida. Uma das principais características deste espectro é a ausência do pico do íon molecular, esta ausência é freqüente em espectros de massa e é conseqüência da instabilidade do íon de massa 198 m/z. Os picos mais importantes presentes no espectro do xantato são o de massa 166 m/z, proveniente da fragmentação de um átomo de enxofre do M^+ ; o de massa 138 m/z, proveniente da ruptura da ligação C-S com expulsão do etiltiolato; o de massa 105 m/z gerado pela fragmentação do fenolato do resto da molécula, e finalmente, o pico de massa 77 m/z, característico do íon benzênio.

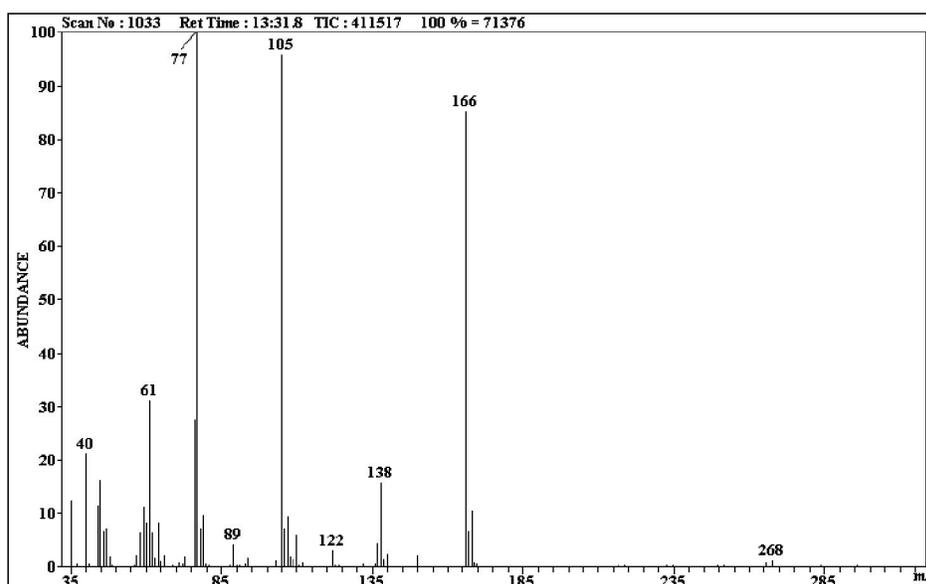


Figura 16. Espectro de massa do pico a 13,4 min.

Fração p.e. 110 °C. GC-MS. O cromatograma da figura 17, apresentou apenas um pico com tempo de retenção 13,4 min similar ao do terceiro pico da fração p.e. 61-65 °C, suportando a hipótese que corresponde ao FXE. Por tanto esta fração corresponde ao FXE consideravelmente puro.

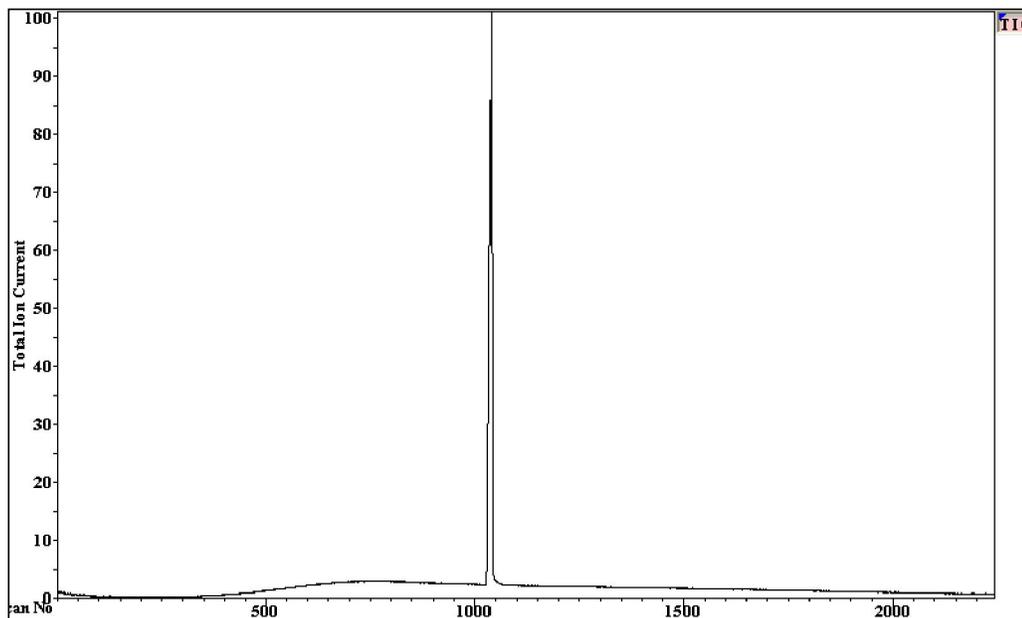


Figura 17. Cromatograma da fração p.e. 110 °C.

O espectro de RMN de ^{13}C da fração p.e. 110 °C aparece na figura 18.

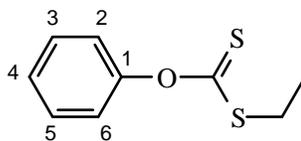
RMN de ^{13}C (MeOD) δ (ppm): 159,3 (CS₂); 156,6 (C-1); 130,1 (C-3,5); 121,2 (C-4); 115,9 (C-2,6); 31,4 (CH₂); 14,9 (CH₃).

O sinal atribuído ao tiocarbonila em 159,3 ppm apresenta um deslocamento relativamente próximo daquele reportado pelo cálculo do sinal de um carbono de uma tiocarbonila de um O-arilxantato (167 ppm) pelo programa Chemdraw ⁴⁵. Porém este valor discorda bastante do sinal obtido para O-alkilxantatos de alquila e arila que fica na faixa de 195-215 ppm. ⁴⁶⁻⁴⁹

p-Metoxifenilxantato de etila (MeOFXE).

À solução final da síntese do *p*-metoxifenilxantato de bário, descrita anteriormente, foram adicionados 12,5g (112,51 mmol) de brometo de etila. A solução foi deixada sob intensa agitação mecânica durante 24 h à temperatura

de 25 °C. A solução final apresentou duas fases que foram extraídas com éter etílico. A solução etérea foi seca sobre CaSO₄, filtrada e concentrada em rota



FXE

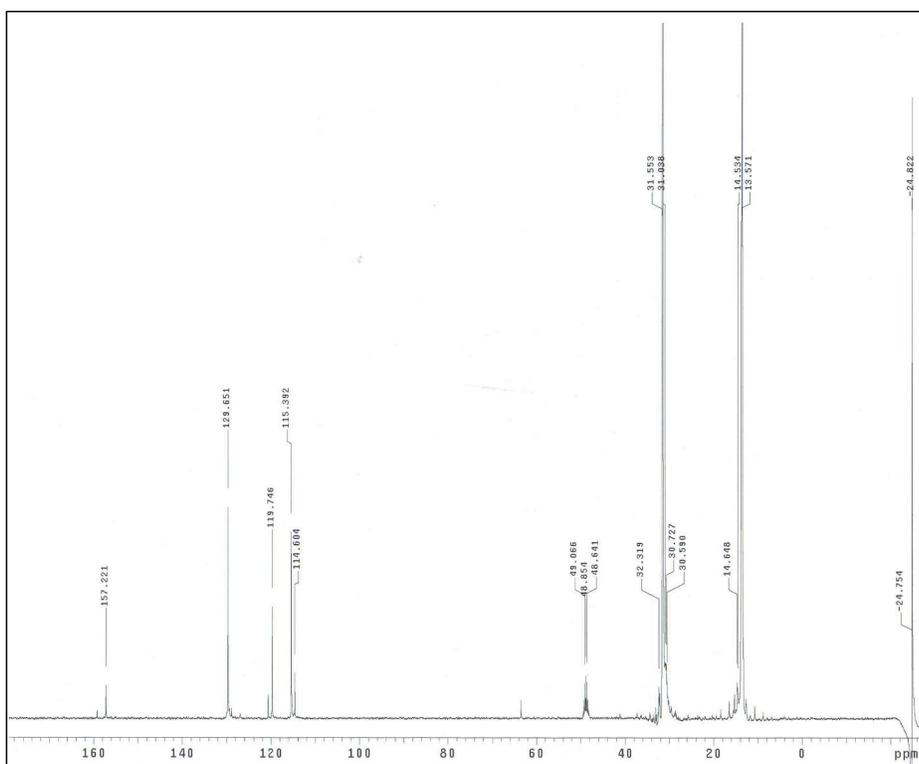


Figura 18. RMN de ¹³C da fração p.e. 110 °C.

vapor, resultando num óleo laranja claro que foi destilado a pressão reduzida (80 mmHg) coletando-se uma fração com p.e. 160 °C.

Cromatografia em fase gasosa. A coluna e condições foram similares às utilizadas anteriormente. O cromatograma da figura 19 mostrou três picos com tempos de retenção (minutos): p-metoxifenol 9,3; 1-etoxi-4-metoxibenzeno 14,1; MeOFXE 15,1. Esta caracterização foi realizada considerando os espectros RMN (figura 20) e os tempos de retenção observados na preparação do FXE.

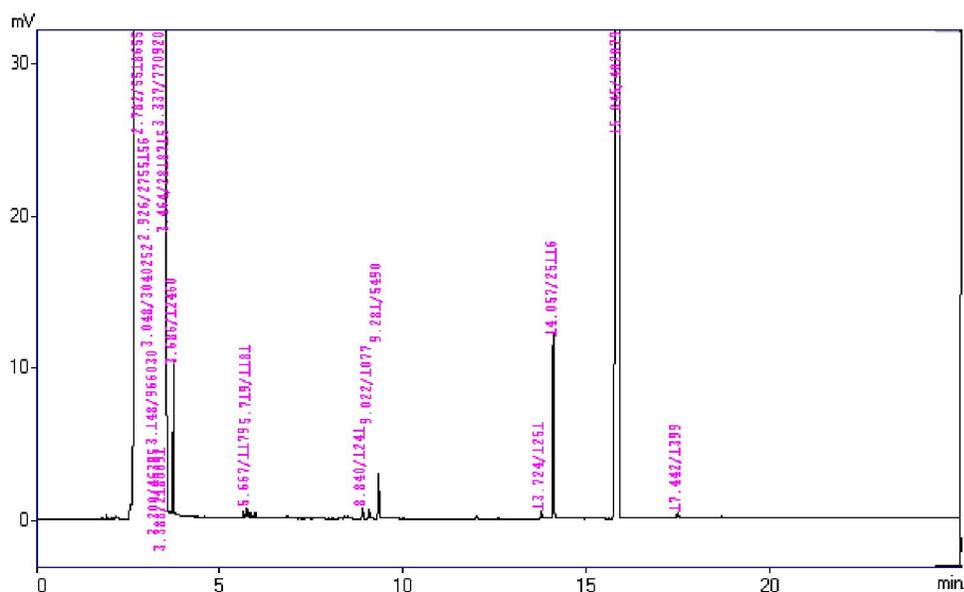
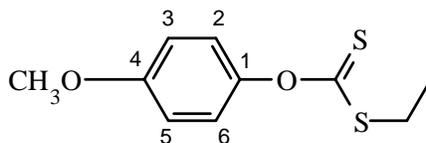


Figura 19. Cromatograma da fração p.e. 160 °C.

Espectro de RMN de ^{13}C em MeOD da fração de p.e. 160°C. O espectro mostrou ser uma mistura de três componentes, os quais não foram separados:

p-Metoxifenilxantato de etila



δ (ppm): 224,5 (C=S); 154,0 (C-4); 153,3 (C-1); 115,3 (C-3,5); 114,6 (C-2,6); 55,4 (CH₃O); 30,1(CH₂), 14,4 (CH₃).

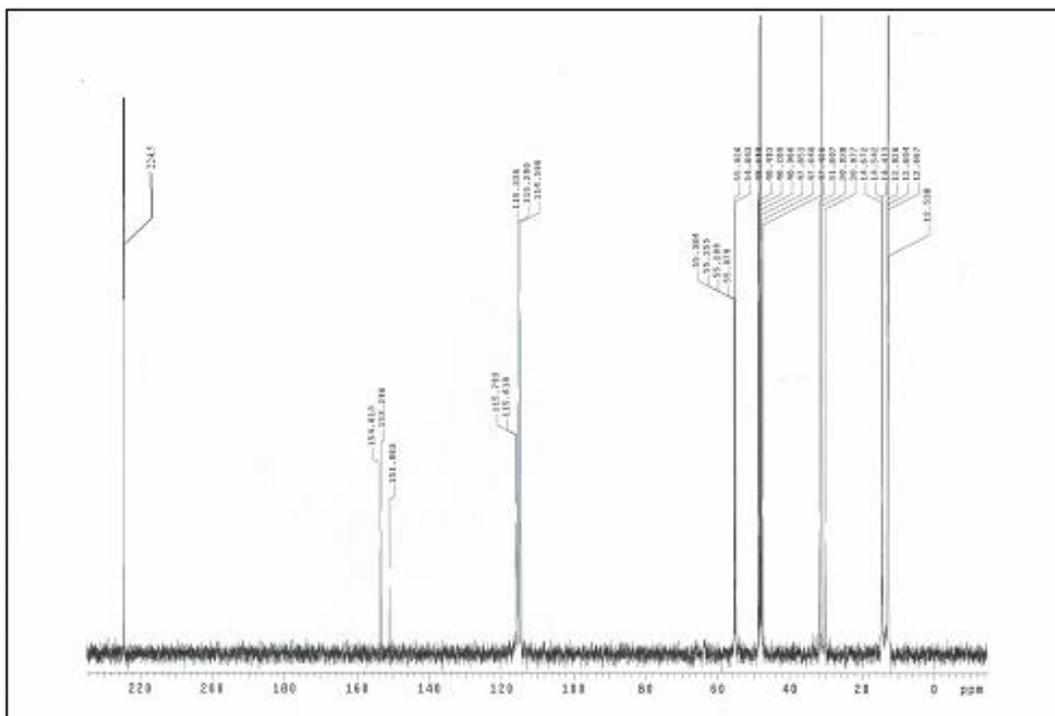
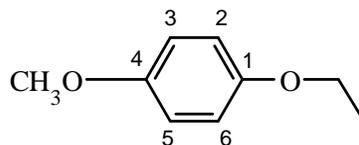


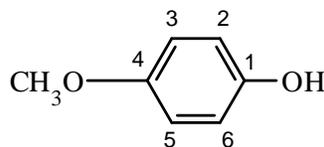
Figura 20. Espectro de RMN de ¹³C da fração p.e. 160 °C.

1-Etoxi 4-metoxi benzeno



δ (ppm): 153,3 (C-4); 151,0 (C-1); 115,3 (C-2,6); 114,6 (C-3,5); 64,1 (CH₂); 55,3 (CH₃O); 14,6 (CH₃).

4-metoxi fenol



δ (ppm): 153,3 (C-4); 151,1(C-1), 115,8 (C-2,6). 115,6 (C-3,5), 55,2(CH₃O).

3.3.3. Aminólise de O-arilxantatos de alquila (equação 2, pag. 21).

Etilaminólise de FXE. Num erlenmeyer de 50mL foram adicionados 0,5 mL (69,0 mg, 374 μ mol) do FXE e 20 mL de acetona, a mistura foi colocada em banho de gelo e então gotejados vagarosamente 3,0 mL (371mmol) de EtNH₂ 70% em água e a solução foi deixada sob agitação magnética. Em cinco minutos de reação o espectro de UV, em metanol, apresentou além da banda com λ_{\max} 286 nm característica do FXE, uma banda com λ_{\max} 233 nm. Após 3 horas de reação o espectro apresentou apenas a banda com λ_{\max} = 233 nm (figura 21). A aminólise, em metanol, foi acompanhada por UV. E através da figura 22 pode-se observar o aparecimento da banda com presença de um ponto isobéstico.

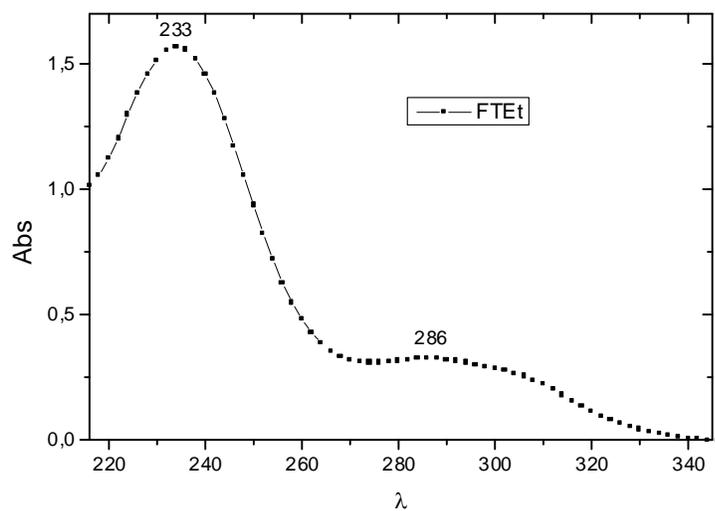


Figura 21. Espectro de UV em metanol do produto da aminólise de FXE.

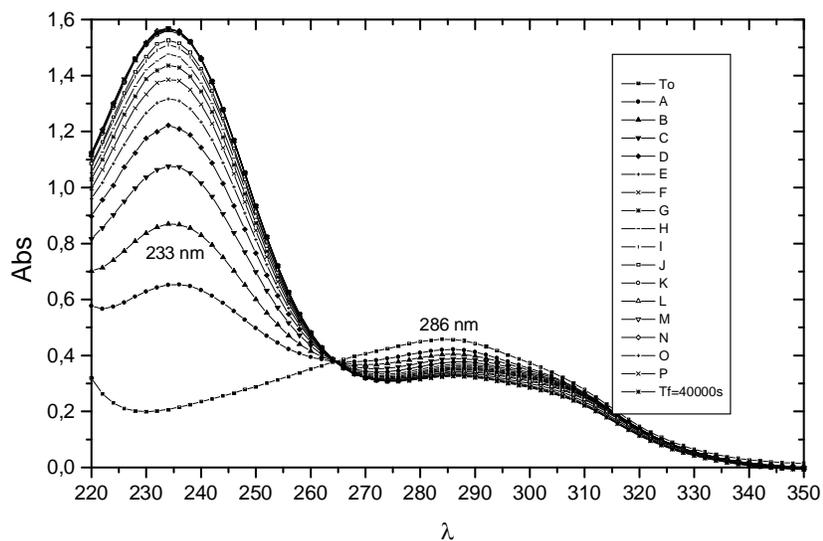


Figura 22. Acompanhamento em metanol da aminólise do FXE.

O produto final foi identificado como a dietiltiouréia. UV: λ_{max} 233 nm (metanol). RMN de ^{13}C (MeOD), $\delta(\text{ppm})$: 181,38 (C=S); 40,12 (CH₂); 15,6 (CH₃), (figura 23). Ponto de fusão 79 °C (lit. 77,1 °C).³⁹

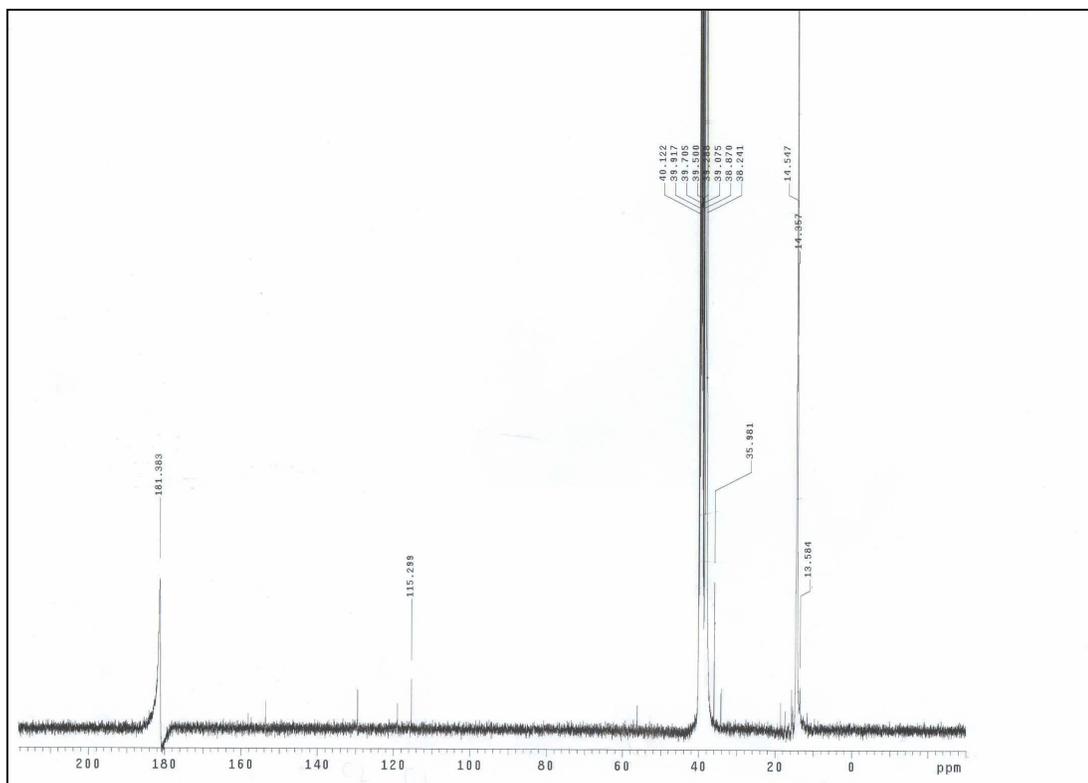


Figura 23. RMN de ^{13}C da dietiltiouréia em MeOD.

3.3.4. Síntese do p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila

Etilisotiocianato

Num erlenmeyer de 1000 mL com boca esmerilhada, contendo uma solução de 660,0 mL de THF com 57,9 mL (665,4 mmol) de etilamina, foram adicionados 201,0 mL (3,33 mol) de CS₂ e uma quantidade catalítica de trietilamina (9,3 mL, 66,54 mmol). A mistura foi deixada sob agitação

magnética durante 30 min a 25-30 °C e foi resfriada de 0-5 °C num banho de gelo/NaCl e então gotejados vagarosamente 98,2 mL (1,06 mol) de H₂O₂ 33%. Após o gotejamento a mistura foi deixada nesta temperatura (0-10 °C) durante 40 min, para garantir que todo ditiocarbamato seja transformado em isotiocianato. Na seqüência, a solução foi acidificada com 33 mL de ácido clorídrico 12 M (calculado para decompor os peróxidos resultantes) e filtrada, a fim de eliminar o enxofre livre. O filtrado foi extraído com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de cálcio durante 12 h, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi bidestilado a pressão atmosférica; p.e. 133 °C. UV λ_{\max} (água) 240nm.(figura 24)

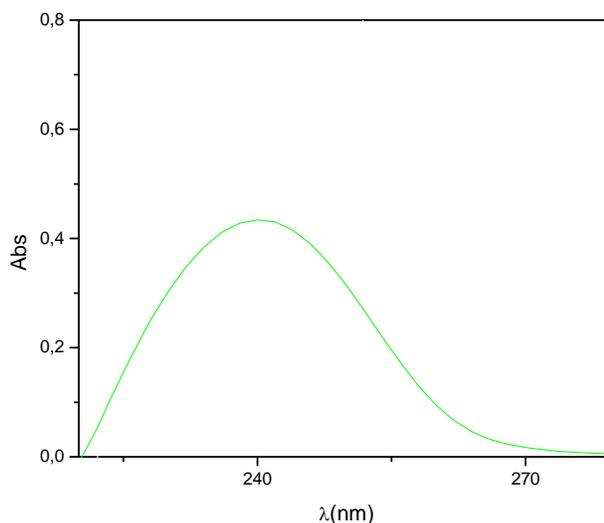
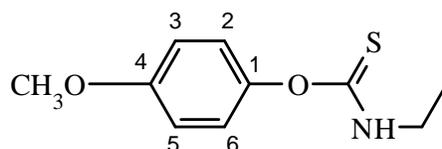


Figura 24. Espectro de UV do etil isotiocianato em água.

p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila

Em um balão de três bocas, provido de condensador, foram adicionadas uma solução de p-metoxifenol (51,0 g; 408,0 mmol) em dicloro metano (150,0 mL), uma solução de etilisotiocianato (40,0 g; 459,0 mmol) diluído em diclorometano (150,0 mL) e uma quantidade catalítica de trietilamina (20,0 mL). Em seguida adicionou-se 250 mL de tampão fosfato pH 7, e a mistura

heterogênea foi vigorosamente agitada mecanicamente, com agitador de hélice por 72 h a temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada num funil de separação e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram misturados e secados com sulfato de magnésio, filtrados e diclorometano foi eliminado a vácuo. Uma amostra de 12,5 g do produto foi cromatografada em coluna de sílica e eluída com um mistura de hexano:diclorometano 80:20. A fração foi eluída com 800 mL do eluente e concentrada á vácuo. Obteve-se 6,0 g de um sólido branco que foi recristalizado em etanol a quente, resultando em cristais brancos na forma de bastonetes. Ponto de fusão 76-77 °C. UV: λ_{max} (água) 202, 244 e ombro em 274 nm (figura 25); λ_{max} (CH₂Cl₂) 248 e ombro em 274 nm.



p-metoxifeniltionocarbamato de *N*-etila

RMN de ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 189,94 (CS₂); 157,32 (C-4); 146,7 (C-1); 123,50 (C-2,6); 114,41 (C-3,5); 55,15 (CH₃O); 40,90 (CH₂); 13,99 (CH₃) (figura 26).

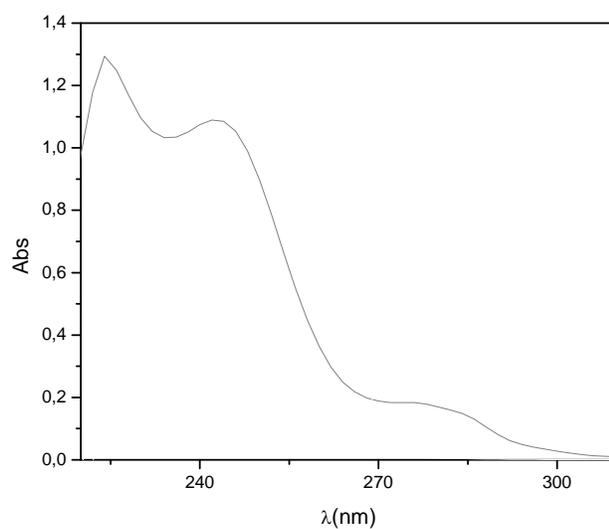


Figura 25. Espectro de UV do p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila em água.

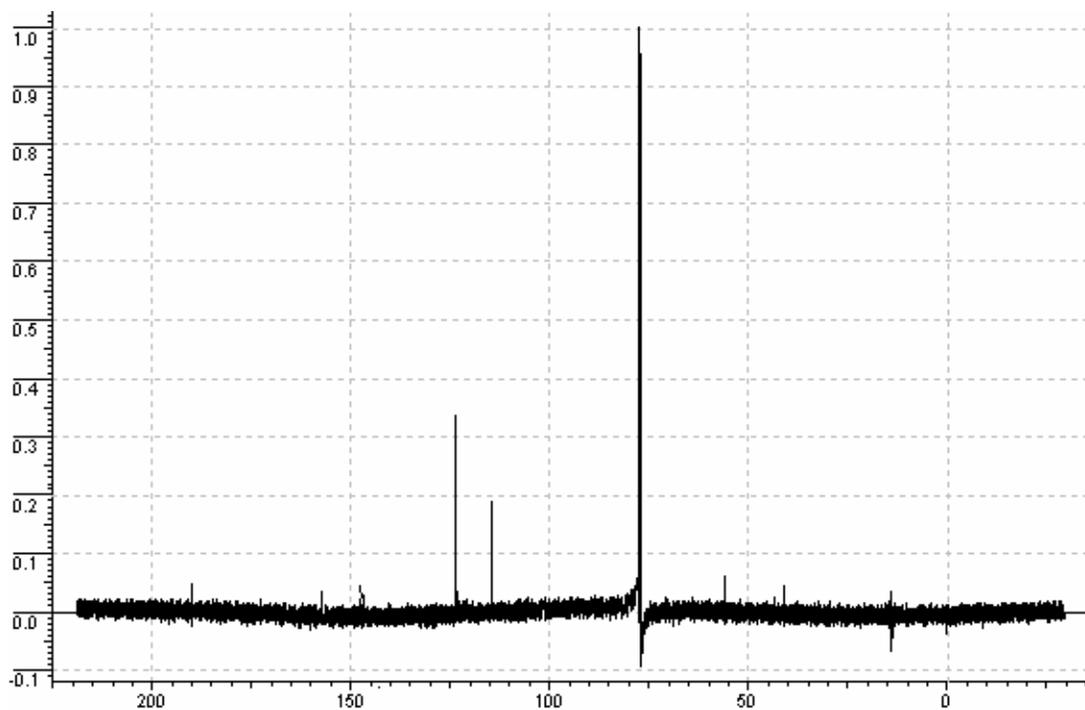


Figura 26. RMN de ¹³C do p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila em CDCl₃.

3.4. Cinéticas

As constantes de velocidade da hidrólise do p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila foram determinadas a λ_{\max} 306 nm pelo aparecimento do p-metoxifenolato a pH maior que 7 e a λ_{\max} 288 nm para os pH menores ou igual a 7 referente ao p-metoxifenol. As cinéticas foram realizadas por dois métodos, o das velocidades iniciais para as reações mais lentas acompanhando 5% da reação de hidrólise, calculando k_{obs} pela equação 20, onde ϵ_F é o valor da absorvidade molar do p-metoxifenol em 288 nm na acidez experimental, ΔA é a variação da absorbância em 288 nm no tempo Δt , e $[\text{MeOFTE}]_o$ é a concentração inicial do substrato.

$$\frac{1}{\epsilon_F} \frac{\Delta A}{\Delta t} = k_{\text{obs}} [\text{MeOFTE}]_o \quad (20)$$

No segundo método, utilizado para as reações mais rápidas, acompanhou-se a hidrólise durante o tempo mínimo de quatro tempos de meia vida ($t_{1/2}$), onde a k_{obs} variou de 10^{-8} a 10^{-6} e foi calculada por ajuste da curva experimental pelo programa do espectrofotômetro.

3.4.1 Perfil de pH-velocidade

O perfil de pH-velocidade da hidrólise do MeOFTE a 50 °C, μ 0,5, foi obtido das constantes de velocidade em ausência de tampão ou dos valores extrapolados a concentração zero de tampão. Para a hidrólise ácida usou-se ácido clorídrico/KCl; ácido cloroacético para pH 2,02 e 3,03, ácido acético para pH 4,02 e 5,03; imidazol para pH 6,03 e 7,05; fosfato para pH 6,97 e NaOH para pH maior de 8 até H. 13,72. A hidrólise do MeOFTE a 50 °C sem tampão foi realizada na faixa de pH 7,28-10,86. A hidrólise básica a 25 °C foi realizada em duplicatas variando a concentração molar de NaOH de 0,44 até 2,87.

Na variação de 0,5-1,0 M de NaOH estes valores são menos que 0,1% diferentes daqueles obtidos pela função de acidez usando tioacetamida como indicador.⁵⁰ A catálise geral foi estudada variando a concentração de cada tampão a pH constante.

3.4.2. Correção do pH, pK_a , H_o , X , e H . com a temperatura.

O método utilizado para corrigir os valores de pH ou pK_a com a temperatura foi proposto por Humeres e colaboradores,³⁴ baseado no cálculo da mudança de prótons como consequência da mudança da dissociação da água e do tampão. O valor pH foi corrigido pela equação 5, onde se utilizou os valores de a_H , x e y e as equações 6, 7 e 8.

O pK_a do ácido cloroacético, acético e fosfórico foi corrigido pelo método de Harned e Embree,³³ equação 4.

No entanto, para o imidazol utilizou-se o método de Albert e Searjent³⁵ para bases nitrogenadas através a equação 12, onde a mudança do pK_a entre 25 °C e a nova temperatura T , em Kelvin, é somada ao valor do pK_a do imidazol a 25 °C.

Nas regiões de $pH \leq 2$, realizadas com HCl e H₂SO₄, e $pH > 12$, realizadas com NaOH, a acidez e a basicidade foram quantificadas com os valores de H_o e H , respectivamente. Os valores de função de acidez obtidos a 25 °C foram corrigidos para 50 °C considerando mudança no excesso de acidez X com a temperatura e as concentrações molares de ácido (C_{H^+}). Os valores de X , H_o e H foram obtidos pelas equações 21, 22 e 23,⁵¹ respectivamente.

$$X_T = X_{25^\circ} \left(\frac{298.15}{T} \right) \quad (21)$$

$$-H_o = X + \log C_{H^+} \quad (22)$$

Os valores de H foram calculados pela equação 23, onde pK_w ⁵⁰ 13,262.

$$H. = pK_w - \log[OH^-] \quad (23)$$

3.4.3. Cinética do intercâmbio entre próton e deutério da ligação NH do MeOFTE a 50 °C.

A medida do efeito isotópico requer fazer a medida após o intercâmbio do grupo NH tenha terminado. As figuras 27 a 31 mostram o acompanhamento do intercâmbio entre próton e deutério da ligação NH em D₂O do MeOFTE a 50 °C, por RMN de ¹H. O desaparecimento é devido à troca do próton por deutério. A tabela 2 apresenta os valores das áreas dos picos em 9,50 ppm dos espectros de RMN de ¹³C referente ao próton ligado ao nitrogênio do MeOFTE em diferentes tempos.

Tabela 2. Cinética de intercambio do N-L do MeOFTE 50 °C.

Tempo, s	10 ⁴ Área ^b
0 ^a	17,0
30	12,5
480	4,0
960	2,0
1440	1,9

^a. Sem D₂O. ^b. Em 9,50 ppm.

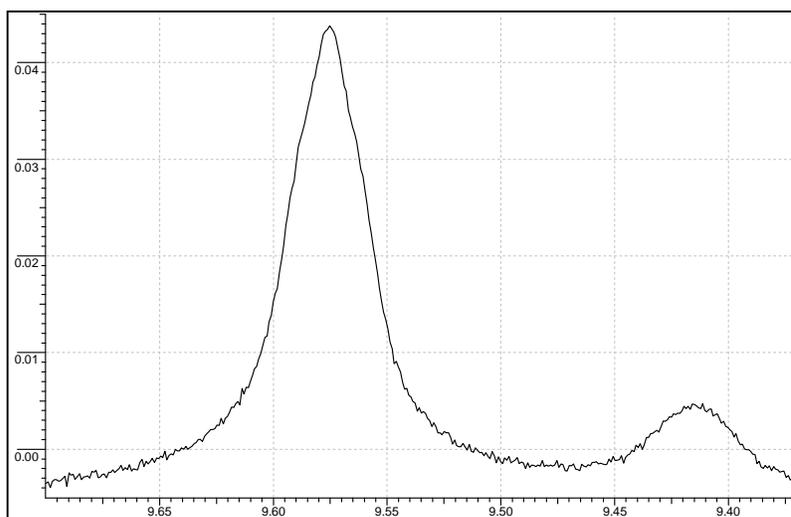


Figura 27. Intercâmbio da ligação NH; tempo zero.

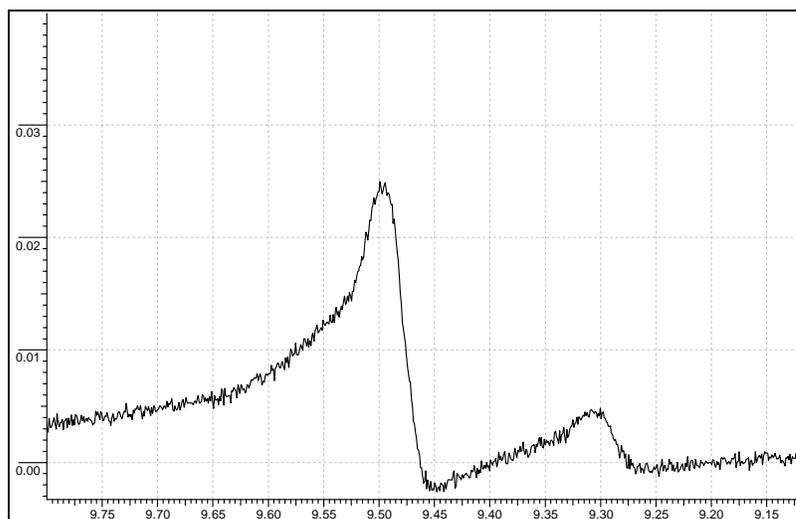


Figura 28. Intercâmbio da ligação NH; tempo 30 s.

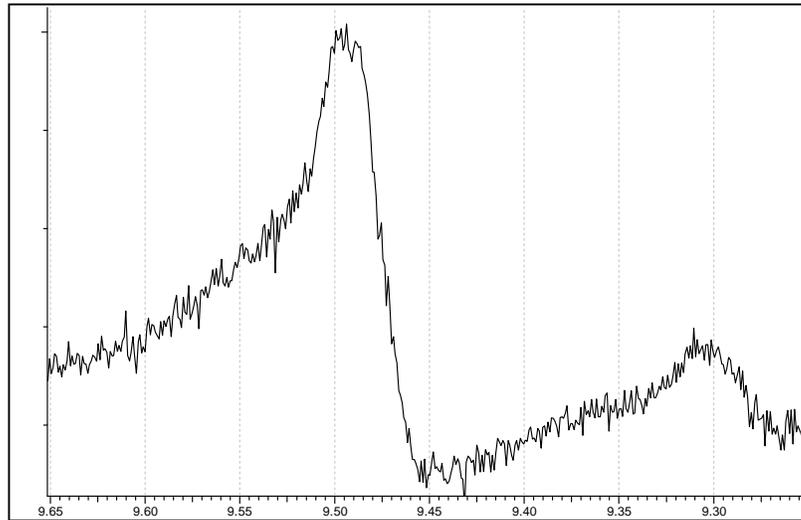


Figura 29. Intercâmbio da ligação NH; tempo 480 s.

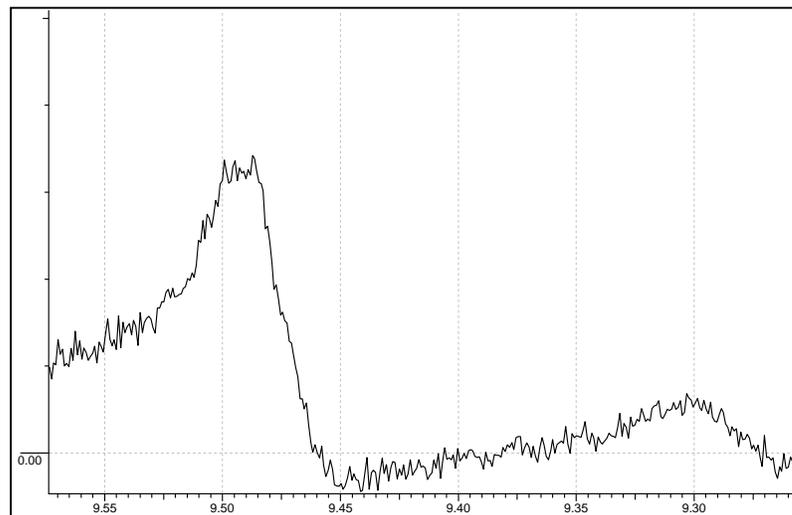


Figura 30. Intercâmbio da ligação NH; tempo 960 s.

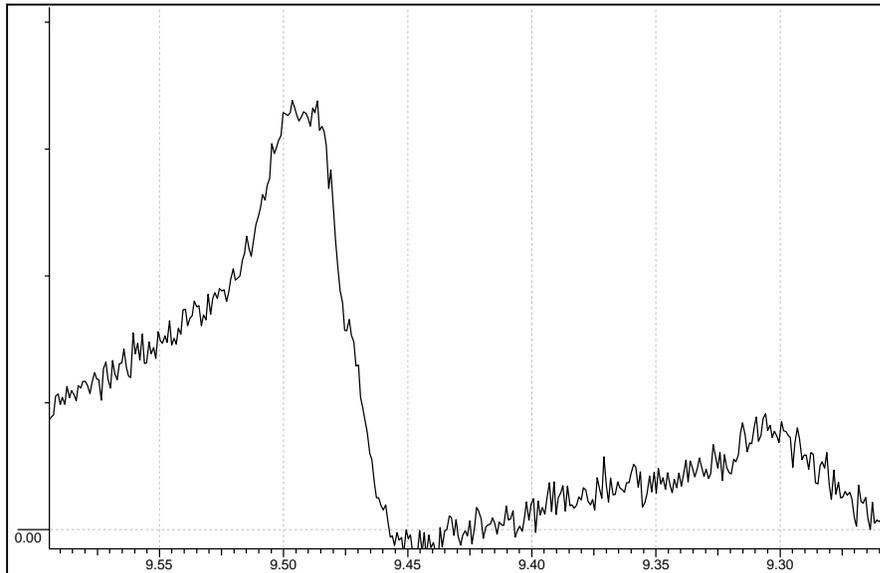


Figura 31. Intercâmbio da ligação NH; tempo 1440 s.

O cálculo da constante de intercambio foi realizado usando a equação 24 e os dados da Tabela 2 usando o programa Origin 6.0.⁵²

$$A - A_{\infty} = (A_0 - A_{\infty})e^{-k_{ex}t} \quad (24)$$

onde A_0 , A , A_{∞} são as áreas integradas do sinal de RMN de ^1H nos tempos zero, t e infinito, respectivamente e k_{ex} é a constante de velocidade de intercâmbio. a constante de intercambio de primeira ordem calculada foi $k_{ex} = (5,4 \pm 2,2) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ que corresponde a um tempo de meia vida de 2 min, ou seja, o tempo necessário para 50% da troca, conseqüentemente em 20 min, dez tempos de meia vida, a troca atinge o estado de equilíbrio. Isto define o tempo necessário a transcorrer antes de iniciar as medidas cinéticas do efeito isotópico.

3.4.4. Efeito isotópico do solvente e inventários de prótons

Preparação das soluções de D_2SO_4/H_2SO_4 0,01M com diferentes percentuais de deutério. Os solventes (D_2O e H_2O) e o ácido (D_2SO_4 e H_2SO_4) não foram desoxigenados. Em balões volumétricos de 10 mL foram preparadas soluções 0,1 M de D_2SO_4 em D_2O e 0,1 M de H_2SO_4 em H_2O assumindo que tanto o D_2O quanto o D_2SO_4 eram isotopicamente puros. As soluções foram padronizadas com NaOH. A partir destas foram preparadas 50 mL de D_2SO_4 0,01 M. e 50 mL de H_2SO_4 0,01M. Os balões volumétricos de 10 mL utilizados para as soluções cinéticas foram pesados vazios com as tampas e etiquetas, e na preparação das soluções. Todos os balões foram protegidos com septos e as transferências foram realizadas com seringas para evitar a contaminação com a umidade atmosférica. A tabela 3 mostra os pesos de água deuterada e não deuterada e as frações de molares de átomos de deutério.

Tabela 3. Soluções com diferentes frações molares de átomos de deutério X_D (valores primarios).

$P_{D_2O} + P_{H_2O}^a$	X_D
0,00 + 1	0,000
1,58+8,53	0,14
3,35+6,89	0,30
5,58+4,92	0,50
8,98+1,94	0,80
9,22+0,86	0,90
1 + 0,00	0,99
extrapolado	1,000

^a Massas de H_2SO_4 0,01 M e D_2SO_4 0,01 M.

Correções das porcentagens de deutério.

As correções foram realizadas por medidas de RMN de próton, onde em dois tubos de RMN adicionou-se 0,5 mL da solução estoque 0,1 M de D₂SO₄ e 10 µL de acetona. Determinou-se o teor de D presente também nas soluções cinéticas utilizando a acetona como padrão interno.

Cinéticas. As soluções foram termostatizadas por 20 minutos por 50°C ± 0,1°C, em seguida foram adicionados com uma micro seringa, 3µL de solução concentrada de substrato, este por sua vez dissolvido em DMSO não deuterado para a realização da cinética da hidrólise com 0% de D, e outra em DMSO deuterado para a cinética da hidrólise com 0% de H resultando numa concentração de 5,0 x 10⁻⁴ M de substrato. As reações de hidrólise foram acompanhadas por UV-vis a 288nm.

3.4.5. Parâmetros de ativação

Para determinar os parâmetros de ativação da hidrólise básica do MeOFTE em NaOH 1,50 M foram realizadas cinéticas em quatro diferentes temperaturas entre 35,0-50,0 ±0,1 °C. Os parâmetros da regressão linear da reta foram obtidos pela equação de Eyring, equação 25, onde R é a constante universal dos gases, T_i é a temperatura em Kelvin, k_B é a constante de Boltzmann em erg.K⁻¹, h é a constante de Planck em erg.s, k_i é a constante de velocidade observada. Os parâmetros de ativação da hidrólise catalisada pela água foram calculados em H₂SO₄ 0,01 M.

$$\ln \frac{k_i}{T_i} = \left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \right) \frac{1}{T_i} + \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad (25)$$

$\left(-\frac{\Delta H}{R} \right)$ é a inclinação da reta, enquanto $\ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$ é o coeficiente linear. O

valor de ΔG^\ddagger é obtido pela equação 26, onde T é a temperatura padrão.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad (26)$$

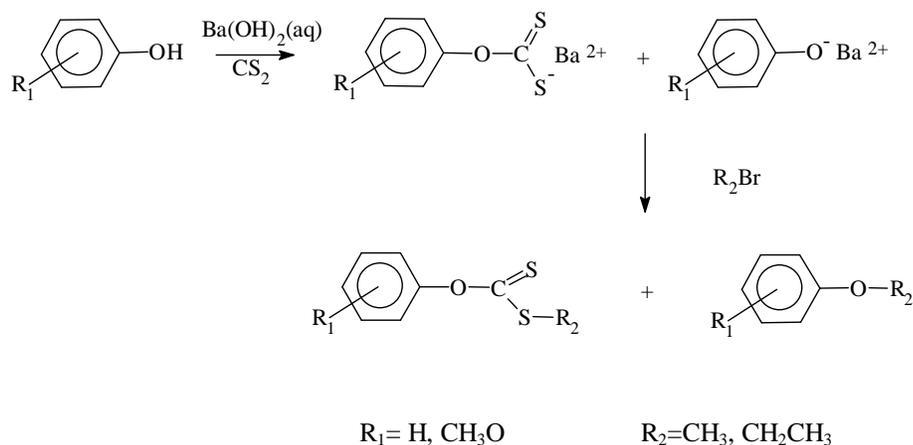
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Ésteres de O-arilxantatos

Sínteses de O-ésteres de O-arilxantatos a partir de sais de metais como agentes alquilantes têm sido testadas, no entanto sem sucesso. Os derivados de metais são razoavelmente instáveis para efetivas sínteses de ésteres de xantatos. A diferença dos alquil análogos, o equilíbrio da equação 1 (pag. 18) esta deslocado para a esquerda devido à maior nucleofugacidade do fenolato. Assim em excesso de água, o sal decompõe-se quando o cátion é amônia, sódio ou potássio. A estrutura **I** (pag.19) sugere que quanto maior a carga do cátion ou a capacidade do anel de doar elétrons, maior será a estabilidade do sal. Foram assim obtidos sais de bário de vários O-arilxantatos onde o grupo arílico foi p-metóxfenol, o-metilfenol, fenol e p-fluorfenol, sendo o p-metóxfenilxantato o mais estável. Experiências realizadas com p-nitrofenol nas mesmas condições não mostraram sinal no espectro UV-vis de formação de p-nitrofenilxantato devido ao forte efeito eletroreceptor do substituinte nitro.

Devido ao alto raio iônico (1,35Å) do íon bário, o complexo O-arilxantato de bário é mais estável do que com íons de raios menores.⁵³

Xantatos são importantes produtos agrícolas, e obtendo os ésteres em solução aquosa de sais de bário é muito mais conveniente que produzir usando uma solução num solvente dipolar aprótico.¹⁹ No entanto, não foi possível cristalizar os sais de bário mas alguns ésteres de O-arilxantatos de alquila foram obtidos a partir de dispersões aquosas de xantatos de bário seguido da alquilação, (esquema 3).



Esquema 3

Alguns éteres de O-arilxantatos de alquila foram formados devido ao ataque competitivo dos xantatos e dos íons fenolatos sobre o haleto de alquila. Sendo esta uma consequência do excesso de fenolato que é necessário manter em solução para obter o xantato. Entretanto com os cromatogramas do GC-MS pode-se estimar a proporção e mostrar que o éter é uma impureza.

4.2. Aminólise de O-arilxantatos de alquila.

A aminólise de ésteres O-alkilxantatos ⁴⁹ acontece pelo ataque nucleofílico da amina sobre o grupo tiocarbonila formando um intermediário tetraédrico zwitteriônico. Que segue uma rápida desprotonação e eliminação do nucleóforo com formação do O-alkitionocarbamato. Este mecanismo é similar à aminólise de ésteres carboxílicos. ⁵⁴ No entanto, a aminólise de ésteres de O-arilxantatos produz a correspondente tiouréia devido às aminólises consecutivas dos intermediários ditiocarbamato(DT) e/ou tionocarbamato (TC) (esquema 3).

Na aminólise do O-fenilxantato de etila, FXE, em metanol (figura 22, pag. 49) observou-se o aparecimento da banda característica de 1,3-

dietiltiouréia, com um ponto isobéstico que indica que nenhum intermediário foi acumulado (esquema 3).

A principal diferença entre as aminólises dos O-alkil e os O-arilxantatos é a nucleofugacidade dos grupos alquiltioxi e fenoxi do intermediário tetraédrico, T^+ , formado na etapa determinante da reação. As rápidas reações competitivas seguintes onde acontecem as saídas dos grupos fenoxi e alquiltioxi na qual se forma o ditiocarbamato e o tionocarbamato respectivamente, são praticamente idênticas.⁵⁵ No entanto a aminólise continua, expelindo o alquiltioxi do ditiocarbamato e fenoxi do tionocarbamato para formar a tiouréia como produto final (esquema 4).

A nucleofugacidade é um termo cinético que descreve a habilidade do grupo de saída e esta relacionada com a basicidade de Lewis. Quando o mecanismo é o mesmo a nucleofugacidade depende do substrato e do solvente. As comparações das habilidades dos grupos de saída alquiloxi, fenoxi e alquiltioxi requerem de uma escala de nucleofugacidade para quantificá-las.⁵⁶ Como estes valores não tem sido obtidos, pôde-se relacionar a nucleofugacidade pelos pK_a dos ácido conjugados destes grupos.^{57, 58}

Quando se considera uma série de nucleófugos de compostos análogos, existe uma boa correlação entre a nucleofugacidade e o pK_a .⁵⁹

É postulado que os intermediários do esquema 4 expõem seus respectivos grupos de saída por um mecanismo S_N1 em solução aquosa, e neste caso a nucleofugacidade depende apenas do substrato. Considerando o pK_a do etanol (16,0)⁶⁰ etanotiol (10,5)⁶⁰ e fenol (10,0)⁶⁰, esta claro que neste caso quando substituímos etoxi por fenoxi a nucleofugacidade deste fragmento é similar ao tioetoxi. As mesmas razões se aplicam para a decomposição dos intermediários tetraédricos da aminólise do ditiocarbamato DT e tionocarbamato TC, porque o grupo NHR apresenta o valor mais pobre de nucleofugacidade intrínseca.⁵⁶

Na etilaminólise do FXE os valores próximos dos pK_a dos ácidos conjugados dos nucleófilos etanotioxi (pK_a 10,5) e feniloxi (pK_a 10,0) facilitaram a formação da 1,3-dietiltiouréia como produto final. Pode-se concluir que dependendo dos valores dos pK_a dos nucleófilos a aminólise de O-arilxantatos em condições de pseudo-primeira ordem em relação a amina, produzirá a tiouréia correspondente.

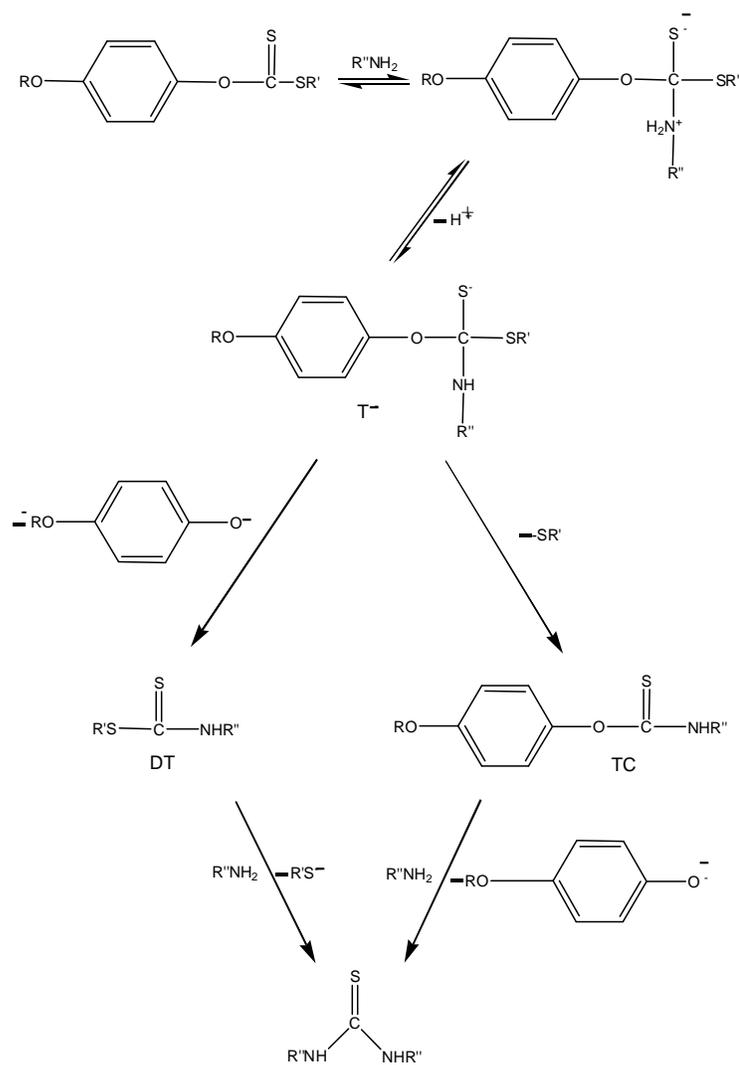
4.2.1. O-Ariltionocarbamatos de N-alquila.

Várias rotas têm sido testadas para preparar N-alquil O-ariltionocarbamato baseado na aminólise de ésteres de xantatos. Na equação 27 O-arilclorotioformato é preparado a partir da reação de um fenol com tiosfogênio que por aminólise forma o tionocarbamato.^{19, 25}



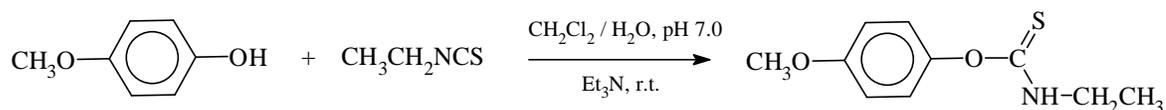
Outro procedimento foi a adição de alquil ou arilisotiocianatos em fenóis na presença de quantidades catalíticas de trietilamina, no entanto a reação não produziu O-ariltionocarbamato.¹⁹

Ésteres de N-Aril O-ariltionocarbamatos decompõem em meio básico (pH 8–11) a 25 °C liberando o isotiocianato e fenol. O pK_a foi em torno de 8,0–9,5.²⁵ Entretanto, o tionocarbamato necessita permanecer em $\text{pH} < 8$ para evitar decomposição.



Esquema 4

O método resumido no esquema 5 foi usado para obter p-metoxifeniltionocarbamato de N-etila que esta baseado no método de obtenção de O-ariltionocarbamatos.²⁵ Porém, neste caso usou-se uma mistura de CH_2Cl_2 / H_2O como solvente e cujo pH foi mantido em equilíbrio a pH 7 com uma solução tamponada com fosfato que controlava a basicidade da solução orgânica. Este é um novo método que permite as sínteses de N-alkil O-ariltionocarbamatos que apresentam importantes propriedades bioquímicas.



Esquema 5

4.3 Mecanismos da hidrólise do p-metoxifeniltionocarbamato de etila (MeOFTE).

4.3.1 Perfil de pH-velocidade.

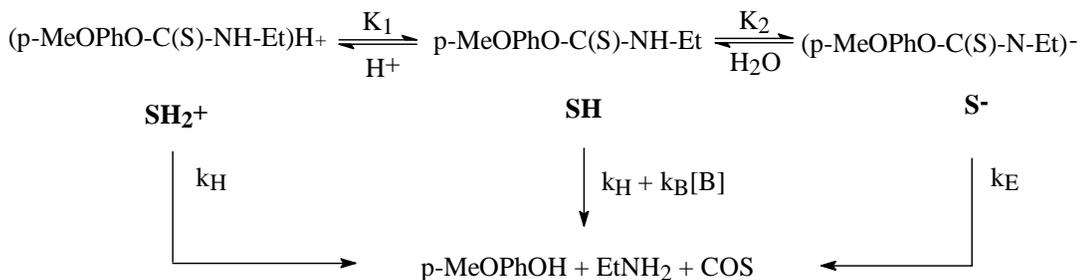
Assim como os O-alkiltionocarbamatos, os O-ariltionocarbamatos se hidrolisam com muita dificuldade, principalmente região de catálise onde a água atua como catalisador. O perfil de pH da hidrólise do p-metoxifeniltionocarbamato de etila (MeOFTE) foi obtido a 50 °C na faixa de H_o -3,6 a H . 13,7. Os valores das k_{obs}^o foram obtidos na ausência de tampão ou extrapoladas a concentração zero do tampão, considerando a catálise geral observada. Nas regiões de $\text{pH} \leq 2$ e $\text{pH} > 12$, a acidez e a basicidade foram quantificadas com as funções H_o e H ., respectivamente obtidos a 25 °C e corrigidos para 50 °C.

O perfil de pH (figura 32) apresenta três regiões: região de catálise ácida, região de hidrólise espontânea e região de catálise básica.

Em $\text{pH} < 2$, os valores de $\log k_{obs}^o$ aumentam com a concentração de ácido por um mecanismo de catálise ácida específica, até atingir um platô. Na faixa de $\text{pH} 2-3$ as constantes de velocidades são independentes do pH. Na

faixa de pH > 3 ocorre hidrólise básica específica e as constantes de velocidades atingem um platô na região de pH > 12.

O perfil de pH pode ser descrito cineticamente de acordo com o esquema 6 e pela equação 28,



Esquema 6- Esquema cinético da hidrólise do MeOFTE

$$k_{obs}^o = k_H \frac{a_{H^+}}{K_1 K'} + \frac{k_N}{K'} + \frac{k_E K_2 [OH^-]}{K_w K'} \quad (28)$$

onde $K' = \frac{a_{H^+}}{K_1} + 1 + \frac{K_2}{a_{H^+}}$ e $a_{H^+} = h_o$ quando pH < 2 que pode ser escrito como

$$k_{obs}^o = \frac{k_H h_o}{h_o + K_1} + k_N + \frac{k_E K_2}{a_{H^+} + K_2} \quad (29)$$

No esquema 6, K_1 e K_2 são as constantes de dissociação ácida e básica inversa das espécies SH_2^+ e SH , respectivamente. k_H é a constante de velocidade de hidrólise ácida específica, k_N e k_E são as constantes de velocidade de hidrólise espontânea e básica, respectivamente. A equação 29 assume que a hidrólise básica ocorre por mecanismo E1cb, como será discutido a seguir. K_w é constante de auto protólise da água e a_{H^+} é a atividade do próton.

A tabela 4 apresenta os dados da hidrólise do MeOFTE em água a 50 °C de HCl 9,62 M até pH 10,13. Na tabela 5 observam-se as constantes de velocidade da hidrólise básica do MeOFTE medidas a 25 °C e corrigidas para 50 °C pela equação de Eyring . A figura 32 mostra os pontos experimentais do

perfil de pH, k_{obs}^o versus pH e a linha continua representa a curva teórica, calculada pela equação 29. As constantes obtidas experimentalmente foram $k_N = 3,16 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ (constante de hidrólise espontânea), $k_E = 2,22 \text{ s}^{-1}$ (constante de hidrólise básica), $pK_2 = -pK_b = 11,4$ ou $K_2 = 4,0 \cdot 10^{-12} \text{ M}^{-1}$ (constante de dissociação básica inversa). As constantes otimizadas foram $k_H = 4,0 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (constante de hidrólise ácida específica), $pK_1 = -2,3$ ou $K_1 = 200$ (constante de dissociação ácida),

A constante k_H foi determinada pelo plote de excesso de acidez, k_N foi determinada pela média aritmética dos valores das k_{obs}^o do platô na região de pH 2,0 do perfil de pH experimental, k_E pela média aritmética dos valores das k_{obs}^o do platô da região de pH 12. K_1 e K_2 foram extraídas do perfil experimental a partir dos valores de pK_1 e pK_2 , respectivamente.

Tabela 4. Hidrólise do p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água a 50 °C.^a

C, M	X ²⁵	X ^{50 b}	H _o ^{50 c}	pH ²⁵	pH ^{50 d}	k _{obs} ^o , s ^{-1f}	9 + log k _{obs} ^o
HCl, 9,62	2,820	2,602	-3,589			(2,08±0,19)10 ⁻⁵	4,32
HCl, 8,64,	2,505	2,311	-3,248			(1,81±0,24)10 ⁻⁵	4,26
HCl, 5,76	1,578	1,456	-2,216			(1,03±0,40)10 ⁻⁵	4,01
HCl, 4,82	1,282	1,183	-1,866			(4,04±0,64)10 ⁻⁶	3,61
HCl, 3,84	0,981	0,905	-1,489			(3,47±0,16)10 ⁻⁶	3,54
HCl, 2,88	0,701	0,647	-1,106			(2,23±0,14)10 ⁻⁶	3,35
HCl, 1,92	0,441	0,407	-0,690			(3,31±0,46)10 ⁻⁶	3,52
HCl, 1,02	0,201	0,185	-0,194			(8,36±0,82)10 ⁻⁷	2,92
HCl, 0,55	0,113	0,104	0,156			(4,04±0,50)10 ⁻⁷	2,61
HCl, 0,42	0,085	0,078	0,299			(5,67±0,13)10 ⁻⁷	2,75
HCl, 0,24	0,047	0,043	0,577			(3,19±0,82)10 ⁻⁷	2,50
H ₂ SO ₄ , 0,01	0,002	0,002	1,998			2,4 x 10 ⁻⁸	1,38
Cloroacetato ^e				2,0	2,02	(6,07±1,98)10 ⁻⁸	1,78
Cloroacetato ^e				3,0	3,02	(3 x 10 ⁻⁸)	1,48
Acetato ^e				4,0	4,02	(1,31±0,19)10 ⁻⁸	1,12
Acetato ^e				5,0	5,03	(2,31±0,34)10 ⁻⁷	2,36
Imidazol ^e				6,0	6,03	8,15x10 ⁻⁶	3,91
Imidazol ^e				7,0	7,05	(5,48±0,02)10 ⁻⁵	4,74
Fosfato ^e				7,0	6,97	1,55x10 ⁻⁴	5,19
Sem tampão				7,28 ^h	6,65 ⁱ	13,34x10 ⁻⁵	5,12
Sem tampão				7,80 ^h	7,15 ⁱ	38,14x10 ⁻⁵	5,58
Sem tampão				8,79 ^h	8,06 ⁱ	22,92x10 ⁻⁴	6,36
Sem tampão				9,80 ^h	9,07 ⁱ	31,67x10 ⁻³	7,51
Sem tampão				10,86 ^h	10,13 ^{i,g}	14,48x10 ⁻²	8,16

^a. Acompanhada pelo desaparecimento do MeOFTE em 288nm em pH ≤ 7 e 306 nm em pH > 7.

^b. Corrigido para o excesso de acidez X com a temperatura através da equação 22.

^c. Obtido dos valores a 50 °C de X e a molaridade do HCl, C_{H+} segundo a equação 23.

^d. Corrigido com respeito à literatura.³²

^e. A constante de velocidade k_{obs} foi extrapolada a concentração zero do tampão.

^f. Quando pH ≤ 7, constantes de velocidade k_{obs} calculadas da velocidade inicial com a equação 20.

^g. pH > 10 foram calculados pela equação 23, onde pK_w⁵⁰ 13,262⁵¹

^h. Média entre pH inicial e final;ⁱ. ref. 32.

Tabela 5. Hidrólise básica do p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água.^a

[NaOH]	H.	$10^3 k_{obs}^o, s^{-1},$ a 25 °C	ΔG^\ddagger cal.mol ⁻¹	$k_{obs}^o, s^{-1},$ a 50 °C ^b	$9 + \log k_{obs}^o$
0,436	12,90	(22,64±0,65)	(18431,45)	(2,32)	9,37
0,724	13,12	19,40±0,02	18471,20	2,18	9,34
1,012	13,27	20,22±0,35	18460,54	2,22	9,35
1,437	13,42	20,49±0,39	18457,13	2,23	9,35
1,874	13,53	20,60±0,32	18455,75	2,23	9,35
2,296	13,62	20,43±0,07	18457,88	2,23	9,35
2,874	13,72	20,47±0,18	18457,38	2,23	9,35
Média ^c	k_E^c	20,27± 0,30		2,22±0,01	

^a. Acompanhada em 306 nm. ^b. Calculado da equação de Eyring. ^c. Valor médio sem considerar aquele em parênteses.

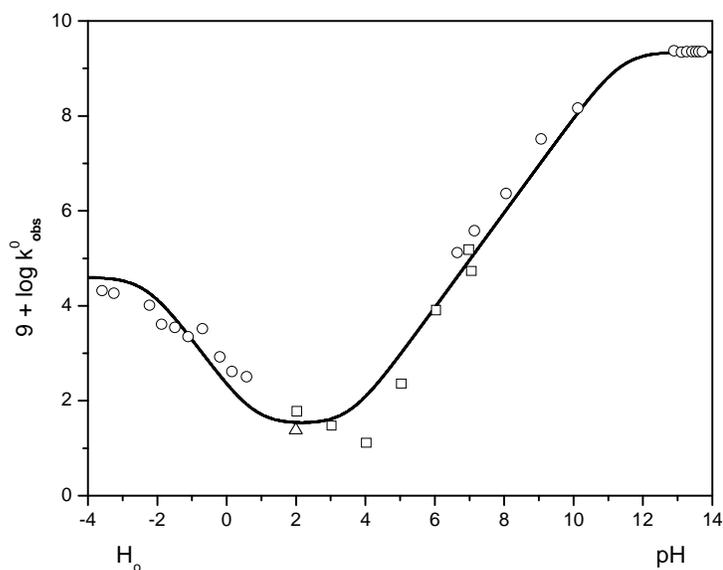


Figura 32. Perfil de pH-velocidade da hidrólise do MeOFTE em água a 50 °C; ○, sem tampão; □, valores extrapolados a concentração zero de tampão; △, ácido sulfúrico em água não desoxigenada.

4.3.2. Mecanismo da hidrólise ácida.

Em concentrações de HCl maiores do que 0,1 M, os termos da equação 29 responsáveis pelas hidrólise espontânea e básica são muito pequenos quando comparados com o termo da equação responsável pela hidrólise ácida,

$$k_H \frac{a_{H^+}}{K_1 K'} \gg \frac{k_N}{K'} + \frac{k_E K_2 [OH^-]}{K_w K'}$$

e a equação 29 poder ser reescrita como a equação 30.

$$k_{obs}^o = \frac{k_H h_o}{h_o + K_1} \quad (30)$$

O perfil de pH-velocidade sugere que na faixa de HCl 0,1-10 M o substrato deve estar parcialmente protonado. Em reações em meio fortemente ácido, uma das características do mecanismo A1 é a protonação do substrato num rápido pré-equilíbrio seguido de uma etapa que determina a velocidade da reação.⁵¹

Este mecanismo é descrito com a equação 31 que após algumas considerações e modificações resulta na equação 32,

$$\log k_{obs}^o (C_{SH^+} + C_S) = \log k_o C_{SH^+} \frac{f_{SH^+}}{f_{\neq}} \quad (31)$$

$$\log k_{obs}^o - \log \frac{C_S}{C_{SH^+} + C_S} = \log \frac{k_o}{K_1} - H_o + \log \frac{f_{AmH^+} f_S}{f_{Am} f_{\neq}} \quad (32)$$

onde k_o é a constante de velocidade de hidrólise ácida específica independente do meio.

f_{SH^+} = coeficiente de atividade do substrato protonado

f_{\neq} = coeficiente de atividade do ET

C_{SH^+} = Concentração de substrato protonado

C_S = Concentração de substrato não protonado

A equação 32 descreve a relação entre o excesso de acidez, X , e a função de acidez, H_o , que por sua determina os valores de H_o e X .⁵¹

Conforme a extensão da protonação a soma das concentrações de substrato protonado e desprotonado, $C_{SH^+} + C_S$, deve ser considerada na equação 32. Se o substrato estiver desprotonado numa determinada região de acidez, o termo da fração não protonada é zero na equação 32.⁵¹

Tabela 6. Hidrólise ácida do O-p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água a 50 °C e plote de Zucker-Hammett.^a

C, M	X^{50}	H_o^{50}	$\frac{K_1}{K_1 + h_o}$	$\log \frac{K_1}{K_1 + h_o}$	k_{obs}^o, s^{-1}	$\log k_{obs}^o - \log \frac{K_1}{K_1 + h_o}$
HCl, 9,62	2,602	-3,589	0,049	-1,310	$(2,08 \pm 0,19)10^{-5}$	-3,372
HCl, 8,64	2,311	-3,248	0,102	-0,993	$(1,81 \pm 0,24)10^{-5}$	-3,749
HCl, 5,76	1,456	-2,216	0,549	-0,261	$(1,03 \pm 0,40)10^{-5}$	-4,726
HCl, 4,82	1,183	-1,866	0,731	-0,136	$(4,04 \pm 0,64)10^{-6}$	-5,258
HCl, 3,84	0,905	-1,489	0,866	-0,062	$(3,47 \pm 0,16)10^{-6}$	-5,398
HCl, 2,88	0,647	-1,106	0,940	-0,027	$(2,23 \pm 0,14)10^{-6}$	-5,625
HCl, 1,92	0,407	-0,690	0,976	-0,011	$(3,31 \pm 0,46)10^{-6}$	-5,469
HCl, 1,02	0,185	-0,194	0,992	-0,003	$(8,36 \pm 0,82)10^{-7}$	-6,075
HCl, 0,55	0,104	0,156	0,997	-0,002	$(4,04 \pm 0,50)10^{-7}$	-6,392
HCl, 0,42	0,078	0,299	0,997	-0,001	$(5,67 \pm 0,13)10^{-7}$	-6,245
HCl, 0,24	0,043	0,577	0,999	-0,001	$(3,19 \pm 0,82)10^{-7}$	-6,495

^a $pK_1 = -2.3$; $K_1 = 200$.

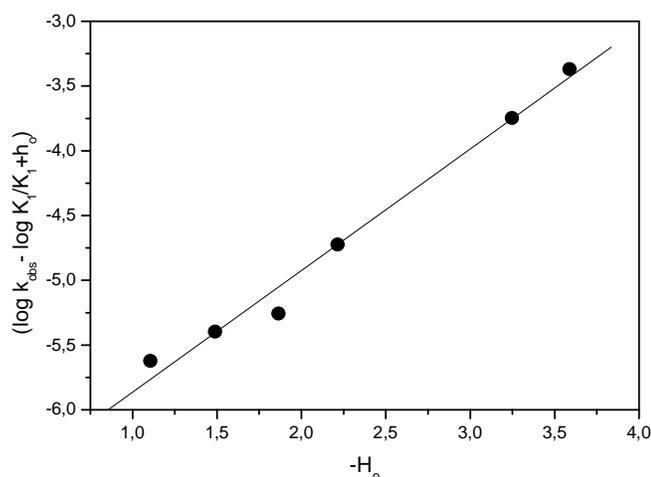


Figura 33. Plote de Zucker-Hammett, inclinação $0,94 \pm 0,06$ (r 0,992).

O plote de Zucker-Hammett apresentou uma inclinação de $0,94 \pm 0,06$ (r 0,992), valor esperado pela hipótese de Zucker-Hammett quando o mecanismo de hidrólise ácida é A1.

Outro plote que auxilia na determinação do mecanismo é o plote de excesso de acidez, onde se observam os valores de $(\log k_{obs}^o - \log \frac{K_1}{K_1 + h_o} - \log C_{H^+})$ versus a função do excesso de acidez X (figura 34).

A inclinação do plote do excesso de acidez, $m^{\#}m^*$, esta relacionada com as diferenças entre as solvatações das espécies SH e SH_2^+ .⁶¹

Para reações A1, $m^{\#}m^* > 1$ e os plotes do excesso de acidez são lineares, enquanto estes plotes são curvados para mecanismos A2.⁵¹

A tabela 7 apresenta os valores necessários para a construção do plote do excesso de acidez.

Tabela 7. Hidrólise ácida do p-metoxifeniltionocarbamato de etila em água a 50 °C.^a Plote do excesso de acidez.

C, M	X ⁵⁰	H _o ⁵⁰	$\log \frac{K_1}{K_1 + h_o}$	k_{obs}^o, s^{-1}	$\log C_{H^+}$	$\log k_{obs}^o - \log \frac{K_1}{K_1 + h_o} - \log C_{H^+}$
HCl, 9,62	2,602	-3,589	-1,310	$(2,08 \pm 0,19)10^{-5}$	0,987	-4,359
HCl, 8,64	2,311	-3,248	-0,993	$(1,81 \pm 0,24)10^{-5}$	0,937	-4,686
HCl, 5,76	1,456	-2,216	-0,261	$(1,03 \pm 0,40)10^{-5}$	0,760	-5,486
HCl, 4,82	1,183	-1,866	-0,136	$(4,04 \pm 0,64)10^{-6}$	0,683	-5,941
HCl, 3,84	0,905	-1,489	-0,062	$(3,47 \pm 0,16)10^{-6}$	0,584	-5,982
HCl, 2,88	0,647	-1,106	-0,027	$(2,23 \pm 0,14)10^{-6}$	0,459	-6,084
HCl, 1,92	0,407	-0,690	-0,011	$(3,31 \pm 0,46)10^{-6}$	0,283	-5,752
HCl, 1,02	0,185	-0,194	-0,003	$(8,36 \pm 0,82)10^{-7}$	0,009	-6,084
HCl, 0,55	0,104	0,156	-0,002	$(4,04 \pm 0,50)10^{-7}$	-0,260	-6,132
HCl, 0,42	0,078	0,299	-0,001	$(5,67 \pm 0,13)10^{-7}$	-0,377	-5,868
HCl, 0,24	0,043	0,577	-0,001	$(3,19 \pm 0,82)10^{-7}$	-0,620	-5,875

^a. pK₁ = -2.3; K₁ = 200.

Assim como no plote de Zucker-Hammett, no plote do excesso de acidez também é necessário obter o termo de correção da protonação do substrato, como mostra a equação 33, ou na forma substituída, equação 34.

$$\log k_{obs}^o - \log \frac{C_s}{C_{SH^+} + C_s} - \log C_{H^+} = \log \frac{k_o}{K_1} + m^* m^* X \quad (33)$$

$$\log k_{obs}^o - \log \frac{K_1}{K_1 + h_o} - \log C_{H^+} = \log \frac{k_o}{K_1} + m^* m^* X \quad (34)$$

$$\text{pois } \frac{C_s}{C_{SH^+} + C_s} \approx \frac{K_1}{K_1 + h_o}.$$

A figura 34 mostra o plote do excesso de acidez, que apresentou o coeficiente angular $m^{\neq}m^* = 0,93 \pm 0,08$ e o coeficiente linear $\log \frac{k_o}{K_1} = -6,83 \pm 0,13$. O valor da inclinação é característica de um mecanismo A1.⁵¹

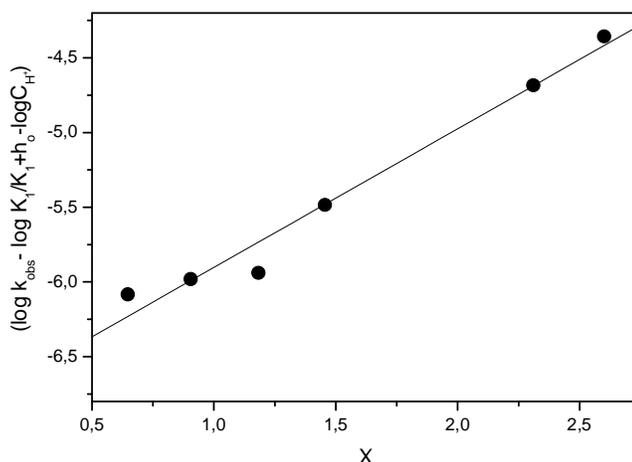


Figure 34. Plote de excesso de acidez, inclinação ($0,93 \pm 0,08$), intercepto ($-6,83 \pm 0,13$), $r = 0,987$.

O valor do coeficiente angular do plote do excesso de acidez permite calcular o coeficiente de Bunnett-Olsen,⁵¹ $\phi_{\neq} = 0,07$ pois $m^{\neq}m^* = 1 - \phi_{\neq}$.⁵¹ Este valor de ϕ_{\neq} indica que a hidratação do ET é praticamente a mesma que a do ácido conjugado SH_2^+ , como esperado para um mecanismo A1.

4.3.3. Mecanismo da hidrólise básica.

A $pH > 6,5$, o perfil de pH-velocidade do MeOFTE apresenta um aumento da constante de velocidade que alcança um platô em alta basicidade (figura 32).

Em elevadas basicidades, $K' = 1 + \frac{K_2}{a_{H^+}}$.

Isto porque $1 + \frac{K_2}{a_{H^+}} \gg \frac{a_{H^+}}{K_1}$.

E como

$$k_{obs}^o \gg k_N$$

e

$$\frac{k_E K_2 [OH^-]}{K_w K'} \gg k_H \frac{a_{H^+}}{K_1 K'} + \frac{k_N}{K'}$$

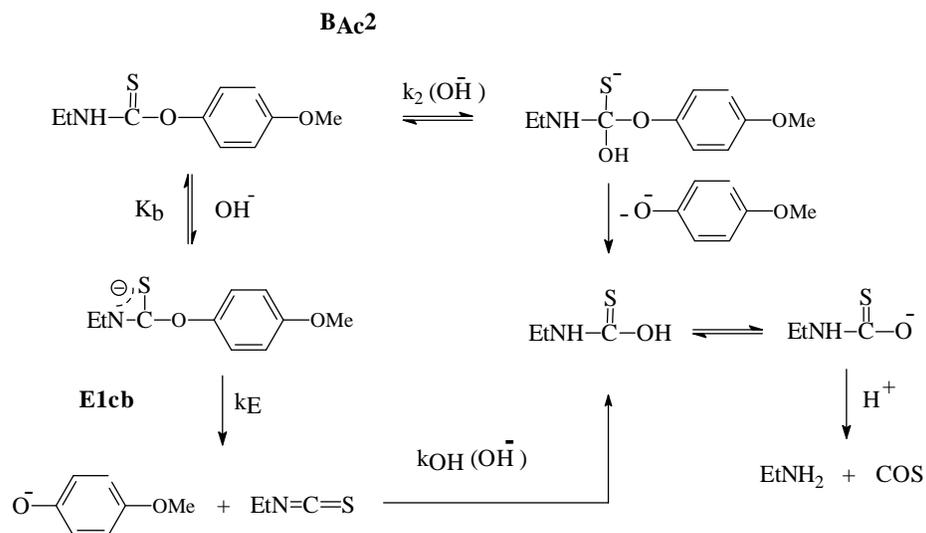
por tanto

$$k_{obs}^o = \frac{k_E K_2 [OH^-]}{K_w + K_2 [OH^-]} = \frac{k_E K_2}{a_{H^+} + K_2}$$

A equação 29 assume que a catálise básica específica ocorre através um mecanismo E1cb, embora seja possível que a catálise ocorra por um mecanismo B_{Ac}2 como é mostrado no esquema 7. Ambos têm sido observados para ésteres carbâmicos.^{37, 41}

O mecanismo E1cb supõe que o p-metoxifenolato é eliminado do ânion p-metoxifeniltionocarbamato na etapa determinante da velocidade da reação, produzindo um isotiocianato intermediário que se decompõe rapidamente para formar etilamina e COS como produto.

O mecanismo B_{Ac}2 por sua vez forma um intermediário tetraédrico na etapa lenta, seguido de formação de produtos por reações consecutivas rápidas. No entanto estes dois mecanismos não podem ser cineticamente distinguíveis, equações 13 e 14.



Esquema 7. Mecanismos envolvidos na hidrólise básica de MeOFTE.

Para a série de ésteres carbâmicos, tem sido observado que as reações que ocorrem por um mecanismo E1cb são muito mais rápidas que aquelas via B_{Ac}2^{37, 62} devido um elevado decréscimo no valor de ΔH^\ddagger (tabela 8).^{37, 41}

Os parâmetros de ativação da hidrólise básica do MeOFTE em NaOH 1,50 M de 35,0 até 50,0 °C foram calculados pela equação de Eyring, equação 25. As constantes de velocidade estão inseridas na tabela 9 e na figura 35 mostra-se o plote de Eyring, do qual foram determinados os parâmetros de ativação ($\Delta H^\ddagger = 17,29 \pm 0,99$ kcal.mol⁻¹, $\Delta S^\ddagger = -7,92 \pm 3,15$ cal.K⁻¹.mol⁻¹ e $\Delta G^\ddagger = 19,65 \pm 1,94$ kcal.mol⁻¹ a temperatura padrão de 25 °C e a de 50 °C ΔG^\ddagger foi igual a 19,85±2,02 kcal mol⁻¹).

Uma importante característica do mecanismo E1cb é a formação de isotiocianato como intermediário. Na presença de excesso de uma alquilamina a formação de uma alquiltiouréia é esperada.

Tabela 8. Parâmetros de ativação de hidrólise básica de alguns ésteres carbonatos e carbamatos.^a

Éster	Mecan.	ΔG^\ddagger , kcal mol ⁻¹	ΔH^\ddagger , kcal mol ⁻¹	ΔS^\ddagger cal mol ⁻¹ K ⁻¹
uretano	B _{Ac} 2	23,87	18,87	-16,79
N-metilcarbamato de etila	B _{Ac} 2	24,62	16,95	-25,71
N,N-dimetilcarbamato de etila	B _{Ac} 2	24,75	14,89	-33,06
Fenilcarbamato	E1cb	14,15	5,84	-27,86
N-metilcarbamato de fenila	E1cb	17,04	8,69	-28,01
N,N-dimetilcarbamato de fenila	B _{Ac} 2	23,36	14,81	-28,68
p-nitrofenilcarbamato	E1cb	10,09	(-0,60)	-35,86
N-metilcarbamato de p-nitro fenila ^b	E1cb ^c	13,63	(-0,04)	-45,84
N,N-dimetilcarbamato de p-nitro fenila	B _{Ac} 2	22,09	16,17	-19,86
N-arilcarbamato de arila	E1cb ^{d,e}			
Dietilcarbonato	B _{Ac} 2	19,27	11,73	-25,30
Etilcarbonato de fenila	B _{Ac} 2	18,00	8,15	-33,02
Etilcarbonato de p-nitro fenila	B _{Ac} 2	16,46	3,91	-42,09
N-ariltionocarbamatos de arila	E1cb ^{f,g}			+10,8 (H) ^f
O-etiltionocarbamato de p-nitro fenila	E1cb ^h	28,91		
O-etiltionocarbamato de p-cloro fenila	E1cb ^h	28,65		
O-etiltionocarbamato de fenila	E1cb ^h	28,32		
O-etiltionocarbamato de p-metil fenila	E1cb ^h	28,18		
O-etiltionocarbamato de p-metoxi fenila	E1cb ^h	28,25		
O-etiltionocarbamato de N,N-metil fenila	E1cb ^h	27,93		
O-etiltionocarbamato de p-hidróxi fenila	E1cb ^h	27,78		
N-etiltionocarbamato de etila	E1cb ^{i,j}	26,87±0,24	13,60±0,01	-35,56±0,01
N,N-dietiltionocarbamato de etila	B _{Ac} 2 ^{i,j}	27,72±0,14	20,76±0,01	-18,6±4,4
O-p-metóxi-fenil tionocarbamato de etila	E1cb ^k	19,65±1,94	17,29±9,94	-7,92±3,15

a. ref. 41; b. substrato pode não estar puro; c. ref. 63; d. ref. 37; e. Hegarty AF, Frost LN. *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2.* 1973; 1719-1727; f. ref. 38; g. ref. 25; h. ref. 24; i. ref. 23; j. Estado padrão: 1 M, 100 °C, k. Presente trabalho, estado padrão: 1 M, 50 °C.

Tabela 9. Constantes de velocidade para a hidrólise básica do MeOFTE em NaOH 1,50 M, a diferentes temperaturas.^a

t, °C	$10^2 k_{obs}^o, s^{-1}$ ^b	$\ln(k_1/T_1)$ ^b
35,0	$6,3 \pm 0,03$	-8,5
40,0	$11,1 \pm 0,3$	-7,9
45,0	$16,5 \pm 1,5$	-7,5
50,0	$24,8 \pm 0,4$	-7,1

^a. Acompanhada pelo desaparecimento do MeOFTE em 306 nm, NaOH 1,50 M, região do platô no perfil de pH; ^b. Valor médio de duas corridas.

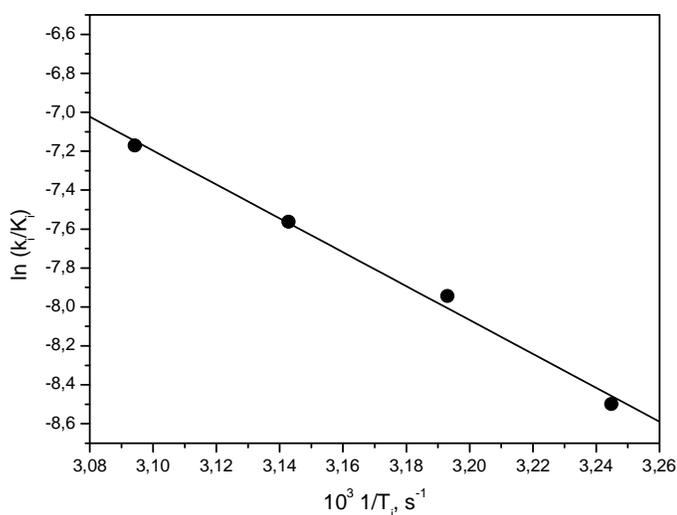


Figura 35. Plote de Eyring da hidrólise básica do MeOFTE em NaOH 1,50 M.

. Esta reação foi utilizada na determinação do mecanismo de hidrólise básica de carbamatos,^{23, 24} alquiltionocarbamatos²³ e N-ariltionocarbamatos.²⁴

No entanto, esta reação não pode ser usada para o MeOFTE porque como foi demonstrado anteriormente, o próprio substrato reage com a amina formando a tiouréia. Sendo assim, deve procurar-se outro método para diferenciar o mecanismo E1cb do B_{Ac}2.

A comparação dos valores de ΔG^\ddagger para o ETE e o MeOFTE, segundo a tabela 8, indica que a etapa determinante da reação do MeOFTE é 5,7 kcal mol⁻¹ mais favorável que a do ETE.

A etapa determinante do mecanismo B_{Ac}2 segundo o esquema 7 é o ataque nucleofílico da hidroxila ao carbono tiocarbonílico, e desta forma um ΔG^\ddagger menor para do MeOFTE, deveria ser consequência de uma diminuição da densidade eletrônica no carbono devido a substituição do etoxi por p-metoxifeniloxi. Mas tal decréscimo teria como resultado um aumento importante da acidez da ligação N-H o que não ocorreu. O pK_a de ambos compostos é 24,7. Esta identidade obviamente é casual e a diferença de temperatura deve ser considerada, mas somente produziria uma mudança onde o MeOFTE seria por volta de 1,3 unidades de pK_a mais ácido que o ETE. Consequentemente a diferença de ΔG^\ddagger não pode ser explicada pelo mecanismo B_{Ac}2.

No caso do mecanismo E1cb a etapa determinante é a expulsão do ariloxido e, como foi discutido anteriormente, neste caso ela está relacionada aos pK_as dos grupos nucleófugos. A diferença de 5,7 kcal mol⁻¹ entre os ΔG^\ddagger do ETE e MeOFTE corresponde a uma diferença de pK_a de 3,9 que representa um valor muito próximo a diferença desses valores entre o etiloxi e p-metoxifenolato (16 e 10,4) Assim, considerando que a única diferença entre o ETE e o MeOFTE é o fragmento expulso, e que o p-metoxifenolato(10,4) tem uma nucleofugacidade maior, pode-se concluir que a hidrólise básica do MeOFTE ocorre pelo mecanismo E1cb.

4.4. Catálise geral.

O mecanismo E1cb no esquema 7 envolve um rápido pré-equilíbrio de desprotonação pelo íon hidróxido seguido por uma lenta eliminação do íon p-metoxifenolato. No entanto, na presença de bases fracas, a etapa de

desprotonação é a etapa que determina a velocidade da reação, seguida por uma rápida eliminação e o mecanismo é controlado pela catálise básica geral.

A catálise básica geral foi observada para o MeOFTE na região de pH 2-7, tabela 10, para bases conjugadas com pK_a na região de -1,74 até 15. As constantes de velocidade aumentam linearmente com o aumento da concentração de base. A fração molar do mono-anion foi considerada para calcular a constante de velocidade de catálise básica geral de segunda ordem k_B .

O plote de Brønsted, $\log k_B$ versus pK_a , figura 36, é linear para as bases conjugadas com $\beta = 0,68 \pm 0,07$ (r 0,986). A constante de velocidade de catálise básica geral de segunda ordem k_B para OH^- foi calculada assumindo o mecanismo $B_{Ac}2$, equação 14.

Para a série de ésteres de carbamatos e tionocarbamatos, apenas uma pequena catálise básica geral foi observada para o N-metilcarbamato de p-nitrofenila,²⁶ e nenhuma catálise geral foi observada para N-ariltionocarbamato de alquila²⁴ ou N-ariltionocarbamato de arila.³⁸ A etapa lenta de transferência de prótons do MeOFTE e do ETE²³ é uma consequência dos altos valores de pK_a da dissociação do N-H.

Para o ETE²³ o plote de Brønsted também é linear para as bases conjugadas com $\beta = 0,48 \pm 0,07$ (r 0,986), onde a água atua como uma base geral catalisadora com constante de (pseudo-)primeira ordem, $k_N = 3,06 \times 10^{-7} s^{-1}$.

Os valores de β do MeOFTE e do ETE indicam a extensão da transferência do próton no estado de transição na hidrólise dos tionocarbamatos. Como na catalise geral a etapa lenta é a transferência do próton seguida pela rápida saída do nucleóforo, então o fato do MeOFTE ser menos ácido que o ETE, resulta que no estado de transição o próton estaria

mais transferido (ET mais tardío) resultando num maior valor de β para o MeOFTE.

4.5. Hidrólise espontânea. Catalise por água.

O plote de Brønsted mostrou que a água atua como uma base na região independente do pH do perfil de pH e k_{obs} sendo expresso pela equação 35, onde k_N é a constante de velocidade de (pseudo-) primeira ordem da catalise por água e k_B é o coeficiente catalítico das bases gerais.

$$k_{obs} = k_N + k_B[B] \quad (35)$$

o plote de k_{obs}^o vs. [base] para o acetato e imidazol deveria dar no intercepto o valor de k_N , no entanto os valores não foram estes. Provavelmente devido a possíveis erros experimentais relacionados com as dificuldades relacionadas às baixas velocidades de hidrólise, isto porque na hidrólise em alta basicidade ou acidez, onde a velocidade da hidrólise foi muito mais rápida, não foram detectados erros tão pronunciados.

O valor de $k_N = (3,2 \pm 1,4) \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ foi obtido pela média de k_{obs} extrapolado a concentração zero de tampão na região de pH 2-4.

A molecularidade da reação deve ser ao menos igual a dois, porém o valor exato não pode ser determinado pelos dados cinéticos porque a concentração da água permanece constante. Na ausência de outras bases gerais, a hidrólise independente do pH catalisada pela água é a única reação.

Tabela 10. Catálise geral da hidrólise do MeOFTE a 50,0 °C.

Base conjugada	pK _a ⁵⁰	pH ⁵⁰	C _{total} , M	C _{base} , M	k _{obs} ^o , s ⁻¹	k _B , M ⁻¹ s ⁻¹	10 + logk _B
H ₂ O	-1,74 ^a	1,80 ^b			(25,78±0,58) 10 ⁻⁹	4,70x10 ⁻¹⁰ ^c	0,67
Cloroacetato	2,851 ^a	2,03	(0,0)		k _o (6,07±1,98)10 ⁻⁸	4,96x10 ⁻⁶ ^d	4,70
		2,03	0,125	0,016	(13,12±0,35)10 ⁻⁸		
		2,05	0,250	0,034	(23,44±0,25)10 ⁻⁸		
		2,02	0,375	0,048	(31,79±0,26)10 ⁻⁸		
		2,03	0,500	0,066	(37,55±0,33)10 ⁻⁸		
Cloroacetato		3,03	(0,0)				
		3,03	0,125	0,075	(5,89±0,12)10 ⁻⁸		
		3,04	0,250	0,151	(2,10±0,27)10 ⁻⁷		
Acetato	4,787 ^e	4,03	(0,0)		k _o (1,31±0,19)10 ⁻⁸	(1,06 ± 0,28)10 ⁻⁶ ^d	4,03
		4,03	0,100	0,015	(2,85±0,03)10 ⁻⁸	(8,57 ± 0,72)10 ⁻⁷ ^f	3,93
		4,04	0,200	0,030	(4,60±0,17)10 ⁻⁸		
		4,03	0,300	0,045	(6,04±0,18)10 ⁻⁸		
Acetato		5,03	(0,0)		k _o (2,31±0,34)10 ⁻⁷		
		5,03	0,100	0,064	(2,27±0,39)10 ⁻⁷		
		5,03	0,200	0,127	(2,85±0,44)10 ⁻⁷		
		5,03	0,500	0,318	(2,97±0,64)10 ⁻⁷		
Imidazol	6,46 ^g	6,03	0,0		k _o 8,15x10 ⁻⁶	(2,02 ± 0,61)10 ⁻⁴ ^f	6,31
		6,03	0,1	0,027	9,60 x10 ⁻⁶		
		6,01	0,3	0,078	12,50 x10 ⁻⁶		
		7,05	(0,0)		k _o (5,48±0,02)10 ⁻⁵	(5,56 ± 0,00)10 ⁻⁵ ^d	
		7,05	0,2	0,159	6,30 x10 ⁻⁵		
		7,03	0,3	0,236	6,73 x10 ⁻⁵		
		6,97	0,5	0,382	7,54 x10 ⁻⁵		
OH ⁻	15,00 ^a				2,23 ^h	162,29 ⁱ	12,21

^a. ref. 34; ^b. ref. 51; ^c. Água. ^d⁵⁰=0,9877; ^d. Calculado considerando somente um pH; ^e. ref. 34; ^f. Calculado considerando dois pHs; ^g. ref. 35; ^h. Calculado a 50 °C; ⁱ. Calculado de k_E 2,23 s⁻¹, pK_w⁵⁰ 13,262, pK₂ 11,4, k₂ = k_EK₂/K_w.

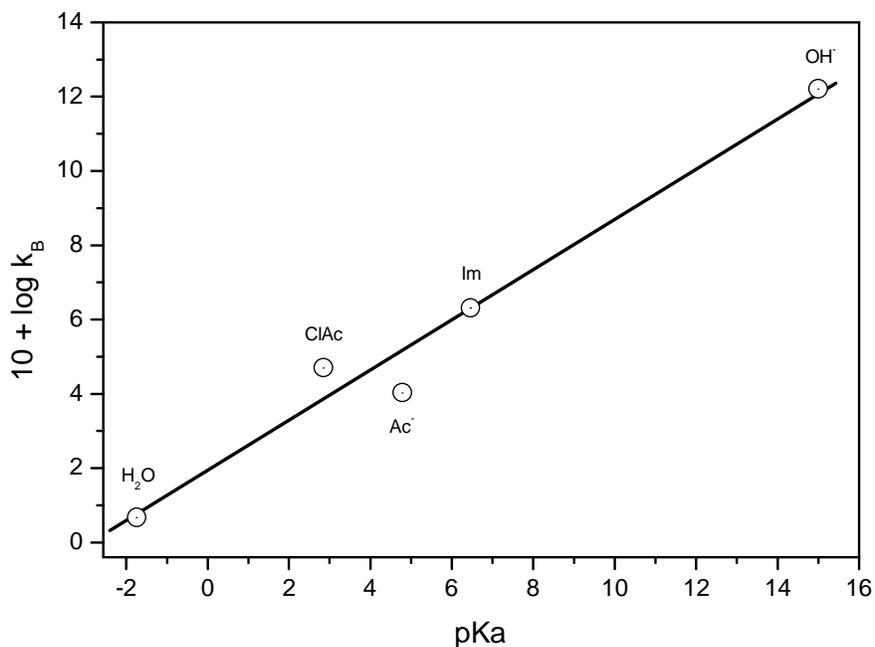


Figura 36. Plote de Brønsted da catálise geral da hidrólise do MeOFTE a 50,0 °C; $\beta = 0,68 \pm 0,07$; $r = 0,986$.

4.5.1. Cinética do intercâmbio próton-deutério da ligação NH do MeOFTE.

A cinética do intercâmbio entre próton e deutério da ligação NH do MeOFTE a 50 °C mostra a diminuição do sinal do próton ligado ao nitrogênio durante a troca de próton por deutério (figura 37).

A constante de intercâmbio de primeira ordem calculada foi k_{ex} ($5,4 \pm 2,2$) $\times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ conseqüentemente em 20 min, dez tempos de meia vida, a troca atinge o estado de equilíbrio que define o tempo necessário a transcorrer antes de iniciar as medidas cinéticas do efeito isotópico.

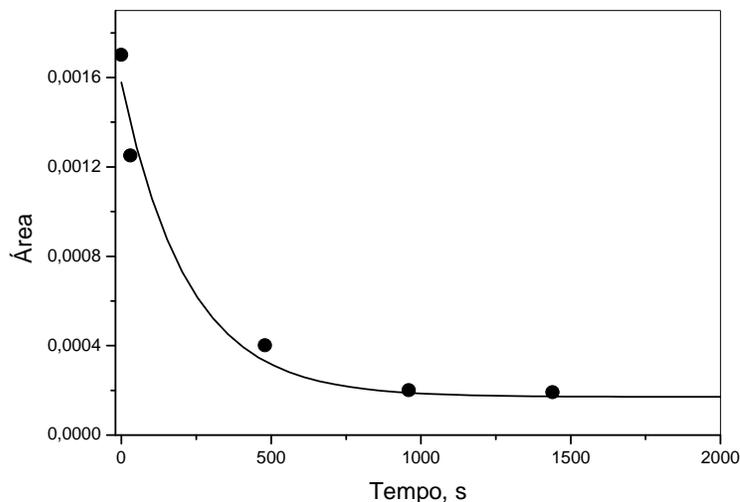


Figura 37. Cinética do intercâmbio próton-deutério da ligação NH do MeOFTE.

4.6. Efeito isotópico do solvente e inventário de prótons.

O efeito isotópico do solvente inverso para a catálise básica geral é consistente com uma transferência parcial de próton num estado de transição tardio da etapa determinante da velocidade. A constante de velocidade independente do pH em oxido de prótio k_o do MeOFTE exibe um efeito isotópico do solvente inverso $k_o^D / k_o^H = 2,27$, valor semelhante ao do CeIXNB⁴⁹ que exibe um efeito isotópico do solvente inverso $k_o^D / k_o^H = 2,22$.

Se o O-ariltionocarbamato comporta-se como ácido fraco e decompõe por catálise por água através de um mecanismo de transferência do próton do N para o O, o inventário de prótons poderia dar detalhes da estrutura do estado de transição.

As reações que apresentam uma curva côncava no plote de k_n vs. n do efeito isotópico do solvente inverso sempre indica a existência de um estado de transição com vários prótons envolvidos.

A função $k_n(n)$ pode ser expressa como um polinômio em n de ordem v , equação 36.

$$k_n = k_o + \sum_1^n c_v n^v \quad (36)$$

A ordem do polinômio indica o número de sítios hidrogênicos envolvidos no ET cujo estado tem sido alterado quando vão do estado inicial para o ET.

Para o MeOFTE o plote de k_n vs. n foi côncavo, no entanto assimétrico e o EIS é inverso, indicando um ET onde um elevado EI inverso está sendo compensado por um EI normal menor. (tabela 11, figura. 38) ^{13, 14, 63, 64}

Como $\frac{k_1}{k_o} = \frac{57,85}{25,50} = 2,27$ e $k_{0,5} = (k_o k_1)^{1/2} = 3,84 \times 10^{-8}$ é diferente do valor

de $k_{0,5}$ experimental = $2,58 \times 10^{-8}$, então $(\frac{k_n}{k_o})^{1/2}$ vs. X_D não é linear e deve haver

mais que dois prótons envolvidos na mudança da ativação. Esta análise sugere que a transferência do próton do N para O ocorre incluindo a assistência de uma segunda molécula de água como mostra o esquema 8.

Tabela 11. Inventário de prótons da reação catalisada por água da hidrólise MeOFTE.^a

X_D	$10^9 k_n^{\text{exp}}, \text{s}^{-1}$	(RSC) ^b	(TSC) ^c por k_n	$\log(\text{TSC})$	$10^9 k_n^{\text{calcd}}, \text{s}^{-1}$
		$1-n+n\phi_{\text{N-L}}$			
0,000	25,50±0,77	1,000	1,000	0,000	25,50
0,142	25,85± 0,93	0,989	1,003	0,001	26,05
0,303	23,93±0,92	0,976	0,916	-0,038	23,58
0,503	25,80±1,81	0,960	0,971	-0,013	26,13
0,802	28,28± 1,27	0,936	1,038	0,016	27,80
0,901	34,04± 1,06	0,928	1,239	0,093	34,53
0,994	56,38± 1,92	0,920	2,034	0,308	55,77
1,000	57,85 ^d	0,920	2,087	0,320	57,95

^a. Em 0,01 M L_2SO_4 a 50,0 °C. ^b. $\phi_{\text{N-L}} = 0,92$; $\phi_{\text{O-L}} = 0,69$. ^c. A partir da eq. $k_n = k_o \left(\frac{\text{TSC}}{\text{RSC}} \right)$.

^d. Extrapolado.

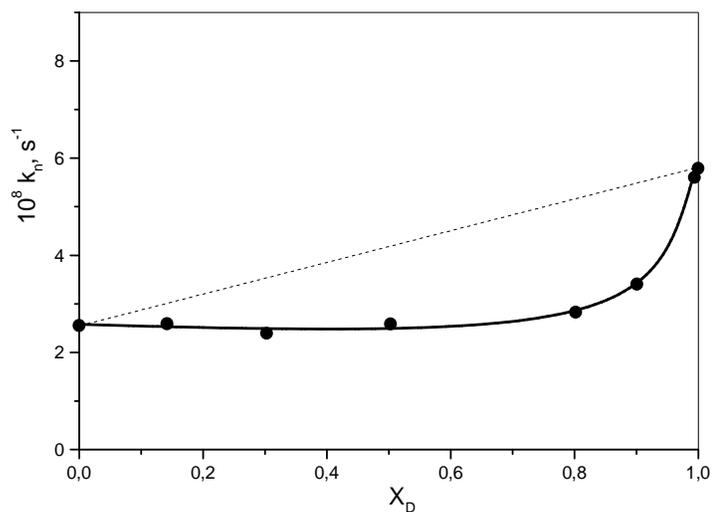
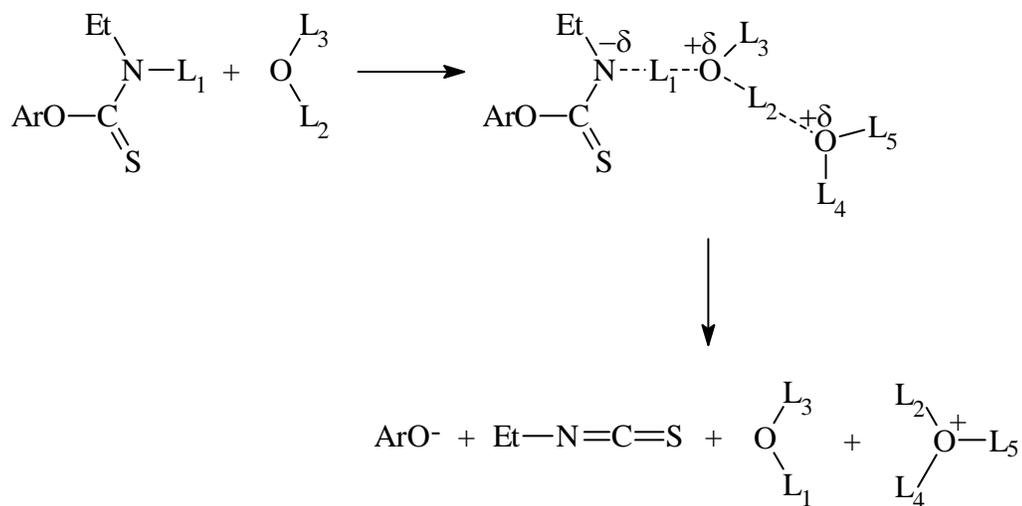


Figura 38. Inventário de prótons da reação catalisada por água da hidrólise do MeOFTE em L_2SO_4 0,01 M. A curva contínua foi desenhada de acordo com equação 37 e tabela 11.



Esquema 8- Mecanismo da catálise por água.

$$k_n = k_0 \left(\frac{(1-n+n\phi_{O-L_3}^{T_3})}{(1-n+n\phi_{O-L_3})} \right)_{\text{sec}} \left(\frac{(1-n+n\phi_{O-L_4}^{T_4})}{(1-n+n\phi_{O-L_4})} \right)_{\text{sec}} \left(\frac{(1-n+n\phi_{O-L_5}^{T_5})}{(1-n+n\phi_{O-L_5})} \right)_{\text{sec}} \left(\frac{(1-n+n\phi_{N-L_1-O}^{T_1})(1-n+n\phi_{O-L_2-O}^{T_2})}{(1-n+n\phi_{N-L_1})(1-n+n\phi_{O-L_2})} \right)_{\text{pri}} \quad (37)$$

De acordo com este mecanismo a equação de Gross-Butler tem a forma da equação 37. Há três hidrogênios (O-L₃, O-L₄, O-L₅) experimentando algumas mudanças na contribuição da ligação com um EIS secundário, e dois prótons (N-L₁-O e O-L₂-O) sendo transferidos no ET, contribuindo para um EIS primário. A curva de inventário de prótons pode ser descrita como um polinômio de ordem cinco, equação 38.

$$k_n = k_o + c_1n + c_2n^2 + c_3n^3 + c_4n^4 + c_5n^5 \quad (38)$$

De acordo com k_n calculado, o valor experimental é consistente com a hipótese que há cinco prótons envolvidos no ET. A precisão R² decresceu drasticamente quando decresceu a ordem do polinômio para 4, enquanto o desvio padrão foi cerca de quatro vezes maior, tabela 12.

Tabela 12. Dados da regressão polinomial

$$k_n = k_o + c_1n + c_2n^2 + c_3n^3 + c_4n^4 + c_5n^5$$

Parametro	ordem cinco	ordem quatro
k_o	2,54549	2,59972
c_1	5,78404	-4,18002
c_2	-61,51504	28,01073
c_3	202,14361	-59,12198
c_4	-263,82702	38,42143
c_5	120,66261	
R ²	0,99942	0,98826
SD	0,06321	0,23317

O $\beta = 0,68$ de Brønsted observado indica um ET tardio onde a transferência de L_1 de N para o O corresponderia a um pequeno EI primário. A carga sobre o oxigênio da molécula de água mais próxima seria similar a um hidrônio, devido à extensão da transferência de L_2 para a segunda molécula, que corresponderia a um alto EI inverso. O efeito secundário devido à ligação O- L_i pode ser estimado pela equação 39 onde χ é o fator de peso estatístico que descreve a estrutura no ET.

$$\left(\frac{k_n}{k_o}\right)_{\text{sec}}^{O-L_i} = \left(\frac{(1-n+n\phi_{O^+-L_i})}{(1-n+n\phi_{O-L_i})}\right)_{\text{sec}}^{\chi} \quad (39)$$

$$i = 3, 4, 5$$

Onde $i = 3$, $\chi = \beta$,⁶⁵ mas para $i = 4,5$ o valor depende da extensão da transferência.

Assim, a forma da curva indica uma mistura de um alto EIS inverso e pequeno EIS primário: a transferência de L_1 deve ser menos avançada que L_2 .

$$k_n = k_o \left(\frac{k_n}{k_o}\right)_{\text{sec}}^{O-L_3} \left(\frac{k_n}{k_o}\right)_{\text{sec}}^{O-L_4} \left(\frac{k_n}{k_o}\right)_{\text{sec}}^{O-L_5} \left(\frac{TSC}{RSC}\right)_{\text{pri}} \quad (40)$$

A equação 37 pode ser simplificada como a equação 40 onde o (TSC) e (RSC) são as contribuições do ET e dos reagentes para o EIS primário, respectivamente, dados pela equação 41 (considerando que $\phi_{O-L} = 1,0$).

$$(TSC) = (1-n+n\phi_{N-L_1-O}^{T_1})(1-n+n\phi_{O-L_2-O}^{T_2}) \quad (41a)$$

$$(RSC) = (1-n+n\phi_{N-L_1}) \quad (41b)$$

O valor do equilíbrio máximo (**VEM**) para a reação catalisada pela água da hidrólise do MeOFTE é 2,80 e o valor experimental 2,27 é seguramente consistente para as considerações acima.

4.7. Parâmetros de ativação.

Os parâmetros de ativação da hidrólise do MeOFTE em 0,01 M H₂SO₄ catalisada pela água foram determinados variando as temperaturas, de 50 a 65°C. A tabela 13 mostra os valores de k_{obs} a várias temperaturas. A figura 39 mostra o plote de Eyring da hidrólise espontânea do MeOFTE em H₂SO₄ 0,01. Os valores dos parâmetros de ativação calculados foram $\Delta H^\ddagger = 26,6 \pm 3,7$ kcal mol⁻¹, $\Delta S^\ddagger = -11 \pm 11$ cal.K.⁻¹mol⁻¹, $\Delta G^\ddagger = 29,8 \pm 7,0$ kcal.mol⁻¹, a temperatura de 25 °C. Por tanto, $\Delta G^\ddagger = 30,11 \pm 7,18$ kcal.mol⁻¹, para estado padrão 50 °C.

Tabela 13. Constantes de velocidade da hidrólise do MeOFTE em 0,01 M H₂SO₄ catalisada pela água à diferentes temperaturas.^a

t, °C	10 ⁷ Inclinação	10 ⁸ k_{obs}^o , s ⁻¹	ln(k ₁ /T ₁) ^b
50,0	(0,57± 0,22)	(2,51± 0,9)	-23,28
55,0	(1,53± 0,05)	(6,74± 0,2)	-22,29
60,0	(2,29± 0,11)	(10,08± 0,5)	-21,86
65,0	(3,91± 0,16)	(17,22± 07)	-21,39

^a. A 288 nm, $\epsilon = 4435$, concentração inicial $5,12 \times 10^{-4}$ M. Desaparecimento do MeOFTE. ^b. $k_{obs} = k_1$.

Sabe-se que a água pode catalisar uma reação como um nucleófilo, como um ácido geral, ou uma base geral. A hidrólise de amidas e ésteres carboxílicos é catalisada pela água entre pH 2,0 e 5,5 via um complexo ativado dipolar com duas

moléculas de água, onde uma atua como um nucleófilo e a outra como uma base geral. ⁶⁶

O valor de $\beta = 0,68$ obtido pelo plote de Brønsted sugere que o ET é polar resultando na eletro-construção (contração devido a carga elétrica) por parte do solvente, induzindo desta forma que as moléculas de água permaneçam forçadamente unidas, resultando numa entropia de ativação negativa.

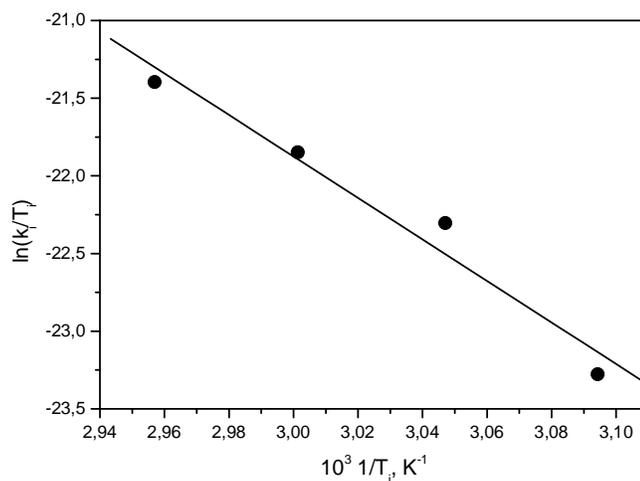


Figura 39. Plote de Eyring da hidrólise espontânea do MeOFTE em H_2SO_4 0,01 M.

5. CONCLUSÕES

Os sais de O-arilxantatos de decompõe-se em solução aquosa quando o cátion é amônia, sódio ou potássio. No entanto é possível, obter o sal de bário e por alquilação obter os ésteres correspondentes.

A alquilaminólise de O-arilxantatos de alquila produz da 1,3-dialquiltiouréia como produto final quando os valores dos pK_a s dos ácidos conjugados dos nucleófugos alquiltioxi e ariloxi são próximos.

A hidrólise ácida do p-metoxifeniltionocarbamato de etila, MeOFTE, ocorre por um mecanismo A1. Na faixa de acidez HCl 0,1-10 M o substrato está parcialmente protonado.

Considerando que a única diferença entre o O-etiltionocarbamato de etila, ETE, e o MeOFTE é o fragmento expulso, e que o p-metoxifeniloxi tem uma nucleofugacidade maior, a hidrólise básica do MeOFTE ocorre pelo mecanismo E1cb.

A hidrólise espontânea do MeOFTE ocorre com catálise básica geral onde a etapa lenta é a transferência do próton do do N-H, com $\beta = 0,68$.

O plote de Brønsted mostrou que a água também atua como uma base geral na região independente do pH do perfil de pH.

O inventário de prótons da reação catalisada pela água sugere que existem dois prótons em vôo no ET e por tanto duas moléculas de água envolvidas.

6. BIBLIOGRAFIA

1. ZEISE, W. C. Contributions to the closer know-eat the xanthogensaeure and its connections. **Prog. Ann.**, v. 35, p. 487-509. 1835.
2. COUCOVANIS, D. Chemistry of the dithio acid and 1,1- dithiolate complexes. **Program Inorganic Chemistry.**, v. 11, p. 233-271. 1970.
3. PERSSON, I. Adsorption of ions and molecules to solid-surfaces in connection with flotation of sulfide minerals. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 32, n. 4, p. 261-342, 1994.
4. IVES, K. J. The scientific basis of flotation. **Nato Asu Series Advanced Science Institutes Series E, Martinus Nijhoff; Publishers: Haugue**, n. 75, p. 229-287, 1984.
5. KLASSEN, V. I. et al. **An introduction to the theory of flotation**. London: Butterworth, 1963. 483 p.

6. a) GAUDIN, A. M. **Flotation**. 2 ed, New York: McGraw-Hill Book Co., 1957, 552 p., b) KADYROV, A. et al. Synthesis and study of xanthates of phenol and its derivatives. **Doklady Akademii Nauk UzSSR**, v. 6, p. 40-41. 1989.
7. ZABRISKY, O. R. **Immobilized enzymes**. Cleveland: CRC Press, 1973.
8. GUILBALT, G. **Analitical uses of immobilized enzymes**. 1 ed. New york, Marcel Dekker, 1984, 453p.
9. SACCARDI, P. Insecticide and anticryptogamic compound, 1948, IT, 432082.
10. KAWATA, T. et al. Catalytic rearrangement of xanthates to dithiolcarbonates. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 21, n. 3, p. 604-608, 1973.
11. (a) GOULD, E. S. **Mechanism and structure in organic chemistry**. 1 ed. New York: Holt- Dryden book, 1959. 346 p. (b) LOWRY, T. H. and RICHARDSON. K. S., **Mechanism and theory in organic chemistry**. .1 ed. New York: Harper & Row, 1976. 424 p.
12. (a) TAGUCHI, T. et al. An improvement in syntheses of mercaptans via thiolesters. **Tetrahedron Letters**, v. 10, n. 41, p. 3631-3634, 1969. (b) DJERASSI, C. et al. Studies in organic sulfur compounds .7. Lithium aluminum hydride reduction of xanthates to mercaptans - Synthesis of substituted beta-mercaptoethanols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 3, p. 568-571, 1955.
13. REID, E. E. **Organic chem of bivalent sulfur**, 1 ed. New York: Chemical Publishing Co. Vol. 4, 1962. 437 p.
14. MORI, H. et al. Xanthate-mediated controlled radical polymerization of n-vinylcarbazole. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 207, n. 12, p. 1005-1017. 2006.
15. (a) FRIEBOLIN, W. et al. Antitumoral activity of non-platinum xanthate complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 25, p. 7925-7931, 2005; (b) STRUCK, R. F. et al. Thiolo-, thiono- and dithiocarbonate and thiocarbamate derivatives of demethylpenclomedine as novel anticancer

- agents. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 57, n. 2, p. 180-184, 2005.
16. SCENDO, M. Corrosion inhibition of copper by potassium ethyl xanthate in acidic chloride solutions. **Corrosion Science**, v. 47, n. 11, p. 2778-2791, 2005.
 17. DUTTA, D. P. et al. Synthesis and characterization of indium xanthates and their use for the preparation of beta-In₂S₃ nanoparticles. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 6, n. 1, p. 235-240, 2006.
 18. FACKLER, J. P. et al. Sulfur chelates 29. Ni(II), Pd(II), Pt(II), Co(II) And Cu(I,II) complexes of o-phenyldithiocarbonates. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 27-42, 1978.
 19. MCKAY, A. F. et al. The preparation of substituted thionocarbamates. **Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie**, v. 38, n. 11, p. 2042-2052, 1960.
 20. REICHLE, W.T. Preparation, physical properties and reactions of copper(I)-triphenyl-m complexes (m= P, As, Sb). **Inorganica Chimica Acta**, v. 5, p. 325-332, 1971.
 21. FACKLER, J. P. et al. Sulfur chelates .30. crystal and molecular-structures of aryl xanthates - bis(O-4-tert-butylphenyl dithiocarbonato)nickel(ii), Ni(S₂COC₆H₄-4-tert-bu)₂, tris(O-2,4,6-trimethylphenyl dithiocarbonato)cobalt(III), CO(S₂COC₆H₂-2,4,6-ME₃)₃, and bis(O-2,4,6-trimethylphenyl dithiocarbonato)palladium(II), Pd(S₂COC₆H₂-2,4,6-ME₃)₂. **Inorganic Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 22-26, 1978.
 22. HUMERES, E. et al. Obtenção da 1,3- dietil tiouréia através de aminólises consecutivas do O-fenil xantato. In: XIII Encontro de Química da Região Sul (SBQ-Sul), 2005. Florianópolis, Livro de Resumos, SBQ-Sul, 2005.
 23. HUMERES, E. et al. The mechanisms of hydrolysis of alkyl n-alkylthioncarbamate esters at 100 °C. **Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie**, v. 83, n. 9, p. 1483-1491, 2005.
 24. HUMERES, E. et al. Hydrolysis of n-aryl thioncarbamate esters modified

- marcus equation for reactions with asymmetric intrinsic barriers. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 570-575, 2002.
25. HILL, S. V. et al. Degradation in aqueous-solution of O-aryl N-arythioncarbamates to aryloxy ions and isothiocyanates - A study of leffler assumption. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2**, v. 4, p. 437-446, 1983.
 26. BENDERS, M. L. **Mechanisms of homogeneous catalysis from protons to proteins**. New York: Wiley, 1971. 686 p.
 27. JENCKS, W. P. **Catalysis in chemistry and enzymology**. New York: Mc Graw-Hill, 1969.
 28. BRUCE, T. C. et al. **Bioorganic mechanisms**. New York: Benjamin W. A., 1966.
 29. GANDOUR, R. D. et al. **Transition states of biochemical processes**. New York: Plenum Press, 1978.
 30. BUNTON, C. A. et al. Hydrolysis of glucose 6-phosphate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, n. 17, p. 4082-4089, 1966.
 31. DEGANI, C. et al. Alkaline reactions of glucose 6-phosphate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 5, p. 1313-1317, 1968.
 32. BUNTON, C. A. et al. Hydrolyses of alpha-d-ribose and alpha-d-glucose 1-phosphate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 34, n. 3, p. 572-576. 1969.
 33. (a) HARNED, H. S. et al. A note on the temperature variation of the ionisation constants of weak electrolytes. **Transactions of the Faraday Society**, v. 36, p. 973-978, 1969; (b) HARNED, H. S. et al. **The ionization constant of water. Physical Chemistry Electrolytic Solutions**. New York: Reinhold, 3 ed., 1967, 732 p.
 34. (a) Humeres, E. et al. A method to correct the pH and dissociation constants of weak aqueous acid solutions with temperature. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 1, n. 99, 1990; (b) Humeres, E. et al. Temperature correction of pH and acid dissociation constants of weak electrolyte aqueous solutions. In:

- Conferência de Físico-química Orgânica, VI, 1987, Florianópolis. **Anais: Atualidades de Físico-química Orgânica**, Ed. Humeres, E. Florianópolis: CLAFQO, 1987, p. 198-221.
35. ALBERT, A. **Ionization constants of acid and bases**. 2 ed. Edinburgh: Chapman and Hall Ltd, 1962. 179 p.
 36. BATES, R. G. **Determination of pH theory and practice**. 2 Ed. New York: John Wiley & Sons. 1973, 479 p.
 37. HEGARTY, A. F. et al. Isocyanate intermediates in E_{1cb} mechanism of carbamate hydrolysis. **Journal of the Chemical Society-Chemical Communications**, n. 9, p. 500-501, 1972.
 38. SARTORE, G. et al. E_{1cb} mechanism - Hydrolysis of phenylthionocarbamates. **Tetrahedron Letters**, v. 36, p. 3133-3134. 1972.
 39. LOBATO, C. M. L. **Mecanismos de hidrolise do etiltionocarbamato de etila**. 1978. 119 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 1978.
 40. BENDER, M. L. et al. Mechanism of alkaline hydrolysis of p-nitrophenyl n-methylcarbamate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 30, n. 11, p. 3975-3978, 1965.
 41. DITTERT, L. W. et al. Rates of hydrolysis of carbamate and carbonate esters in alkaline solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 9, p. 852-863, 1963.
 42. (a) MARCUS, R. A. Theory of oxidation-reduction reactions involving electron transfer .1. **Journal of Chemical Physics**, v. 24, n. 5, p. 966-978, 1956; (b) HAIM, A. et al. Reactions of isothiocyanatobis(ethylenediamine)cobalt(3) complexes with chromium(2) and linkage isomerization of monothiocyanate complex of chromium(3). **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, n. 3, p. 434-440, 1966; (c) MARCUS, R. A. et al. On slope of free energy plots in chemical kinetics. **Journal of Physical Chemistry**, v. 72, n. 12, p. 4249-4265, 1968; (d)

- MARCUS, R. A. Theoretical relations among rate constants barriers and Bronsted slopes of chemical reactions. **Journal of Physical Chemistry**, v. 72, n. 3, p. 891-922. 1968;e) KREEVOY, M. M. et al. Bronsted ρ and the primary hydrogen isotope effect. test of the Marcus theory. **Advances in Chemical Physics**, v. 21, n. 243, 1971; (f) ALBERY, W. J. The application of the Marcus relation to reactions in solution. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 31, p. 227-263. 1980; (g) PELLERITE, M. J. et al. Intrinsic barriers in nucleophilic displacements. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 19, p. 5993-5999, 1980; (h) MURDOCH, J. R. A simple relationship between empirical-theories for predicting barrier heights of electron-transfer, proton-transfer, atom-transfer, and group-transfer reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 8, p. 2159-2164, 1983.
43. Ritchie, C. D. et al. Cation anion combination reactions .22. Rate and equilibrium-constants for reactions of pyronin and thipyronin with nucleophiles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 2, p. 279-284, 1983.
44. <http://www.sigmaaldrich.com/Aldrich> Library
45. (a)Chemoffice 1997. Chemdraw Pro® 1985-1997, versão 4.5, Chemical Structure Drawing Standard. Cambridgesoft Corporation. 1 CD-ROM; b)Aldrich Library of Infrared Spectra, 3 ed.. Milwaukee, Wisconsin, 1981.
46. HUMERES, E. et al. Protein immobilization by aminolysis of cellulose xanthate esters. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 4, n. 9, p. 573-578, 1991.
47. HUMERES, E. et al. Water-catalyzed hydrolysis of p-nitrobenzyl cellulose xanthate. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 6, n. 7, p. 287-295, 1994.
48. HUMERES, E. et al. Kinetic effects induced by cellulose on water-catalyzed reactions. hydrolysis of 2,4-dinitrophenyl cellulose xanthate and some sugar xanthate ester analogues. **Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie**, v. 76, n. 6, p. 960-965, 1998.

49. HUMERES, E. et al. Hydrolysis and aminolysis of alkyl xanthate esters and cellulose analogues. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 77, n. 5, p. 1050-1056, 1999.
51. RITCHIE, C. D. et al. **Solute-Solvent Interactions**. 1 ed, New York: Dekker, M., 1969.
51. COX, R. A. **Excess acidities**. In: *Advances in Physical Organic Chemistry*, London: Academic Press Ltd., v. 35.
52. Softwear MicroCal(TM) Origin®, versão 6.0, LLC, 22 Industrial Drive East Northampton, MA 01060 USA. 2002.
53. DRAKE, S. R. et al. Dinuclear barium alkoxides and siloxides displaying variable coordination numbers and asymmetric dispositions of ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 31, n. 15, p. 3205-3210, 1992.
54. (a) JENCKS, W. P. et al. Mechanism of aminolysis of acetate esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 22, p. 7018-7031, 1974; (b) CAMPBELL, P. et al. Aminolysis of thionesters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 16, p. 378-382, 1977.
55. (a)Ref. 6a; (b) INGOLD, C. K. **Structure and Mechanism in Organic Chemistry**. 2 ed. New York: Cornell University Press, 1969, 435 p.
56. DENEGRI, B. et al. Kinetics of the solvolyses of benzydryl derivatives: Basis for the construction of a comprehensive nucleofugality scale. **Chemistry-A European Journal**, v. 12, n. 6, p. 1648-1656, 2006.
57. BOYD, D. B. Leaving group ability and pKa in elimination-reactions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 6, p. 885-886, 1985.
58. BARTOLI, G. et al. Nucleophilic - substitution - linear free-energy relationships between reactivity and physical-properties of leaving groups and substrates. **Accounts of Chemical Research**, v. 10, n. 4, p. 125-132, 1977.
59. JARAMILLO, P. et al. Towards an intrinsic nucleofugality scale: The leaving group (lg) ability in CH(3)LG model system. **Chemical Physics Letters**, v. 420, n. 1, p. 95-99. 2006.
60. SOBER, H. A, et al. **Handbook of Biochemistry**, CRC: Cleveland, 1968.

61. BAGNO, A. et al. Stability and solvation of organic cations. **Reviews of Chemical Intermediates**, v. 7, n. 4, p. 313-352, 1987.
62. DITTERT, L.W. Resumo da dissertação. University. of. Wisconsin, Madison, 1961.
63. SCHOWEN, K. B. J. Solvent Hydrogen Isotope Effects. In: **Transition States for Biochemical Processes**. New York: Plenum Press, 1978.
64. VENKATASUBBAN, K. S. et al. The proton inventory technique. **CRC Critical Reviews in Biochemistry**, v. 17, n. 1, p. 1-44, 1984.
65. ENGBERTS, J. et al. Mechanism of neutral hydrolysis of 1-acyl-1,2,4-triazoles - proton inventory study. **Tetrahedron Letters**, v.20, p.1787-1790, 1978.
66. (a) FIFE, T. H. et al. Acid- and water-catalyzed hydrolysis of p-nitrophenyl esters. **Journal of the American Chemical Society**. v. 91, n. 26, p. 7481-7485, 1969; (b) Ref. 30; (c) ENGBERSEN, J. F. J. et al. Water structure and its kinetic effects on neutral hydrolysis of 2 acyl activated esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 6, p. 1563-1568, 1975; (d) ENGBERTS, J. et al. Kinetic evidence for hydrophobically stabilized encounter complexes formed by hydrophobic esters in aqueous solutions containing monohydric alcohols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 48, p. 11848-11853.