



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

CFM-CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS

ESTÁGIO SUPERVISIONADO II (QMC 5512)



**Estudos Cinéticos das Reações de Formação de
Acetamidas Alílicas e Bromação de Adutos de Morita-
Baylis-Hillman**

Deonildo Faggion Junior

Florianópolis, novembro de 2009.

Deonildo Faggion Junior

**Estudos Cinéticos das Reações de Formação de
Acetamidas Alílicas e Bromação de Adutos de Morita-
Baylis-Hillman**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio Supervisionado II (QMC 5512)

Orientador: Josiel B. Domingos

Florianópolis
11/2009

Deonildo Faggion Junior

**Estudos Cinéticos das Reações de Formação de
Acetamidas Alílicas e Bromação de Adutos de Morita-
Baylis-Hillman**

Profa. Dra. Inês Maria Costa Brighente
Coordenadora de Estágios do Curso de Química-Bacharelado

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Josiel B. Domingos
Orientador

Profa. Dra. Inês Maria Costa Brighente

Prof. Dra. Maria da Graça Nascimento

Florianópolis
novembro/2009

*Dedico esta etapa de minha
formação especialmente
a minha família, por todo
apoio e afeto que recebi.*

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos vão a todos que de alguma forma contribuíram para minha formação.

- ✓ A Universidade Federal de Santa Catarina, pelo espaço físico fornecido.
- ✓ Ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.
- ✓ Ao meu orientador, Prof. Dr. Josiel B. Domingos por todos os ensinamentos, dedicação e confiança depositada em mim.
- ✓ Ao Prof. Dr. Marcus M. Sá, a Prof. Maria da Graça Nascimento, ao Dr. Luciano Fernandes e Misael Ferreira, pela colaboração direta no trabalho.
- ✓ Aos professores do Departamento de Química que contribuíram para esta conquista.
- ✓ Aos amigos do laboratório de Catálise Biomimética, Prof. Dr. Carlos Gesser, Aline, Fabrício (Bito), Brunno, Amanda, Welman, Juliano, Renato, Juan, Kelly, Bigode e Caio por toda ajuda e amizade.
- ✓ Ao amigo Dinho, por toda a amizade e parceria.
- ✓ A Vivi e ao Geovanni pelos grandes momentos vividos juntos.
- ✓ A tantos outros grandes amigos que ficarão para sempre, entre eles Latino, Vicente, Maresa, Daniel, Sara, Gigi, Leko, Evertato, e Brunno.
- ✓ A galera do circufsc pelos momentos de descontração.
- ✓ Aos meus pais, seu Faggion e Cida, pois essa conquista também é de vocês.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE GERAL.....	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ÍNDICE DE TABELAS.....	11
RESUMO.....	13
1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	14
1.1.2 <i>Mecanismo da Reação</i>	14
1.2 Reação de Bromação de Adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	15
1.3 Reação de Formação de Alilacetamidas a Partir de Adutos de Morita-Baylis - Hillman.....	16
1.4 Cinética Química.....	18
1.4.1 As Velocidades das Reações.....	19
1.4.2 Lei de Velocidade e Constantes de Velocidade.....	19
1.4.3 Ordem de Reação.....	20
1.4.4 Determinação da Lei de Velocidade.....	20
1.4.5 Estudo de Relações Lineares de Energia Livre (LFERs).....	21
1.4.6 Equação de Hammett.....	21
2 – OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivos Gerais.....	23
2.2 Objetivos Específicos.....	23
3 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
3.1 Reagentes.....	24
3.2 Equipamentos.....	24
3.3 Estudos Cinéticos.....	25
3.3.1 <i>Medida dos coeficientes de absorvidade molares (ϵ)</i>	28
3.3.2 <i>Estudo cinético das reações de Bromação do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila e derivados</i>	28
3.3.3 <i>Estudo cinético da reação de formação das acetamidas alílicas a partir dos α-metileno-β-hidroxiésteres e derivados</i>	29
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
4.1 Medida dos Coeficientes de Absorvidades Molares (ϵ).....	32

4.2 Estudos Cinéticos.....	35
4.3 Estudos Cinéticos da Reação de Bromação.....	36
4.3.1 Estudo da Dependência da Velocidade da Reação em Relação a Concentração de HBr.....	36
4.3.2 Estudo da Dependência da Velocidade da Reação em Relação a Concentração de H ₂ SO ₄	38
4.3.3 Modificações no Meio Reacional.....	41
4.4 Estudos Cinéticos da Reação de Formação das Acetamidas Alílicas.....	41
4.4.1 Estudo da Dependência da Velocidade da Reação em Relação a Concentração de H ₂ SO ₄	41
4.5 Estudo de Relações Lineares de Energia Livre (LFERs).....	49
5 – CONCLUSÕES.....	54
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-fenil-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{MAX} = 232$) e (Z)-2-(bromoetil)-3-fenil-2-propenoato de metila ($\lambda_{MAX} = 282$), nas concentrações de 0,509mmol/L e 0,023mmol/L respectivamente, a 25°C, em CH ₂ Cl ₂	25
Figura 2: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-fenil-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{MAX} = 232$) e 2-metilacetato-3-fenil-(E)-Alilacetamida ($\lambda_{MAX} = 269$), nas concentrações de 0,274mmol/L e 0,062mmol/L respectivamente, a 25°C, em CH ₃ CN.....	26
Figura 3: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{MAX} = 265$) e 2-metilacetato-3-(4-clorofenil)-(E)-Alilacetamida ($\lambda_{MAX} = 274$) nas concentrações de 1,23mmol/L e 0,053mmol/L respectivamente, a 25°C, em CH ₃ CN.....	26
Figura 4: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-(4-fluorfenil)-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{MAX} = 265$) e 2-metilacetato-3-(4-fluorfenil)-(E)-alilacetamida ($\lambda_{MAX} = 268$) nas concentrações de 1,45mmol/L e 0,067mmol/L respectivamente, a 25°C, em CH ₃ CN.....	27
Figura 5: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{MAX} = 275$) e 2-metilacetato-3-(4-metoxifenil)-(E)-alilacetamida ($\lambda_{MAX} = 300$) nas concentrações de 0,62mM e 0,056mM respectivamente, a 25°C, em CH ₃ CN como solvente.....	27
Figura 6: Variação do espectro de UV-Vis do composto 2a de metila a partir de sua variação de concentração de $4,5 \times 10^{-3}$ mmol/L a $9,6 \times 10^{-2}$ mmol/L, em CH ₂ Cl ₂ , a 25°C.....	34
Figura 7: Gráfico da concentração <i>versus</i> absorvância (Abs) do composto 2a , em CH ₃ CN.....	34
Figura 8. Perfil observado para o aumento da absorvância do 2a ($\lambda_{MAX} = 282$), em função do tempo da reação para a concentração inicial de 141 mmol/L de HBr, a 25°C, em CH ₂ Cl ₂	36
Figura 9. Regressão linear da cinética da Figura 8.....	37
Figura 10. k_{obs} em função da concentração de HBr para a reação de formação do 2a , em CH ₂ Cl ₂ , a 25°C, com concentração inicial do 1a em 15mmol/L.....	38

Figura 11. Perfil observado para o aumento da concentração do composto 2a em função do tempo da reação para as concentrações iniciais de 115mmol/L para H ₂ SO ₄ , 122mmol/L para HBr, 15mmol/L para o composto 1a , em CH ₂ Cl ₂ , a 25°C.....	39
Figura 12. <i>k_{obs}</i> em função da concentração de H ₂ SO ₄ para a formação do composto 2a , em CH ₂ Cl ₂ , a 25°C, com concentrações iniciais do composto 1a em 15mmol/L.....	40
Figura 13: Gráficos da absorbância pelo tempo (min), da variação espectral referente a formação do composto 4a em diferentes concentrações de H ₂ SO ₄ , a 25°C, em CH ₃ CN.....	42
Figura 14. Gráficos da absorbância pelo tempo (min), com os perfis observados para o aumento da concentração do composto 4a ($\lambda = 269\text{nm}$), em função do tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H ₂ SO ₄ a 25°C, em CH ₃ CN.....	43
Figura 15. <i>k_{obs}</i> em função da concentração de H ₂ SO ₄ para a reação de formação do composto 4a	44
Figura 16: Perfis observados para o aumento da concentração do composto 4d em 274nm <i>versus</i> o tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H ₂ SO ₄ , e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto 3d , a 25°C, em CH ₃ CN.....	45
Figura 17. Perfis observados para o aumento da concentração do composto 4e em 268nm, <i>versus</i> o tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H ₂ SO ₄ e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto 3e , a 25°C, em CH ₃ CN.....	45
Figura 18. Perfis observados para o aumento da concentração do composto 4c em 282nm, <i>versus</i> o tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H ₂ SO ₄ e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto 3c , a 25°C, em CH ₃ CN.....	46
Figura 19. Perfis observados para o aumento da concentração do composto 4b em função do tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H ₂ SO ₄ e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto 3b , a 25°C, em CH ₃ CN.....	46
Figura 20. <i>k_{obs}</i> em função da concentração de H ₂ SO ₄ , para a reação de formação do composto 4d	47

Figura 21. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 , para a reação de formação do composto 4e	47
Figura 22. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 , para a reação de formação do composto 4c	48
Figura 23. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 , para a reação de formação do composto 4b	48
Figura 24. Log k_x/k_0 versus as constantes σ relativas a cada grupo substituinte do anel aromático, com os valores dos respectivos coeficientes de linearidade (R) das retas.....	50
Figura 25. Log k_x/k_0 versus as constantes σ^+ relativas a cada grupo substituinte do anel aromático, com o respectivo valor do coeficiente de linearidade (R) da reta.....	50

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Valores das concentrações iniciais de H ₂ SO ₄ nas cubetas cinéticas para as reações dos compostos 1a-c	30
Tabela 2. Valores das iniciais de H ₂ SO ₄ nas cubetas cinéticas para a reação do composto 1d	31
Tabela 3. Valores das concentrações iniciais de H ₂ SO ₄ nas cubetas cinéticas para a reação do composto 1e	31
Tabela 4: Valores das absorvidades molares de cada composto, solventes utilizados, e comprimento de onda máximo característico (λ_{MAX}).....	32
Tabela 5. Valores de k_{obs} em função da [HBr], para a reação de formação do composto 2a	37
Tabela 6. Valores de k_{obs} em função da [H ₂ SO ₄] para a reação de formação do composto 2a	39
Tabela 7. Valores de k_{obs} em função da [H ₂ SO ₄], para a reação de formação do composto 4a	43
Tabela 8. Valores de k_2 calculados para cada grupo substituinte no anel aromático, e valores relativos a σ e σ^+	49

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. A reação de Baylis-Hillman.....	14
Esquema 2. Exemplo de um mecanismo proposto para uma reação de Baylis-Hillman.....	15
Esquema 3. Preparação do brometo alílico regio e estereo controlado.....	16
Esquema 4. Preparação do 2-metilacetato, 3-fenil-(<i>E</i>)-Alilacetamida utilizando CH ₃ SO ₃ H/CH ₃ CN.....	17
Esquema 5. Mecanismo plausível para a formação das (<i>E</i>)-alil amidas.....	17
Esquema 6. Preparação do composto regio e estereo controlado utilizando CH ₃ CN, e Catalisador.....	18
Esquema 7. Reação de bromação do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila.....	29
Esquema 8. Reação de formação das alilacetamidas a partir dos α -metilenos- β -hidroxiésteres (adutos de Morita-Baylis-Hillman), com grupos substituintes no anel aromático.....	30
Esquema 9. Possíveis mecanismos para a reação de formação das alilacetamidas a partir do α -metileno- β -hidroxiéster (aduto de Morita-Baylis-Hillman).....	52
Esquema 10. Possível estado de transição “explodido” para um mecanismo do tipo “acoplado” para a reação de formação das alilacetamidas a partir do α -metileno- β -hidroxiéster (aduto de Morita-Baylis-Hillman).....	53

RESUMO

Neste trabalho foram estudados aspectos cinéticos destas reações. Para isso os coeficientes de absorvidade molar dos compostos, produtos e substratos foram determinados por espectroscopia de UV-Vis. As constantes de velocidade das reações foram determinadas em diferentes concentrações de HBr e H₂SO₄ concentrados, para as reações de bromação, e H₂SO₄ para as reações de formação das alilacetamidas, ambas pelo acompanhamento do aumento da banda no espectro de UV-VIS do produto da reação, nos comprimentos de onda característicos de cada composto. Também foram realizados ensaios utilizando HBr/H₂SO₄ diluídos, e outros solventes orgânicos como acetonitrila, tetrahidrofurano e acetona para a reação de bromação.

Os estudos cinéticos mostraram grande dependência da constante de velocidade de ambas as reações em relação a concentração de H₂SO₄ no meio, e o estudo da relação linear de energia livre de Hammett demonstrou que a reação é bastante favorecida por substituintes doadores de elétrons, com um grande caráter de carbocátion no carbono benzílico, com formação de carga positiva durante a etapa determinante da reação.

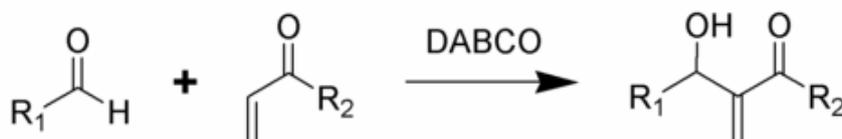
A reação de bromação não apresentou dependência concentração de HBr no meio reacional, o que significa que a reação é de ordem zero em relação ao HBr, ou que a velocidade da reação é limitada pela solubilidade do HBr em CH₂Cl₂.

Palavras Chaves: Baylis-Hillman, alilacetamidas, Equação de Hammett.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman

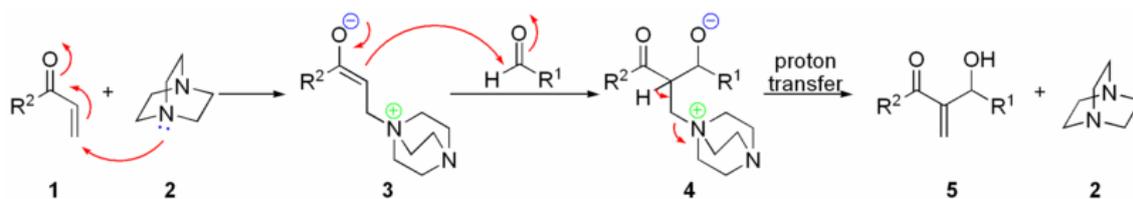
A reação de Baylis-Hillman é um método muito versátil para a formação de ligações carbono-carbono, obtendo-se compostos altamente funcionalizados, e o mecanismo de tais reações vem sendo amplamente estudado nas últimas décadas.¹ Esta reação pode, em alguns aspectos, ser equiparável a algumas metodologias para a obtenção de substâncias β -hidroxicarboniladas. A reação, conhecida desde 1972², pode ser definida como uma reação que resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de uma olefina contendo um grupo retirador de elétrons (EWG) ativada por um catalisador, por exemplo, o 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO)³, **Esquema 1**. Esta reação também é conhecida como a reação de Morita-Baylis-Hillman⁴.



Esquema 1. A reação de Baylis-Hillman.

1.1.2 Mecanismo da Reação

Em uma primeira etapa, considerada a etapa lenta, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado, gerando o *zwitterion*. A condensação aldólica entre o composto *zwitterion* e o aldeído, leva a um alcóxido, que sofre uma transferência de próton, fornecendo um enolato. Neste estágio, a decomposição deste intermediário dá um produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado, regenerando o catalisador. Este esquema mecanístico (**Esquema 2**) é apenas uma simplificação e os estudos têm demonstrado que a natureza do aldeído e do nucleófilo irá determinar a reversibilidade ou não das etapas do ciclo catalítico.⁵

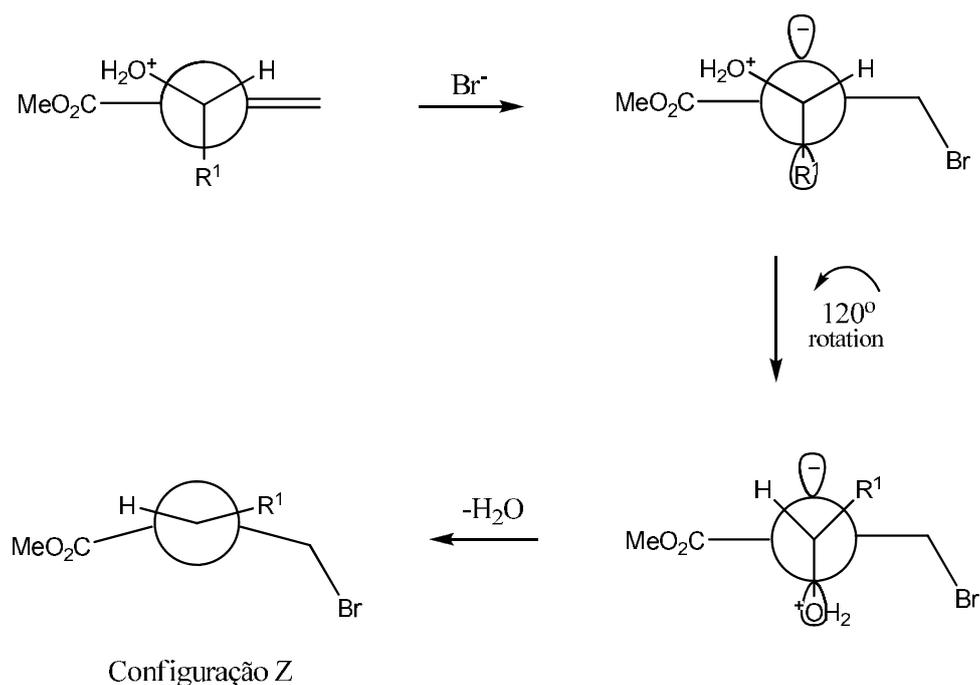


Esquema 2. Exemplo de um mecanismo proposto para uma reação de Baylis-Hillman.⁵

1.2 Reação de Bromação de Adutos de Morita-Baylis-Hillman

Uma variedade de compostos α -metileno- β -hidroxiésteres (adutos de Morita-Baylis-Hillman), podem ser convertidos em brometos alílicos pelo simples tratamento com HBr/H₂SO₄ concentrados.⁶ A reação procede com um rearranjo alílico produzindo uma olefina trissubstituída. O rearranjo não é apenas regioseletivo, mas também estereoseletivo, produzindo uma olefina com configuração (Z).⁷

A estereoseletividade do brometo alílico formado na reação de bromação pode ser explicado pelo **Esquema 3**, onde primeiro ocorre a protonação do álcool, que é então atacado pelo Br⁻, produzindo uma molécula dipolar (*zwitterion*). O estereoisômero com configuração (E) da olefina não é formado, pois necessitaria uma rotação na molécula no sentido horário em torno da ligação central C-C. Neste caso, seria necessário que o substituinte R fosse de encontro ao grupo vizinho -COOMe, rotação esta estericamente desfavorável.⁸ Entretanto, estudos de modelagem molecular sugerem que o grupo vizinho -CH₂Br é estericamente menos impedido, ocorrendo então um giro de 120° formando o produto final da reação⁹, conforme mostrado no **Esquema 3**.

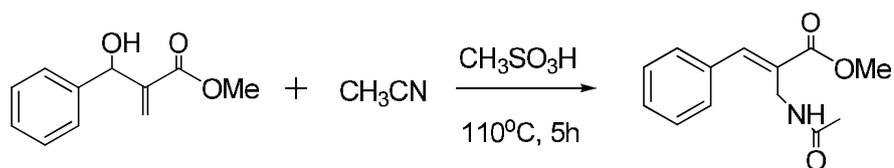


Esquema 3. Preparação do brometo alílico regio e estéreo controlado.²

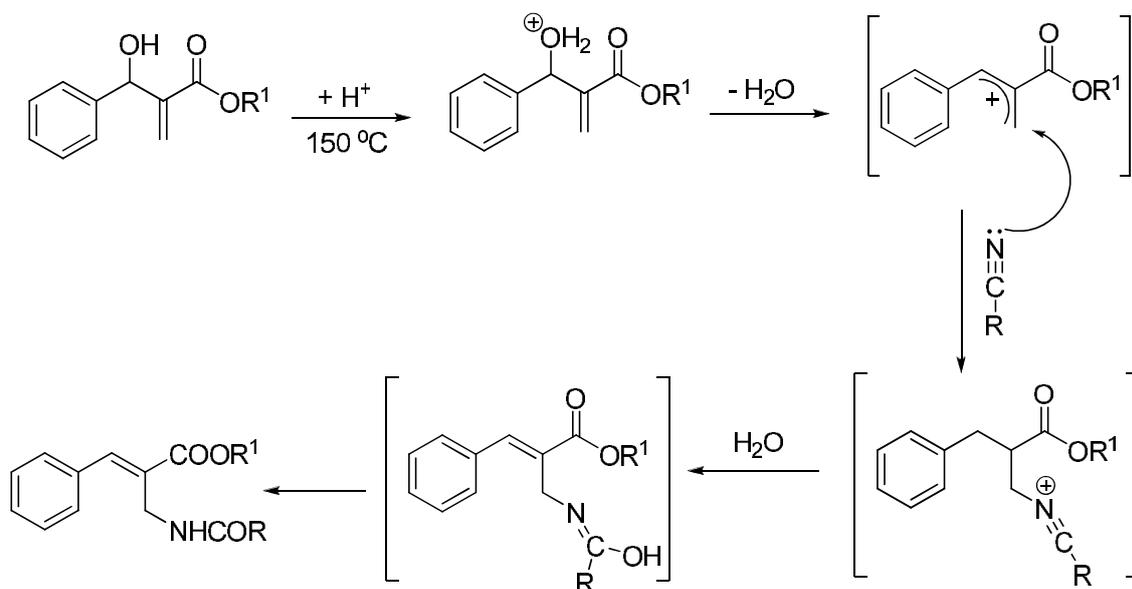
1.3 Reação de formação de acetamidas alílicas através de adutos de Morita-Baylis-Hillman

Os adutos de Baylis-Hilman tem sido utilizados para a síntese estereosseletiva de alilamidas, as quais são intermediários valiosos para a síntese de fármacos,¹⁰ como também como intermediário na síntese de β^2 -aminoácidos.¹¹

A reação dos compostos α -metileno- β -hidroxiésteres (adutos de Morita-Baylis-Hillman), podem ser convertidos nas respectivas acetamidas alílicas pelo tratamento em refluxo com $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{CN}$ a 110°C por 5 h, produzindo o composto estereosseletivo com configuração (*E*),¹² **Esquema 4**, cujo mecanismo reportado pode ser observado no **Esquema 5**.

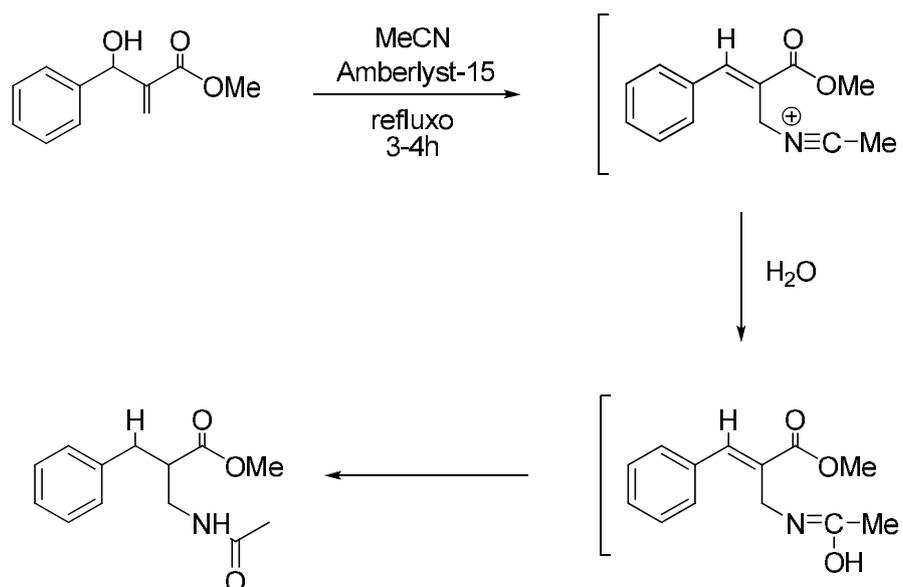


Esquema 4. Preparação do 2-metilacetato, 3-fenil-(*E*)-alilacetamida utilizando $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{CN}$.¹²



Esquema 5. Mecanismo plausível para a formação das (*E*)-alilamidas.¹²

Outro método eficiente reportado na literatura para a formação das acetamidas alílicas a partir dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, é a reação com CH_3CN em refluxo na presença da resina Amberlyst-15, que atua como catalisador. Esta catálise é realizada em meio heterogêneo, onde o catalisador pode ser totalmente recuperado¹³, conforme mostra o **Esquema 6**.



Esquema 6. Preparação do composto regio e estéreo controlado utilizando CH₃CN, e Amberlyst-15 como catalisador.¹³

1.4 Cinética Química

O primeiro passo para o estudo da cinética química é a do estabelecimento da estequiometria da reação e a identificação de reações laterais.¹⁴ O objetivo da cinética química é determinar, em função do tempo de reação, as concentrações de reagentes, produtos e possíveis intermediários. Em geral, as velocidades das reações dependem da temperatura, e por isso se mantém constante a temperatura do sistema reacional durante os experimentos cinéticos.^{14,15,16}

O método adotado para acompanhar as mudanças de concentração depende das espécies químicas envolvidas e da rapidez das alterações.¹⁵ Muitas reações atingem o equilíbrio em minutos ou horas, e é possível utilizar várias técnicas para acompanhar as mudanças de concentração.

As técnicas de medidas que envolvem propriedades físicas são sempre as melhores, pois não provocam distúrbios na reação.¹⁶ Uma técnica bastante usada de acompanhamento do avanço de uma reação é através de medidas espectrofotométricas da absorção de luz numa certa região do espectro por uma espécie química presente no sistema reacional, onde a intensidade da

absorção pode ser usada para medir a concentração desta espécie.¹⁶ Esta técnica é especialmente apropriada quando a substância tem características de absorção bastante definidas e que não concorrem com a faixa de absorção de algum outro composto presente no meio.¹⁷

Na análise da composição do sistema reacional em tempo real, determinam-se as concentrações dos reagentes ou produtos durante o avanço da reação. Uma forma de operar é a de retirar do sistema uma pequena amostra para a análise, como pode ser o caso de medidas espectrofotométricas da absorção de luz na região do UV-vis.¹⁴

1.4.1 As Velocidades das Reações

A velocidade pode ser expressa pelo consumo instantâneo de um dos reagentes ou da formação de um dos produtos, fornecida pelo coeficiente angular da tangente traçada à curva da concentração em função do tempo. No caso de coeficientes negativos, troca-se o sinal ao se darem as velocidades, de modo que todas são positivas.¹⁴

1.4.2 Lei de Velocidade e Constantes de Velocidade

Muitas vezes pode-se verificar que uma reação é proporcional às concentrações dos reagentes elevadas a certas potências.¹⁴ A velocidade da reação, $A + B \rightarrow C$, é proporcional à molaridade do reagente **A** multiplicada pela molaridade do reagente **B**, então:

$$V=k[A][B] \quad (1)$$

onde cada concentração está levada a potência um. O coeficiente **k** é a constante de velocidade da reação. A constante de velocidade não é dependente das concentrações, mas sim da temperatura.¹⁸ Sendo assim a lei de velocidade de reação é determinada experimentalmente, conforme a equação 1, onde a velocidade da reação está representada função das

concentrações de todas as espécies presentes no sistema reacional num certo instante. A lei de velocidade de uma reação é determinada experimentalmente e não pode, em geral, ser deduzida da equação química da reação.¹⁴

A aplicação prática da lei de velocidade é a previsão da velocidade do avanço da reação, uma vez que a composição da mistura seja conhecida, podendo ser utilizada para deduzir a composição da mistura em qualquer instante de tempo, bem como servir de guia para a elucidação do mecanismo da reação, pois ambos devem ser compatíveis.¹⁶

1.4.3 Ordem de Reação

A ordem de reação em relação à uma espécie química está representada pela potência a que está elevada a concentração desta espécie (produto ou reagente) na expressão da lei de velocidade. A ordem global da reação é a soma das ordens individuais das espécies envolvidas.^{14,16}

A ordem de uma reação não é necessariamente inteira e muitas reações em fase gasosa têm reações de ordem fracionária. Outras reações têm sua lei de velocidade de ordem zero, pois a velocidade é independente da concentração dos reagentes, com sua lei de velocidade representada pela equação 2.^{14,16}

$$v = k \quad (2)$$

1.4.4 Determinação da Lei de Velocidade

Um dos métodos mais simples para a determinação experimental da forma da lei de velocidade é o método do isolamento,¹⁵ onde as concentrações de todos os reagentes, exceto a de um deles, estão em grande excesso. Como exemplo, na reação $\mathbf{A} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{C}$, pode-se considerar a concentração de \mathbf{B} muito maior do que a de \mathbf{A} (isto é, há grande excesso de \mathbf{B} no sistema reacional), logo, uma aproximação razoável é considerar esta concentração como constante durante o avanço da reação. Então, se a lei de velocidade for $v=k[\mathbf{A}][\mathbf{B}]$, podemos dizer que $[\mathbf{B}]$ é praticamente constante e igual a $[\mathbf{B}]_0$, logo a

reação é expressada na forma de lei de velocidade de primeira ordem (equação 3).

$$v = k_{obs}[A] \quad k_{obs} = k[B]_0 \quad (3)$$

Como a verdadeira lei assumiu uma forma de primeira ordem, admitindo-se que a concentração de **B** seja constante, é uma lei de velocidade de *pseudo*-primeira ordem.^{14,15,16} Pode-se então encontrar a dependência entre a velocidade e a concentração de cada reagente isolando cada um deles sucessivamente (fazendo a concentração dos outros estarem em grande excesso) e chegando, no final, à lei de velocidade geral da reação.

1.4.5 Estudo de Relações Lineares de Energia Livre (LFERs)

As propriedades físico-químicas dos compostos em geral são reflexo de sua estrutura química, e podem ser descritas quantitativamente por meio de parâmetros físico-químicos. Neste sentido, os efeitos eletrônicos transmitidos por grupos substituintes podem influenciar na atividade destes compostos. Para o entendimento da natureza destes efeitos, bem como o seu dimensionamento são de fundamental importância para a compreensão das relações entre a estrutura química e sua atividade, e envolve o conhecimento da Equação de Hammett.¹⁹

1.4.5.1 Equação de Hammett

Um marco nos estudos das relações lineares de energia livre em reações orgânicas, foi a publicação do trabalho "*Physical Organic Chemistry: reactions, equilibria and mechanisms*"¹⁹ publicado em 1940, onde Hammett estudou a ionização de ácidos benzóicos *meta* ou *para*-substituídos em água a 25°C, demonstrando a existência de uma relação linear entre os logaritmos da constante de ionização do ácido benzóico substituído e o logaritmo da constante de ionização do ácido benzóico, onde esta relação passou a ser conhecida como a equação de Hammett¹⁷, representada pela equação 1.

$$\log K_x = \rho\sigma + \log K_0 \quad (4)$$

onde K_x é a constante de ionização para o ácido benzóico *para* ou *meta* substituído; K_0 é a constante de ionização do ácido benzóico não substituído; σ é a constante de grupo e ρ é a constante de reação.

A constante sigma (σ) ou constante de grupo, mede a influência eletrônica de um determinado grupo substituinte, de forma independentemente da reação ou da molécula a que está ligado, mas sofre influência da posição que o substituinte ocupa na molécula. O valor da constante σ reflete a grandeza dos efeitos indutivos e de ressonância exercidos pelo grupo substituinte na reação, onde valores positivos são observados em substituintes que atraem elétrons e valores negativos em substituintes que repelem elétrons.

²⁰ Estas mesmas constantes σ podem ser aplicadas a outras reações correlatas, e a partir do estudo de reações de hidrólise de derivados do éster benzoato de etila, a equação de Hammett pode ser aplicada como uma relação de energia livre de ativação, representadas pelas constantes de velocidade, conforme mostra a equação 5. Onde k_x é a constante de velocidade para a reação de hidrólise do benzoato de etila *para* ou *meta* substituído e k_0 é a constante de velocidade para a reação de hidrólise do benzoato de etila não substituído.

$$\text{Log } k_x = \rho\sigma + \text{Log } k_0 \quad (5)$$

O coeficiente angular da equação de Hammett corresponde à constante ρ , conhecida como constante de reação. Sua grandeza, em módulo, mede a suscetibilidade da reação ou da propriedade medida ao efeito polar exercido pelo substituinte e depende da natureza da reação que a definiu. Valores positivos de ρ são observados em reações favorecidas por grupos que atraem elétrons e valores negativos, em reações favorecidas por grupos que repelem elétrons.²¹

2 - OBJETIVOS

2.1 - Objetivos gerais

Estudar as cinéticas das reações de bromação e formação de acetamidas alílicas a partir de α -metileno- β -hidroxiésteres (adutos de Morita-Baylis-Hillman). A partir destes estudos pretende-se obter informações mecanísticas destas reações e contribuir para o entendimento da sua regio e estereosseletividade.

2.2 - Objetivos específicos

1. Investigar a cinética química da reação de bromação de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, (Z)-2-(bromometil)-2-propenoatos;
2. Investigar a cinética química da reação de formação de acetamidas alílicas a partir de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, por solvólise, com acetonitrila;
3. Estudar a dependência da concentração das espécies químicas envolvidas com a velocidade da reação;
4. Estudar o efeito do substituinte no anel aromático para as reações de formação das acetamidas alílicas;
5. Aplicar a relação linear de energia livre de Hammett para as reações estudadas e elaborar modelos mecanísticos;
6. Redigir artigos e relatórios sobre a pesquisa realizada.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Reagentes

Os reagentes utilizados na reação de bromação do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila foram: ácido bromídrico e sulfúrico, de procedência Merck, e diclorometano de procedência Nuclear.

Para as reações de formação das alilacetamidas, foi utilizado ácido sulfúrico de procedência Merck e acetonitrila HPLC de procedência Carlo Erba.

Os reagentes de partida (adutos de Morita-Baylis-Hillman), como os produtos finais de ambas as reações (bromação e formação das acetamidas alílicas), foram sintetizados e purificados pelo aluno de pós-graduação Misael Ferreira do grupo de pesquisa coordenado pelo prof. Dr. Marcus M. Sá do Departamento de Química da UFSC.

3.2 Equipamentos

Os equipamentos e materiais utilizados neste trabalho são descritos a seguir:

- Espectrofotômetro de UV-Vis (Varian Cary 50);
- Banho Termostatizado (Micro Química);
- Cubetas de Quartzo de 3 ml (Varian);
- Pipetadores Automáticos (Eppendorf);
- Microseringa (Hamilton);

Estes estão localizados no Laboratório de Catálise Biomimética – LACBIO, do Departamento de Química, UFSC.

3.3 Estudos Cinéticos

As medidas cinéticas da reação de formação dos brometos e acetamidas alílicas foram estudadas por espectrofotometria de UV-Vis, acompanhando-se a formação dos produtos no comprimento de onda característico de cada composto. As medidas cinéticas e a obtenção dos espectros de UV-Vis foram realizados em um espectrofotômetro UV-Vis, com cubetas de quartzo com capacidade para 3 mL e caminho óptico de 1 cm. Durante as medidas, a temperatura foi mantida constante a 25°C com auxílio de um banho termostatizado acoplado ao espectrofotômetro.

Para que haja a viabilidade do acompanhamento da formação dos produtos das reações por espectrofotometria de UV-Vis, é de fundamental importância que os reagentes de partidas e produtos finais da reação não absorvam na mesma região do espectro de UV-Vis ou, caso isso ocorra, que esta absorção não provoque interferências para a coleta dos dados. As figuras 1 a 5, apresentam a sobreposição espectral de UV-Vis de alguns dos reagentes (adutos de Morita–Baylis–Hillman) e produtos das reações envolvidas (brometos e acetamidas alílicas).

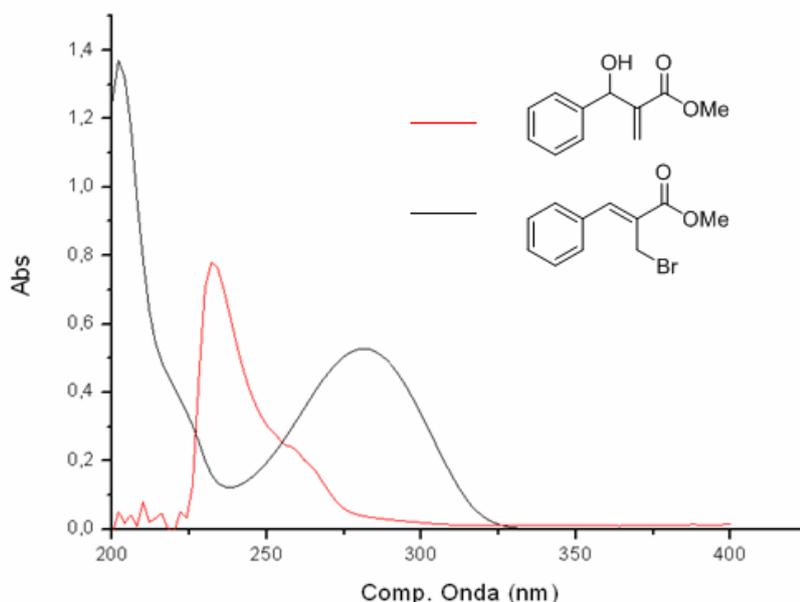


Figura 1: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-fenil-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{\text{MAX}} = 232$) e (Z)-2-(bromoetil)-3-fenil-2-propenoato de metila, nas concentrações ($\lambda_{\text{MAX}} = 282$) de 0,509 mmol/L e 0,023 mmol/L, respectivamente, a 25°C, em CH_2Cl_2 .

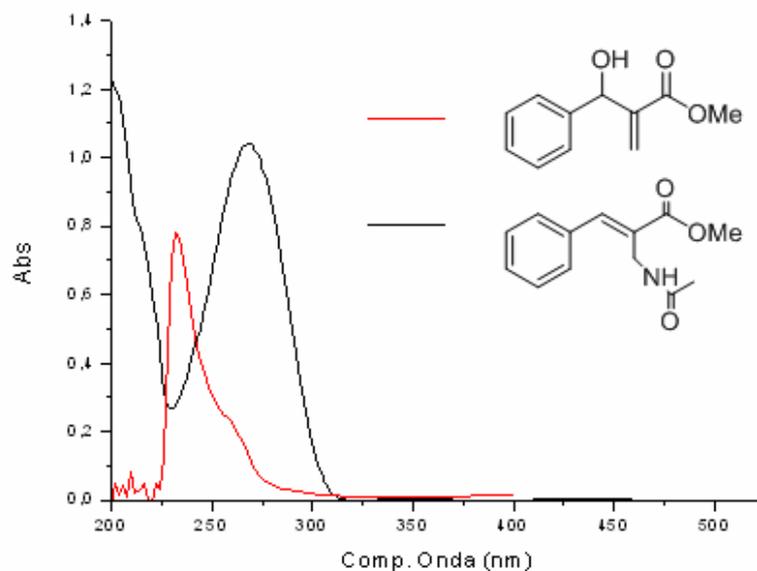


Figura 2: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-fenil-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{\text{MAX}} = 232$) e 2-metilacetato-3-fenil-(*E*)-Alilacetamida ($\lambda_{\text{MAX}} = 269$), nas concentrações de 0,274 mmol/L e 0,062 mmol/L, respectivamente, a 25°C, em CH₃CN.

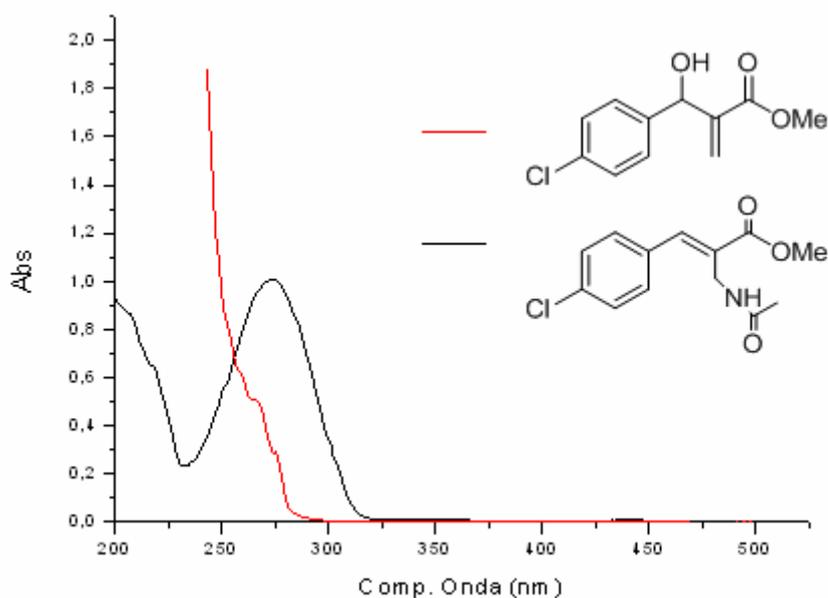


Figura 3: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{\text{MAX}} = 265$) e 2-metilacetato-3-(4-clorofenil)-(*E*)-Alilacetamida ($\lambda_{\text{MAX}} = 274$) nas concentrações de 1,23 mmol/L e 0,053 mmol/L, respectivamente, a 25°C, em CH₃CN.

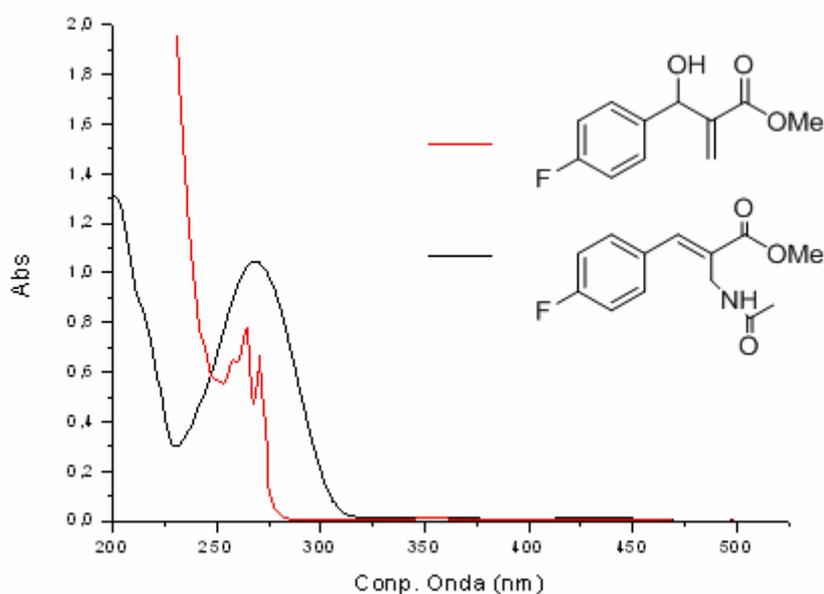


Figura 4: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-(4-fluorfenil)-3-hidroxi-2-propenoato de metila ($\lambda_{MAX} = 265$) e 2-metilacetato-3-(4-fluorfenil)-(E)-Alilacetamida ($\lambda_{MAX} = 268$) nas concentrações de 1,45 mmol/L e 0,067 mmol/L, respectivamente, a 25°C, em CH_3CN .

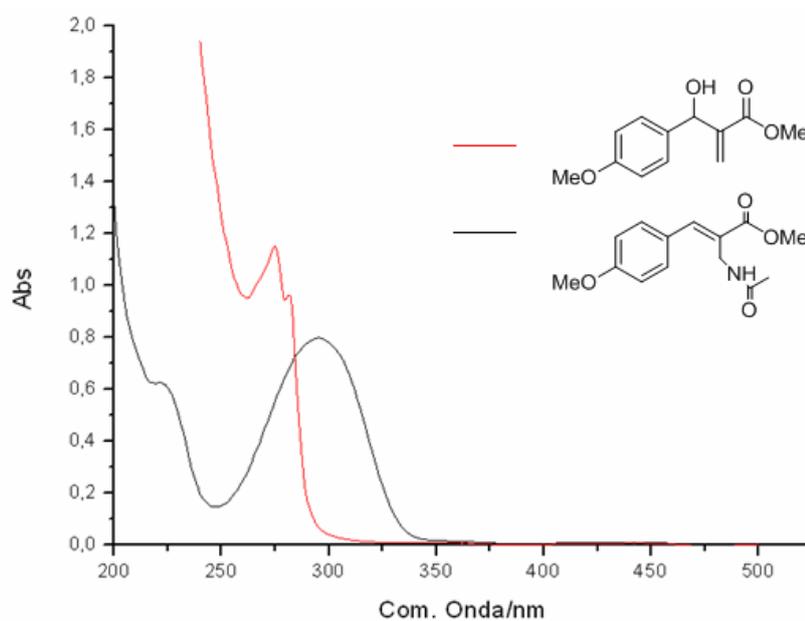


Figura 5: Sobreposição dos espectros de UV-Vis dos compostos 3-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-propenoato de metila e 2-metilacetato-3-(4-metoxifenil)-(E)-Alilacetamida nas concentrações de 0,62 mM e 0,056 mM, respectivamente, a 25°C, em CH_3CN .

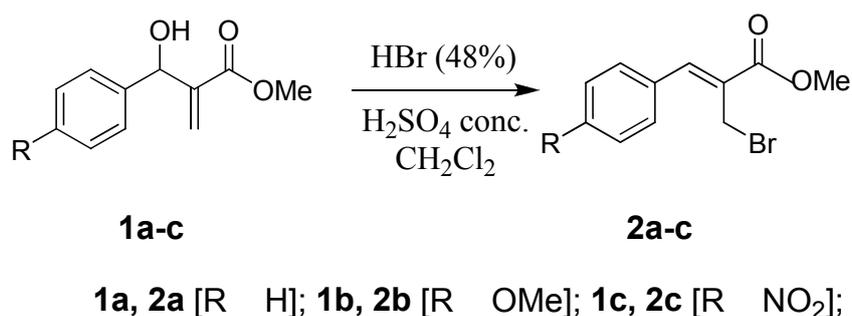
3.3.1 Medida dos Coeficientes de Absortividade Molares (ϵ)

Para as medidas dos coeficientes de absortividade molar, foram preparadas soluções estoque dos compostos em diferentes solventes e concentrações. A seguir foram realizadas medidas da absorvância do composto através de novas diluições da solução estoque, onde alíquotas da solução estoque foram colocadas em uma cubeta cinética contendo 3 mL de solvente orgânico. Foi então acompanhado o aumento da absorvância no comprimento de onda máximo característico do composto, e construído um gráfico dos valores das absorvâncias *versus* as concentrações na cubeta, que foram calculadas pela fórmula $M_1V_1=M_2V_2$. Este gráfico resultou em uma reta cujo coeficiente angular é igual ao coeficiente de absortividade molar do composto, segundo a equação de Lambert-Beer, $Abs=\epsilon bc$. Os valores de absortividades molares, bem como os solventes utilizados, comprimento de onda máximo característico de cada composto, estão descritos na tabela 4, nos resultados e discussão.

O composto 2e (Tabela 4) não teve seu coeficiente de absortividade molar determinado, pois seu processo de purificação e caracterização para a realização do estudo ainda não foi concluído.

3.3.2 Estudos cinéticos das reações de bromação do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila e derivados

A reação de bromação do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila (1) e derivados, foi realizada na presença de HBr e H_2SO_4 concentrado, utilizando CH_2Cl_2 como solvente, conforme mostra o **Esquema 7**.



Esquema 7. Reação de bromação do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila.

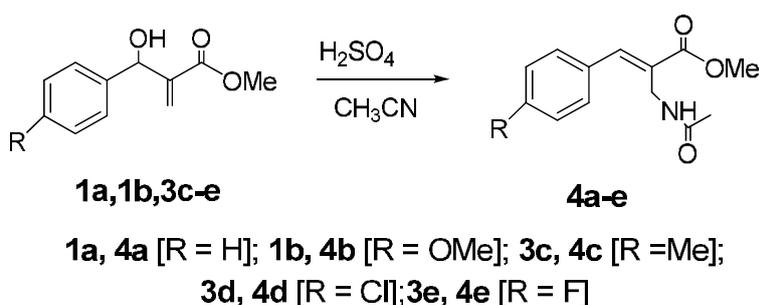
A fim de verificar a influência da concentração de HBr e H₂SO₄ foram realizados experimentos variando-se suas concentrações (Tabelas 6 e 7) enquanto manteve-se a concentração do substrato constante. Por ter um certo caráter heterogêneo, esta reação foi realizada numa escala maior, numa “cinética de bancada”, como segue: em um balão de fundo redondo de 10mL, foi pesado certa quantidade do substrato (adutos de Morita-Baylis-Hillman), seguido da adição do CH₂Cl₂ em quantidade suficiente para que a concentração final do substrato fosse a desejada (15 mmol/L). Em seguida foi adicionado o HBr_{conc}, e a reação foi iniciada com a adição do H₂SO_{4conc}. O balão foi vedado com um septo de borracha e colocado em banho termostatizado a 25°C sob agitação magnética.

Para o monitoramento cinético da reação, alíquotas desta solução foram retiradas com o decorrer do tempo com ajuda de uma micro seringa de 10μL, e diluídas em CH₂Cl₂ na cubeta de quartzo, fazendo com que a concentração final na cubeta do produto bromado fosse de aproximadamente 3,78x10⁻³ mmol/L a 2,57x10⁻² mmol/L.

Também foram realizados ensaios utilizando HBr/H₂SO₄ diluídos, e outros solventes orgânicos como acetonitrila, tetrahidrofurano e acetona.

3.3.3 Estudo Cinético da Reação de Formação das Acetamidas Alílicas a Partir dos α-metileno-β-hidroxiésteres e Derivados

A reação de formação das acetamidas alílicas a partir do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila e derivados foi realizada na presença de _{conc}, numa reação de solvólise com CH₃CN, **Esquema 8**.



Esquema 8. Reação de formação das alilacetamidas a partir dos α-metilenos-β-hidroxiésteres (adutos de Morita-Baylis-Hillman), com diferentes.

Estas reações foram realizadas diretamente nas cubetas de quartzo. O controle de temperatura foi realizado com auxílio de um banho termostatizado acoplado ao espectrofotômetro, mantendo a temperatura constante em 25°C.

Soluções estoque dos substratos foram preparadas em balões volumétricos de 10 mL, utilizando CH₃CN como solvente. Alíquotas destas soluções foram transferidas para as cubetas em quantidade suficiente para que as concentrações iniciais dos substratos fossem sempre 0,10 mmol/L, utilizando CH₃CN como solvente, em um volume total de 3,0 mL. Em seguida a reação foi iniciada com a adição de H₂SO_{4conc}. As cubetas foram então agitadas manualmente colocadas no espectrofotômetro de UV-Vis, onde foi acompanhando a formação do produto da reação através de sua absorvância máxima em um comprimento de onda característico para cada produto.

As concentrações iniciais de H₂SO₄ em cada meio reacional estão apresentadas nas Tabelas 1-3., conforme o substrato em estudo.

Tabela 1: Valores das concentrações iniciais de H₂SO₄ nas corridas cinéticas para as reações dos compostos **1a-c**.

Corridas Cinéticas	[H₂SO₄], mmol/L
1	30
2	60
3	90
4	119
5	149
6	178
7	208
8	238

Tabela 2: Valores das iniciais de H_2SO_4 nas corridas cinéticas para a reação do composto **1d**.

Corridas Cinéticas	$[\text{H}_2\text{SO}_4]$, mmol/L
1	15
2	30
3	90
4	60
5	90

Tabela 3: Valores das concentrações iniciais de H_2SO_4 nas corridas cinéticas para a reação do composto **1e**.

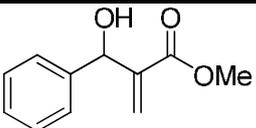
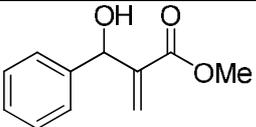
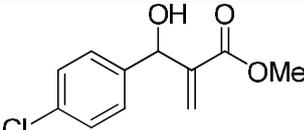
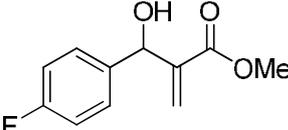
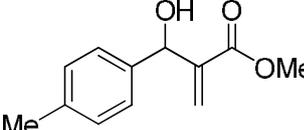
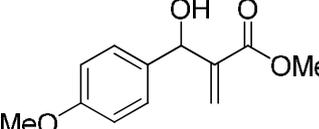
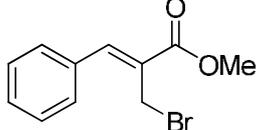
Corridas Cinéticas	$[\text{H}_2\text{SO}_4]$, mmol/L
1	6
2	9
3	12
4	15

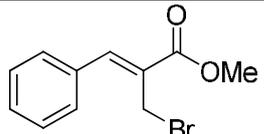
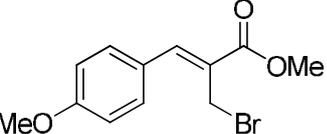
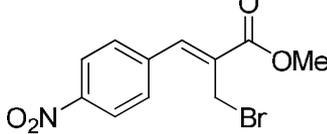
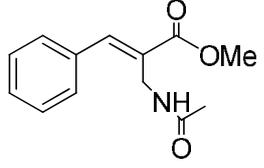
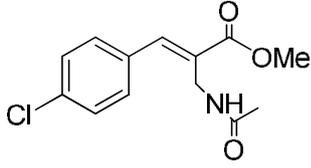
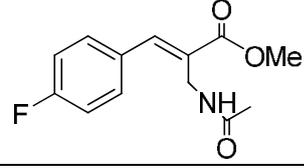
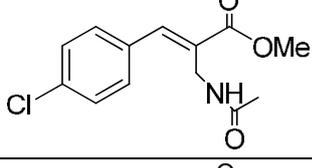
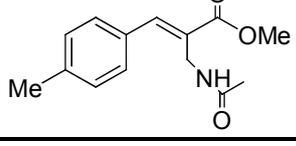
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Medidas dos Coeficientes de Absortividade Molares (ϵ)

A tabela 4 apresenta os valores de absorvidade molar para todos os compostos estudados neste trabalho, os respectivos comprimentos de onda máximos e os solventes utilizados.

Tabela 4: Valores das absorvidades molares de cada composto, solventes utilizados, e comprimento de onda máximo característico (λ_{MAX})

Composto	Solvente	λ_{MAX} (nm)	ϵ (Lmol ⁻¹ cm ⁻¹)
1a 	CH ₃ CN	218	2815,02
1a 	CH ₂ Cl ₂	232	1531,49
3d 	CH ₃ CN	265	395,52
3e 	CH ₃ CN	265	530,91
3c 	CH ₃ CN	273	317,67
1b 	CH ₃ CN	275	1867,72
2a 	CH ₃ CN	282	20138,15

2a		CH ₂ Cl ₂	282	22189,76
2b		CH ₂ Cl ₂	316	23904,34
2c		CH ₂ Cl ₂	302	19829,98
4a		CH ₃ CN	269	16831,10
4d		CH ₃ CN	274	18926,04
4e		CH ₃ CN	268	15515,50
4b		CH ₃ CN	300	14199,07
4c		CH ₃ CN	282	-

A Figura 6 exemplifica a variação da intensidade da banda de absorção do espectro de UV-Vis de um dos compostos, o (Z)-2-(bromoetil)-4-fenil-2-propenoato de metila (**2a**), em função da concentração, utilizada na determinação de sua absorvidade molar. As medidas das absorbâncias em diferentes concentrações permitiram que o ϵ para cada composto fosse encontrado através do coeficiente angular da reta obtida pelo gráfico da concentração (mol/L) *versus* absorvância, que está exemplificado na Figura 7, para o composto **2a**.

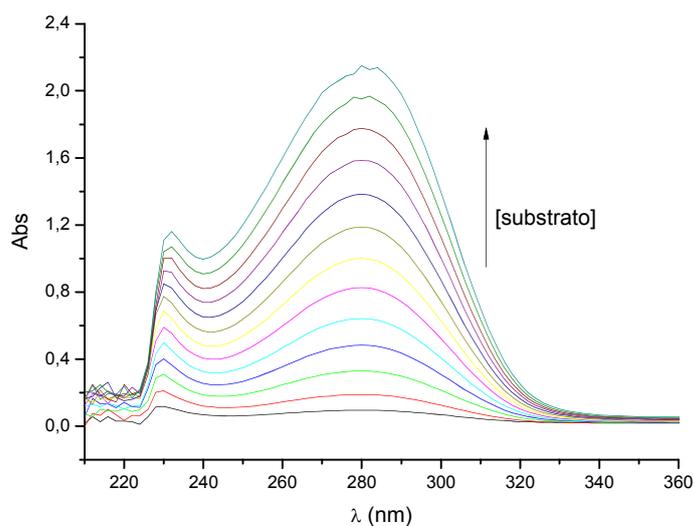


Figura 6: Variação no espectro de UV-Vis do composto **2a** a partir de sua variação de concentração de $4,5 \times 10^{-3}$ mmol/L a $9,6 \times 10^{-2}$ mmol/L, CH_2Cl_2 , 25°C .

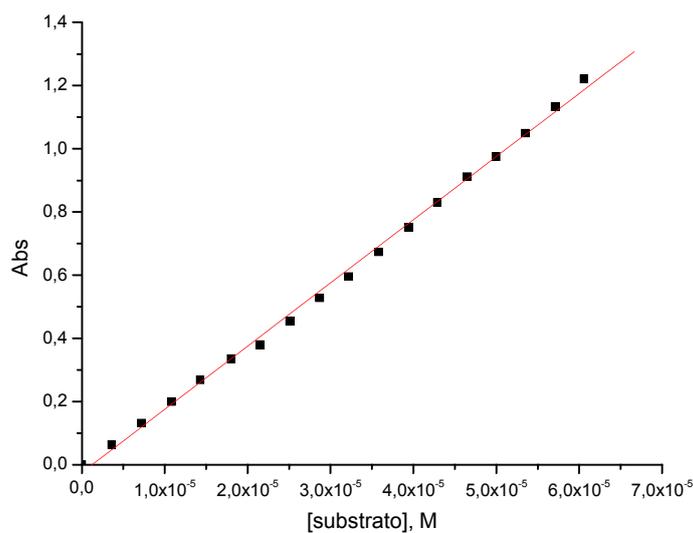


Figura 7: Gráfico da concentração *versus* absorvância (Abs) do composto **2a**, em CH_3CN .

O perfil representado na Figura 7 foi o mesmo obtido para todos os gráficos de absorvância *versus* a concentração dos substratos para as medidas dos coeficientes de absorvâncias molares de cada substrato apresentados na Tabela 4, com exceção do composto **2e**, que não teve seu coeficiente de absorvância molar calculado porque seu processo de purificação e caracterização ainda não foi concluído. Entretanto para os estudos cinéticos foi assumido que a banda de absorção formada durante a reação em 282nm é

pertencente ao produto da reação, de maneira similar ao constatado nas reações análogas.

Os compostos que tiveram seus coeficientes de absorvidade molar medidos em solventes diferentes de CH_2Cl_2 e CH_3CN , apresentaram valores similares (dados não apresentados). Os coeficientes de absorvidade molar dos produtos das reações de bromação, como também das reações de formação das acetamidas alílicas apresentaram valores bastante elevados e superiores aos produtos de partida (adutos de Morita-Baylis-Hillman), fato já esperado pelo maior número de conjugações de suas duplas ligações presentes na molécula. Este fato é de grande importância para o trabalho, pois com um valor alto de ϵ há a necessidade de utilizar concentrações bastante baixas dos reagentes de partida, para que seja possível o acompanhamento da reação por espectrofotometria de UV-Vis.

4.2 Estudos Cinéticos

O objetivo dos estudos cinéticos realizados neste trabalho é obter informações que possam contribuir para uma melhor compreensão do mecanismo das reações de bromação e formação das acetamidas alílicas a partir dos adutos de Morita-Baylis-Hilman. Logo, é de fundamental importância que seja estudado a influência da concentração tanto do HBr , como do H_2SO_4 , sobre a velocidade da reação no caso da reação de bromação, como do H_2SO_4 e CH_3CN na reação de formação das acetamidas alílicas. Neste sentido, a seguir serão apresentados os dados dos estudos cinéticos que possam colaborar nesse objetivo.

As reações foram monitoradas pelo aumento da absorvância correspondente ao aparecimento do produto relativo de cada reação, nos mesmos comprimentos de onda apresentados na Tabela 4.

4.3 Estudos Cinéticos da Reação de Bromação

4.3.1 Estudo da Dependência da Velocidade da Reação com a Concentração de HBr.

A velocidade da reação observada com relação à concentração de HBr no meio reacional foi calculada pelo método do isolamento. As constantes das velocidades observadas foram calculadas como reações de *pseudo*-primeira ordem, onde as constantes de velocidades observadas (k_{obs}) foram calculadas pelo método de regressão não linear (figura 8), após confirmação da ordem de reação pelo método de regressão linear (figura 9).

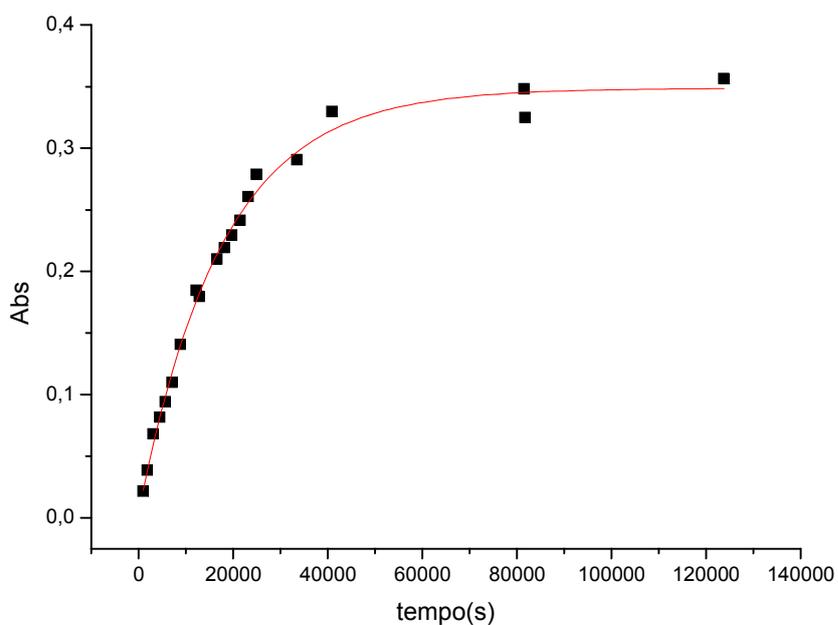


Figura 8. Perfil observado para o aumento da absorbância do **2a** ($\lambda_{MAX} = 282$), em função do tempo da reação para a concentração inicial de 141 mmol/L de HBr, a 25°C, em CH_2Cl_2 .

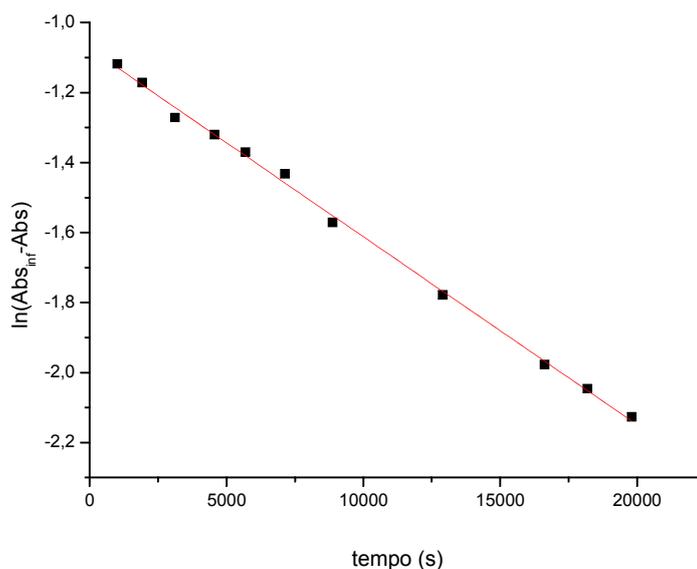


Figura 9. Regressão linear da corrida cinética apresentada na Figura 8.

O perfil observado na Figura 8 foi o mesmo obtido para todas as variações das concentrações, e os valores encontrados para as constantes das velocidades estão expressas na Tabela 5:

Tabela 5. Valores de k_{obs} em função da [HBr], para a reação de formação do composto **2a**.

[HBr], mM	$k_{obs} \times 10^5 \text{ (s}^{-1}\text{)}$
65	5,77
122	5,03
140	5,67
141	5,60
178	8,79

Foi observado que com a variação da concentração de HBr no meio reacional não ocorreram modificações significativas na velocidade da reação, e em consequência na constante da velocidade observada, pois mesmo duplicando ou triplicando a concentração de HBr, a constante de velocidade não seguiu a mesma tendência, permanecendo praticamente inalterada (Figura 10).

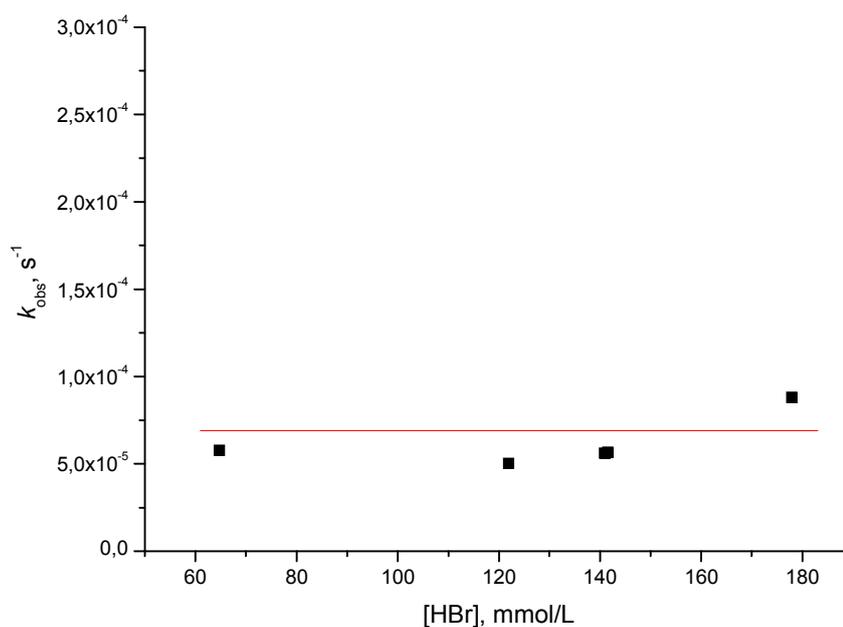


Figura 10. k_{obs} em função da concentração de HBr para a reação de formação do **2a**, em CH_2Cl_2 , a $25^\circ C$, com concentração inicial de **1a** 15mmol/L , ($\lambda_{MAX} = 282$).

Este resultado pode ser interpretado como um indicativo que a reação não sofreu interferência pela concentração do ácido bromídrico no meio, isto é, a dependência da velocidade em relação à concentração do HBr é de ordem zero, ou ainda, que a velocidade da reação está sendo limitada pela solubilidade do HBr em diclorometano. Esta dependência deverá ser melhor investigada para que os dados obtidos sejam mais expressivos.

4.3.2 Estudo da dependência da velocidade da reação com a variação da concentração de H_2SO_4 .

A constante de velocidade observada da reação com relação a variação da concentração de H_2SO_4 no meio reacional também foi calculada pelo método de regressão não linear, como uma reação de *pseudo*-primeira ordem (Figura 11), de forma semelhante como descrito para a dependência da velocidade com a concentração de HBr.

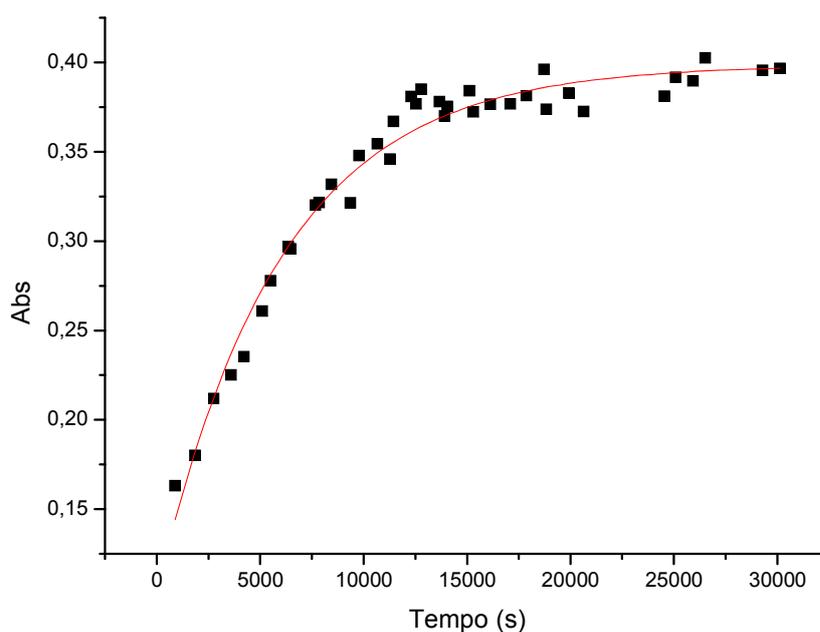


Figura 11. Perfil observado para o aumento da concentração do composto **2a** em função do tempo da reação para as concentrações iniciais de 115mmol/L para H_2SO_4 , 122mmol/L para HBr, 15mmol/L para o composto **1a**, em CH_2Cl_2 , a 25°C .

O perfil observado na figura 11 obtido foi semelhante para todas as variações das concentrações. Os valores encontrados para as constantes das velocidades estão expressas na tabela 6.

Tabela 6. Valores de k_{obs} em função da $[\text{H}_2\text{SO}_4]$ para a reação de formação do composto **2a**.

$[\text{H}_2\text{SO}_4], \text{mM}$	$k_{obs} \times 10^5 (\text{s}^{-1})$
35	5,0
90	16,0
115	30,0
135	73,8

Ao contrário do ocorrido com os estudos cinéticos referentes ao ácido bromídrico, observou-se forte dependência em relação a concentração do ácido sulfúrico. Isto pôde ser observado pelo aumento da constante de velocidade com o aumento da concentração (Figura 12).

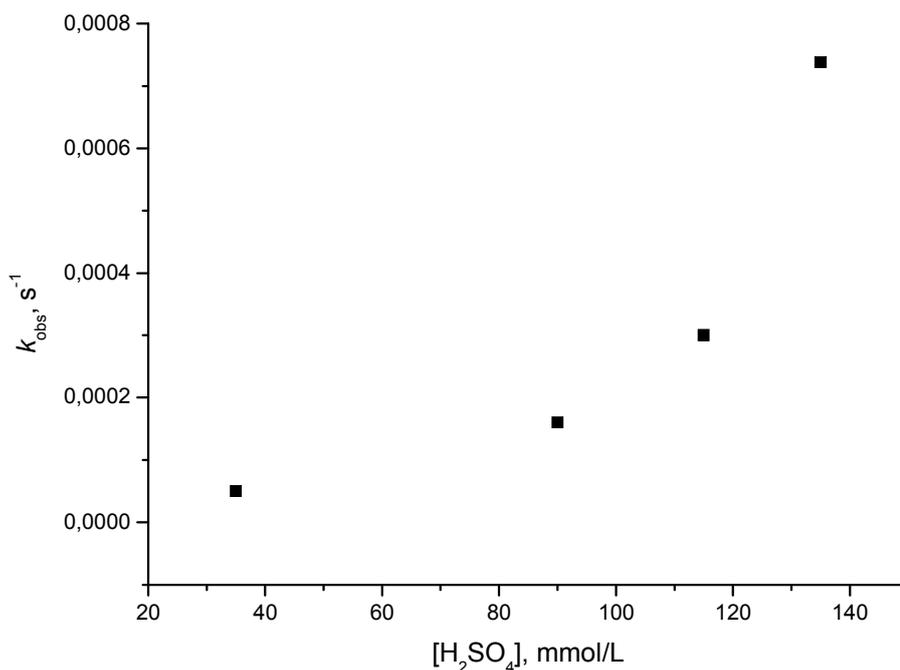


Figura 12. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 para a formação do composto **2a**, em CH_2Cl_2 , a $25^\circ C$, com concentrações iniciais do composto **1a** em 15 mmol/L.

Apesar da pequena quantidade de água presente no meio, foi possível observar que duas fases eram formadas no meio reacional. Por isso, os perfis mostrados nas figuras 10 e 12 podem ser reflexos desta heterogeneidade da reação e não representam a verdadeira natureza das ordens dos reagentes, e diversos fatores podem estar contribuindo para isso, como por exemplo, a difusão e partição dos reagentes nestas fases.

A reação de bromação para a formação do composto **2c** ocorreu de forma muito lenta que até então não se tornou viável de estudos. Ao contrário, a reação de bromação para a formação do composto **2b** ocorreu significativamente mais rápida, o que também trouxe dificuldades para o monitoramento da reação. Entretanto ficou evidente que as reações com substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático tendem a aumentar a velocidade de reação, enquanto grupos substituintes retiradores de elétrons inibem a reação.

4.3.3 Modificações no Meio Reacional

O solvente orgânico (CH_2Cl_2) utilizado na reação foi substituído com o objetivo de observar o comportamento da reação em um meio reacional homogêneo. Com este objetivo, foram testados acetonitrila, tetrahidrofurano e acetona. Entretanto a reação se mostrou fortemente inibida, não podendo ser verificado o aumento da banda relativa ao produto da reação por UV-Vis. Assim como quando utilizou-se soluções diluídas de HBr e H_2SO_4 , indicando uma forte necessidade dos ácidos se encontrarem concentrados em uma única fase.

4.4 Estudos Cinéticos da Reação de Formação das Acetamidas Alílicas

Como o meio reacional da reação de bromação dos α -metileno- β -hidroxiésteres é heterogêneo, os estudos tornaram-se complexos e difíceis de serem realizados. A partir desta observação buscou-se o estudo de uma reação análoga, e com o meio reacional homogêneo. A reação escolhida é a de formação das acetamidas alílicas a partir dos mesmos substratos utilizados anteriormente, na presença de H_2SO_4 em uma reação de solvólise com CH_3CN . Assim como a reação de bromação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, as reações de formação de acetamidas alílicas também são regio e estereosseletivas, ou seja, a reação sempre procede com ataque nucleofílico no metileno terminal com formação do produto com configuração (*E*), como mostrado no **Esquema 4**.

4.4.1 Estudo da Dependência da Velocidade da Reação com a Variação da Concentração de H_2SO_4 .

De maneira similar aos estudos da dependência da velocidade da reação de bromação em função da concentração de H_2SO_4 no meio reacional, as constantes de velocidades de *pseudo*-primeira ordem (k_{obs}) foram também calculadas pelo método do isolamento. Entretanto, foram utilizados diferentes

grupos substituintes no anel aromático, conforme mostra o **Esquema 8**, com o objetivo de correlacionar os seus efeitos sobre a velocidade de reação.

A Figura 13 representa a variação espectral de UV-Vis para a reação do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropenoato de metila. As bandas de UV-Vis apresentadas na figura são relativas à formação do 2-metilacetato-3-fenil-(*E*)-alilacetamida (**4a**), conforme mostra o esquema 9.

Os gráficos cinéticos da absorvância em diferentes tempos, com os perfis observados para o aumento da concentração do 2-metilacetato, 3-fenil-(*E*)-Alilacetamida no $\lambda = 269\text{nm}$, em função do tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H_2SO_4 estão representados na Figura 14.

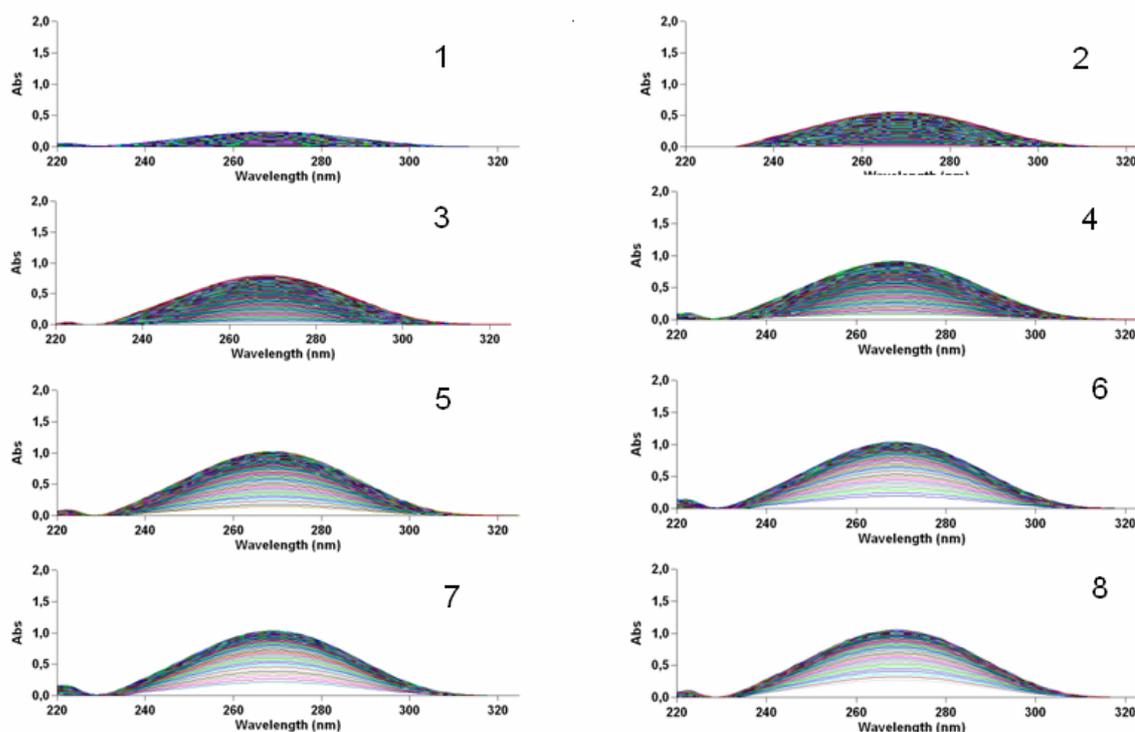


Figura 13: Variação espectral referente à formação do composto **4a** ($\lambda = 269$) em diferentes concentrações de H_2SO_4 , a 25°C , em CH_3CN . $[\text{H}_2\text{SO}_4]=29,7\text{mM}/59,4\text{mM}/89,1\text{mM}/118,8\text{mM}/148,5\text{mM}/178,2\text{mM}/207,9\text{mM}/237,6\text{mM}$.

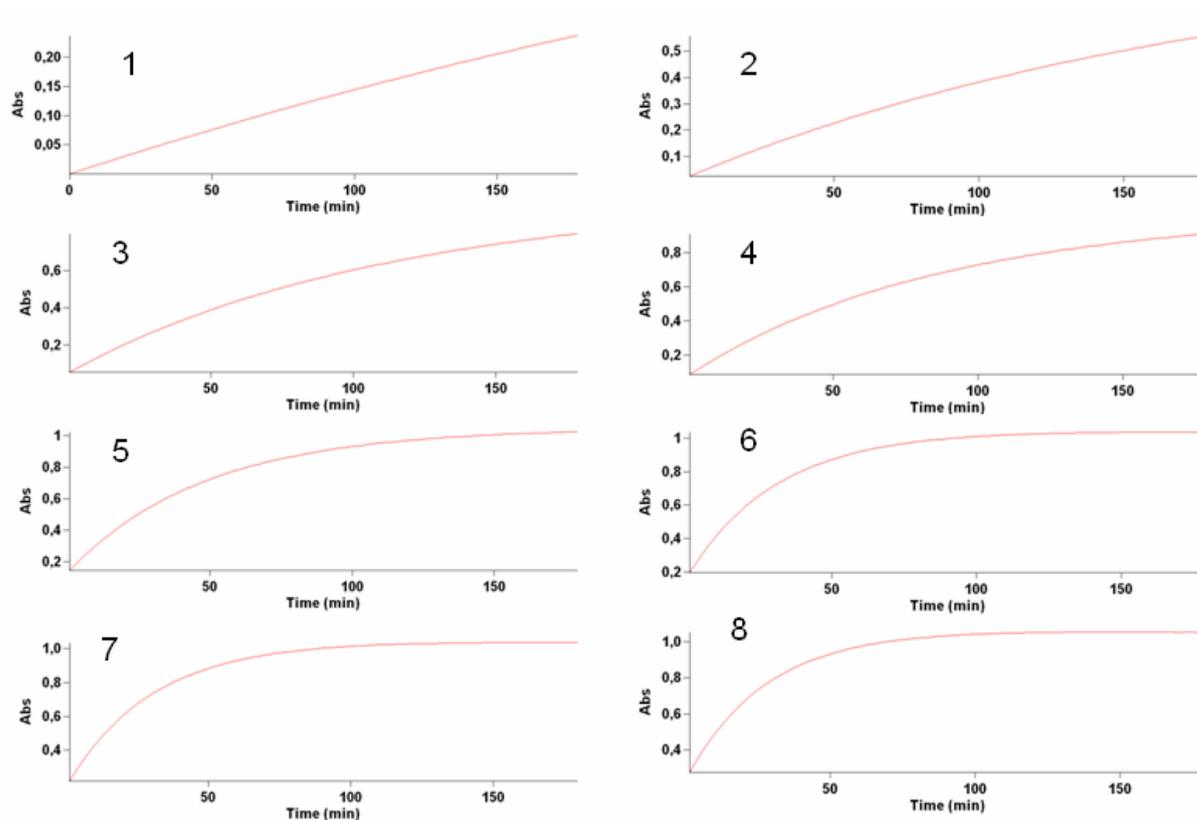


Figura 14. Gráficos da absorvância em função do tempo (min), com os perfis observados para o aumento da concentração do composto **4a** ($\lambda = 269\text{nm}$), em função do tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H_2SO_4 a 25°C , em CH_3CN . $[\text{H}_2\text{SO}_4]=29,7\text{mM}/59,4\text{mM}/89,1\text{mM}/118,8\text{mM}/148,5\text{mM}/178,2\text{mM}/207,9\text{mM}/237,6\text{mM}$.

Os valores encontrados para as constantes das velocidades para a reação de formação do 2-metilacetato, 3-fenil-(*E*)-alilacetamida estão expressas na Tabela 7.

Tabela 7. Valores de k_{obs} em função da $[\text{H}_2\text{SO}_4]$, para a reação de formação do composto **4a**

$[\text{H}_2\text{SO}_4], \text{mM}$	$k_{obs} \times 10^3 (\text{min}^{-1})$
30	2,2
60	5,2
90	8,9
119	11,4
149	20,8
178	32,9
208	34,0
238	37,7

A Figura 15 mostra o gráfico de k_{obs} versus concentração de H_2SO_4 , e como se pode observar, a constante de velocidade observada é linear com relação a $[H_2SO_4]$, indicando que a reação é de segunda ordem em relação ao ácido sulfúrico. A constante de velocidade de segunda ordem foi obtida a partir do coeficiente angular desta reta, e corresponde a $1,9 \times 10^{-1} \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$.

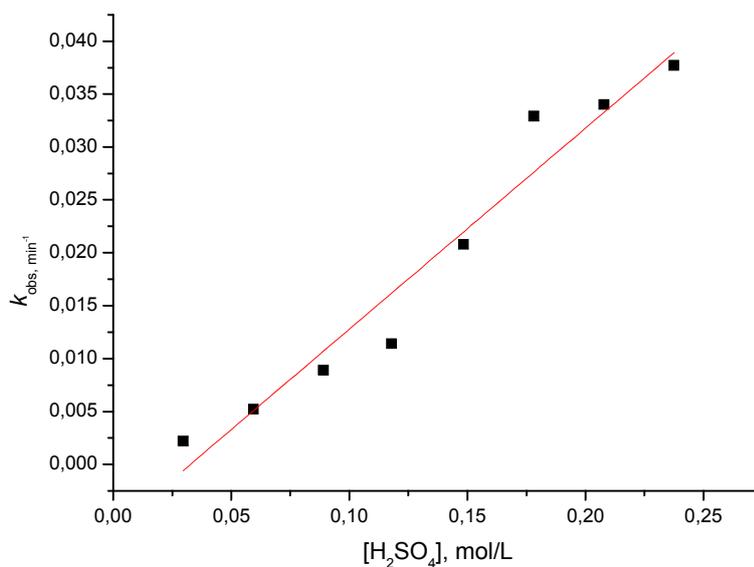


Figura 15. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 para a reação de formação do composto **4a**

O mesmo estudo foi realizado para os outros substratos substituídos conforme mostra o **Esquema 9**. As Figuras 16-19 mostram o monitoramento cinético das reações em seus comprimentos de onda característicos, demonstrando o efeito da variação da concentração de H_2SO_4 , e cujos perfis podem ser visualizados nas Figuras 20 a 23.

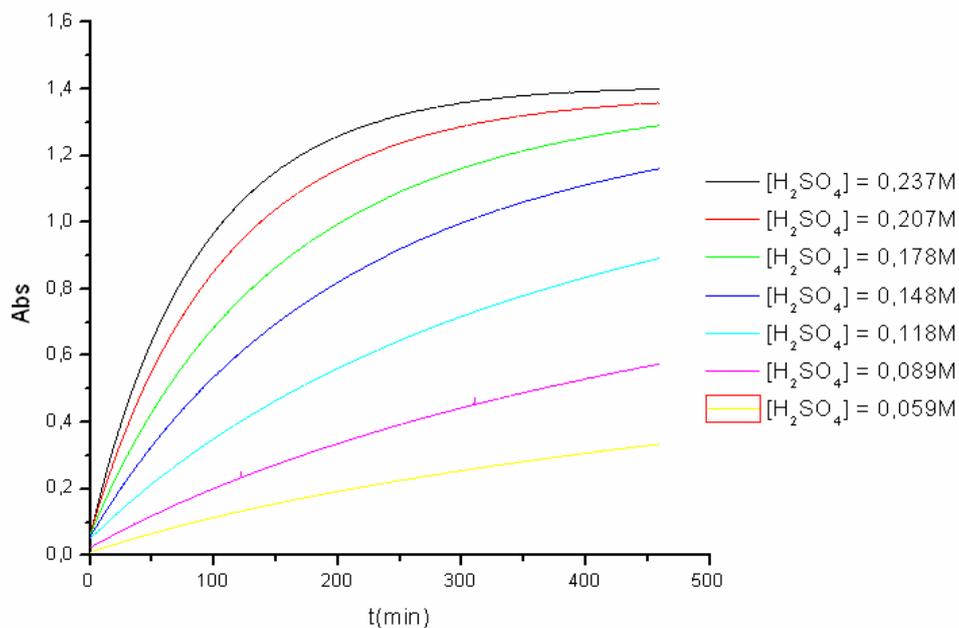


Figura 16: Perfis observados para o aumento da concentração do composto **4d** em 274 nm *versus* o tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H_2SO_4 , e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto **3d**, a 25°C , em CH_3CN .

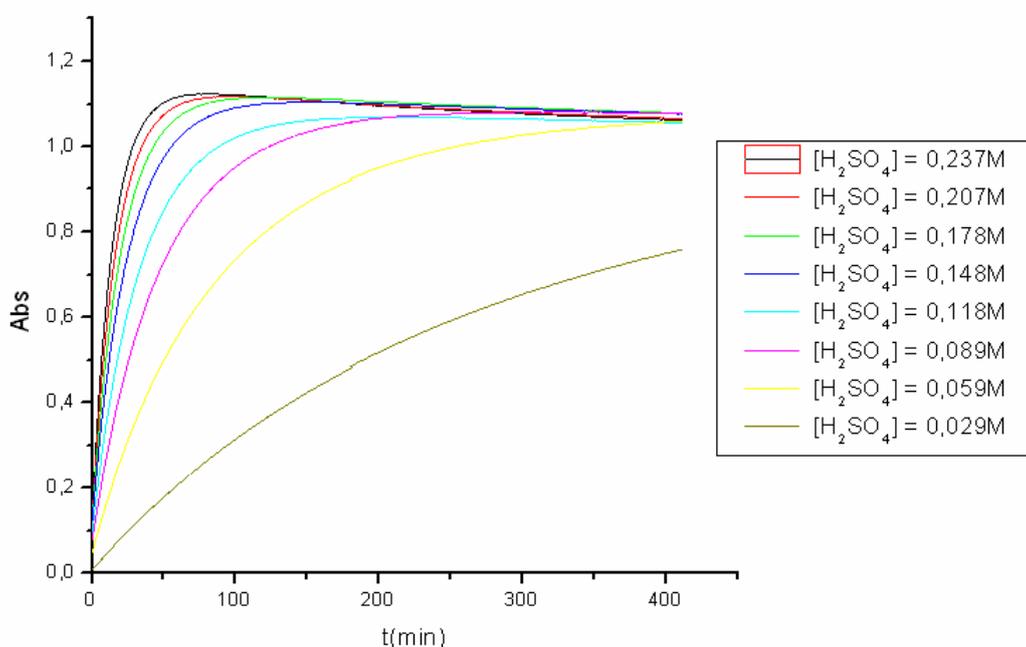


Figura 17. Perfis observados para o aumento da concentração do composto **4e** em 268 nm, *versus* o tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H_2SO_4 e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto **3e**, a 25°C , em CH_3CN .

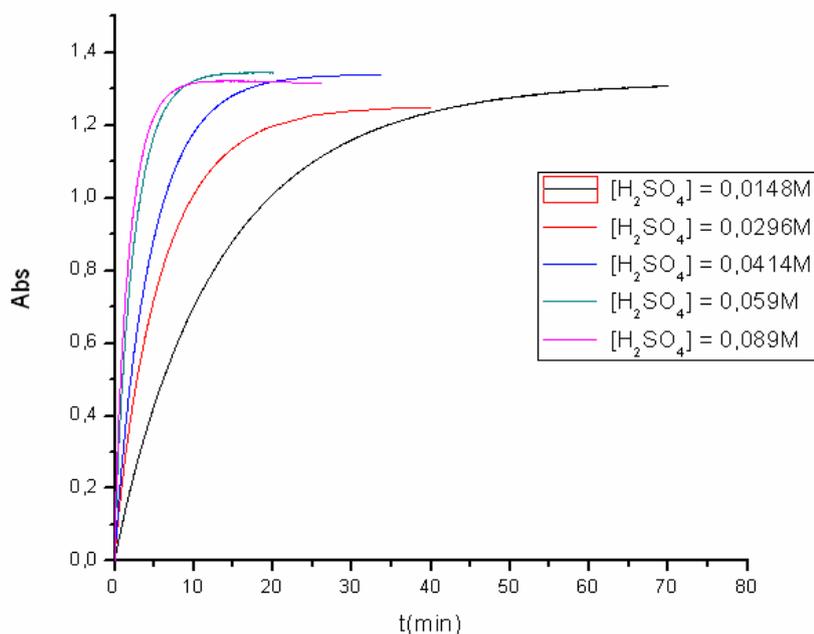


Figura 18. Perfis observados para o aumento da concentração do composto **4c** em 282 nm, *versus* o tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H_2SO_4 e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto **3c**, a 25°C , em CH_3CN .

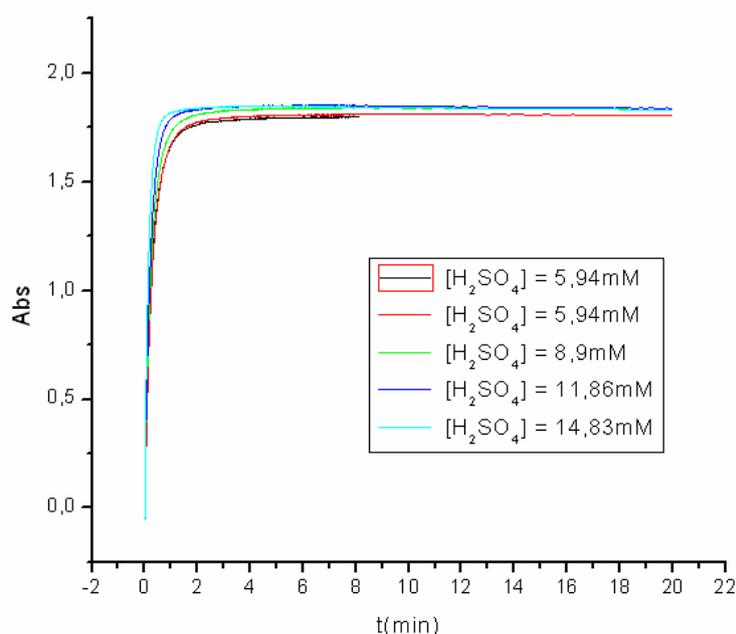


Figura 19. Perfis observados para o aumento da concentração do composto **4b** em função do tempo da reação para diferentes concentrações iniciais de H_2SO_4 e concentração inicial de 0,10mmol/L do composto **3b**, a 25°C , em CH_3CN .

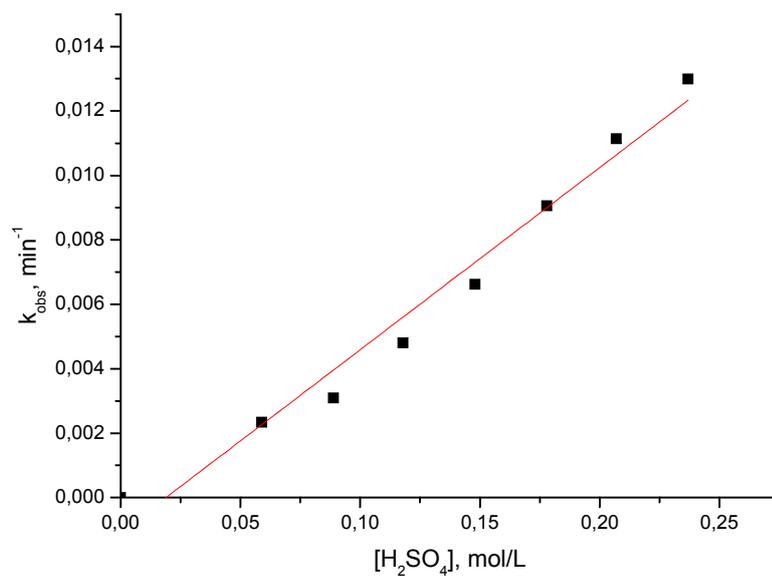


Figura 20. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 , para a reação de formação do composto 4d

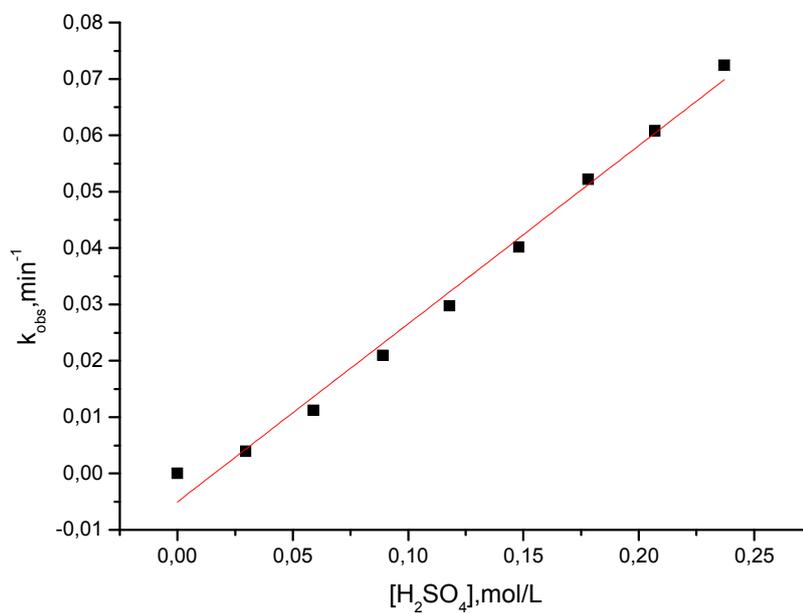


Figura 21. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 , para a reação de formação do composto 4e

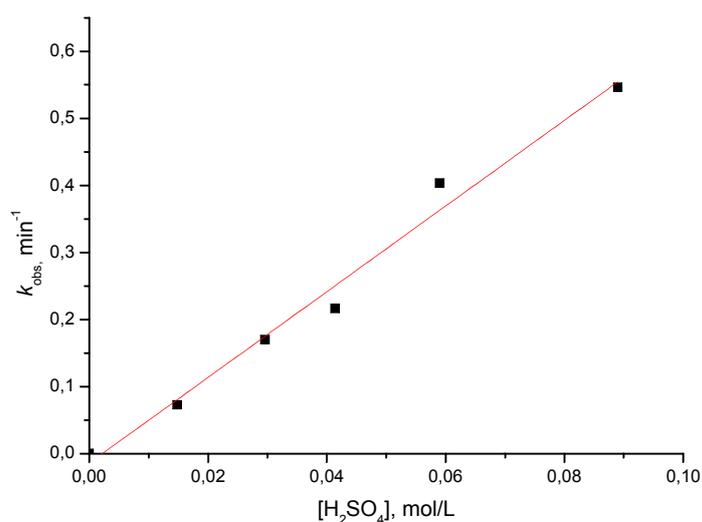


Figura 22. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 , para a reação de formação do composto **4c**

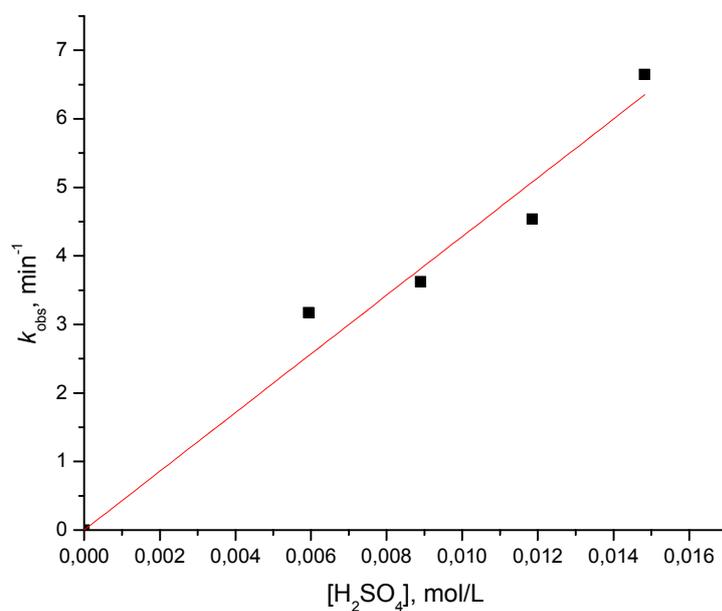


Figura 23. k_{obs} em função da concentração de H_2SO_4 , para a reação de formação do composto **4b**

A partir dos valores obtidos de k_{obs} , e dos valores das concentrações dos ácidos utilizados, nas reações apresentadas, foi possível o cálculo das constantes de velocidade de segunda ordem (k_2), pelo coeficiente angular da

reta obtida através das Figuras 15, 20 a 23. Os valores das constantes estão apresentados na Tabela 9, conforme o substituinte do anel aromático.

Tabela 8. Valores de k_2 calculados para cada grupo substituinte no anel aromático, e valores relativos a σ_p e σ_p^+ .

Substituinte	$k_{2(x)}$ (min^{-1})	σ_p	σ_p^+
H	0,19	-	-
Cl	0,05	0,24	0,11
F	0,30	0,15	-0,07
Me	6,39	-0,14	-0,31
OMe	428	-0,12	-0,78

4.5 Estudo da Relação Linear de Energia Livre (LFER) de Hammett

A partir dos estudos cinéticos das reações acima, foi possível empregar as correlações de Hammett, para o estudo a respeito da natureza dos mecanismos das reações envolvidas, como o efeito dos substituintes na mudança de cargas durante o estado de transição da etapa determinante da reação (Equação 5).

Neste trabalho foram utilizados dois conjuntos de constante do substituinte de Hammett, σ_p e σ_p^+ . A constante de substituinte σ relata a influência dos grupos substituintes, originalmente, na reação de hidrólise do benzoato de etila e outras reações correlatas, ou seja, em reações onde não é possível haver ressonância que deslocalize a carga sendo formada no estado de transição, para o anel benzênico, via o sistema eletrônico π . Assim, a constante σ não inclui efeitos para estabilização por ressonância direta. Entretanto, muitas reações de interesse envolvem a ressonância direta de cargas negativas ou positivas com o sistema π do anel benzênico substituído. Assim, novas constantes foram determinadas para que incluíssem tal estabilização por ressonância, de cargas negativas (σ^-) e cargas positivas (σ^+).

O gráficos apresentados nas figuras 24 e 25 mostram a reação de Hammett para com os relativos valores tabelados das constantes σ_p e σ_p^+

(Tabela 9), não foi incluída a constante σ_p^- , já que não se esperava a formação de carga negativa no estado de transição da reação.

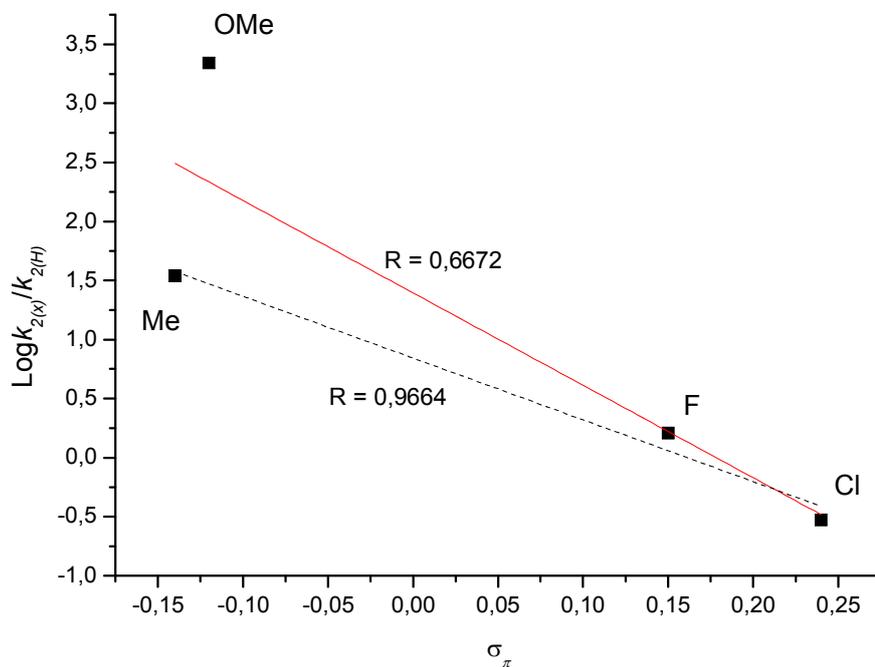


Figura 24. $\text{Log } k_x/k_0$ versus as constantes σ relativas a cada grupo substituinte do anel aromático, com os valores dos respectivos coeficientes de correlação linear (R) das retas.

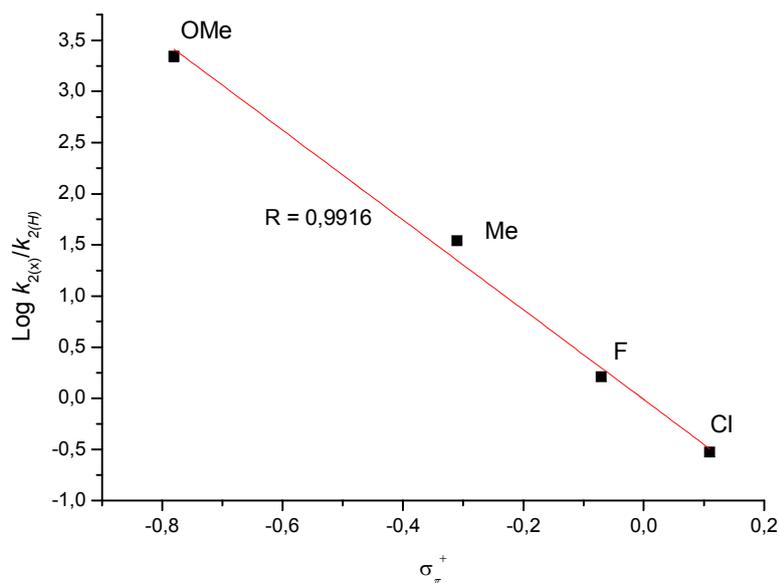
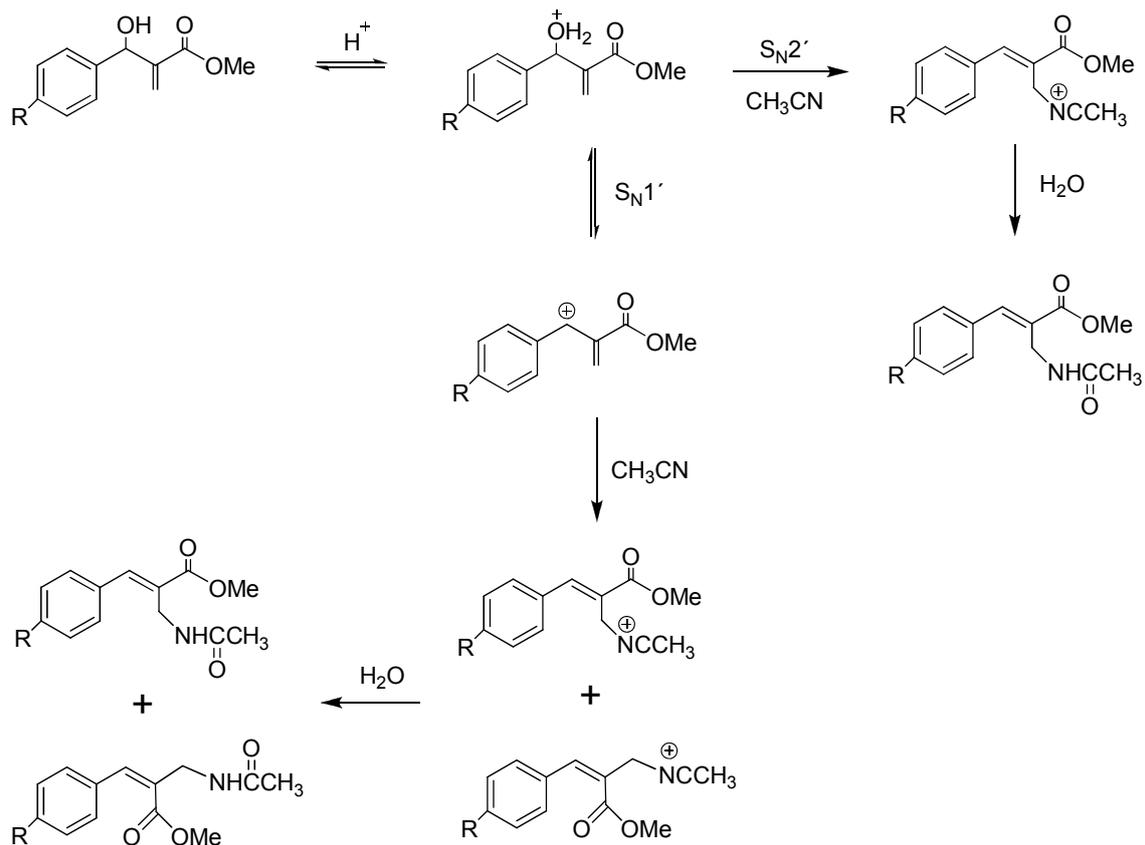


Figura 25. $\text{Log } k_x/k_0$ versus as constantes σ^+ relativas a cada grupo substituinte do anel aromático, com o respectivo valor do coeficiente de correlação linear (R) da reta.

Pela análise do gráfico da figura 24, é possível observar que não existe uma boa correlação linear entre os pontos referentes aos quatro substituintes estudados com o uso das constantes σ_p . Entretanto, nota-se que a correlação melhora se considerarmos apenas os pontos relativos aos substituintes Cl, F e Me (linha pontilhada), isto porque estes substituintes são responsáveis quase que exclusivamente por efeitos indutivos na molécula, enquanto o grupo metóxi pode oferecer tanto efeito indutivo quanto de ressonância com o sistema π . Quando o mesmo gráfico é criado com a constante do tipo σ_p^+ , Figura 25, é possível perceber que a reta possui boa correlação linear entre todos os grupos substituintes, o que mostra que o centro onde a carga positiva está sendo formada no estado de transição da etapa determinante pode estar em ressonância direta com o sistema π do anel aromático e seus grupos substituintes.

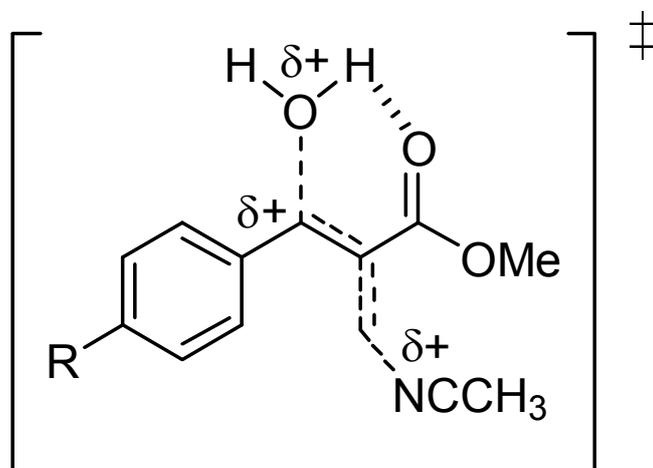
O valor de ρ (constante da reação), encontrado através do coeficiente angular da reta obtida com os valores de σ_p^+ foi de -4,39. Valores negativos e grandes em módulo, como o encontrado para ρ , significam que a reação é favorecida por substituintes doadores de elétrons, e carga positiva sendo formada durante a reação, com um grande caráter de carbocátion. A princípio, dois modelos mecanísticos parecem ser os mais plausíveis para explicar os resultados acima expostos para as reações de formação das acetamidas alílicas: uma substituição nucleofílica unimolecular (S_N1'), com formação de um intermediário carbocátion (etapa lenta), ataque nucleofílico da acetonitrila ao metileno terminal e rearranjo dos elétrons π da ligação dupla, ou uma substituição nucleofílica bimolecular (S_N2'), sem formação de intermediário e ataque nucleofílico da acetonitrila ao metileno terminal e saída do grupo hidroxila protonado de forma concertada, como mostra o **Esquema 9**.



Esquema 9. Possíveis mecanismos para a reação de formação das alilacetamidas a partir do α -metileno- β -hidroxiéster (aduto de Morita-Baylis-Hillman).

Entretanto, embora o valor de ρ de -4,39 indique que muito provavelmente o mecanismo proceda com a formação de um intermediário do tipo carbocátion, este mecanismo não consegue explicar a estereosseletividade da reação, já que a princípio esta reação deveria levar a uma mistura de estereoisômeros. Da mesma forma que a o mecanismo do tipo S_N2' não pode explicar um valor tão alto de ρ . Estes resultados nos levam a supor que o mecanismo definitivo deva ser de fronteira do tipo “acoplado”, onde apesar da reação ser concertada, o estado de transição é do tipo “explodido”. Este mecanismo explicaria tanto o caráter de carbocátion do carbono benzílico, quanto a estereosseletividade da reação, como pode ser vista no estado de transição mostrado no Esquema 10, já que o grupo de saída, através de

ligação de hidrogênio com o grupo carboxílico, poderia congelar a estrutura numa conformação onde a configuração (**E**) é favorecida.



Esquema 10. Possível estado de transição “explodido” para um mecanismo do tipo “acoplado” para a reação de formação das alilacetamidas a partir do α -metileno- β -hidroxiéster (aduto de Morita-Baylis-Hillman).

Para confirmação de tal hipótese de mecanismo, outros experimentos estão sendo planejados, como: (i) variação da concentração de CH_3CN a fim de se determinar a molecularidade da reação; (ii) efeito isotópico cinético, utilizando ácido sulfúrico deuterado; (iii) realizar a reação na presença de acetamida, a fim de confirmar a participação da acetonitrila como principal nucleófilo.

5 CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, ficou demonstrado a grande dependência da reação em relação a concentração do ácido sulfúrico presente no meio, e a dependência limitada com relação a concentração do ácido bromídrico para a reação de bromação, sendo necessário maiores estudos que possam esclarecer melhor a dependência da solubilidade do HBr em CH_2Cl_2 , pois este fator pode ser determinante para o andamento da reação.

O meio reacional em que ocorre a reação de bromação também se demonstrou de fundamental importância, pois quando o solvente utilizado foi substituído por solventes com maior polaridade que permitissem a solubilidade dos ácidos, fazendo com que o meio reacional mais homogêneo, a reação não ocorreu. A reação também se mostrou totalmente dependente do uso de HBr e H_2SO_4 concentrados, não ocorrendo a partir de diluições dos mesmos.

De maneira similar, as reações de formação das alilacetamidas também se mostraram fortemente influenciadas pela concentração de H_2SO_4 presente no meio reacional. Já os estudos dos efeitos dos substituintes nestas reações evidenciou um grande favorecimento da reação por substituintes doadores de elétrons, e carga positiva sendo formada durante a reação, com um grande caráter de carbocátion. Contudo, acredita-se que somente um mecanismo do tipo “acoplado” com um estado de transição “explodido” seria plausível para explicar a régio e estereoseletividade da reação.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xu, J.; *Theochem*, 767, 61-66, **2006**.
2. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; Patente Alemã 2155113, **1972**.
3. Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.*, 66, 5413-5418, **2001**
4. K. Morita, Z. Suzuki and H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 41, 2815, **1968**.
5. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T.; *Org. Lett.*, 7(1), 147-150, **2005**.
6. Fernandes, L., *Tese Mestrado*, UFSC, 14-23, **2003**.
7. Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron*, 835, 4513, **2008**.
8. Hoffmann, H.M.R.; Buchholz, R. *Helv. Chim. Acta*, 74, 1213-1221, **1991**.
9. Varinder K Aggarwal, and Jeremy N. Harvey *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 15513-15525, **2007**.
10. J.P. Monk, R.N. Brogden; *Drugs*, 659, **1991**.
11. R. Hoen, T. Tiemersma-Wegman, B. Procuranti, L. Lefort, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 267-275, **2007**.
12. D. Basavaiah, T. Satyanarayana, *Chem. Commun.*, 32, **2004**.
13. Biswanath Das, Anjoy Majhi, Joydeep Banerjee, Nikhil Chowdhury; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 206, 32-34, **2006**.
14. Atkins, P.W. *Físico-Química*. Vol. 3. Oxford Univ. Press, 6. ed. **1999**.
15. Cox, B. G.; *Modern Liquid Phase Kinetics*, Oxford Univ., 4-15, **1994**.
16. Burrows, A.; Holman J. ;Parsons A.; Pilling G.; Price G.; *Chemistry3* introducing inorganic, organic and physical chemistry. Oxford Univ. New York, Cap. 8, **2009**.
17. Pilling M. J. *Chemical Principles*. Oxford Univ. 1a ed. Cap. 2, New York, **2005**.
18. Zumdahl S. S. *Reaction Kinetics*. D.C Heath Company, 2a ed. Cap. 15, **1995**.
19. Tavares, L. C., *Química Nova*, 27 (4), 631-639, **2004**.
20. Hammett, L.P., *Columbia University*, 59, 96-103, **1937**.
21. Hansch C.; Leo A.; and Taft R. W., *Chem. Rev.*, 91, 165-195, **1991**.