

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

CATÁLISE BÁSICA ESPECÍFICA E INTRAMOLECULAR
NA ETAPA DE DESIDRATAÇÃO DA REAÇÃO DE FORMA
ÇÃO DE NITRONAS A PARTIR DE FURFURAL E FE -
NILHIDROXILAMINA.

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

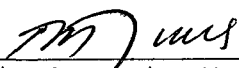
Roseane Fett Alves

Florianópolis
Santa Catarina - Brasil
Dezembro/1987

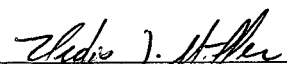
CATALISE BÁSICA ESPECÍFICA E INTRAMOLECULAR NA ETAPA DE DESIDRATAÇÃO DA REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE NITRONAS A PARTIR DE FURFURAL E FENILHIDROXILAMINA.

Roseane Fett Alves

Esta dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final pelo orientador e membros da banca examinadora, composta dos professores:

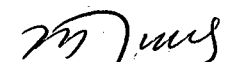


Prof. Rosendo Augusto Yunes, Ph.D.
Orientador

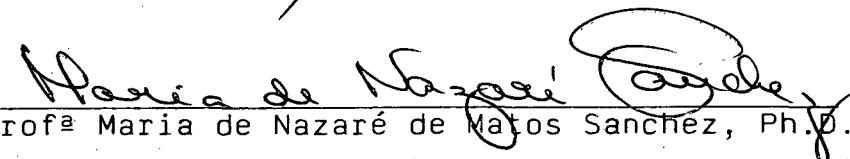


Prof. Hédio José Müller, Ph.D.
Coordenador

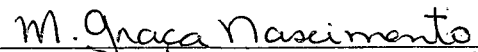
Banca Examinadora:



Prof. Rosendo Augusto Yunes, Ph.D.



Profª Maria de Nazaré de Matos Sanchez, Ph.D.



Profª Maria da Graça Nascimento, Ph.D.

A meus filhos
Marcelo e
Rafael

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Dr. Rosendo Augusto Yunes pelo incentivo, amizade e dedicação prestada tornando possível a realização deste trabalho.
- Aos colegas do Laboratório Q-11 e de Pós-Graduação, pela contribuição e amizade recebidas durante o desenvolvimento dos trabalhos experimentais.
- Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação e as bibliotecárias por toda a colaboração.
- A Doroti Silveira Wagner pelo serviços de datilografia
- Ao Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos CCA/UFSC.
- A CAPES/CNPq pelo suporte financeiro

ÍNDICE GERAL

PAG.

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

1.1 - Objetivos.....	1
1.2. Importância do tema em estudo.....	1
1.3 - Antecedentes do mecanismo.....	8
1.4 - Catálise ácida e básica.....	18
1.4.1 - Mecanismo da reação de ataque.....	18
1.4.2 - Mecanismo de desidratação.....	21
1.5 - Lei de Bronsted.....	23
1.6 - Funções termodinâmicas.....	26
1.7 - Efeito do solvente.....	29
1.8 - Influência da força iônica.....	30

CAPÍTULO II - PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - Equipamentos.....	33
2.2 - Substâncias utilizadas.....	33
2.3 - Síntese e purificação.....	34
2.3.1 - Fenilhidroxilamina.....	34
2.3.2 - Furfural.....	35
2.3.3 - Nitrona.....	35
2.4 - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina.....	37
2.5 - Cálculo da correção de pH.....	43
2.6 - Estudos cinéticos.....	44

CAPÍTULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3.1 - Resultados.....	46
3.2 - Discussão.....	90
3.2.1 - Análise das propriedades termodinâmicas.....	90
3.2.2 - Análise da catálise básica por íon hidroxila....	92
3.2.3 - Análise da catálise ácida geral experimental....	95
3.2.4 - Efeito do solvente.....	103
3.2.5 - Análise da etapa de formação do intermediário de adição.....	104
CAPÍTULO IV - CONCLUSÃO.....	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

PAG.

FIGURA 1 - Efeito do pH sobre a k_{obs} da reação entre acetona e hidroxilamina ²⁰	10
FIGURA 1a- Logaritmo das constantes de segunda ordem da reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em função do pH ²⁷	15
FIGURA 2 - Espectro UV do furfural $10^{-3}M$ à 25°C em água.....	36
FIGURA 3 - Espectro UV da nitrona à 25°C em água.....	38
FIGURA 4 - Espectros UV da fenilhidroxilamina nas formas molecular (pH = 7,0), iônica ($H_0 = 7,0,4$) e devida a contribuição de ambas as formas molecular e iônica (pH = 2,0), à 25°C.....	39
FIGURA 5 - Log das constantes de velocidade de segunda ordem vs pH para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina, 25°C, $\mu = 1,0$ em água.....	49
FIGURA 6 - Log das constantes de velocidade observada vs pH para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em água, 25°C e $\mu = 1,0$	51
FIGURA 7 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs concentração total de tampão ácido acético a pH = 5,25; 4,65 e 4,05 para a reação de furfural com fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 1,0$ em água.....	62
FIGURA 8 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs concentração total de tampão ácido succínico à pH = 5,48 e 4,88, para a reação de furfural com fenilhidroxilamina em água, 25°C e $\mu = 1,0$	63

- FIGURA 9 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs concentração total de tampão fosfato monobásico à pH=6,55 e 5,95 para a reação de furfural com fenilhidroxilamina em água, 25°C e $\mu = 1,0$ 64
- FIGURA 10 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs concentração total de tampão ácido fórmico à pH = 4,16 e 3,56 para a reação de furfural com fenilhidroxilamina em água, 25°C e $\mu = 1,0$ 65
- FIGURA 11 - Constante catalítica do tampão ácido acético versus fração molar do ácido acético à 25°C..... 69
- FIGURA 12 - Constante catalítica do tampão ácido fórmico versus fração molar do ácido fórmico à 25°C..... 70
- FIGURA 13 - Gráfico de Bronsted das constantes catalíticas para a reação de furfural com fenilhidroxilamina à 25°C, $\mu = 1,0$ em água..... 74
- FIGURA 14 - Diagrama de More O'Ferrall para a catálise básica.. 96
- FIGURA 15 - Diagrama de more O'Ferrall para catálise ácida..... 97

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA I	- Absorbância da fenilhidroxilamina a 235 nm em diferentes pH e seus respectivos pKa calculados.....	42
TABELA II	- Constantes de velocidade observada de pseudo primeira ordem em função da concentração de furfural a pH 5,0 para a reação de formação de nitronas em água, $\mu= 1,0$	47
TABELA III	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função do pH, em água a 25°C e $\mu= 1,0$	48
TABELA IV	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido acético à pH 4,05, 25°C $\mu= 1,0$ em água.....	53
TABELA V	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido acético à pH 4,65 , 25°C, $\mu= 1,0$ em água.....	54
TABELA VI	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido acético à pH 5,25 , 25°C, $\mu= 1,0$ em água.....	55
TABELA VII	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido succínico à pH 4,88 , 25°C, $\mu= 1,0$ em água.....	56

TABELA VIII	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido succínico à pH 5,48, 25°C, $\mu = 1,0$ em água.....	57
TABELA IX	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão fosfato monobásico à pH 5,59, 25°C, $\mu = 1,0$ em água.....	58
TABELA X	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão fosfato monobásico à pH 6,55, 25°C, $\mu = 1,0$ em água.....	59
TABELA XI	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido fórmico à pH 3,56, 25°C, $\mu = 1,0$ em água.....	60
TABELA XII	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido fórmico à pH 4,16, 25°C $\mu = 1,0$ em água.....	61
TABELA XIII	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da força iônica à 25°C, pH 2,33.....	66
TABELA XIV	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da força iônica a 25°C, pH 10,0.....	67
TABELA XV	- Constantes catalíticas k_{AH} para catálise ácida geral da reação entre furfural e fenilhidroxilamina em água à 25°C, $\mu = 1,0$	72

TABELA XVI	- Constantes catalíticas k_{AH} corrigidas estatisticamente, para a catálise ácida geral da reação entre furfural e fenilhidroxilamina em água a 25°C, $\mu = 1,0$	73
TABELA XVII	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina com diferentes misturas de etanol-água à 25°C, pH 4,0.....	76
TABELA XVIII	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina com diferentes misturas etanol-água a 25°C.	77
TABELA XIX	- Constante de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina com diferentes misturas etanol-água a 25°C, pH 10,0.....	78
TABELA XX	- Constantes de velocidade de segunda ordem da reação entre furfural e fenilhidroxilamina em diferentes solventes, à 25°C.....	79
TABELA XXI	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão trimetilamina à pH 10, 25°C, $\mu = 1,0$	80
TABELA XXII	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão trimetilamina à pH 10,8, 25°C e $\mu = 1,0$	81
TABELA XXIII	- Valor do pKa da fenilhidroxilamina a diferentes temperaturas (°C).....	82

TABELA XXIV	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da temperatura ($^{\circ}\text{C}$), à pH 3,2 , $\mu = 1,0$	83
TABELA XXV	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da temperatura ($^{\circ}\text{C}$), à pH 6,5 , $\mu = 1,0$	84
TABELA XXVI	- Constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da temperatura ($^{\circ}\text{C}$) à pH 11,50 , $\mu = 1,0$	85
TABELA XXVII	- Parâmetros de atividade associados com a formação de nitronas a partir de furfural e fenilhidroxilamina a diferentes pH.....	87
TABELA XXVIII	- Variação das constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração de hidroquinona à pH 2,33, mantido com tampão ácido cianoacético, 25°C e $\mu = 1,0$	88
TABELA XXIX	- Variação das constantes de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração de sulfato ferroso à pH 2,33 , mantido com tampão ácido cianoacético, 25°C e $\mu = 1,0$	89

RESUMO

Estudou-se a reação de formação de nitrona a partir de furfural e fenilhidroxilamina em diferentes pH, temperaturas e solventes, e o comportamento da reação frente a diferentes tampões como catalizadores.

A catálise observada para o íon hidroxila, e não para outras bases, e a consideração das propriedades termodinâmicas e do efeito do solvente indicam que esta catálise, segundo o mecanismo de reação, é básica específica. Por outro lado, isto é o perfil de $\log k_2$ (constante de velocidade de reação de segunda ordem) vs pH indicam que em toda a faixa de pH estudada (1,0 até 11,0) o mecanismo apresenta uma única etapa determinante da velocidade de reação, que é a desidratação de um intermediário de adição C-N-dihidroxi, formado num rápido pré-equilíbrio.

A reação apresenta catálise ácida geral experimental, $\rho = 0,49$ e $r = 0,997$. O desvio positivo observado para a constante catalítica da reação catalisada por hidrônio, com respeito a linha de Bronsted, sugere a possibilidade de existência de catálise ácida específica. Desta forma não é possível definir se o mecanismo é de verdadeira catálise ácida geral ou de catálise ácida específica-básica geral.

O desvio positivo em duas unidades, a respeito da linha de Bronsted, da constante de velocidade da reação que independe do pH, poderia ser explicado por catálise intramolecular, ao íon hidroxido que sai, pelo hidrogênio da hidroxila ligada ao nitrogênio do intermediário de adição.

ABSTRACT

It has been studied the reaction of formation of nitrotrone from furfural and N-phenylhydroxylamine at different pH, temperatures, solvents and buffers as catalyst.

The catalysis by hydroxide ion, and not for other base catalyst, and the consideration of the thermodynamic properties and the solvent effect indicate that this catalysis is mechanistically base specific. On the other hand this fact and the profile of $\log k_2$ (second order rate constant) vs pH show that in all the pH range studied (1 to 11) the dehydration of an addition dihydroxy intermediate, formed in a rapid pre-equilibrium, is the rate determining step of the reaction.

The reaction exhibits experimental general acid catalysis $\alpha = 0,49$, $r = 0,997$. The positive deviation observed for the rate constant of the hydronium ion catalyzed reaction, from the Bronsted plot, suggest the possibility of specific acid catalysis. In this way the mechanism could be of true general acid catalysis or of specific acid catalysis-general base catalysis.

The positive deviation of two units, from the Bronsted plot, observed for the rate constant of the spontaneous reaction could be explain by intramolecular catalysis, to the incipiente hydroxide ion leaving group, by the proton of the hydroxy group bonded to the nitrogen atom, of the dihydroxy intermediate.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1.1 - OBJETIVOS

Os trabalhos existentes sobre a formação de nitro-
nas apresentam diferentes interpretações em relação às etapas de-
terminantes da reação.

O objetivo deste trabalho foi estudar a cinética
da reação de condensação do sistema furfural e fenilhidroxilamina
procurando aprofundar e definir o mecanismo baseado em:

1. Análise do perfil $\log k_2$ (constante de velocidade de segunda ordem) em função do pH.
2. Estudos da catálise ácida e básica por diferentes tampões em meio aquoso.
3. Aplicação da equação de Bronsted aos valores obtidos no item 2.
4. Estudo das propriedades termodinâmicas nas diferentes regiões do perfil $\log k_2$ vs pH.
5. Análise da influência do solvente sobre a velocidade de reação.

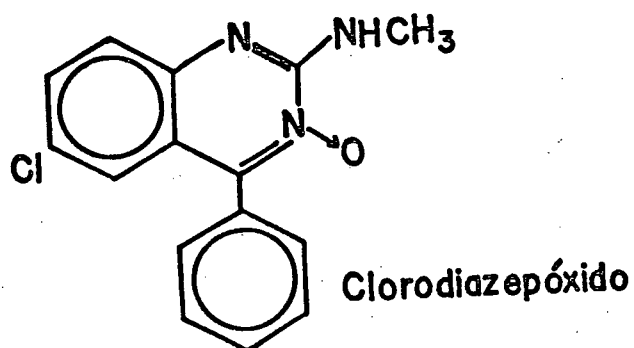
Para um melhor entendimento dos resultados obtidos experimentalmente, é feita em seguida uma breve introdução dos fundamentos teóricos.

1.2 - IMPORTANCIA DO TEMA EM ESTUDO

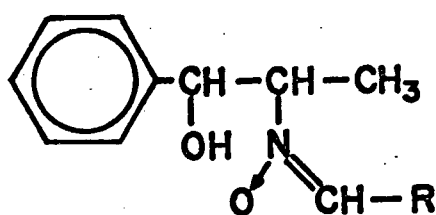
O estudo do mecanismo e catálise na formação de ni

tronas a partir de furfural com hidroxilaminas alifáticas, apresenta grande interesse biológico, por ser o grupo nitrona importante na composição de fármacos e como intermediário de síntese.

A primeira vez que o grupo nitrona apareceu em fármacos, foi através do tranquilizante sintetizado a partir de 1,4-benzodiazepina, obtendo-se o clorodiazepóxido (I). O comportamento do grupo nitrona não foi aquele totalmente esperado, e os resultados farmacológicos, foram moderadamente bons. As nitronas foram empregadas a mais de 50 anos, como intermediários (II) na síntese de efedrina e homólogos de efedrina ¹.



I



Efedrina

II

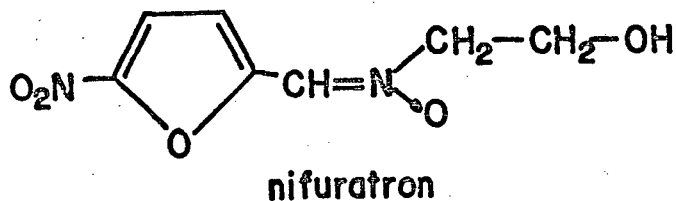
Os caminhos de síntese de nitronas são muitos, podendo ser por oxidação de Bases de Schiff², a partir de oximas e haletos de alquila, nitrosoaromáticos e outros³.

Foi demonstrado, através de uma via de síntese para reação de aldeídos com aril e alquilhidroxilaminas, que as nitronas de benzaldeído apresentam uma certa atividade antibacteriana⁴. No entanto, a substituição do benzaldeído por outro aldeído aromático ou heterocíclico, conduz à atividade antibacteriana desejada. Há muito tempo é conhecida a utilidade quimioterápica de derivados de 5-nitrofurfural⁴, como a nitrofurazona: semicarbazona de 5-nitrofurfural⁵; nitrofurantoina N-(5-nitro-2-furfurilideno)-2 amino-hidantoina⁵; furazolidona: 3-(5-nitro-furfurilideno)-2-oxazolidinona⁶ e a nifuroxazida: 5-nitro-(2-furfurilideno)-4-hidroxi**benzidrazida** e outros.

A nitrofurazona, cujo uso medicinal iniciou-se em 1945, foi o primeiro dos nitrofuranos antibacterianos empregados na terapêutica⁵. É solúvel em água e ativo contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas e gram-negativas, tanto "in vitro" como "in vivo"⁵.

Depois de uma primeira etapa de síntese de alguns derivados de 5-nitrofurfural, que apresentaram uma atividade antibacteriana, não totalmente efetiva, foram sintetizados e patenteados grande número de compostos com o grupo nitrona⁷.

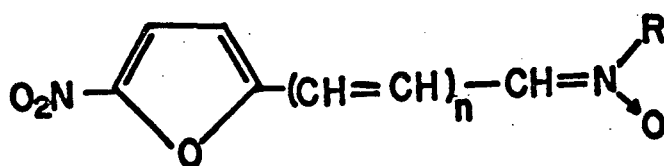
Algumas cetonitronas também foram sintetizadas com resultados interessantes. Particularmente o nifuratron N-(2-hidroxietil) nitrona (III).



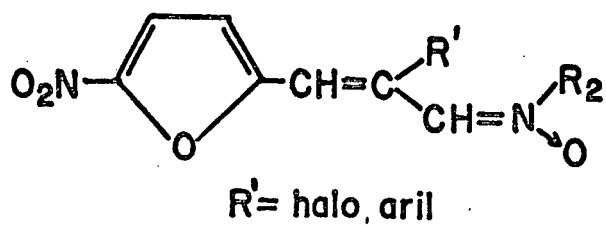
III

O nifuratron, apresentou uma atividade "in vivo" e "in vitro" excepcional⁸, contra um amplo espectro de bactérias. Mostrou reduzido desenvolvimento de resistência em Salmonella, Staphylococcus e nenhuma resistência cruzada ao clorofenicol, tetraciclina e outros antibióticos. Num teste contra 200 cepas de bactérias, mostrou uma atividade "in vitro" superior a da nitrofurantoina⁸.

Uma variedade de nitrofurilnitronas vinilógicas (IV e V), foi sugerida como fungicidas, bactericidas e protozoocidas em medicina humana e veterinária, bem como na conservação de alimentos⁹.

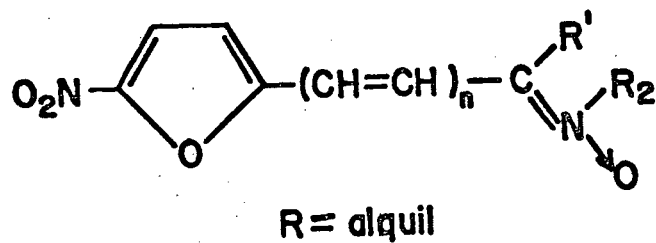


IV

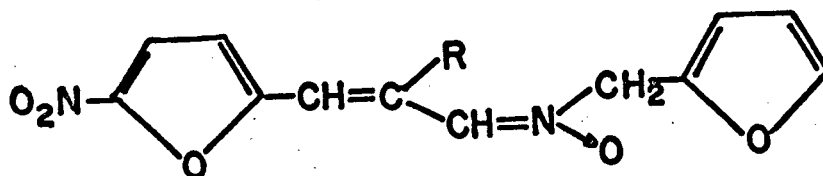


V

Também as cetonitronas (VI), como N-(furilmetil)nitronas (VII) apresentam propriedades antibacterianas e antisépticas.



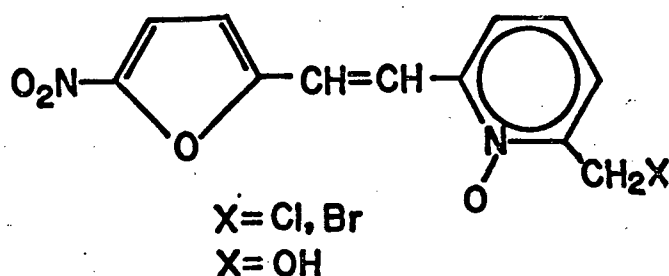
VI



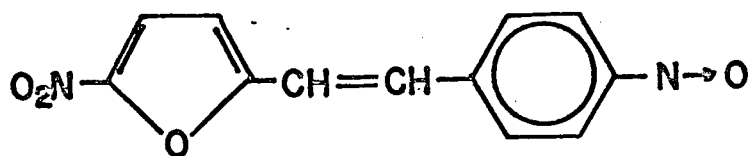
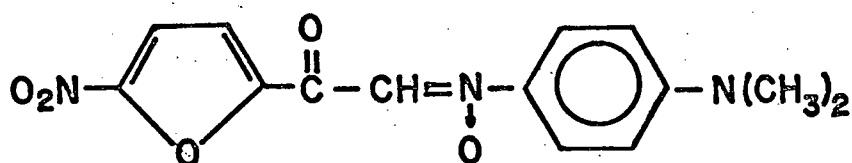
VII

Os resultados do "screening" mostram que a inclusão de um grupo vinil ou halovinil, aumenta pelo menos "in vitro" a atividade antimicrobiana, podendo reduzir também sua toxicidade¹⁰. A possibilidade do uso de doses pequenas, torna estes compostos interessantes para o tratamento de infecções. As primeiras experiências em camundongos infestados por Salmonella e Tricomonas já foram realizadas. No uso em veterinária, mostram-se também com atividade anticoccidianas, através da alimentação com (IV) n=1, R=CH₂CH₂OH, em aves acometidas por diversas infecções por eimeria¹⁰.

Os N-óxidos, estruturalmente semelhantes do tipo (VIII) e (IX), mostram igualmente propriedades fungicidas e antibacterianas^{11,12}.



VIII

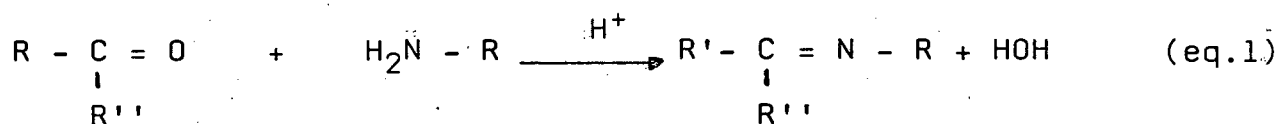
IXX

A 2-(5 nitrofuril) glioxalnitrona (X) pode ser obtida pelo método de Kohnke a partir de p-dimetilaminonitroso benzeno, apresentando excelentes propriedades antibacterianas.¹³

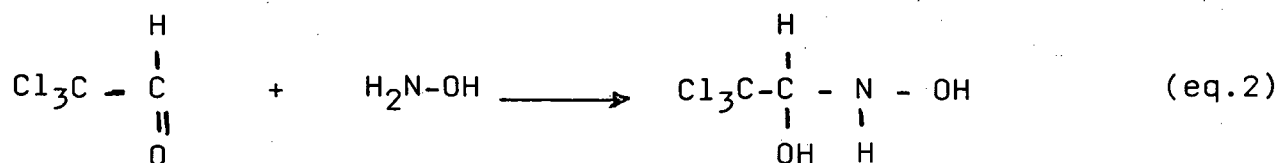
1.3 - ANTECEDENTES DO ESTUDO DO MECANISMO

O comportamento químico do grupo carbonila tem sido objeto de estudos detalhados nestes últimos anos. A cinética do processo de interação de carbonilas, de aldeídos e cetonas com compostos nitrogenados como aminas, hidroxilaminas e semicarbazidas, tem sido bastante estudadas desde o trabalho de Conant e Bartlett¹⁴ em 1932, quando foi evidenciada através de medidas espectrofotométricas, a formação do composto de adição entre a carbonila e hidroxilamina e semicarbazidas.

A reação de condensação desses reagentes nitrogenados com compostos carbonílicos, reação catalizada por ácido, pode ser representada pela equação geral (equação 1):



Hantzsch¹⁵, constatou no final do século passado, que na reação de condensação entre cloral e hidroxilamina, a qual leva à formação de oxima correspondente e de água, foi possível isolar um intermediário, o produto de adição da hidroxilamina ao cloral (equação 2):



Posteriormente, outros intermediários do mesmo tipo foram isolados^{16,17},

Admite-se pois, que a condensação de reagentes nitrogenados com compostos carbonílicos efetua-se em duas etapas. A primeira, denominada reação de ataque, é aquela em que o reagente nitrogenado se adiciona à carbonila, formando um composto intermediário o qual, recebeu o nome genérico de carbinolamina. A segunda etapa, denominada reação de desidratação, é aquela em que a carbinolamina formada, desidrata-se, dando origem ao produto de condensação.

Barret e Lapworth¹⁸, e Conant e Bartlett¹⁴, em trabalhos realizados no início do século, estudaram a influência da concentração hidrogeniônica na velocidade das reações de condensação de alguns reagentes nitrogenados com compostos carbonílicos, ou seja, a condensação de hidroxilamina, produzindo oximas e a condensação de semicarbazidas produzindo semicarbazonas. Empregando excesso do reagente nitrogenado, determinaram em diversos pH, a constante observada de velocidade da reação, em relação ao composto carbonílico (constante de pseudo primeira ordem). Com os valores obtidos, construíram um perfil de velocidade da reação em função do pH.

O gráfico obtido é uma curva em forma de sino, (Figura 1)²⁰ a qual mostrou que o valor da constante observada de velocidade em função do pH cresce, passa por um máximo (pH ótimo) e depois decresce. A explicação para forma da curva dada, naquela época^{14,19}, foi de que o pH ótimo se deve ao efeito oposto que o aumento da concentração dos íons de hidrogênio causa sobre a protonação da carbonila e a concentração da base nitrogenada livre.

Na década de 50, W. Jencks retomou o estudo da ci

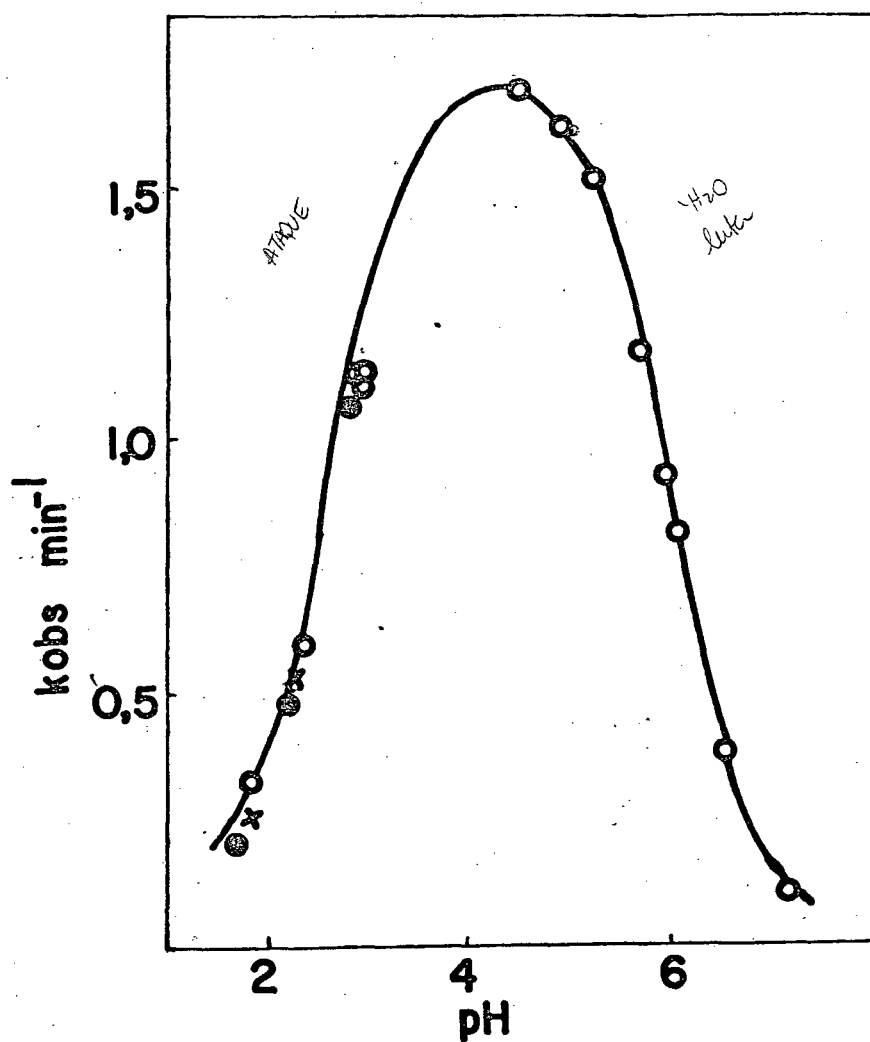


FIGURA 1 - Efeito do pH sobre a k_{obs} da reação entre acetona e hidroxilamina²⁰.

nética da reação de hidroxilamina e de semicarbazida com aldeídos e cetonas. Ele observou²⁰, que quando se juntam os reagentes, na região de pH correspondente ao lado direito da curva, há o rápido desaparecimento da absorção característica da dupla ligação $>C=O$, e o lento aparecimento da absorção característica da dupla ligação $>C=N$. Na região de pH correspondente à esquerda da curva, o desaparecimento da absorção característica da dupla ligação $>C=O$ dá-se com a mesma velocidade que o aparecimento da absorção característica da dupla ligação $>C=N$.

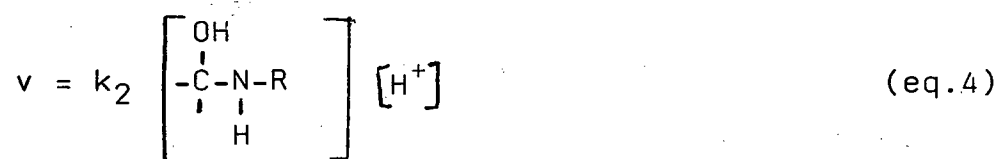
Essa observação, ao lado de outras, levou Jencks²⁰ a propor uma nova explicação para a forma da curva obtida. Admitiu, que o traçado desta, fosse o reflexo de uma mudança da etapa lenta da reação, em função do pH. Em pH neutros ou básicos, no lado direito da curva, a etapa lenta seria a reação de desidratação; em pH ácidos, ou seja no lado esquerdo da curva, a concentração da base livre seria tão pequena que o ataque se tornaria a etapa lenta da reação.

O estudo cinético da etapa de ataque²⁰ mostrou que: essa reação é susceptível à catálise ácida pelo íon hidrônio; é de primeira ordem em relação ao composto carbonílico, de primeira ordem em relação ao reagente nucleofílico e de primeira ordem em relação ao próton hidratado, e que existe uma reação espontânea, independente do pH. A sua equação cinética é (equação 3):

$$v = k_H [>C=O] [H_2N-R] [H^+] + k_0 [C=O] [H_2N-R] \quad (\text{eq.3})$$

O estudo cinético da etapa de desidratação, mostrou que essa reação realiza-se geralmente por um mecanismo susceptível à catálise ácida específica, e que, é de primeira ordem em relação a carbinolamina intermediária e de primeira ordem em rela -

ção ao próton hidratado, cuja equação cinética é (equação⁴):



Bodforss²¹, baseado em observações anteriores,^{22,23} constatou que o k_{obs} (constante de velocidade observada da reação de fenil-hidrazina com m-nitrobenzaldeído), em meio alcalino, independe da concentração do reagente nucleofílico quando são empregadas soluções com elevada concentração deste, e é de primeira ordem em relação ao reagente nucleofílico, quando são empregadas soluções diluídas.

Jencks²⁰ mostrou que, no primeiro caso, todo o composto carbonílico transforma-se rapidamente na carbinolamina intermediária e a reação obedece, a equação cinética (4) sendo, portanto, independente da concentração da fenil-hidrazina. No segundo caso, usando uma pequena concentração de fenil-hidrazina, estabelece-se um equilíbrio entre o composto carbonílico, o reagente nucleofílico e a carbinolamina. Esta última desidrata-se à medida em que se forma. A velocidade da reação dependerá pois, da concentração da fenil-hidrazina.

A explicação dada por Jencks²⁰ para a obtenção da curva em forma de sino foi confirmada por uma série de observações, constatadas em diversos trabalhos posteriores. Em todos eles, o comportamento cinético da reação é diferente, quando observado em cada uma das regiões de pH, correspondentes aos dois ramos da curva.

Uma primeira comprovação foi obtida, quando se constatou que cada região da curva pode apresentar ou não, independentemente uma da outra sensibilidade à catálise ácida geral^{20,24}.

Algumas vezes, ambas as regiões, são susceptíveis à catálise ácida geral, mas a eficiência da catálise é diferente nas duas regiões.

Outra comprovação foi obtida, pelo estudo da velocidade de reação da semicarbazida com o benzaldeído e alguns de seus derivados, por substituição nas posições meta e para.^{24,25}

Na região de pH em que a etapa lenta é o ataque, os substituintes que diminuem a densidade eletrônica do anel benzênico, causam o aumento da velocidade de reação, e os substituintes que aumentam a densidade eletrônica do anel benzênico causam a diminuição da velocidade de reação, como seria de se esperar em relação à influência de substituintes sobre a densidade eletrônica da carbonila.

Na região de pH em que a etapa lenta é a desidratação da carbinolamina intermediária, os substituintes praticamente não alteram a velocidade da reação.²⁰ Uma vez que os substituintes que diminuem a densidade eletrônica, aumentam a concentração de equilíbrio da carbinolamina, mas diminuem a sua velocidade de desidratação, e os substituintes que aumentam a densidade eletrônica, diminuem a concentração de equilíbrio da carbinolamina, mas aumentam a sua velocidade de desidratação, de tal modo que a ação sobre a concentração de equilíbrio é compensada pelo efeito sobre a velocidade de desidratação.

Uma terceira comprovação, foi obtida pelo estudo da influência da concentração dos catalisadores sobre a velocidade de formação de semicarbazonas^{20,26}. A etapa de ataque dessa reação é muito mais sensível à catálise ácida geral do que a etapa de desidratação. Na região de pH em que a reação de ataque é a etapa lenta, o aumento da concentração do catalisador causa sensível aumento na velocidade de reação. Com aumentos sucessivos da

concentração do catalisador, a velocidade da reação de ataque aumenta tanto, que se aproxima da velocidade da reação de desidratação. Como esta última reação é pouco sensível à ação da catálise ácida geral, novos aumentos da concentração do catalisador, praticamente não afetam a velocidade da reação.

Evidencia-se mais claramente a mudança de etapa lenta da reação, pela construção de um perfil da velocidade de reação em função do pH, empregando-se os logaritmos das constantes de segunda ordem em relação ao composto carbonílico e ao reagente nitrogenado, conforme (Figura 1a)²⁷.

Amaral, e Cordes^{27,28}, constataram que, a formação de fenil-hidrazonas também se realiza em duas etapas; reação de ataque, que conduz à formação de uma carbinolamina intermediária; e desidratação desta, dando origem à fenilhidrazona. Verificaram também, que a reação de ataque e a reação de desidratação são susceptíveis à catálise ácida pelo íon hidrônio, e que a reação de ataque é bastante sensível à catálise ácida geral, enquanto que a reação de desidratação, apresenta pequena sensibilidade àquele tipo de catálise.

A reação entre furfural e fenilhidroxilamina não tem sido muito estudada. Neiman e col.²⁹ estudaram a reação entre benzaldeídos e fenilhidroxilaminas, em meio básico, sugerindo um mecanismo por radicais livres similar ao de formação de azoxi compostos.

Fóram feitos vários estudos de mecanismo deste tipo de reação. Reimann e Jencks³⁰, estudaram a reação de p-cloro benzaldeído e N-metilhidroxilamina, demonstrando que em meio neutro e básico a etapa determinante da velocidade de reação é a desidratação de um intermediário de adição. Esta etapa, apresenta

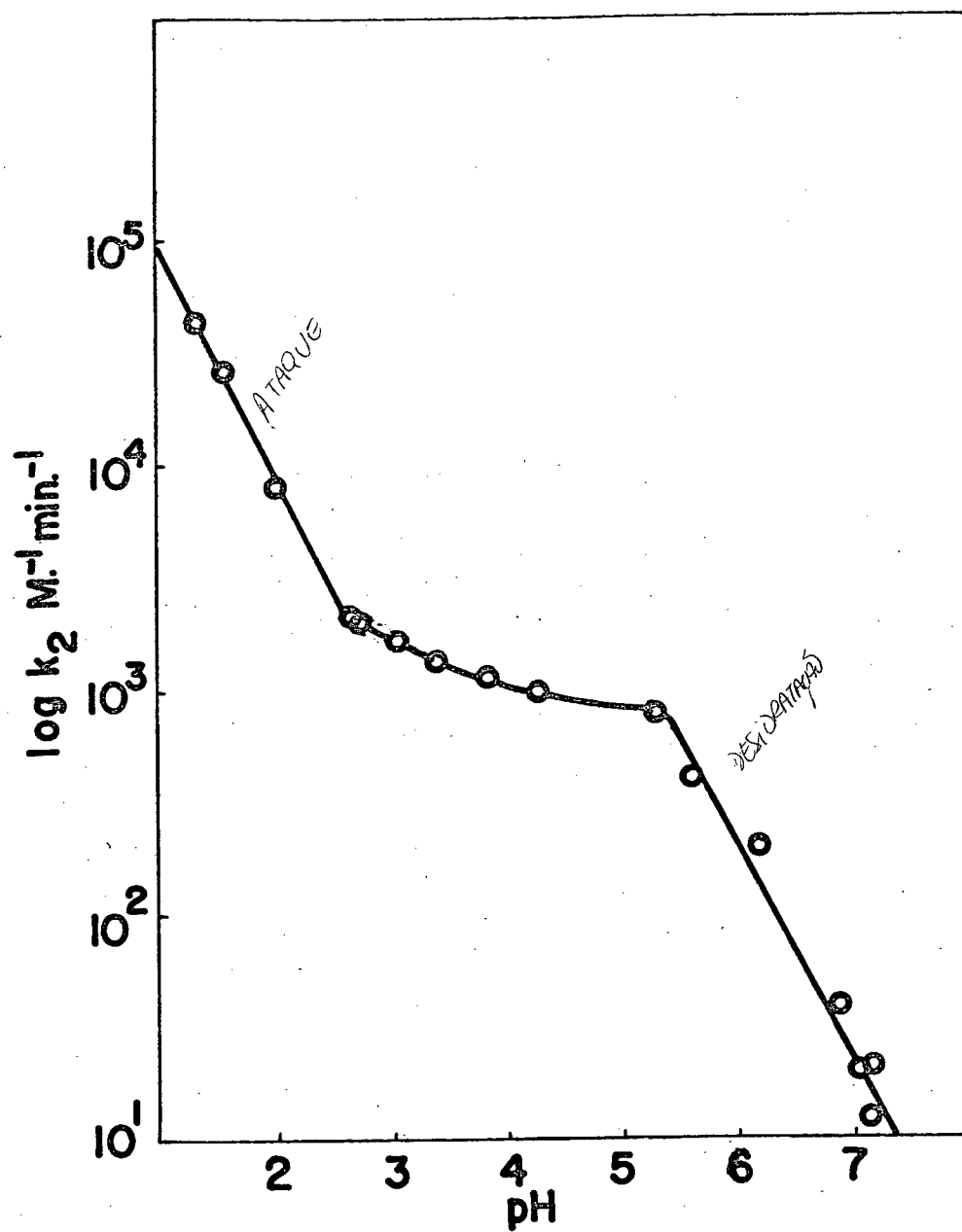
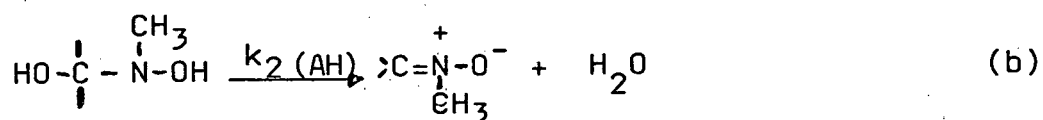
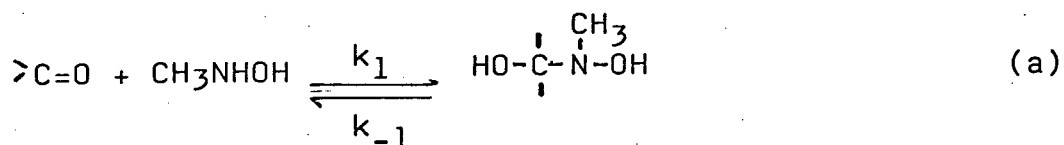


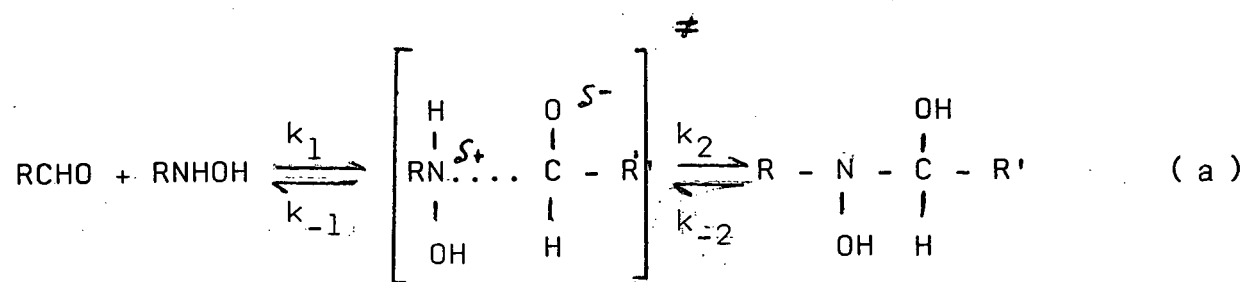
FIGURA 1a - Logaritmo das constantes de segunda ordem da reação entre benzaldeído e fenilhidrazina em função do pH²⁷.

catálise ácida geral, com um alfa de Bronsted de 0,77 (etapa b, do esquema 1). Em meio ácido, a etapa determinante da velocidade de reação é o ataque da hidroxilamina sobre o grupo aldeído (etapa a do esquema 1). É sugerido, que a transferência de próton associada à etapa de ataque é intramolecular.

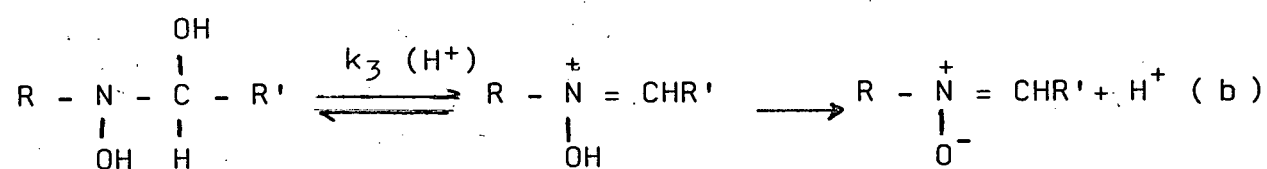


ESQUEMA 1

Masui e Yujima³¹, estudaram a reação de vários aldeídos (acetaldeído, butiraldeído, isobutiraldeído) com N-ciclohexilhidroxilamina. Considera-se que a formação de um intermediário diol (A) é a etapa determinante da velocidade de reação em meio ácido (etapa a, Esquema 2) e a desidratação deste intermediário é a etapa determinante da velocidade de reação em meio básico (etapa b, Esquema 2).



(A)

ESQUEMA 2

1.4 - CATÁLISE ÁCIDA E BÁSICA

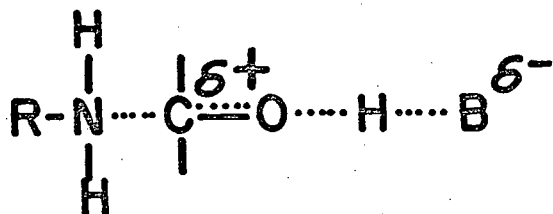
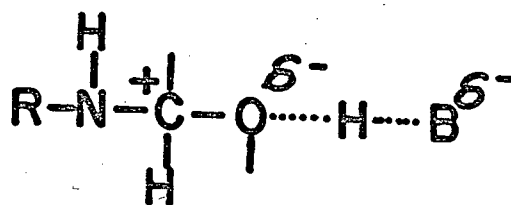
1.4.1 - MECANISMO DA REAÇÃO DE ATAQUE

A catálise geral que se observa na reação de semicarbazida com aldeídos e cetonas foi estudada por diversos pesquisadores^{24,27}.

Em estudos detalhados Cordes e Jencks²⁶, verificaram que a velocidade da reação aumenta linearmente em função do aumento da concentração de tampões formados por ácidos carboxílicos/carboxílatos, dentro dos limites adequados. A reação pode, pois, ser susceptível à catálise básica geral, proporcionada pelo aumento da concentração do carboxílatos, ou pode ser susceptível a ambos os tipos de catálise. Empregando-se, porém, soluções de ácidos carboxílicos/carboxílatos com diferentes proporções, obtiveram sempre o mesmo valor da constante catalítica calculada para o ácido carboxílico, ao passo que, os cálculos semelhantes efetuados em função das concentrações do carboxílatos, apresentaram resultados variáveis. Eliminaram, portanto, a possibilidade de que houvesse catálise básica geral.

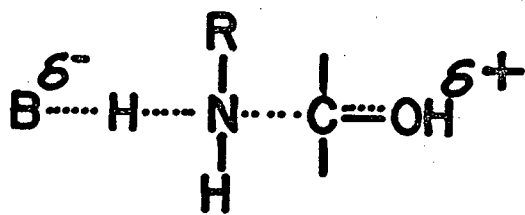
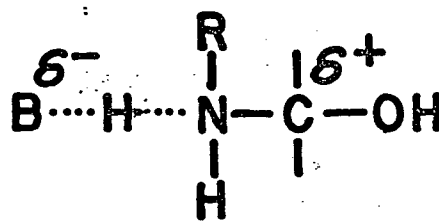
A catálise ácida geral é cineticamente indistinguível da catálise básica geral associada à catálise ácida específica, embora mecanisticamente haja grande diferença entre ambas.

Tratando-se de catálise ácida geral, há duas possibilidades de estrutura para o estado de transição da reação de ataque da semicarbazida a compostos carbonílicos:

XIXII

Na estrutura (XI) a transferência do próton do catalisador ao substrato, se dá ao mesmo tempo em que o nucleófilo realiza seu ataque. Na estrutura (XII) a transferência do próton, dá-se após um pré-equilíbrio entre o nucleófilo e o composto carbonílico.

Tratando-se de catálise básica geral associada à catálise ácida específica, há também duas possibilidades de estrutura para o estado de transição:

XIIIXIV

Na estrutura (XIII) o ataque do nucleófilo à carbonila é auxiliado tanto por uma pré-protonação da carbonila como pela pré-transformação do nucleófilo em um íon amideto em potencial.

Na estrutura (XIV) a remoção do próton do nucleófilo, ocorre após o ataque deste à carbonila protonada.

Como a constante de velocidade de segunda ordem calculada para catálise ácida específica apresenta valor maior do que

aquela calculada para reações controladas por difusão, concluíram que a reação não se realizava através do estado de transição (XIII), ou seja, não há a protonação do grupo carbonila num pré-equilíbrio.

Sendo eliminado o mecanismo com protonação prévia da carbonila na catálise ácida específica, nas condições usuais da reação, com muito maior razão ele é improvável na catálise básica geral, na qual o próton está ligado ao oxigênio do grupo carbonila, estado transição (XIV). Ficam, pois, excluídos os estados de transição (XIII) e (XIV), ou seja, a catálise básica geral associada à catálise ácida específica.

Estabelecido que a reação é susceptível à catálise ácida geral, resta decidir entre os estados de transição (XI) e (XII). No estado de transição (XII) a etapa lenta da reação seria a transferência do próton do catalisador ao substrato formado num pré-equilíbrio entre o reagente nucleofílico e o composto carbonílico. O α de Bronsted deveria ser zero, se essa transferência fosse controlada por difusão, o que não ocorre, não havendo probabilidade de que o estado de transição seja (XII).

O estado de transição (XI) é, o único que não contradiz a nenhum dos fatos observados e a nenhuma das considerações feitas acima.

Cordes e Jencks²⁶ concluíram, que a reação de ataque de compostos nitrogenados ao grupo carbonila se realiza através do estado de transição (XI).

Esses autores²⁶, estabeleceram então, a equação cinética da reação de ataque, a qual evidencia a catálise ácida geral (equação 9):

$$v = [k_0 + k_{H^+} (H^+) + \sum_i k_{A_i} (A_i)] (RNH_2) (>C=O)$$

onde,

(eq.9)

k_0 : constante catalítica do solvente

k_{H^+} : constante catalítica do próton hidratado

k_{A_i} : constante catalítica do ácido A_i

Martin³², admitiu o mesmo estado de transição, proposto anteriormente por Cordes e Jencks, para a reação de ataque de nucleofílos fortes, como hidroxilaminas e aminas alifáticas.

1.4.2 - MECANISMO DE DESIDRATAÇÃO

Cordes e Jencks estudaram o mecanismo da desidratação da carbinolamina intermediária entre compostos carbonílicos e nitrogenados^{24,26,33}. Pesquisaram a hidrólise de Base de Schiff, reação inversa a condensação de reagentes nitrogenados com compostos carbonílicos. Constataram que, a hidrólise de tais compostos também se realiza em duas etapas, passando pela carbinolamina intermediária.

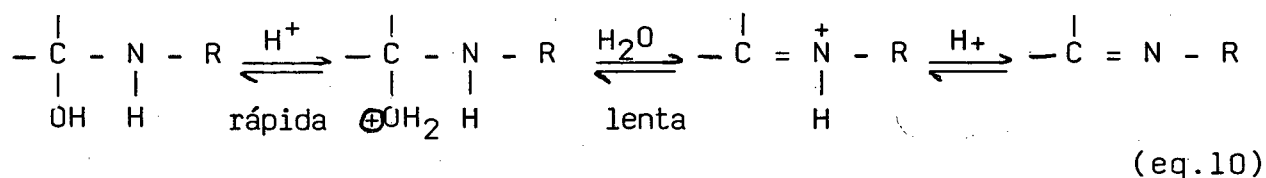
A primeira etapa da reação, hidratação da dupla ligação $>C=N$, que conduz à formação da carbinolamina intermediária, é o inverso da segunda etapa da condensação de reagentes nitrogenados com compostos carbonílicos. Pelo princípio da reversibilidade microscópica, ambas as reações passam pelo mesmo complexo ativado.

A reação de desidratação da carbinolamina, em função da basicidade da amina e do pH em que é realizada, pode ser

susceptível à catálise pelo íon hidrônio: ácida específica (Esquema 3) ou ácida geral (Esquema 4); catálise básica pelo íon hidroxila (OH^-): básica específica (Esquema 5) ou básica geral (Esquema 6)

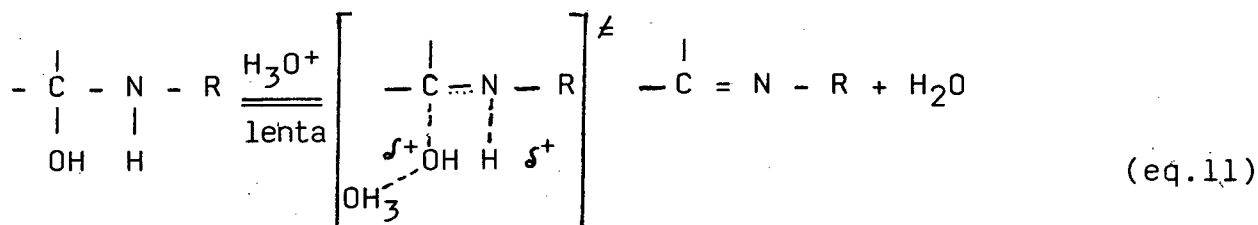
Por outro lado, sabemos que a catálise ácida geral experimental, pode ser mecanisticamente, catálise ácida geral ou catálise ácida específica-básica geral, e que por sua vez a catálise básica geral experimental, pode ser básica geral ou básica específica-ácida geral.

Catálise ácida específica



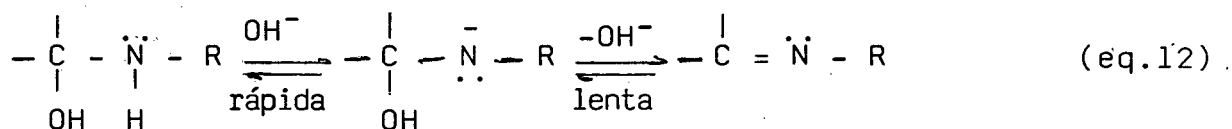
ESQUEMA 3

Catálise ácida geral



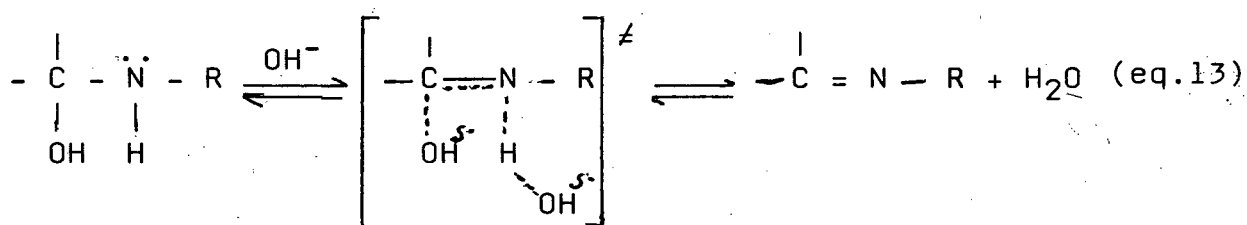
ESQUEMA 4

Catálise básica específica



ESQUEMA 5

Catálise básica geral



ESQUEMA 6

1.5 - LEI DE BRONSTED

Nas reações susceptíveis a catálise ácida ou básica, Bronsted encontrou uma relação entre a constante catalítica e a força ácida ou básica correspondente do catalisador.³⁴

Existe uma relação entre a estrutura do catalisador e a sua atividade catalítica, a primeira medida por seu pKa, e a segunda, através da constante de velocidade catalítica da reação.

Para o caso de um ácido, a relação será:

$$k_A = G_A K_A^\alpha \quad (\text{eq.14})$$

onde k_A = a constante catalítica do ácido

K_A = a constante de dissociação ácida

α e G_A são parâmetros característicos da reação, do solvente e da temperatura.

De forma similar, para base

$$k_B = G_B K_B^\beta \quad (\text{eq.15})$$

Logaritmando as equações 14 e 15 obtemos:

$$\log k_A = \log G_A + \alpha (\text{pKa}) \quad (\text{eq.16})$$

$$\log k_B = \log G_B + \beta (\text{pKa}) \quad (\text{eq.17})$$

resumindo:

$$\log k = \log G + m \log K \quad (\text{eq.18})$$

onde m pode ser α ou β .

A equação 18 indica uma relação logarítmica entre a constante catalítica e a de equilíbrio do ácido ou da base catalisadora.

No plote de $\log k_A$ ou $\log k_B$ versus pKa , obtém-se uma linha reta cuja inclinação é $-\alpha$ ou $+\beta$, respectivamente, e os valores de α ou β situam-se entre zero e um.

Os valores de α e β podem ser interpretados em termos da extensão de transferência de prótons no estado de transição. Mede, portanto, o quanto o estado de transição se assemelha aos reagentes ou aos produtos com relação a sua sensibilidade à trocas estruturais.

Quando α (β) é zero, não há transferência de proton e o estado de transição é semelhante aos reagentes.

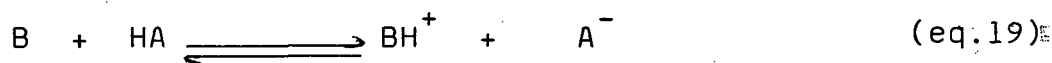
Quando α (β) é igual a um, o próton está completamente transferido e o estado de transição se assemelha aos produtos da reação.

Os desvios de certas classes de catalisadores da li-

na estabelecida por Bronsted podem ser grandes, para catalisadores ácidos ou básicos de oxigênio e nitrogênio.

Ácidos nos quais o próton está ligado a um átomo de carbono, apresenta desvios negativos entre 10 a 100 vezes, quando comparado com a linha base de catalisadores efetivos de ácidos carboxílicos, fenóis e alguns outros ácidos.

A relação de Bronsted³⁴ compara a energia livre de um equilíbrio que envolve transferência completa de prótons, equação 19 á energia livre de um estado de transição que envolve transferência parcial de protons, (equação 20)



Desvios da relação significa que, diferentes efeitos que afetam estas energias livres, não o fazem com o mesmo fator de proporcionalidade. Isto pode ser por influência de algum fator considerado anormal, no pK do catalisador ou no estado de transição. Diferenças na solvatação de ácidos, bases e complexos ativados são certamente uma importante causa de desvios da relação de Bronsted.

A linearidade na equação catalítica de Bronsted, é observada em reações envolvendo:

- ácidos ou bases em oxigênio e nitrogênio, como catalisador ou como substrato.
- reações de ácidos de oxigênio e nitrogênio que envolvem outras mudanças químicas a mais que transferência de prótons.
- constantes de velocidade que não se aproximam da velocidade controlada por difusão.

Existem situações, que os valores de α e β na equação catalítica de Bronsted não se mantém constante dentro de uma série de reações. Estas relações não lineares de Bronsted são en -

contradas ;

- quando só existe transferência de prótons, em reações de ácidos ou base de carbono, e quando a velocidade da reação se aproxima da controlada por difusão.

Várias explicações tem sido propostas para a lenta transferência de prótons e a ineficiente catálise ácido-básica exibida por ácidos de carbono. A ligação C-H, tem maior caráter covalente que ligações entre hidrogênio e elementos mais eletronegativos, de modo que a lenta transferência de prótons pode ser considerada como um reflexo do fato de que é geralmente mais difícil quebrar ligações covalentes que eletrostáticas^{34,35,36}.

1.6 - FUNÇÕES TERMODINAMICAS

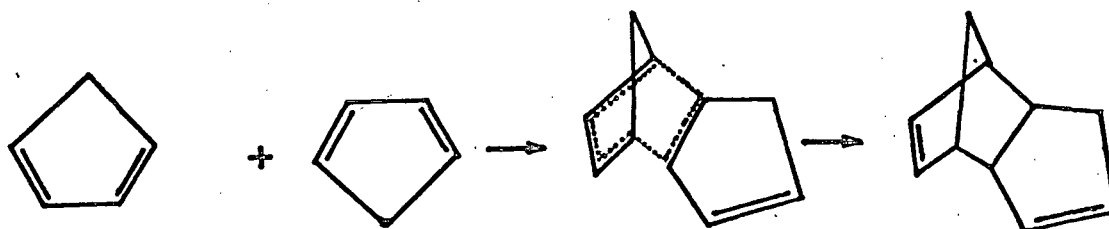
A grandeza de ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger , reflete a estrutura do estado de transição. As posições nucleares no estado de transição, não correspondem as suas posições de equilíbrio no estado fundamental. O resultado é uma maior energia interna do complexo ativado que nos reagentes, e esta maior energia está refletida na entalpia de ativação.³⁶

A entropia de ativação é simplesmente uma medida do grau de ordem ou desordem produzida na formação do complexo ativado. Se graus de liberdade translacional, vibracional ou rotacional são perdidos na formação do estado de transição, haverá uma diminuição na entropia total do sistema. Por outro lado, o ganho de graus de liberdade translacional, vibracional ou rotacional, está associado com uma entropia de ativação positiva.³⁶

As variações possíveis na entropia e entalpia de ati

vação são ilustradas pelas reações:

Dimerização do ciclopentadieno³⁷.



$$\Delta H^\ddagger = 15.5 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta S^\ddagger = -34 \text{ cal/mol por grau}$$

Decomposição de 1,1' azobutano³⁸



$$\Delta H^\ddagger = 52 \text{ kcal/mol}$$

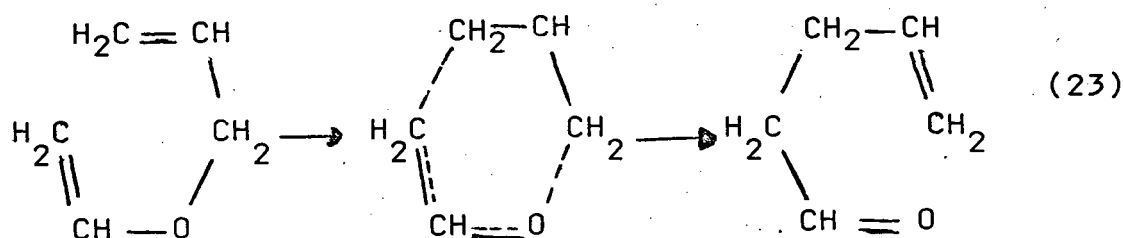
$$\Delta S^\ddagger = +19 \text{ cal/mol por grau}$$

O valor relativamente baixo de ΔH^\ddagger para a dimerização do ciclopentadieno é característico de reações sincrônicas, na qual a quebra de ligações é acompanhada da formação de ligações, e por isso, diferem marcadamente do ΔH^\ddagger para decomposição térmica do 1,1' azobutano, onde a etapa determinante de velocidade da reação é uma quebra homolítica da ligação C-N, com pouca formação da nova ligação, (para compensar o custo de energia de quebra de ligação >C-N).

A entropia de ativação, por outro lado, favorece marcadamente a decomposição do 1,1' azobutano, desde que um grau de

liberdade translacional esteja sendo ganho no estado de transição, obtendo-se duas partículas, a partir de uma, enquanto que, na dimerização do ciclopentadieno, ocorre a perda de graus de liberdade translacional e rotacional.

Reações unimoleculares, que ocorrem por um estado de transição tipicamente cíclico, tem entropia de ativação negativa, devido a perda de graus de liberdade rotacional, com a introdução de um alto grau de ordem no complexo ativado. Assim, para a isomerização térmica de vinil alil éter, a 4 - pentanol, foi obtido $\Delta S^\ddagger = - 8 \text{ cal/mol por grau}^{39}$.



É importante lembrar que, a entalpia e entropia de ativação, refletem a resposta do sistema reagente como um todo, a respeito da formação do complexo ativado de reações, e que a situação é consideravelmente mais complicada para reações em solução, que para reações em fase gasosa. Esta complexidade é particularmente verdadeira em processo envolvendo a formação ou destruição de espécies iônicas em solventes polares.³⁴

A solvólise do cloreto t-butílica, em 80% etanol aquoso, por exemplo, tem como etapa determinante de velocidade, a ionização unimolecular da ligação C-Cl, para formar íon cloreto e cátion t-butílica. Podemos supor, que esta ionização deve ser refletida em entropia de ativação positiva, pois duas partículas estão sendo geradas a partir de uma no estado de transição. Experimen -

tos revelam entretanto, que a entropia de ativação é negativa , $\Delta S^\ddagger = -6,6$ kcal/mol por grau, forçando a conclusão que o estado de transição requer, devido a sua característica polar, um maior grau de ordenamento das moléculas de solventes, que no estado fundamental covalente⁴⁰.

Este requerimento, parece geralmente verdadeiro. Reações que geram carga elétrica, exibem entropia de ativação negativa; àquelas que destroem cargas, exibem entropia de ativação positiva, quando em meio polar.

1.7 - EFEITO DO SOLVENTE

A mudança de solvente afeta consideravelmente as velocidades e parâmetros de ativação termodinâmicos de reações de deslocamento nucleofílico, de processos catalizados por ácidos e bases e outras reações da química orgânica⁴¹.

A questão do efeito do solvente sobre a reatividade de espécies químicas tem sido dada de duas maneiras: a abordagem mais comum, se utiliza da teoria do estado de transição e considera a solvatação relativa dos estados inicial e de transição⁴². A solvatação de uma espécie em um determinado estado, diminui sua energia livre e aumenta sua estabilidade. As forças responsáveis pela solvatação, envolvem interações intermoleculares que podem ser de dois tipos: não polares e polares. As interações não polares provém de um fraco acoplamento dos movimentos eletrônicos das moléculas participantes. As polares são, por definição, determinadas por interações eletrostáticas. Outra abordagem do efeito do solvente sobre a reatividade de espécies em reação, tem como fa -

tor dominante a coesão das moléculas do mesmo.

As trocas de solventes afetam a velocidade de reação da mesma forma que alteram os equilíbrios. Os efeitos do solvente mais pronunciado, se encontram em reações entre íons, e naquelas em que se produzem íons a partir de moléculas neutras.

Reações em que, no estado de transição ocorre formação de carga, tem sua velocidade aumentada, quando a polaridade do solvente cresce. A interação do solvente com a espécie no estado de transição é mais eficiente, do que com os reagentes, havendo então, uma maior estabilização daquele estado em relação ao inicial.

Quando a reação ocorre com destruição ou dispersão de carga, sua velocidade decresce com o aumento da polaridade do solvente. Nestes casos, o estado inicial estará mais estabilizado do que o estado de transição.

Nas reações em que tanto os reagentes como os produtos são neutros, o efeito do solvente é desprezível.⁴³

Considerando agora, uma reação onde há formação de moléculas neutras a partir de moléculas carregadas, diminuindo a polaridade do solvente, a reação torna-se mais rápida, pelo fato de solventes menos polares solvatarem melhor moléculas neutras, conferindo-lhes assim, uma maior estabilidade⁴⁴.

1.8 - INFLUÊNCIA DA FORÇA IÔNICA

A velocidade de algumas reações químicas em solução, se modifica quando são adicionados sais ao meio reacional⁴⁵. Um tratamento quantitativo pode ser dado, simbolicamente uma reação bimolecular em solução pode ser representada por:



Onde a velocidade da reação é expressa por:

$$\text{velocidade} = k_2 (A) (B) \quad (\text{eq.25})$$

De acordo com Bronsted-Bjerrum³⁴.

$$k_2 = k_2^{\infty} \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_{Y^{\ddagger}}} \quad (\text{eq.26})$$

onde,

k_2^{∞} : constante de velocidade da reação a diluição infinita num da do solvente.

γ_A , γ_B , $\gamma_{Y^{\ddagger}}$: os coeficientes de atividade de A de B e do estado de transição.

Quando um ou mais reagente são íons, pela teoria de Debye-Huckel³⁴, existe uma relação entre seus coeficientes de atividade e a força iônica do meio dada pela (equação 27):

$$-\ln \gamma_i = \frac{Z_i \alpha \sqrt{I}}{1 + \beta a_i \sqrt{I}} \quad (\text{eq.27})$$

onde:

I : força iônica do meio

a_i : menor distância entre os íons

Z_i : carga dos íons

α , β : constantes para um dado solvente e temperatura.

Assim, a equação 26 pode ser reescrita sob a forma da (equação 28):

$$\ln k_2 = \ln k_2^{\infty} + \frac{2 Z_A Z_B \alpha \sqrt{I}}{1 + \beta a \sqrt{I}} \quad (\text{eq.28})$$

Considerando o valor médio das distâncias " a_i " para soluções diluídas, onde I é pequeno, podemos assumir que $\beta a \sqrt{I} \ll 1$, a (equação 28): pode ser expressa como a (equação 29):

$$\ln k_2 = \ln k_2^{\circ} + 2 Z_A Z_B \alpha \sqrt{I} \quad (\text{eq.29})$$

Quando a reação envolver um íon e uma molécula neutra, a força iônica não deveria ter qualquer efeito sobre a mesma, de acordo com as equações acima.

Estudos de reações entre íons e moléculas neutras, particularmente entre íons e haletos metínicos³⁵, mostram, no entanto, dependência entre a constante de velocidade e a força iônica do meio.

CAPÍTULO II

PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - EQUIPAMENTOS

Os espectros UV-VIS e as medidas cinéticas, foram obtidos com um espectrofotômetro Varian, modelo 634, no qual foi acoplado um termostato calibrado para $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1$.

Os gráficos, foram registrados num registrador potenciométrico, também acoplado ao espectrofotômetro.

Os pH's das soluções foram determinados num pontenciômetro digital, marca Digimed-DMPH-2 equipado com eletrodo de vidro tipo Ingold, e calibrados à 25°C com tampões padrão, adquiridos da Merck.

Todas as soluções foram preparadas com água deionizada e destilada.

2.2 - SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS

Para a realização do presente trabalho, a fenilhidroxilamina, foi sintetizada de acordo com a literatura⁴⁶. A fenilhidroxilamina foi preparada pela redução do nitrobenzeno com zinco numa solução aquosa de cloreto de amônia, purificada por dissolução em benzeno e precipitação em éter de petróleo, obtendo-se cristais brancos em forma de agulhas com ponto de fusão 82°C .

As demais substâncias orgânicas utilizadas, tais co-

mo furfural, os ácidos carboxílicos empregados como catalisadores, o ácido etilenodiaminotetracarboxílico (EDTA) foram obtidos comercialmente com grau analítico, e purificados previamente, até que sua pureza fosse constatada através dos valores de suas constantes físicas.

Os reagentes inorgânicos, como ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de potássio, foram obtidos comercialmente, com grau analítico de acordo com os requisitos da American Chemical Society (ACS), fornecidos pelas firmas Merck e Carlos Erba, e utilizados sem purificação prévia.

2.3 - SÍNTESES

2.3.1 - FENILHIDROXILAMINA

Seguindo o método de Vogel⁴⁶, dissolveu-se 15 gramas de cloreto de amônio, grau analítico ACS, em 500 ml de água destilada num becker de um litro, e adicionou-se 30 gramas de nitrobenzeno grau analítico ACS. A mistura foi submetida a uma agitação mecânica eficiente, adicionando-se vagarosamente, em pequenas porções, durante cinco minutos, 37,5 gramas de zinco pulverizado, com pureza mínima de 98%, previamente ativado a 200°C, durante trinta minutos.

A reação principal é exotérmica e ocorre cerca de cinco minutos após a adição do zinco. Quando atingir 65°C, reduzir a mesma até aproximadamente 50°C.

Decorridos vinte minutos do início da adição de zinco, filtra-se a solução em um sistema de filtração à vácuo, lavan-

do-se os resíduos de óxido de zinco com aproximadamente 250 ml de água em ebulição.

Ao filtrado obtido, depois de resfriado a mais ou menos 25°C, adicionou-se cloreto de amônia, formando um precipitado flocoso, que é separado por filtração.

Redissolveu-se o sólido em pequena quantidade de benzeno, precipitando-se em seguida pela adição de éter de petróleo, obtendo-se a fenilhidroxilamina pura, como cristais brancos.

2.3.2 - PURIFICAÇÃO DO FURFURAL

O furfural foi purificado pela destilação sob pressão reduzida, tendo sido recolhida a fração que passou a 55°C/40 mm de Hg.

Sua pureza foi comprovada pelo espectro de ultravioleta, no qual apresentou absorção máxima em 277 nm (Figura 2) comparado ao da literatura^{47,48}.

O furfural mostrou-se estável quando conservado em ausência de luz e de ar, na temperatura de -10°C.

2.3.3 - NITRONA

Preparou-se a nitrona misturando-se 100 mg de fenilhidroxilamina, pura com ponto de fusão 82°C,⁴⁹ em 50 ml de furfural em etanol na presença de ácido acético como tampão, pH 7,0; pKa= 4,75.

Após repouso de 2 horas, evaporou-se o etanol ficando um resíduo sólido, apresentando absorção máxima em 320 nm (Figura

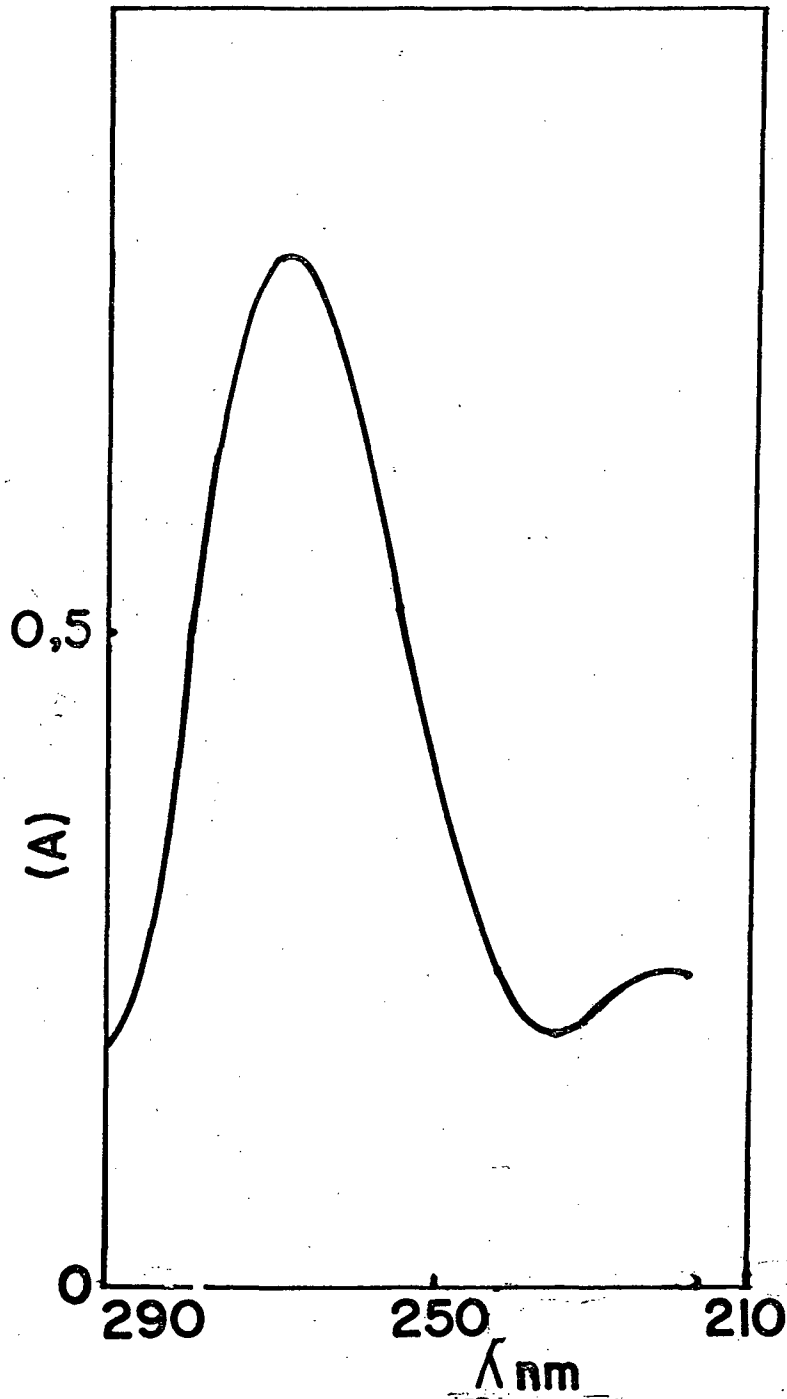
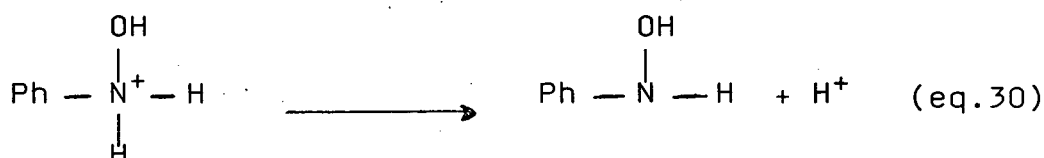


FIGURA 2 - Espectro UV do furfural $10^{-3} M$ em água à 25°C.

ra 3).

2.4 - DETERMINAÇÃO DO pKa DA FENILHIDROXILAMINA A 25°C

A fenilhidroxilamina quando em solução ácida sofre protonação sobre seu nitrogênio básico, formando o cátion fenilhidroxilamônio. Em determinadas faixa de pH, ocorre um equilíbrio entre as formas iônica e molecular, podendo ser determinado seu pKa.



A constante de dissociação ácida neste equilíbrio é dada por:

$$K_a = \frac{[\text{PhNHOH}][\text{H}^+]}{[\text{PhNH}_2\text{OH}]^+} \quad (\text{eq.31})$$

reordenando e logaritmando esta equação teremos o pKa

$$\text{pKa} = \text{pH} + \log \left[\frac{[\text{PhNHOH}]}{[\text{PhNH}_2\text{OH}]^+} \right] \quad (\text{eq.32})$$

Se as espécies iônica e molecular possuem um espectro UV-VIS significativamente diferentes, a razão espécie molecular/espécie iônica pode ser determinada espectrofotometricamente.

O comprimento de onda selecionado foi 235 nm. Preparou-se uma série de soluções tampão com concentração hidrogeniônica variando de pH = 7,00 a $\text{H}_0 = -0,4$ (Figura 4).

Transferiu-se quantitativamente 3,0 mililitros de cada solução tampão para uma cubeta de quartzo e adicionou-se, com uma microseringa Hamilton 30 ul de uma solução recentemente preparada de fenilhidroxilamina (10^{-2}M). Mediu-se a absorbância da fe -

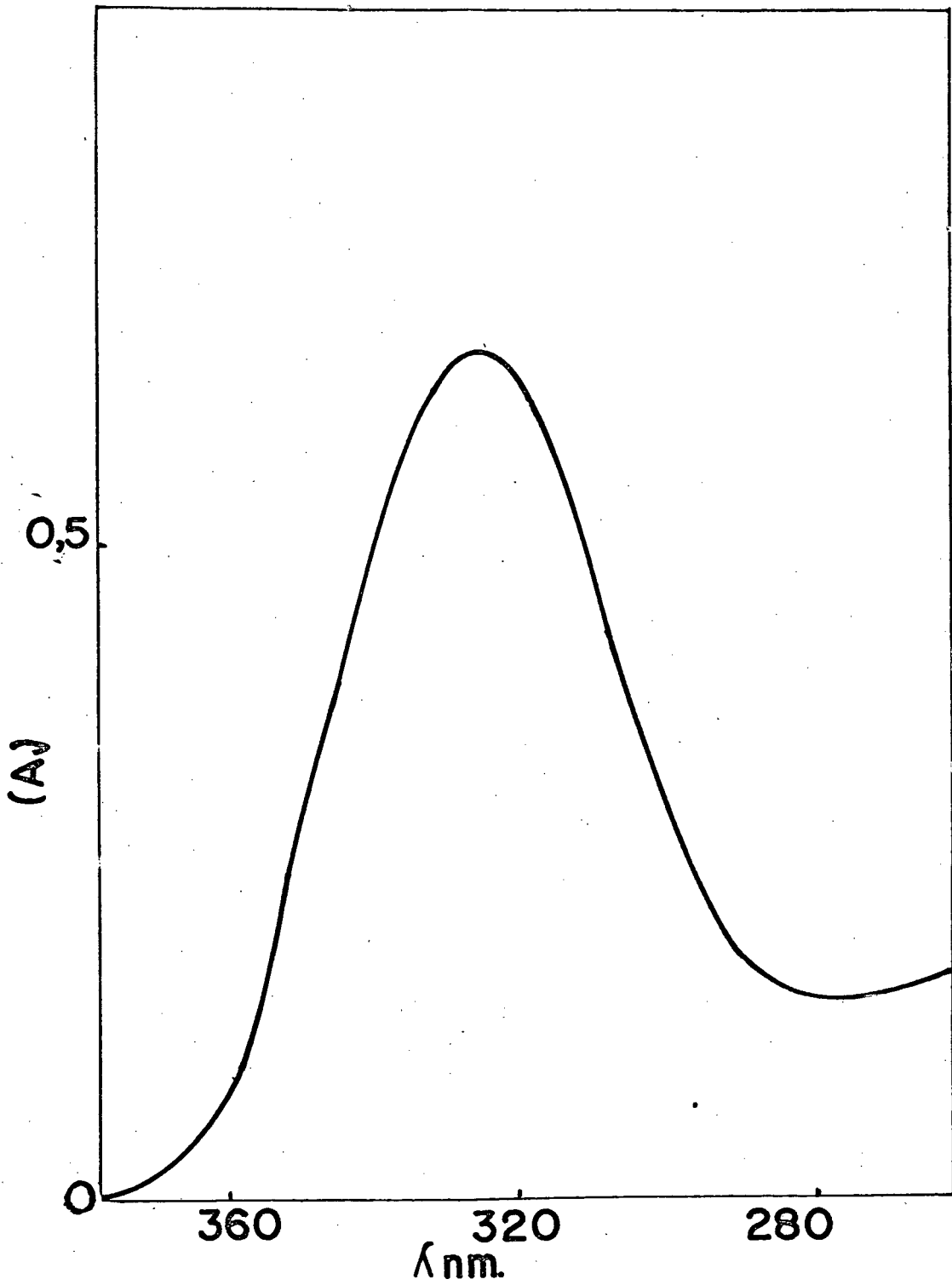


FIGURA 3 - Espectro UV da nitrona, em água à 25°C.

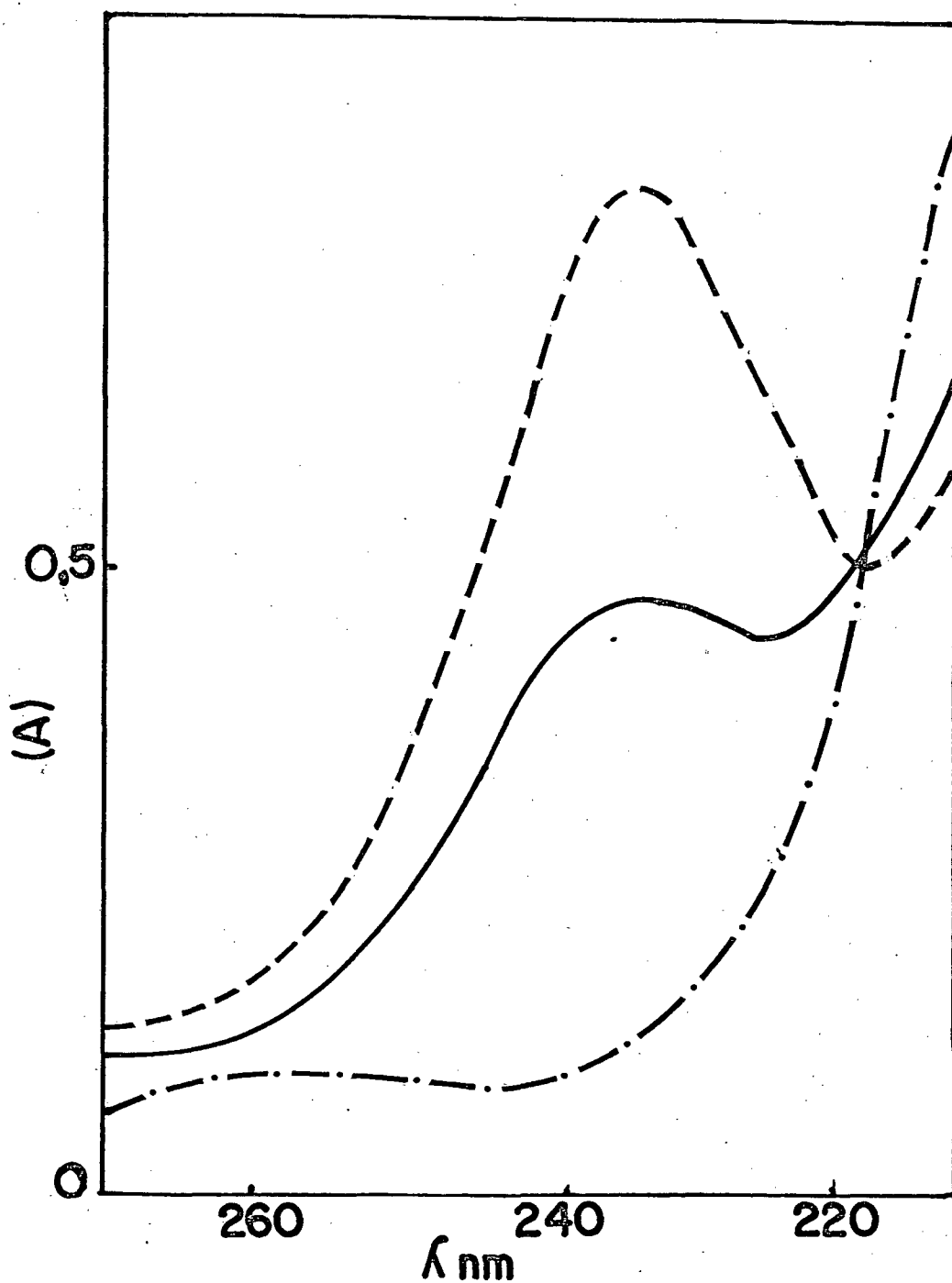


FIGURA 4 - Espectros UV da fenilhidroxilamina nas formas molecular (pH = 7,0) iônica (pH = 0,4) e devida a contribuição de ambas as formas molecular e iônica à 25°C; (a) — (pH = 2,0), (b) --- (pH = 7,0) e (c) -.- (H₀ = 0,4).

nilhidroxilamina, para cada valor de pH.

Nos limites superiores de pH, as absorvâncias obtidas são devidas unicamente a fenilhidroxilamina na forma molecular.

$$A_M = \epsilon_M [\text{PhNHOH}] \quad (\text{eq.33})$$

As absorvâncias obtidas nos limites inferiores de pH são devidas unicamente ao íon fenilhidroxilamônio.

$$A_I = \epsilon_I [\text{PhNH}_2\text{OH}^+] \quad (\text{eq.34})$$

Nos pH's intermediários, a absorvância é devida a uma contribuição das espécies molecular e iônica.

$$A_X = A_M + A_I \quad (\text{eq.35})$$

A_X pode então ser dada pelas equações

$$A_X = \epsilon_X \left[[\text{PhNHOH}]_X + [\text{PhNH}_2\text{OH}^+]_X \right] \quad (\text{eq.36})$$

$$A_X = \epsilon_M [\text{PhNHOH}]_X + \epsilon_I [\text{PhNH}_2\text{OH}^+]_X \quad (\text{eq.37})$$

$[\text{PhNHOH}]_X$ e $[\text{PhNH}_2\text{OH}^+]_X$ são as concentrações das duas formas no equilíbrio a pH_X onde a absorvância da solução foi medida.

Igualando as equações 36 e 37, temos:

$$\epsilon_M [\text{PhNHOH}]_X + \epsilon_I [\text{PhNH}_2\text{OH}^+]_X = \epsilon_X [\text{PhNHOH}]_X + \epsilon_I [\text{PhNH}_2\text{OH}^+]_X \quad (\text{eq.38})$$

fatorando esta igualdade obtemos a relação:

$$\frac{[\text{PhNHOH}]_X}{[\text{PhNH}_2\text{OH}^+]_X} = \frac{A_M - A_X}{A_X - A_I} \quad (\text{eq.39})$$

Desta equação, calculamos a relação espécie molecular/espécie iônica, para cada valor de pH, e seus respectivos pKa's através da (equação 32).

Na Tabela I, estão sumarizados os dados obtidos experimentalmente.

O desvio padrão calculado pela equação abaixo 40 foi de 0,0326 para a fenilhidroxilamina.

$$S_x = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (\text{eq.40})$$

onde: S_x = desvio padrão repetitivo

x_i = o pKa calculado para cada valor de pH

\bar{x} = o valor médio de pKa

n = o número de medidas.

TABELA I - Absorbância da fenilhidroxilamina $3,33 \times 10^{-4}M$ a 235nm em diferentes pH's e seus respectivos pKa's calculados.

pH	Abs	$\log \left[\frac{[\text{PhNHOH}]}{[\text{PhNH}_2\text{OH}^+]}\right]$	pKa
6,00	0,710	-	-
2,43	0,555	-0,5190	1,910
2,30	0,489	-0,3060	1,994
2,16	0,440	-0,1685	1,991
2,00	0,387	-0,0286	1,971
1,90	0,357	0,0499	1,949
1,89	0,350	0,0677	1,957
1,76	0,309	0,1766	1,936
0,40	0,042	-	-

A variação estatística do pKa dada pela equação 39 calculado com um valor de "t" para probabilidade estatística de 99% com um grau de liberdade $f=n-1$, foi de 0,0493.

$$\Delta pKa = t \cdot S_x / \sqrt{n} \quad (\text{eq.41})$$

onde "t" é o "fator student" de probabilidade estatística (é igual a 3,707 para $f=6$ com 99% de probabilidade estatística).

Usando este tratamento estatístico, o valor de pKa será apresentado sob a seguinte forma:

$$pKa = \bar{x} \pm Z (S_x ; \% ; n)$$

onde \bar{x} = pKa médio

Z = variação estatística pKa

S_x = desvio padrão repetitivo

% = probabilidade estatística do fator student

n = o número de determinações

2.5 - CÁLCULO DA CORREÇÃO DE pH

Para corrigir a medida do pH, em misturas água/etanol, em meio ácido e básico, foi aplicada a seguinte metodologia: calibração do eletrodo de vidro com o padrão biftalato de potássio 0,05M em água, $pH = 4,01$. Este é um pH que se aproxima de $-\log a_{H^+}$.

Mergulhando o eletrodo numa solução água-etanol, o pH lido contém um erro elevado, devido ao potencial de junção e de mudanças das características da superfície do eletrodo de vidro, sujeita a uma menor atividade da água do meio.

Para calcular esta diferença, foi preparado, em água, uma solução de ácido forte, HCl 0,001M, cujo pH_1 , se pode medir

contra o padrão de biftalato, também em meio aquoso. Depois preparou-se uma solução 0,001 M de HCl em meio etanol-água e mediu-se o pH_2 . A diferença $pH_2 - pH_1$ é o fator de correção para corrigir as medidas no meio etanólico.

O mesmo procedimento foi feito, para o caso de $pH = 11,0$, utilizando-se solução NaOH 0,001M, contra o padrão de bórax.

2.6 - ESTUDOS CINÉTICOS

A cinética da reação entre furfural e fenilhidroxilamina foi seguida espectrofotometricamente a $25^{\circ}C \pm 0,1^{\circ}C$. A reação foi seguida pela observação da formação do produto da reação a 360 nm. As determinações cinéticas foram efetuadas em solução aquosa, com força iônica 1,0 M, mantida com KCl e na presença de EDTA em concentração igual a $10^{-4}M$.

As concentrações de furfural variaram de 0,5 M a 0,001 M, enquanto que a da fenilhidroxilamina foi de $3,33 \times 10^{-4}M$ a $1 \times 10^{-4}M$, trabalhando-se em condições de pseudo-primeira ordem.

Cada mistura de reação foi preparada para 10 ml contendo quantidades suficiente de cloreto de potássio 4M para manter a força iônica constante e igual a 1,0. As soluções assim preparadas foram ajustadas ao pH desejado.

Transferiu-se quantitativamente 2,9 ml da mistura para uma cubeta de quartzo arrolhada. Após atingir o equilíbrio térmico, introduziu-se na cubeta 0,1 microlitro de uma solução aquosa de fenilhidroxilamina, com auxílio de uma microseringa de Hamilton.

Trabalhou-se também com soluções desgaseificadas, por borbulhamento de nitrogênio (15min). Os resultados não se alteraram. As constantes de velocidade de pseudo primeira ordem foram calculada

das usando-se a equação⁴²

$$k_{\text{obs}} = \ln 2 / t^{1/2} \quad (\text{eq.42})$$

A vida média das reações foram obtidas graficando-se a absorbância no tempo infinito menos absorbância no tempo "x" vs tempo "x".

As constantes de segunda ordem foram calculadas dividindo-se a constante observada da reação de pseudo-primeira ordem pela concentração de furfural;

$$k_2 = k_{\text{obs}} / [\text{furfural}] \quad (\text{eq.43})$$

Em pH ácido, devido o equilíbrio entre a fenilhidroxilamina e sua forma protonada, e como somente a forma molecular da fenilhidroxilamina é que reage com o furfural para a formação de nitronas, utilizou-se um fator de correção para o cálculo da constante de segunda ordem, que pode ser obtido, conhecendo-se a sua constante de dissociação ácida (K_a) a (equação 44):

$$f_c = K_a / [K_a + (H^+)] \quad (\text{eq.44})$$

CAPÍTULO III

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - RESULTADOS

As cinéticas indicam que a reação é de primeira ordem em relação a fenilhidroxilamina. Na Tabela II estão apresentados os valores das constantes de velocidade observada de pseudo-primeira ordem em função da concentração de furfural. A relação linear indica que a reação é também de primeira ordem em relação ao furfural.

As constantes de velocidade observada de pseudo-primeira ordem, e as correspondentes constantes de segunda ordem para cada pH, estão indicadas na Tabela III, para a reação de furfural ($1 \times 10^{-1}M$ e $1 \times 10^{-3}M$) com fenilhidroxilamina ($3,3 \times 10^{-4}M$) em água, à $25^{\circ}C$ e $\mu = 1,0$ (KCl).

O perfil $\log k_2$ (constante de segunda ordem) versus pH, (Figura 5) demonstra a existência de reação catalisada pelo íon hidrônio, catalisada por íon hidroxila, e uma reação espontânea, independente do pH. A equação cinética que explica estes dados seria:

$$v = k_0 [F] [PhNHOH] + k_H^+ [F] [PhNHOH] [H_3O^+] + k_{OH} [F] [PhNHOH] [OH^-] \quad (\text{eq.46})$$

onde:

k_0 = constante velocidade da reação não catalisada

k_H^+ = constante velocidade da reação catalisada pelo íon hidrônio

k_{OH}^- = constante velocidade da reação catalisada pelo íon hidroxila.

TABELA II - Constantes de velocidade observada de pseudo-primeira ordem em função da concentração de furfural à pH = 5,0 para a reação de formação de nitrona em água, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl).

$[F] \cdot 10^2 \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{s}^{-1}$
1,70	0,28
3,57	0,59
6,89	1,15
10,00	1,65

TABELA III - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função do pH, em água à 25°C, $\mu=1,0$ (KCl). (a)

pH	$k_{\text{obs}}, \text{seg}^{-1}$	$k_2, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	$\log k_2$
0,32	$1,46 \times 10^{-1}$	$6,5 \times 10^2$	2,814
1,01	$1,41 \times 10^{-1}$	$1,4 \times 10^2$	2,145
1,17	$1,36 \times 10^{-1}$	$9,3 \times 10^1$	1,960
1,41	$1,25 \times 10^{-1}$	$5,7 \times 10^1$	1,754
2,00	$7,32 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^1$	1,146
2,10	$5,76 \times 10^{-2}$	$9,6 \times 10^0$	0,983
2,45	$4,12 \times 10^{-2}$	$5,4 \times 10^0$	0,736
2,46	$3,06 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^0$	0,605
3,01	$1,18 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^0$	0,109
3,47	$4,74 \times 10^{-3}$	$4,8 \times 10^{-1}$	-0,310
3,55	$2,82 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^{-1}$	-0,538
3,94	$1,38 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-1}$	-0,855
4,50	$3,96 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-2}$	-1,408
5,00	$1,09 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-2}$	-1,959
6,18	$2,60 \times 10^{-5}$	$2,6 \times 10^{-3}$	-2,585
6,55	$2,80 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-3}$	-2,552
7,07	$2,80 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-3}$	-2,552
7,51	$3,00 \times 10^{-5}$	$3,0 \times 10^{-3}$	-2,522
8,86	$3,55 \times 10^{-5}$	$3,6 \times 10^{-3}$	-2,449
9,46	$1,05 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-2}$	-2,001
10,16	$1,10 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-1}$	-0,958
11,13	$7,80 \times 10^{-3}$	$7,8 \times 10^{-1}$	-0,108
11,41	$1,10 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^0$	0,042
11,67	$1,90 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^0$	0,278

(a) Concentração inicial de furfural 0,01M -

Concentração inicial de fenilhidroxilamina

0,01 M furfural
 $3,3 \times 10^{-4} \text{M}$

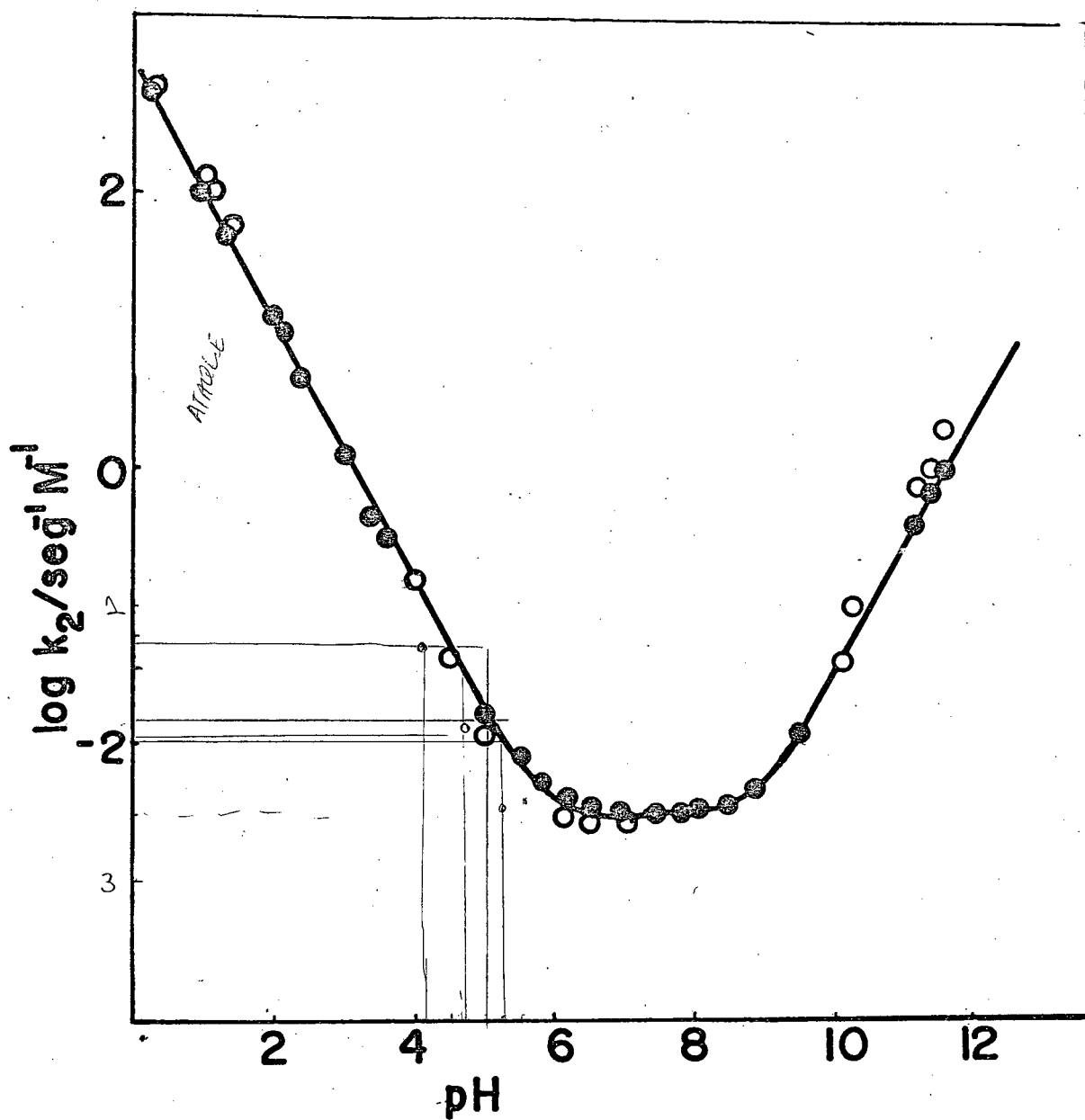
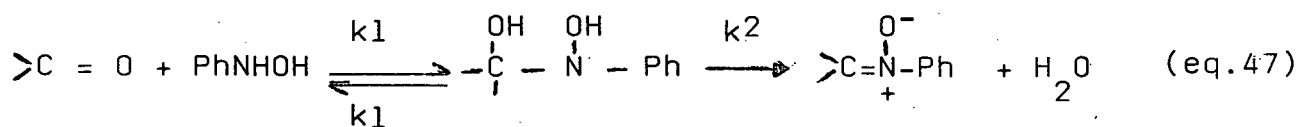


FIGURA 5 - Log das constantes de velocidade de segunda ordem vs pH para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em água à 25°C, $\mu = 1,0$. (KCl)

(-●-) teórico
 (-○-) experimental

Com os dados obtidos no presente trabalho, e fazendo-se uma analogia com mecanismos similares³⁰, pode-se formular o mecanismo da reação entre furfural e fenilhidroxilamina como:



Observa-se no perfil do logaritmo das constantes observadas versus pH (Figura 6), que a pH menor que 2,0, o k_{obs} tende a um platô. Esta situação pode ser explicada considerando o equilíbrio existente entre fenilhidroxilamina livre e sua forma protonada. Se for considerada a velocidade de reação medida pelo desaparecimento de fenilhidroxilamina temos:

$$v = -d [\text{PhNHOH}] / dt = k_{\text{H}^+} [\text{F}] [\text{PhNHOH}]_1 [\text{H}^+] \quad (\text{eq.48})$$

$$K_a = [\text{PhNHO}]_1 [\text{H}^+] / [\text{PhNH}_2\text{OH}]^+ \quad (\text{eq.49})$$

$$[\text{PhNH}_2\text{OH}]^+ = [\text{PhNHOH}]_t - [\text{PhNHOH}]_1 \quad (\text{eq.50})$$

Introduzindo a equação 50 em 49 podemos obter uma expressão para a fenilhidroxilamina livre em função da fenilhidroxilamina total:

$$[\text{PhNHOH}]_1 = [\text{PhNHOH}]_t [K_a / K_a + (\text{H}^+)] \quad (\text{eq.51})$$

substituindo a equação 51 na equação 48 obtemos:

$$v = k_{\text{H}^+} [\text{F}] [\text{PhNHOH}]_t [\text{H}^+] [K_a / K_a + (\text{H}^+)] \quad (\text{eq.52})$$

e

$$k_{\text{obs}} = v / [\text{PhNHOH}]_t = k_{\text{H}^+} [\text{F}] [\text{H}^+] [K_a / K_a + (\text{H}^+)] \quad (\text{eq.53})$$

Para pH ácidos, onde $[\text{H}^+] \gg K_a$, a constante de dissociação ácida torna-se desprezível na adição. A equação 53 se reduz a equação 54:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}^+} [\text{F}] K_a = \text{constante} \quad (\text{eq.54})$$

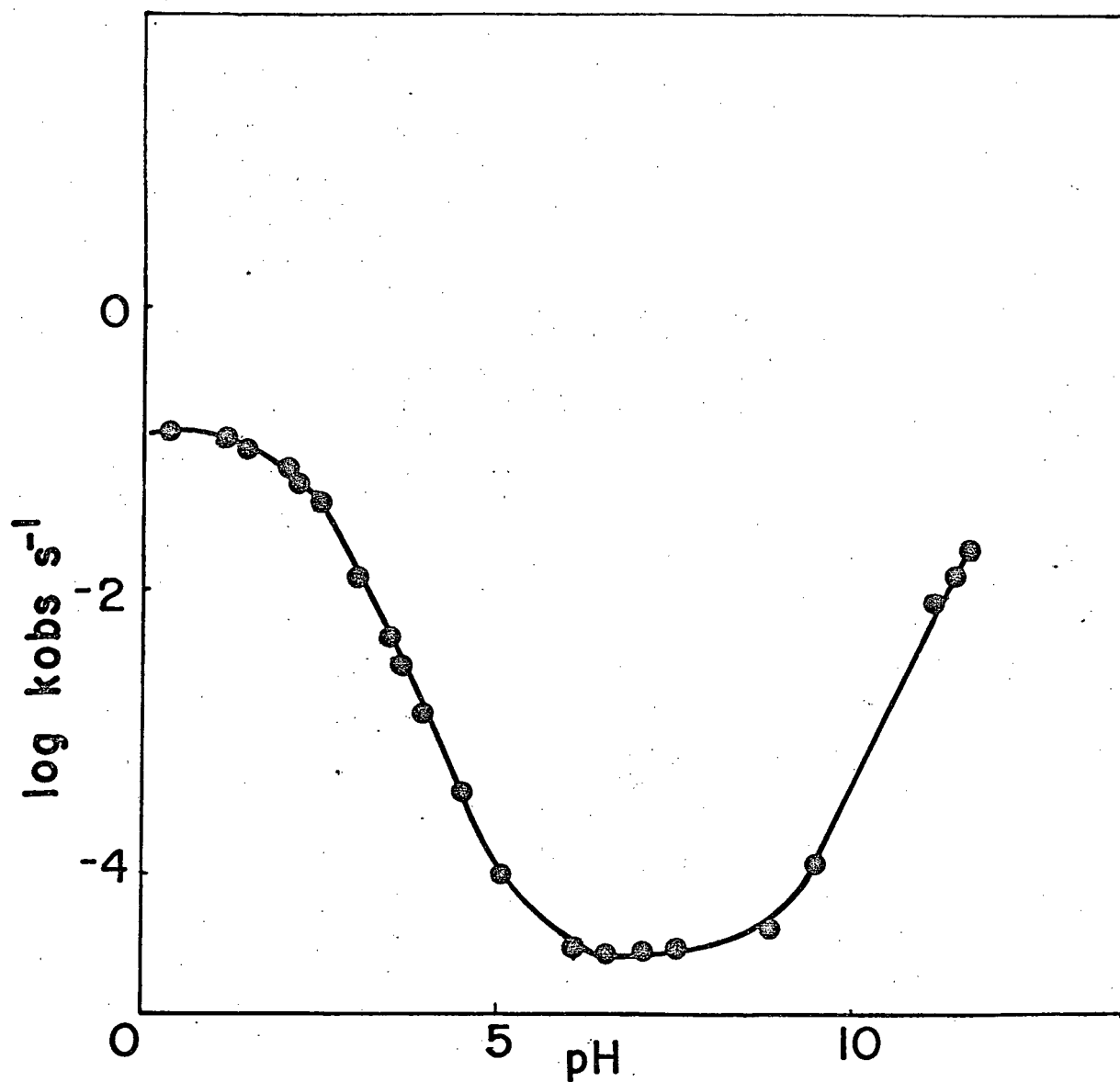


FIGURA 6 - Log das constantes de velocidade observada versus pH para reação entre furfural e fenilhidroxilamina em água à 25°C e $\mu = 1,0$.

A curva da figura 5 foi calculada teoricamente considerando a seguinte lei cinética:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}^+} [\text{F}] [\text{H}^+] \left[\frac{K_a}{K_a + (\text{H}^+)} \right] + k_o [\text{F}] + k_{\text{OH}^-} [\text{F}] [\text{OH}^-] \quad (\text{eq.55})$$

onde:

$$k_{\text{H}^+} = 1,29 \times 10^3 \text{ M}^{-2}\text{seg}^{-1}$$

$$k_o = 3,0 \times 10^{-3} \text{ M}^{-2}\text{seg}^{-1}$$

$$k_{\text{OH}^-} = 2,50 \times 10^2 \text{ M}^{-2}\text{seg}^{-1}$$

As constantes de segunda ordem para a formação de nitronas são sensíveis a natureza e concentração de tampões. Foram estudados tampões acetato, succinato, fosfato monobásico e formiato. Os resultados cinéticos obtidos deste estudo estão indicados nas Tabelas IV a XII e os respectivos gráficos podem ser observados nas Figuras 7 a 10

As Tabelas XIII e XIV mostram o estudo da constante de segunda ordem em função da força iônica desde 0,1M até 1,2M mantido com KCl à pH 2,33 e pH 10,0 respectivamente. O fato das constantes de segunda ordem não apresentarem uma mudança significativa, indica que sua variação com os tampões estudados é produzida por catálise e não por fatores relacionados com a força iônica.

A constante catalítica do íon hidrônio foi obtida através do coeficiente angular da reta resultante do gráfico da constante de velocidade de segunda ordem em função da concentração íon hidrônio. Similarmente, a constante catalítica do íon hidroxila foi obtida do gráfico da constante de velocidade de segunda ordem em função da concentração do íon hidroxila.

A correlação da constante catalítica de tampão em função da fração molar de ácido e base, demonstra a existência de catálise ácida geral experimental. As constantes catalíticas dos

TABELA IV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão Ácido Acético à pH 4,05, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl)^(a).

$[\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-]\text{M}$	pH	$k_{\text{obs}} \times 10^3 / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^2 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	(b)
0,1	4,05	1,41	^{+2,5} 5,65	8,15
0,2	4,05	1,50	6,00	8,5
0,3	4,05	1,63	6,51	9,04
0,5	4,05	1,88	7,51	10,01

(a) Concentração inicial de furfural $2,5 \times 10^{-2} \text{M}$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} \text{M}$.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Método Mínimos Quadrados)

$$k_T = 0,0512 \text{ M}^{-2} \text{ seg}^{-1} \quad 0,0472$$

$$r = 0,998$$

$$1,41 \times 10^{-3} \sim 2,5 \times 10^{-2}$$

$$x \sim x \times 10^{-2}$$

TABELA V - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão Ácido Acético à pH 4.65, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) (a).

$[\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-]$ M	pH	$k_{\text{obs}} \times 10^4 / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^2 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	(b)
0,1	4,65	3,30 ^{1,32 x 10⁻⁴}	1,32 ^{+2,5}	3,82
0,2	4,65	4,01	1,60	4,1
0,3	4,65	4,80	1,92	4,42
0,4	4,65	5,63	2,25	4,75

(a) Concentração inicial de furfural $2,5 \times 10^{-2} \text{M}$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} \text{M}$.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Método Mínimos Quadrados)

$$k_T = 0,0311 \text{ M}^{-2} \text{ seg}^{-1}$$

$$r = 0,999$$

$$3,30 \times 10^{-4} - 2,5 \times 10^{-2} \times 10^{-2}$$

TABELA VI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão Ácido Acético à pH 5.25, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) (a).

$[\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-]\text{M}$	pH	$k_{\text{obs}} \times 10^4 / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^3 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (b)
0,2	5,25	3,16	^{+6,0} 3,16 9,16
0,3	5,25	4,15	4,15 10,15
0,4	5,25	4,97	4,97 10,97
0,5	5,25	6,89	6,89 12,89

(a) Concentração inicial de furfural $1 \times 10^{-1} \text{M}$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} \text{M}$.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Métodos Mínimos Quadrados).

$$k_T = 0,0120 \text{ M}^{-2} \text{ seg}^{-1}$$

$$r = 0,989$$

$$0,1 - 3,16 \times 10^{-4}$$

$$0,01 - 3,16 \times 10^{-5}$$

3,3

TABELA VII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão Ácido Succínico à pH 4,88 , 25°C e $u = 1,0$ (KCl) ^(a).

$\left[\begin{array}{l} \text{Ácido succínico/} \\ \text{Succinato} \end{array} \right]_M$	pH	$k_{obs} \times 10^4 / s^{-1}$	$k_2 \times 10^2 \cdot M^{-1} s^{-1}$	(b)
0,1	4,88	5,664	2,82	
0,2	4,88	6,499	3,24	
0,3	4,88	7,468	3,73	
0,5	4,88	8,407	4,70	

(a) Concentração inicial de furfural $2 \times 10^{-2} M$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Método Mínimos Quadrados).

$$k_T = 0,0344 M^{-2} \text{seg}^{-1}$$

$$r = 0,984$$

$$k_c = 0,0431$$

TABELA VIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão Ácido Succínico à pH 5,48, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) (a).

$\left[\begin{array}{l} \text{Ácido succínico} \\ \text{succinato} \end{array} \right]_M$	pH	$k_{obs} \times 10^4 / s^{-1}$	$k_2 \times 10^2 / M^{-1} s^{-1}$	(b)
0,1	5,48	8,84	0,88	
0,2	5,48	1,15	1,15	
0,3	5,48	1,38	1,38	
0,5	5,48	1,85	1,95	

(a) Concentração inicial de furfural $1 \times 10^{-1} M$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

(b) Cálculo de constante de tampão k_T (Métodos Mínimos Quadrados).

$$k_T = 0,0239 M^{-2} \text{ seg}^{-1}$$

$$r = 0,998$$

TABELA IX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão fosfato monobásico à pH 5,95, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) (a).

$[H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}]$ M	pH	$k_{obs} \times 10^4 / s^{-1}$	$k_2 \times 10^3 / M^{-1} s^{-1}$	(b)
0,1	5,95	2,73	2,73	
0,2	5,95	4,52	4,52	
0,3	5,95	5,03	5,03	
0,4	5,95	6,10	6,10	
0,5	5,95	7,50	7,50	

(a) Concentração inicial de furfural 0,1M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4}$ M.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Método Mínimo Quadrados).

$$k_T = 0,011 \text{ M}^{-2} \text{ seg}^{-1}$$

$$r = 0,987$$

TABELA X - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão fosfato monobásico à pH 6,55, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) (a).

$[H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}] M$	pH	$k_{obs} \times 10^4 / s^{-1}$	$k_2 \cdot 10^3 / M^{-1} s^{-1}$	(b)
0,1	6,55	1,81	1,81	
0,2	6,55	2,23	2,23	
0,3	6,55	3,23	3,23	
0,4	6,55	4,03	4,03	
0,5	6,55	4,70	4,70	

(a) Concentração inicial de furfural 0,1M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Método Mínimos Quadrados)

$$k_T = 0,0076 M^{-2} \text{seg}^{-1}$$

$$r = 0,994$$

TABELA XI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão Ácido Fórmico a pH 3,56, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl)^(a).

[HCOOH/HCOO ⁻]M	pH	$k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$	$k_2 / M^{-1} s^{-1}$	(b)
0,1	3,56	2,150	0,221	
0,2	3,56	2,308	0,236	
0,3	3,56	2,407	0,248	
0,4	3,56	2,500	0,258	
0,5	3,56	2,650	0,274	

(a) Concentração inicial de furfural $1 \times 10^{-2} M$

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Métodos Mínimos Quadrados).

$$k_T = 0,0944 M^{-2} \text{seg}^{-1}$$

$$r = 0,995$$

TABELA XII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão Acido Fórmico à pH 4,16, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) (a).

$[\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-] \text{M}$	pH	$k_{\text{obs}} \times 10^3 / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^2 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	(b)
0,1	4,16	4,32	4,32	
0,2	4,16	4,88	4,88	
0,3	4,16	5,45	5,45	
0,4	4,16	5,88	5,88	
0,5	4,16	6,40	6,40	

(a) Concentração inicial de furfural 0,1M

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} \text{M}$.

(b) Cálculo da constante de tampão k_T (Método Mínimos Quadrados).

$$k_T = 0,0444 \text{ M}^{-2} \text{seg}^{-1}.$$

$$r = 0,996$$

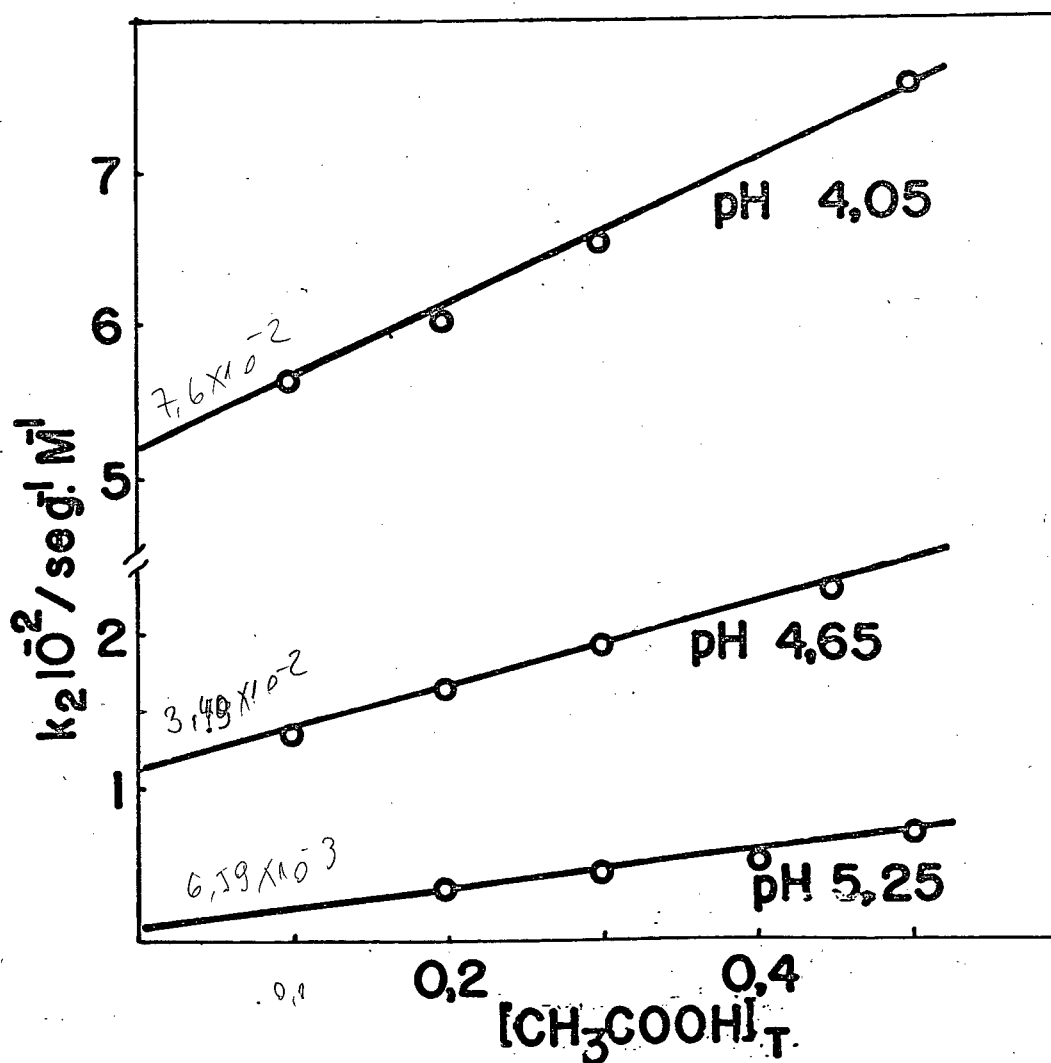


FIGURA 7 - Constantes de velocidade de reação de segunda ordem vs concentração total do tampão ácido acético/acetato à pH 5,25,4,65,4,05 para reação de furfural com fenilhidroxilamina à 25°C $u = 1$ em água,

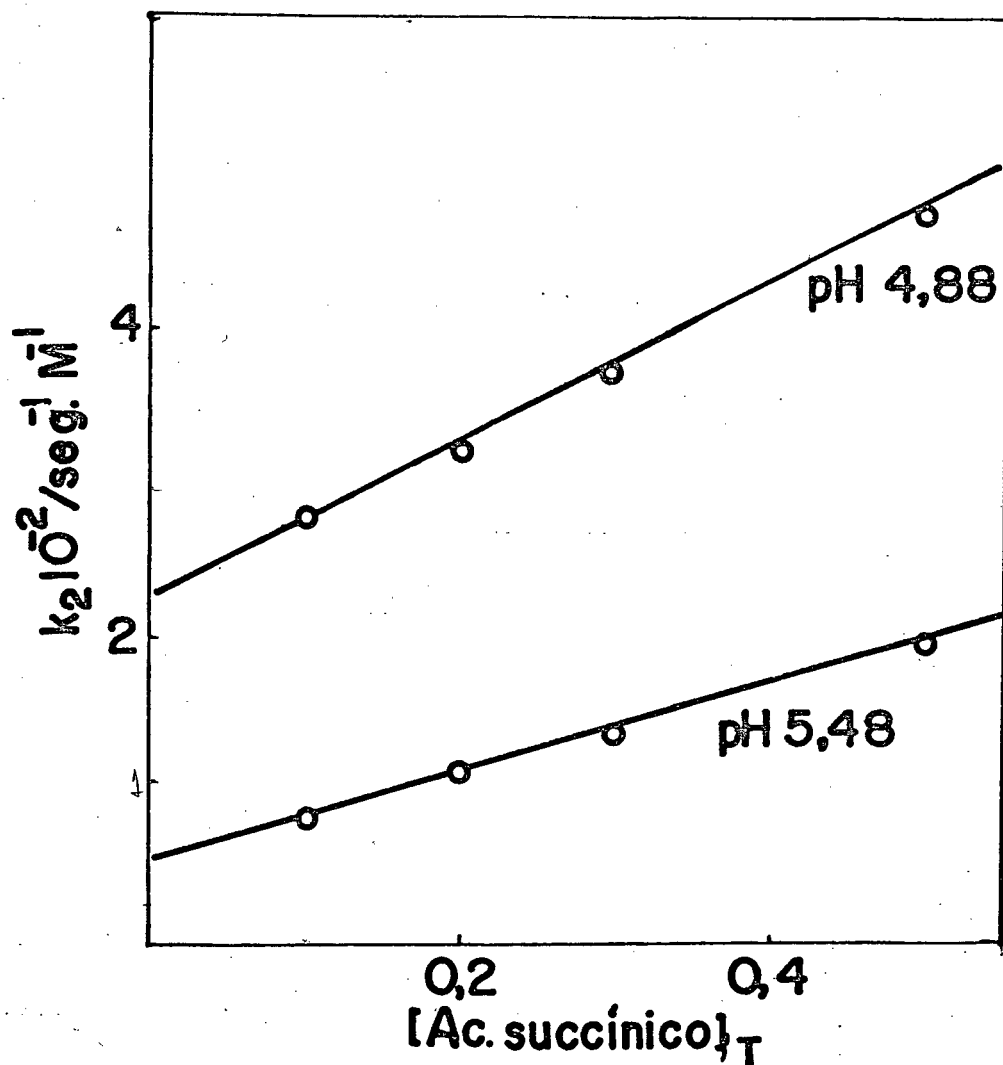


FIGURA 8 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs concentração total do tampão ácido succínico/succinato à pH 4,88, 5,48 para reação furfural com fenilhidroxilamina em água à 25°C $\mu = 1,0$ (KCl).

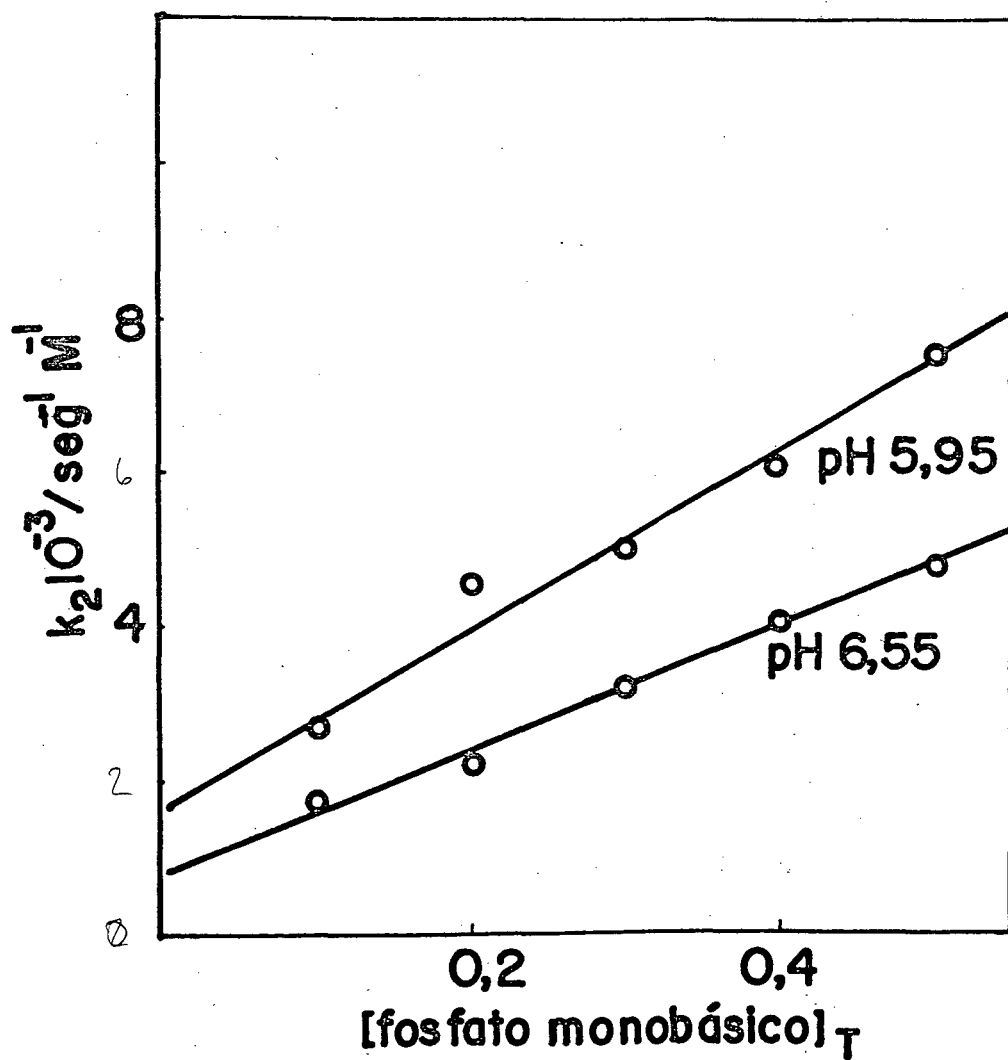


FIGURA 9 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs concentração total de tampão fosfato monobásico/fosfato dibásico à pH 5,95, 6,55 para reação de furfural com fenilhidroxilamina em água à 25°C $\mu = 1,0$ (KCl).

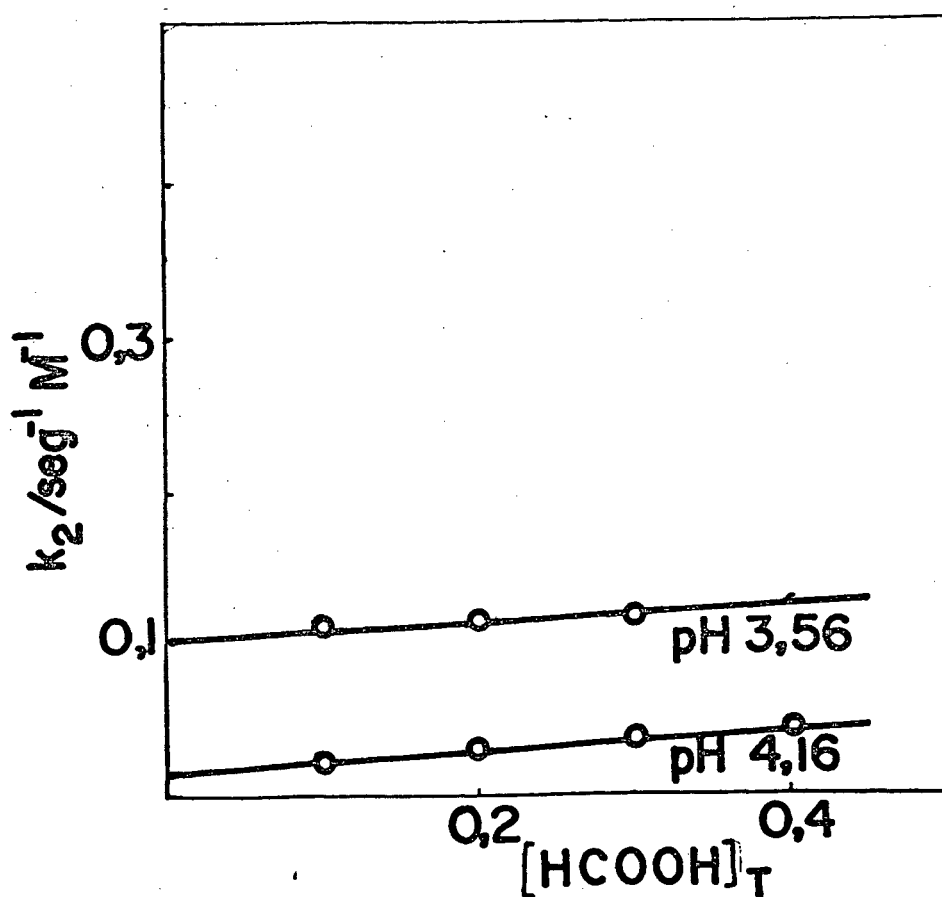


FIGURA 10 - Constantes de velocidade de segunda ordem vs concentração total tampão ácido fórmico/formiato à pH 3,56 e 4,16 para a reação defurfural com fenilhidroxilamina à 25°C em água $\mu = 1,0$ (KCl).

TABELA XIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da força iônica à 25°C, pH 2,33 (a).

μ	$k_{\text{obs}} \times 10^3 / \text{s}^{-1}$	$k_2 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
0,1	4,712	2,356
0,5	4,825	2,412
1,0	4,813	2,406
1,2	4,705	2,352

(a) Concentração inicial de furfural $2 \times 10^{-3} \text{M}$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} \text{M}$.

TABELA XIV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da força iônica à 25°C, pH 10,0^(a).

μ	$k_{\text{obs}} \times 10^3 / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^2 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
0,1	2,359	2,359
0,5	2,251	2,251
1,0	1,844	1,844

(a) Concentração inicial de furfural 0,1M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4}$ M.

ácidos acético e ácido fórmico foram calculadas diretamente dos gráficos, por extrapolação da reta obtida até a fração molar de ácido igual a um. Os gráficos estão indicados nas Figuras 11 e 12. As constantes catalíticas do ácido succínico e fosfato monobásico, foram calculadas através das médias dos coeficientes angulares das retas obtidas ao graficar a constante de velocidade de segunda ordem vs concentração de ácido em sua forma livre.

Surpreendentemente, tampões de ácidos mais fortes que o ácido fórmico, tal como o ácido cloroacético e ácido cianoacético não mostraram efeito catalítico.

A correlação das constantes catalíticas dos ácidos em função de seus pKas, pelo método dos mínimos quadrados apresenta um valor $\alpha = 0,49$ com um coeficiente de correlação de 0,997. Para estes cálculos foram aplicadas as correções estatísticas originalmente proposta por Bronsted⁵⁰. Os valores foram tomados ou calculados segundo as considerações de Bell e Evans⁵¹, aplicando as equações 58 e 59:

$$\log [k_{AH}/p] = \log (q K_a/p) \quad (\text{eq.56})$$

$$\log [k_B / q] = \log (p/q K_a) \quad (\text{eq.57})$$

de onde:

$$\log [k_{AH} / p] = \log K_a + \log q/p \quad (\text{eq.58})$$

$$\log [k_B / q] = \log K_a + \log p/q \quad (\text{eq.59})$$

onde,

p: é o número de prótons equivalentes no ácido

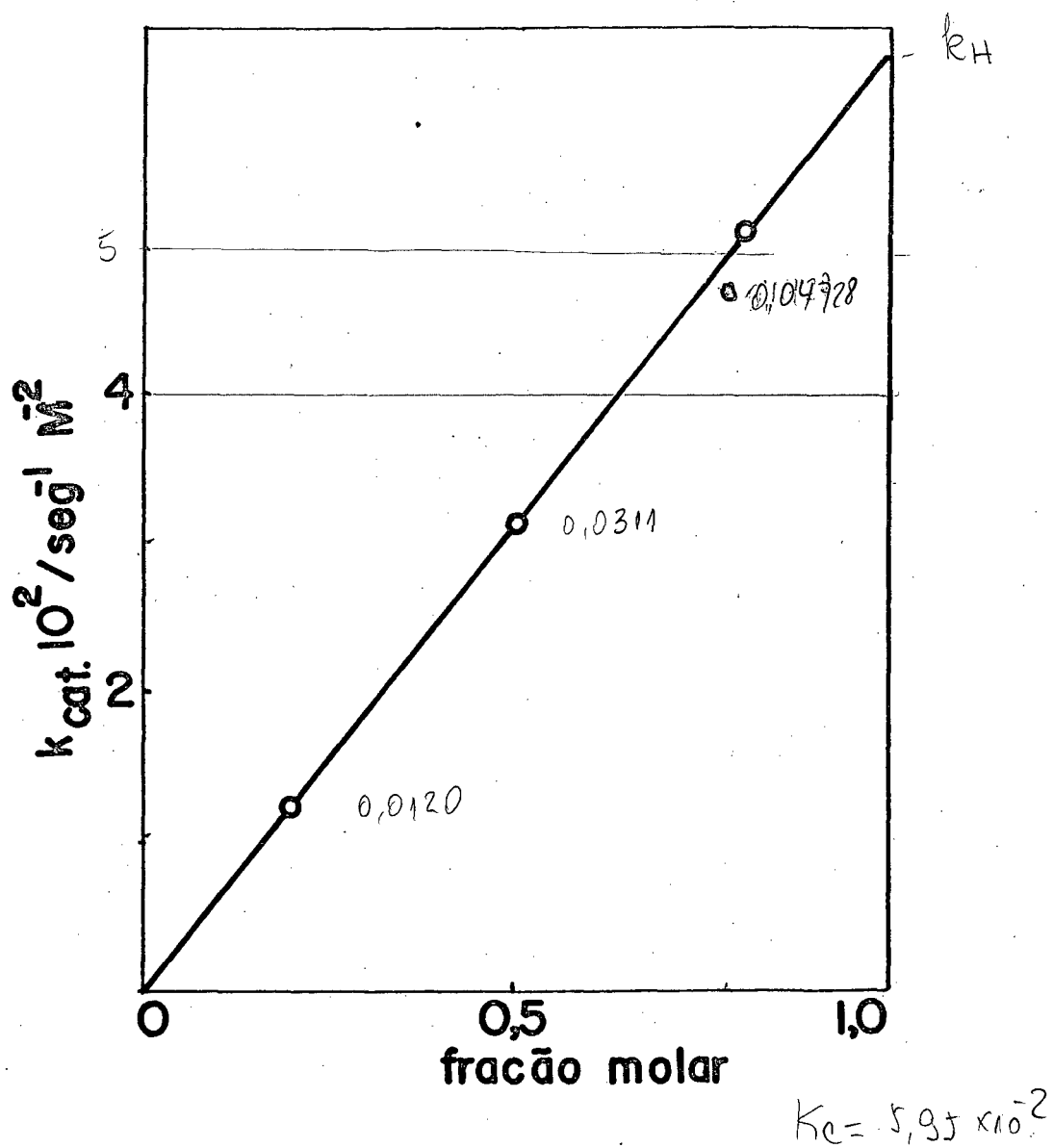


FIGURA 11 - Constante catalítica do tampão ácido acético/ aceto versus fração molar do ácido acético à 25°C.

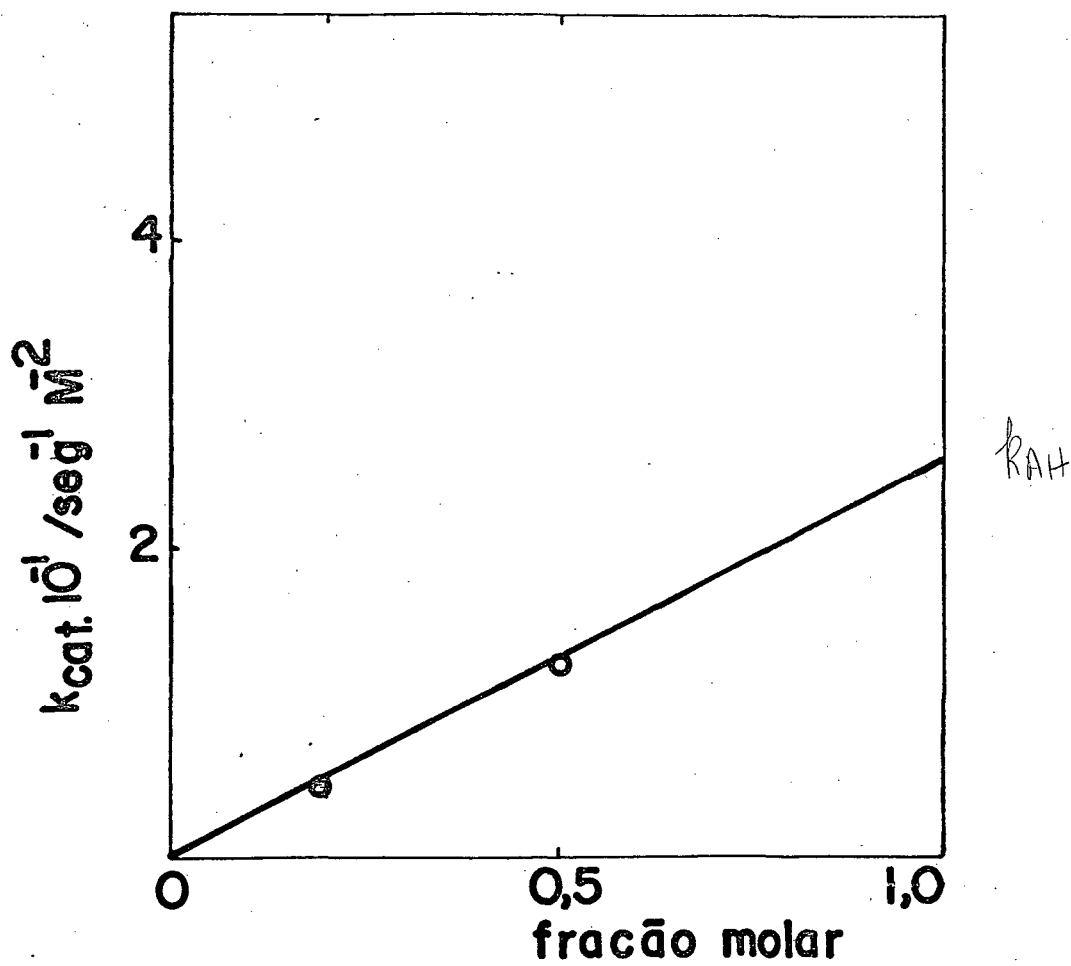


FIGURA 12 - Constante catalítica do tampão ácido fórmico/formiato versus a fração molar do ácido fórmico, à 25°C.

q : é o número de sítios básicos equivalentes na base.

Assim, em nosso caso foi aplicada a equação 58 e 59, empregando os seguintes valores de "p" e "q":

Hidrônio	$p = 3$	$q = 1$
Ácido Fórmico	$p = 1$	$q = 2$
Ácido Acético	$p = 1$	$q = 2$
Ácido Succínico (monoácido)	$p = 1$	$q = 4$
Ácido Fosfórico (monobásico)	$p = 1$	$q = 3$
H ₂ O	$p = 2$	$q = 1$

Os valores de pKa corrigidos para as condições de reação, e os corrigidos, estatisticamente estão indicados nas Tabelas XV e XVI. O gráfico de Bronsted está representado na figura 13.

Considerando o valor corrigido do pKa correspondente ao íon hidrônio, a constante catalítica obtida da reta de Bronsted é aproximadamente dez vezes menor que a experimental. Se o valor de pKa não for corrigido, resulta em um valor da constante catalítica seis vezes menor.

Considerando que o coeficiente angular da reta de Bronsted não é muito grande ($\alpha = 0,49$); não foi possível determinar as constantes catalíticas dos ácidos cloroacético e ácido cianoacético, devido ao elevado valor da constante catalítica do íon hidrônio.

Deve-se considerar, por outro lado, que os valores das constantes catalíticas de ácido fórmico e ácido acético devem apresentar um erro maior que o normal.

O comportamento da constante de velocidade de segunda ordem em diferentes misturas de etanol-água (v/v) foi estudado em meio ácido (pH=4,0), meio neutro (pH=7,1) e meio básico (pH=10,0).

TABELA XV - Constantes catalíticas k_{AH} para a catálise ácida geral da reação entre furfural e fenilhidroxilamina em água, à 25°C, $\mu = 1,0$ (KCl).

Ácido	pKa'	$k_{AH}/M^{-2}s^{-1}$
H ₃ O ⁺	-1,74 (a)	1,29 x 10 ³
Ácido Fórmico	3,56 (b)	2,6 x 10 ⁻¹
Ácido Acético	4,65 (b)	6,5 x 10 ⁻²
Ácido Succínico	5,48 (c)	4,5 x 10 ⁻²
Fosfato Monobásico	6,55 (d)	1,4 x 10 ⁻²
H ₂ O	15,74	5,04 x 10 ⁻⁵

(a) Referência 19;

(b) Referência 57;

(c) Referência 30;

(d) Referência 69.

TABELA XVI - Constantes catalíticas k_{AH} corrigidas estatisticamente, para a catálise ácida geral da reação entre furfural e fenilhidroxilamina em água à 25°C, $\mu = 1,0$ (KCl).

Ácido	$k_{AH}/M^{-2}s^{-1}$	$\log(k_{AH}/p)+5$	pKa + $\log p/q$
H ₃ O ⁺	1,29 x 10 ³	7,63	-1,27
Ácido Fórmico	2,6 x 10 ⁻¹	4,41	3,26
Ácido Acético	6,4 x 10 ⁻²	3,80 ^{3,77}	4,35
Ácido succínico	4,5 x 10 ⁻²	3,65	4,88
Fosfato monobásico	1,4 x 10 ⁻²	2,86	6,38
H ₂ O	5,04 x 10 ⁻⁵	0,41	16,04

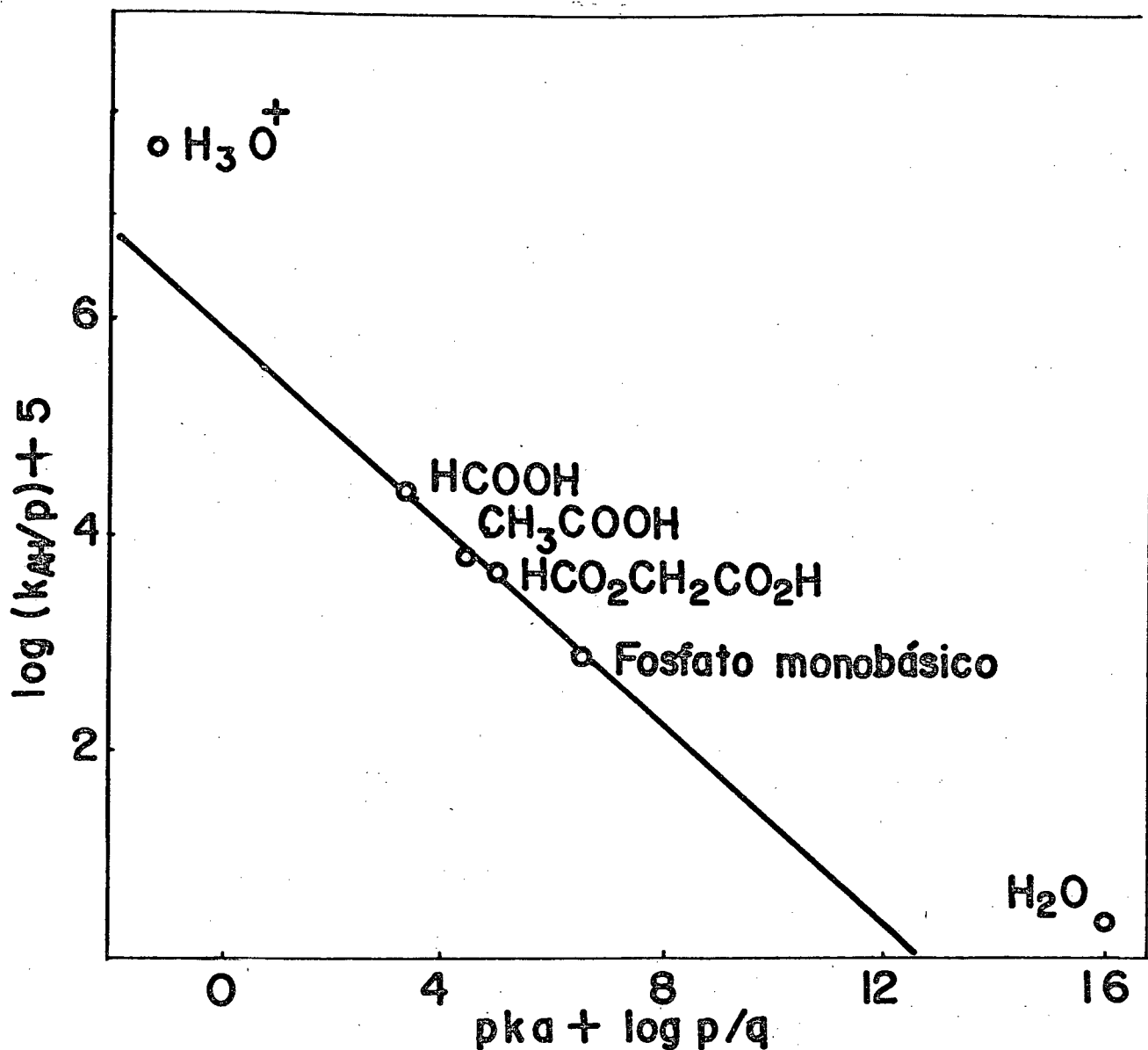


FIGURA 13 - Gráfico de Bronsted das constantes catalíticas para a reação de furfural com fenilhidroxilamina à 25°C $\mu=1,0$ em água.

Os resultados são indicados nas Tabelas XVII a XIX.

A reação foi realizada em diferentes solventes, cujos resultados estão indicados na Tabela XX. Supreendentemente a reação não ocorre em dimetilsulfóxido e em tetrahydrofurano.

Não foi possível observar catálise básica geral experimental trabalhando-se com trimetilamina, conforme pode-se observar através das Tabelas XXI e XXII.

Foram determinadas as constantes termodinâmicas da reação nas três regiões: ácida, básica e neutra. Para isto, foi determinado o pKa da fenilhidroxilamina nas temperaturas de 25°C, 30°C e 35°C, cujos valores de pKa estão indicados na Tabela XXIII. Também foram realizadas três determinações para cada temperatura e pH, e os valores considerados foram a média das medidas obtidas. Na Tabela XXIV e XXVI estão mostrados os valores das constantes de velocidade de segunda ordem a diferentes temperaturas e pH.

A energia de ativação foi calculada, pelo método dos mínimos quadrados a partir da equação de Arrhenius.

$$\log k_2 = \log A - E_a/2,303 RT \quad (\text{eq.60})$$

onde: k_2 = constante de velocidade de segunda ordem

A = constante de Arrhenius

R = constante universal dos gases

T = temperatura (°K)

E_a = energia de ativação

A entalpia de ativação (ΔH^\ddagger) foi obtida a partir da equação 61 para $T^\circ = 303,7^\circ\text{K}$.

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (\text{eq.61})$$

A entropia de ativação ΔS^\ddagger foi calculada na temperatura de 303,7°K através da equação 62 .

TABELA XVII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina com diferentes misturas de etanol/água à 25°C, pH 4,0^(a).

% v/v água	$k_{\text{obs}} \times 10^4 / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^4 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
100	8,42	8,40
50	15,80	15,80
20	23,03	23,03

(a) Concentração inicial de furfural 0,1M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4}$ M.

TABELA XVIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina com diferentes misturas de etanol/água à 25°C^(a).

% v/v água	$k_{\text{obs}} \times 10^4 / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^3 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
100	1,43	2,86
50	0,78	1,57
10	0,95	1,90

(a) Concentração inicial de furfural 0,05M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4}$ M.

TABELA XIX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina com diferentes misturas de etanol/água à 25°C, pH 10,0^(a)

% v/v água	$k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$	$k_2 \times 10^4 / M^{-1} s^{-1}$
100	5,89	1,1700
50	4,89	0,3700
20	1,22	0,0320

(a) Concentração inicial de furfural $5 \times 10^{-2} M$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

TABELA XX - Constantes de velocidade de segunda ordem da reação entre furfural e fenilhidroxilamina em diferentes solventes, à 25°C. (a)

Solvente	k_{obs}/s^{-1}	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
H ₂ O		$2,8 \times 10^{-3}$
Benzeno	$1,784 \times 10^{-4}$	$1,784 \times 10^{-3}$
Metanol	$1,683 \times 10^{-4}$	$1,683 \times 10^{-3}$
Etanol	$1,174 \times 10^{-4}$	$1,174 \times 10^{-3}$
DMS (b)	-	-
THF (b)	-	-
DMSO/H ₂ O(c)	$1,011 \times 10^{-3}$	$1,011 \times 10^{-2}$
THF/H ₂ O (c)	$3,206 \times 10^{-4}$	$3,206 \times 10^{-3}$

(a) Concentração inicial de furfural - 0,1M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina - $3,3 \times 10^{-4}$ M.

(b) DMSO= dimetilsulfóxido - THF = tetrahydrofurano

(c) 50% v/v

TABELA XXI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão trimetilamina à pH 10,20 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) ^(a)

[Trimetilamina],M	pH	$k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$	$k_2 \times 10^2 / M^{-1} s^{-1}$
0,1	10,20	3,368	3,368
0,2	10,20	3,496	3,496
0,3	10,20	3,382	3,382
0,4	10,20	3,320	3,320
0,5	10,20	3,095	3,095

(a) Concentração inicial de furfural 0,1M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4}$ M.

TABELA XXII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão trimetilamina à pH 10,80, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl) ^(a).

[Trimetilamina]M	pH	$k_{obs} \times 10^2 / s^{-1}$	$k_2 / M^{-1} s^{-1}$
0,1	10,80	3,970	1,588
0,2	10,80	3,992	1,596
0,3	10,80	3,404	1,361
0,4	10,80	3,511	1,404
0,5	10,80	3,504	1,401

(a) Concentração inicial de furfural $2,5 \times 10^{-2} M$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

TABELA XXIII - Valor do pKa da fenilhidroxilamina a diferentes temperaturas.

t(°C)	pKa
25	1,96
30	1,88
35	1,82

TABELA XXIV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da temperatura à pH 3,2 $\mu = 1,0$ (KCl)^(a).

t(°C)	pH	$k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$	$k_2 \times 10^4 / M^{-1} s^{-1}$
25	3,2	2,546	2,69
30	3,2	3,104	3,25
35	3,2	4,023	4,19

(a) Concentração inicial de furfural $1 \times 10^{-2} M$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

TABELA XXV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da temperatura à pH 6,5 $\mu = 1,0$ (KCl)^(a).

t (°C)	pH	$k_{obs} \times 10^4 / s^{-1}$	$k_2 \times 10^3 / M^{-1} s^{-1}$
25	6,5	3,363	1,12
30	6,5	5,024	1,67
35	6,5	6,647	2,21

(a) Concentração inicial de furfural 0,3M.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4}M$.

TABELA XXVI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da temperatura à pH 11,50 $\mu = 1,0$ (KCl)^(a).

t(°C)	pH	$k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$	$k_{2x} / M^{-1} s^{-1}$
25	11,50	1,37	1,37
30	11,50	1,48	1,48
35	11,50	1,59	1,59

(a) Concentração inicial de furfural $1 \times 10^{-3} M$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

$$\Delta S^\ddagger / 4,576 = \log k_2 - 10,753 - \log T + E_a / 4,576 T \quad (\text{eq.62})$$

Finalmente, a energia livre de ativação foi determinada segundo a equação 63 e os resultados estão indicados na Tabela XXVII.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad (\text{eq.63})$$

Diferentes experimentos de captura de radicais livres foram realizados com: sulfato ferroso e hidroquinona. Estas substâncias podem reagir com intermediários radicais livres por doação de elétrons no primeiro caso e por doação de átomos de hidrogênio no segundo.

Os resultados indicados nas Tabelas XXVIII e XXIX, mostram que não existe desvios dos resultados obtidos nas reações realizadas sem captadores.

TABELA XXVII - Parâmetros de atividade associados com a formação de nitronas a partir de furfural e fenilhidroxilamina a diferentes pH , à $T^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$.

pH	E_a	ΔH^{\ddagger}	ΔS^{\ddagger}	ΔG^{\ddagger}
	Kcal/mol	Kcal/mol	e.u.	Kcal/mol
3,2	8,33	7,73	-35,21	19,63
6,5	11,95	11,35	-33,94	21,65
11,0	2,85	2,26	-64,41	21,82

TABELA XXVIII - Variação das constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração de hidroquinona a pH 2,33 mantido com tampão ácido cianoacético, à 25°C, $\mu = 1,0$ (KCl) (a)

[Hidroquinona]M	pH	$k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$	$k_2 / M^{-1} s^{-1}$
0,1	2,33	3,519	2.513
0,5	2,33	3,558	2.541
1,0	2,33	3,336	2.382

(a) Concentração inicial de furfural $2 \times 10^{-3} M$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4} M$.

TABELA XXIX - Variação das constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em função da concentração de sulfato ferroso a pH 2,33 mantido com tampão ácido cianoacético, 25°C e $\mu = 1,0$ (KCl)(a)

$[\text{FeSO}_4]\text{M}$	pH	$k_{\text{obs}} \times 10^3 / \text{s}^{-1}$	$k_2 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
0,01	2,33	3,407	2.433
0,1	2,33	3,204	2.288
0,5	2,33	5,595	2.567
1,0	2,33	3,354	2.395

(a) Concentração inicial de furfural $2 \times 10^{-3}\text{M}$.

Concentração inicial de fenilhidroxilamina $3,3 \times 10^{-4}\text{M}$;

3.2 - DISCUSSÃO

O perfil de $\log k_2$ (constante de velocidade de segunda ordem) versus pH, indica que somente uma etapa é determinante da velocidade de reação em toda a faixa de pH estudada (pH = 0 até pH = 11). Esta etapa, pode ser a de ataque, para a formação de um intermediário dihidroxi ou a etapa de desidratação deste intermediário a nitrona, segundo o mecanismo indicado anteriormente.

Como também já foi indicado, Masui e Yijima³¹, sugeriram para a reação de N-ciclohexilhidroxilamina e α -hidroxiaminonitrilo com diferentes aldeídos alifáticos, que a reação apresenta como etapa determinante, a formação do intermediário dihidroxi na região onde existe catálise pelo íon hidrônio e a desidratação de tal intermediário, na região onde não existe catálise pelo íon hidrônio e a reação ocorre espontaneamente.

3.2.1 - ANÁLISE DAS PROPRIEDADES TERMODINAMICAS

O principal argumento de Masui e Yijima³¹ para sugerir esta mudança de etapa determinante da velocidade de reação, é a diferença que existe entre os parâmetros de ativação nas regiões acima mencionadas e que estão indicadas a seguir:

região catalisada pelo íon hidrônio	$\Delta H^\ddagger = 3 \text{ a } 5 \text{ kcal/mol}$
	$\Delta S^\ddagger = -16 \text{ a } -21 \text{ e.u}$
região não catalisada	$\Delta H^\ddagger = 5 \text{ kcal/mol}$
	$\Delta S^\ddagger = -45 \text{ a } -50 \text{ e.u}$

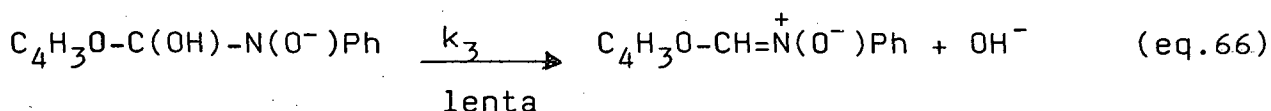
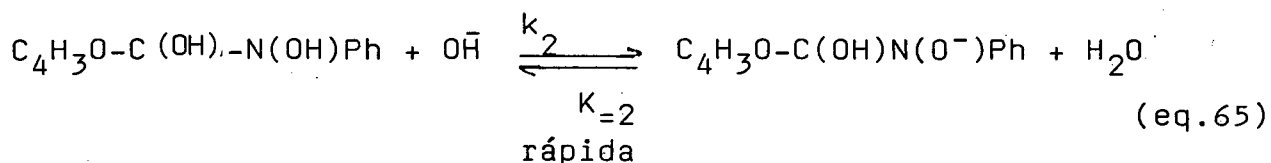
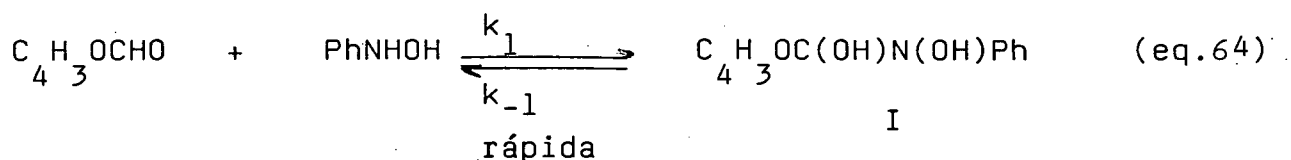
Os parâmetros obtidos na região não catalisada são similares àqueles obtidos na formação de semicarbazonas, trabalhadas

do-se na região onde a etapa de desidratação é a determinante da velocidade de reação^{52,53}. No entanto, Chatuverdi e Cordes⁵⁴, realizando detalhado trabalho sobre as funções termodinâmicas nestas reações, afirmam que os parâmetros obtidos por Masui e Yijima, na região catalisada pelo íon hidrônio, são também, quase certamente, àqueles que correspondem a desidratação de carbinolamina catalisada por ácidos.

O perfil de $\log k_2$ (constante de segunda ordem) versus pH (Figura 5) indica que nesta reação existe somente uma etapa determinante da velocidade em toda a faixa de pH estudada.

No entanto, em razão das opiniões contraditórias antes analisadas, foram determinados os parâmetros de ativação nas três regiões que apresenta o perfil: catálise pelo íon hidrônio, catálise pelo íon hidroxila e reação espontânea. Os valores obtidos estão indicados na Tabela XXVII e demonstram que enquanto nas regiões de catálise pelo íon hidrônio e de reação espontânea, as entropias são similares, na região de catálise pelo íon hidroxila ela é muito mais negativa. Ao mesmo tempo pode-se observar que a entalpia de ativação diminui significativamente neste último caso. Isto leva a sugerir que se somente uma etapa é determinante da velocidade de reação o mecanismo na região de catálise pelo íon hidroxila seria diferente do mecanismo nas outras regiões.

Se o mecanismo de catálise pelo íon hidroxila é considerado ser básico específico, sua fundamentação será discutida posteriormente, poderia-se explicar a diminuição da entalpia de ativação e o aumento do valor absoluto da entropia de ativação. No primeiro caso considerando a maior força de eliminação da hidroxila ligada ao carbono que teria o intermediário carregado negativamente segundo as equações 64,65 e 66.



Por outro lado um estado de transição onde a formação da dupla ligação está bastante avançada, poderia-se explicar igualmente o notável aumento da entropia por : i) diminuição da liberdade rotacional da ligação C-N e ii) efeitos de solvatação de um estado de transição com carga negativa e parcial formação de carga positiva.

3.2.2 - ANÁLISE DA CATÁLISE BÁSICA PELO ÍON HIDROXILA

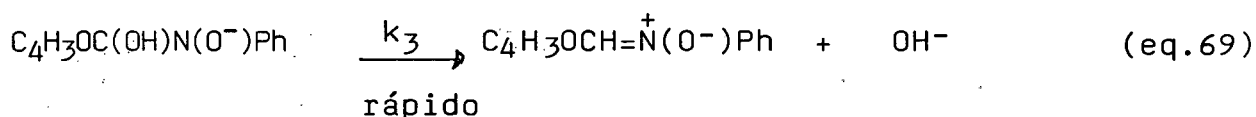
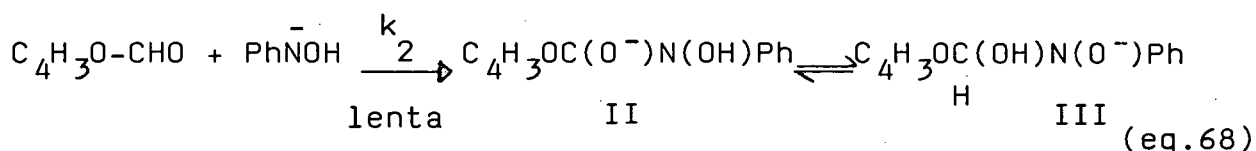
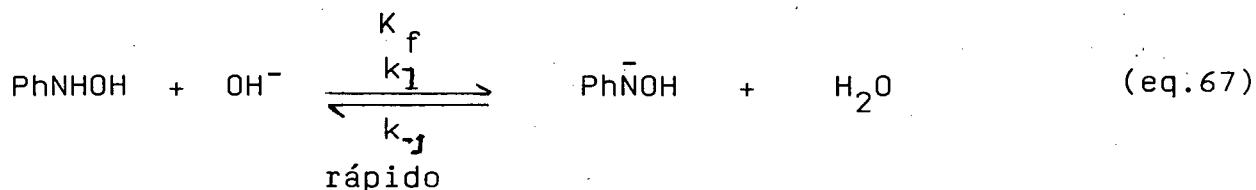
Considerando-se:

- que não foi possível observar catálise básica geral experimental ainda trabalhando com tampão timetilamina a pH=10,2 e pH=10,8 ver tabela XXI e XVII.

- os valores dos parâmetros de ativação analisados e a reação de formação de azoxibenzeno⁵⁷ que é muito similar; pode-se concluir que o mecanismo da catálise pelo íon hidroxila é básica específica.

Deste ponto de vista, considerando o ataque para a formação do intermediário dihidroxila etapa determinante da velocidade de reação, é um mecanismo similar àquele indicado por

Brown e Kipp⁵⁶, na reação entre nitrosobenzeno e anilina em meio básico, obtém-se:



A passagem do intermediário II a III é lógico considerando a maior acidez da hidroxila ligada ao nitrogênio. Como etapa determinante é o ataque da fenilhidroxilamina desprotonada sobre o furfural, então pode-se escrever a seguinte equação cinética (equação 70):

$$v = k_2 [\text{C}_4\text{H}_3\text{OCHO}] [\text{Ph}\bar{\text{N}}\text{OH}] = k_2 K_f [\text{C}_4\text{H}_3\text{OCHO}] [\text{PhNHOH}] [\text{OH}^-] \quad (\text{eq.70})$$

A equação cinética que interpreta os dados experimentais seria:

$$v = k_{\text{exp}} [\text{C}_4\text{H}_3\text{OCHO}] [\text{PhNHOH}] [\text{OH}^-] \quad (\text{eq.71})$$

$$\text{assim: } k_{\text{exp}} = k_2 \cdot K_f \quad (\text{eq.72})$$

$$e \quad k_2 = k_{\text{exp}} / K_f = \frac{k_{\text{exp}} \cdot K_w}{K_a} \quad (\text{eq.73})$$

Se o pK de ionização da amônia a seu ânion é considerado ser 33, e o pK do íon amônio de 9, então um pK aproximado de 25 pode ser calculado para a perda de um próton do nitrogênio da fenilhidroxilamina, considerando o pK da fenilhidroxilamina protonada que é 1,96, e assumindo que o pK para formação do ânion é 1,3 vezes mais sensível a substituintes elétrons aceptores como o

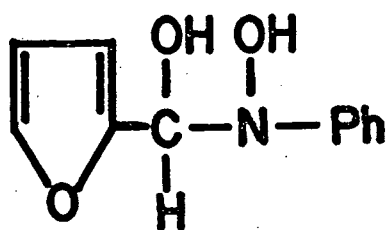
correspondente ao pK para a remoção de um próton desde o correspondente cátion⁵⁷ (Esta última consideração, representa o limite máximo para o efeito de substituintes, sem considerar a estabilização por ressonância do ânion da fenilhidroxilamina).

Como $k_{\text{exp}} = 250 \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$ (pág. 52).

$$k_2 = 250 \cdot 10^{-14} / 10^{-25} = 2,5 \cdot 10^{13} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \quad (\text{eq.74})$$

Como este valor é muito maior que o da velocidade controlada por difusão⁵⁸, pode-se sugerir que a fenilhidroxilamina aniônica não é intermediário desta reação e também que a etapa de ataque não interpreta os resultados experimentais.

O intermediário I proposto na equação 64 deve ter um pKa menor que o etanodiol (pKa = 14,77)⁵⁹, devido aos efeitos eletrônicos dos grupos fenila, furfurila e do nitrogênio. Assim tem-se uma relação termodinamicamente favorável entre o intermediário e o íon hidroxila, o qual permite explicar neste caso a catálise básica específica. Considerando as regras de catálise geral formuladas por Jencks⁶⁰, que definem: i) a catálise geral existe, quando uma grande mudança de pK ocorre no sítio do substrato que sofre os efeitos catalíticos, ii) esta mudança transforma uma transferência desfavorável em uma transferência favorável com respeito ao catalisador, ou seja, o pKa do catalisador fica intermediário entre os pKa do estado inicial e estado final do sítio do substrato, que sofre catálise.



XV



XVI

Evidencia-se assim, dois fatos importantes: 1) que a catálise pelo íon hidroxila é básica específica desde o ponto de vista do mecanismo de reação, e considerando que o $\log k_2$ (constante de segunda ordem) versus pH define que existe somente uma etapa determinante da reação. 2) em toda faixa de pH estudada, a etapa determinante da reação é a desidratação de um intermediário dihidroxi, contrariamente ao afirmado por Masui e Yijima³¹, no sentido de existir uma mudança de etapa determinante do ataque a desidratação.

A catálise básica específica, é ilustrada por um diagrama de More O'Ferral⁶¹, indicado na (Figuras 14). A proporção de próton transferido está representado no eixo vertical e a ruptura da ligação >C=O com formação da dupla ligação >C=N , no eixo horizontal. Como o intermediário originado pela saída do OH^- é de alta energia e o estado de transição para a reação sincrônica (concertada) é de maior energia em relação ao caminho da catálise básica específica, este último mecanismo é o único que acontece nesta reação, catalisada pelo íon hidroxila. A catálise ácida está representada na Figura 15.

3.2.3 - ANÁLISE DA CATÁLISE ÁCIDA GERAL EXPERIMENTAL

Os resultados experimentais indicam a existência de catálise ácida geral. O valor de alfa de Bronsted, obtido do gráfico de $\log k_{\text{cat}}$ versus pKa (Figura 13) com valores estatisticamente corrigidos) foi de 0,49, muito maior que o obtido na formação de azoxibenzeno (0,29)⁵⁵.

A faixa de pKa dos ácidos estudados foi de aproximadamente três unidades. Nesta faixa, a relação $\rho = d \log k_{\text{cat}} / d \log K_a \gg 0$, cor-

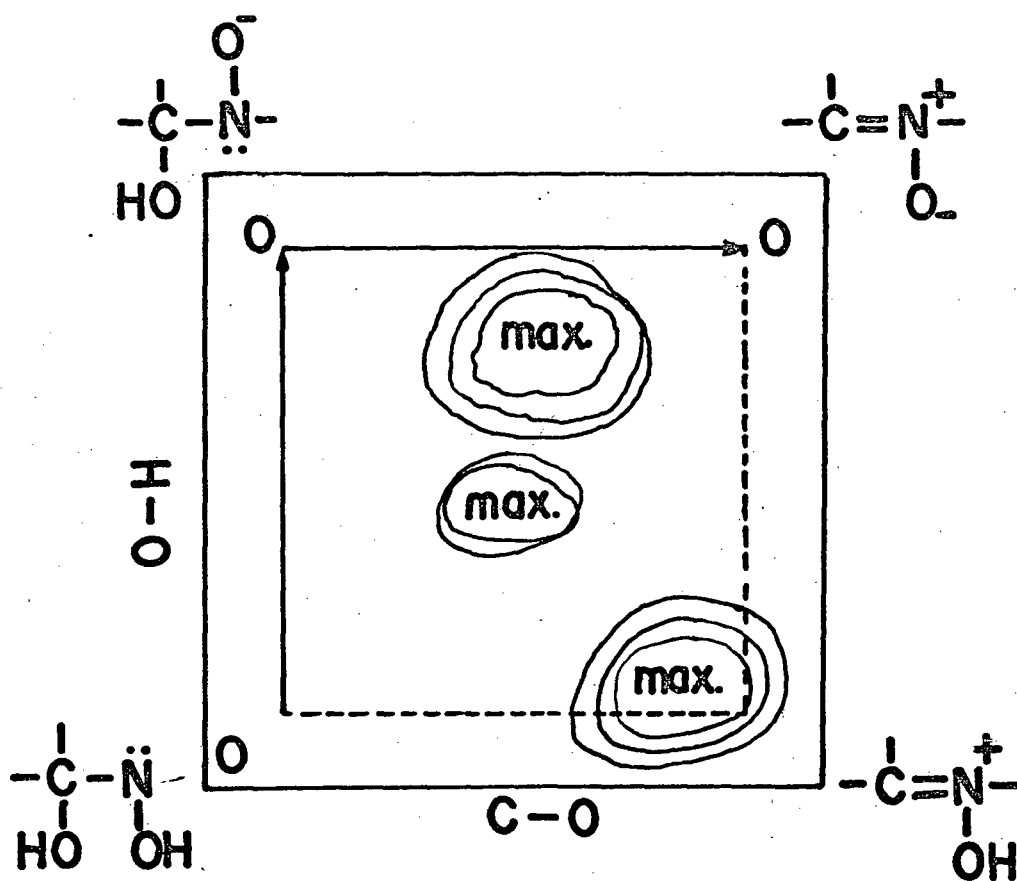


FIGURA 14 - Diagrama de More O'Ferrall⁶¹ para a catálise básica.

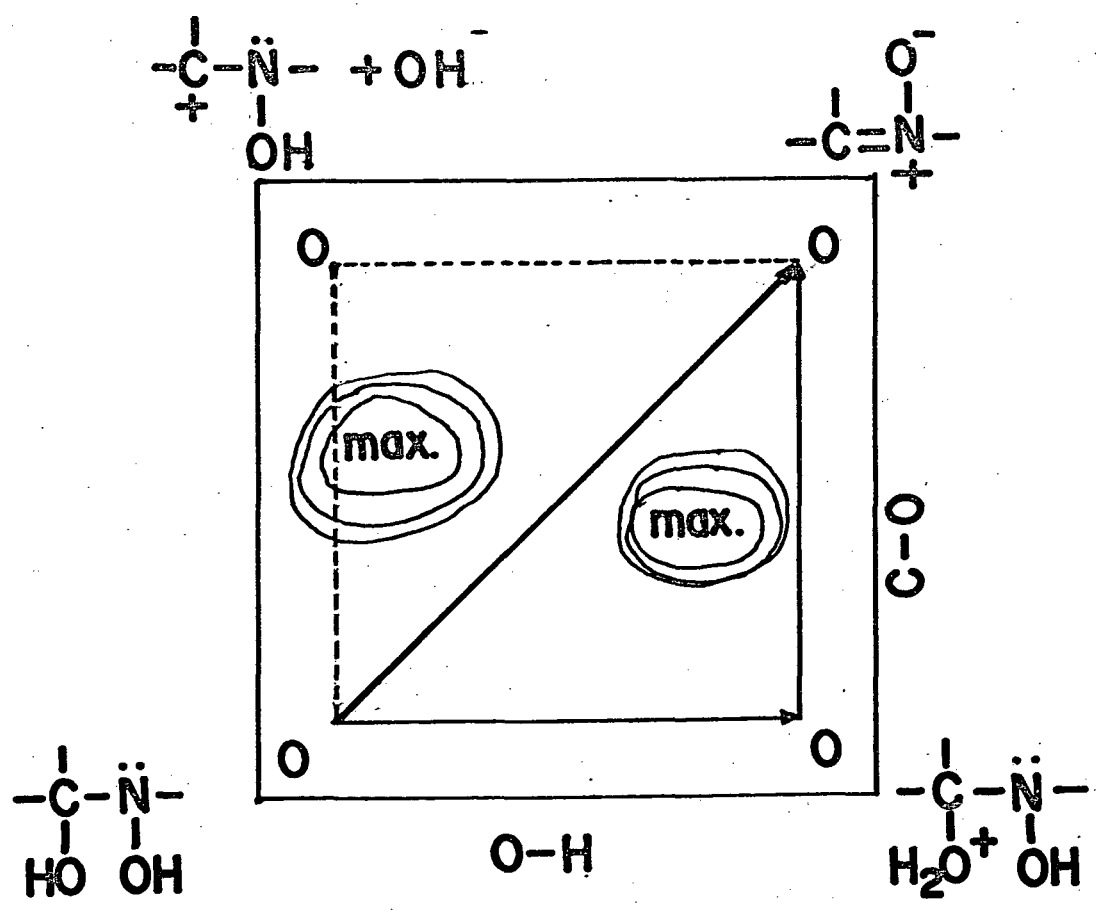
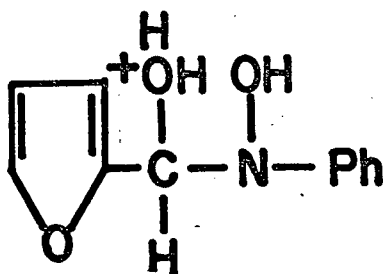


FIGURA 15 - Diagrama de More O'Ferrall⁶¹ para a catálise ácida.

responde a um comportamento esperado para um mecanismo sincrônico ou concertado⁶², ou seja, onde a transferência do próton ocorre juntamente com a ruptura ou formação de ligações de átomos mais pesados.

É muito importante observar, que a constante catalítica de hidrônio é aproximadamente 10 vezes maior que a calculada pela linha de Bronsted, e que a constante catalítica da água é aproximadamente 100 vezes maior que aquela que resulta da mesma linha.

Para analisar o primeiro problema, o da constante catalítica do hidrônio, deve-se considerar o pKa do intermediário I protonado (XVII).

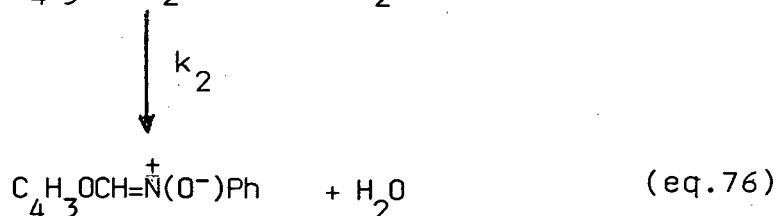
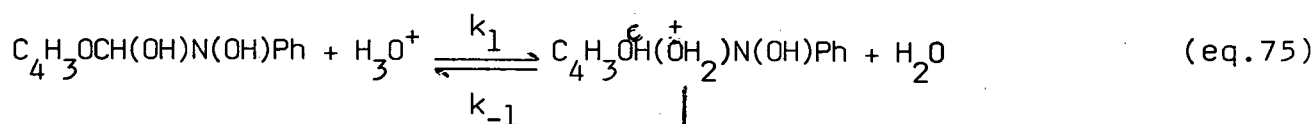


XVII

Tomando como ponto de referência, que o próton tem um pKa de -1,74, pode-se calcular o pK do intermediário I, por análise dos efeitos dos substituintes com relação ao próton. O efeito do grupo C₄H₃O (furfurila), pode ser calculado através da diferença entre amônia (pK = 9,25) e furfurilamina (pK = 8,89) onde $\Delta pK_a = -0,36$, que é um valor muito próximo da diferença do pK de ácido fórmico (pK = 3,75) e ácido furfólico (pK = 3,16) $\Delta pK_a = -0,59$ ⁵⁹. O efeito do grupo PhNOH-em C₁ pode ser considerado similar ao do grupo -OPh em C_α: -1,59⁶³. O pKa do intermediário I será (-1,74) + (-0,36) + (-1,59) = -3,69. A diferença com o pKa da água é de aproximadamente duas unidades, o qual sugere, que existe uma certa barreira de energia livre para a transferência do próton desde o in-

intermediário I protonado até a água. Isto leva a sugerir que um mecanismo de catálise ácida específica seria possível.

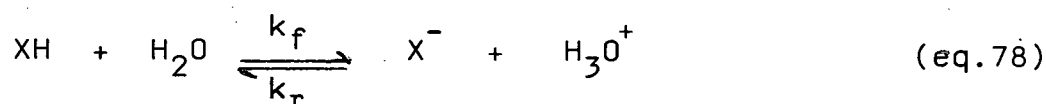
Considerando o esquema de equação (75):



O valor de k_1 pode ser calculado da constante de equilíbrio

$$K = k_1/k_{-1} \quad (\text{eq.77})$$

Considerando que para uma transferência de próton a água:



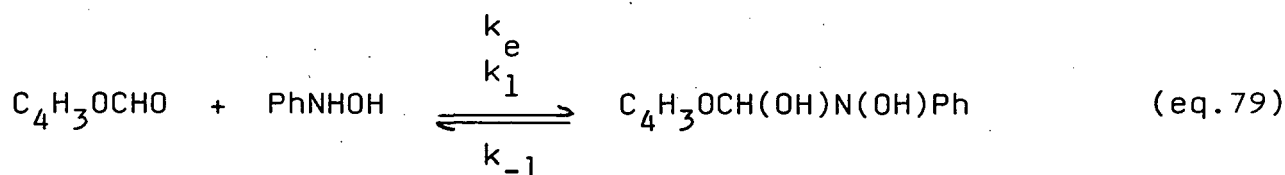
$$k_f = k_r 10^{-\text{pK}} \quad 65$$

Como neste caso $K_a = k_r/k_f$, a equação $-\log K_a = \text{pKa} = -0,69$, se transforma em $-\log 1/K_a$, onde $\text{pKa} = 3,69$. O valor de 3,69 para o intermediário de adição protonado foi calculado a partir do pKa do H_3O^+ , por isto deve-se incluir a concentração da água (55,5M) no cálculo da velocidade k_f .

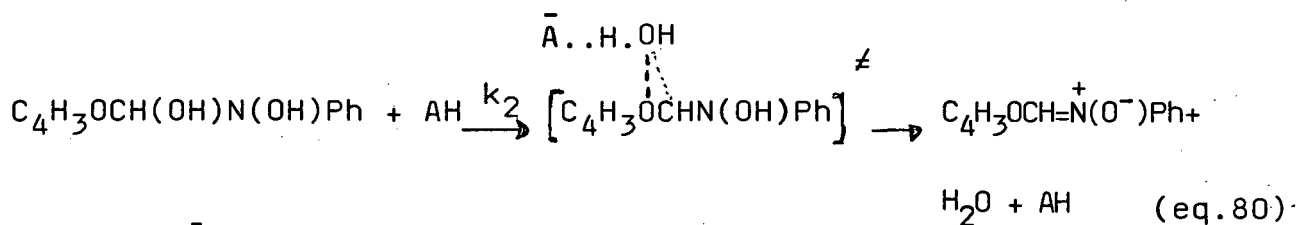
Então $k_1 = k_{-1}(10^{-3,69} \times 55,5) = 1,13 \times 10^{-2}$. Como k_{-1} que por corresponder a uma transferência de próton similar as transferências de prótons entre moléculas de água, deve ser próximo de $1 \times 10^{10} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ⁶⁴, o valor de k_1 é de $1,13 \times 10^8 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, que é muito maior que a constante catalítica do íon hidrônio observada ($1,29 \times 10^3 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$). Isto está demonstrado que o intermediário I é formado muito rapidamente, comparado com a etapa de desidratação e por isto pode ser um intermediário da reação.

Em razão destes fundamentos, a reação de formação de nitronas a partir de furfural e fenilhidroxilamina pode apresentar um mecanismo de verdadeira catálise ácida geral, por ácidos carbônicos, simultâneo a um mecanismo de catálise ácida específica pelo íon hidrônio, ou em todos os casos, um mecanismo de catálise ácida específica-básica geral que é cineticamente equivalente, e por conseguinte, cineticamente indistinguível. Isto resulta claro, considerando as seguintes equações:

Mecanismo de catálise ácida geral



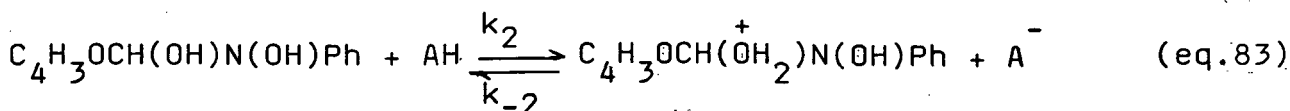
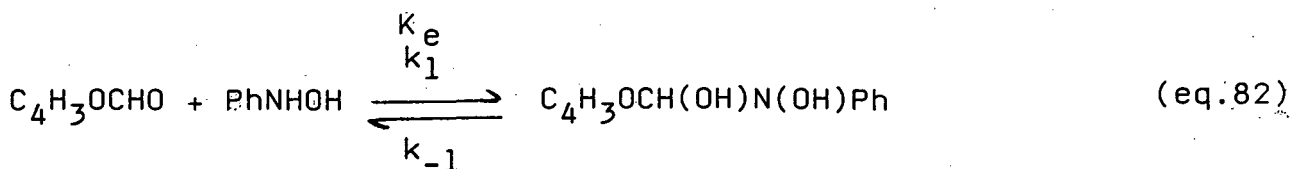
I

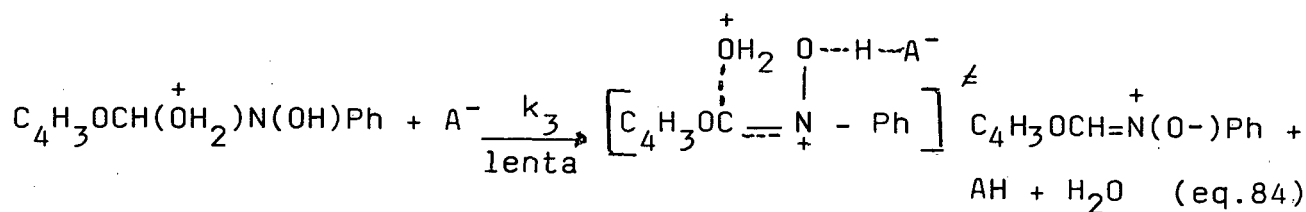


I

$$v = k_2 [\text{I}] [\text{AH}] = k_2 k_e [\text{C}_4\text{H}_3\text{OCHO}] [\text{PhNHOH}] [\text{AH}] \quad (\text{eq. 81})$$

Mecanismo de catálise ácida específica básica geral





$$v = k_3 [IH^+] [A^-] \quad (\text{eq.85})$$

Considerando os equilíbrios:



pode-se deduzir a equação cinética final (88)

$$v = \frac{k_3 K_a K_e}{K_I} [CHO] [PhNHOH] [AH] \quad (\text{eq.88})$$

que é cineticamente equivalente a equação (81)

Assim:

$$k_{\text{exp}} = k_3 K_a K_e / K_I \quad (\text{eq.89})$$

$$e \quad k_3 = k_{\text{exp}} \cdot K_I / K_a K_e \quad (\text{eq.90})$$

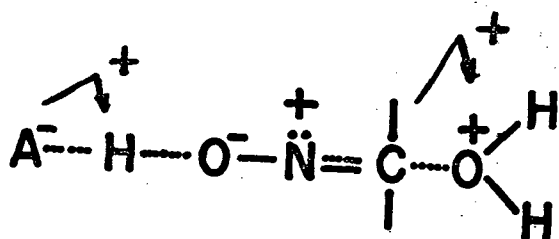
se considerarmos estar trabalhando com ácido acético tem-se:

$$k_3 = 1,29 \times 10^3 \times 10^{-3,69} / 1,77 \times 10^{-5} K_e = 7,2 \times 10^{4,3} / K_e \quad (\text{eq.91})$$

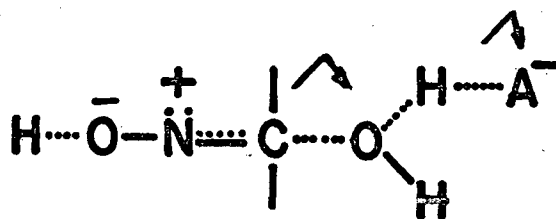
K_e deve ser menor que 10^{-5} para que k_3 seja maior que a velocidade controlada por difusão. No entanto, considerando os valores das constantes de equilíbrio de formação de carbinolaminas a partir de furfural e hidroxilamina e semicarbazida que são 5,2 e 1,1 respectivamente⁶⁶, e considerando que deve existir uma relação linear en

tre K_e e o pK_a da base pode-se calcular um valor de 0,35 para a formação do intermediário I (dihidroxi) de adição entre furfural e fenilhidroxilamina. Este valor, ainda considerando o erro introduzido, não elimina a possibilidade de ter um mecanismo de catálise ácida específica-básica geral, como também o de catálise ácida específica simultânea com catálise ácida geral. Os dados disponíveis não permitem definir este problema.

No caso de formação de nitrona a partir de p-clorobenzaldeído e N-metilhidroxilamina, Jencks³⁰, considera que não pode existir catálise básica geral porque o nitrogênio da carbinolamina não apresenta um hidrogênio. Este argumento não é convincente já que os estados de transição para os dois tipos de mecanismo indicados podem ser representados como:



XVIII



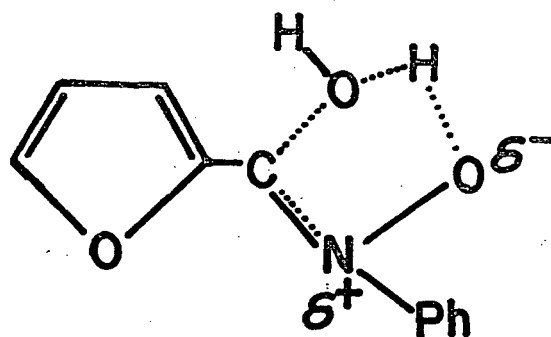
XIX

No entanto não é possível excluir totalmente a possibilidade de um intermediário tipo amino-óxido ($C_4H_3OC(OH)\overset{\oplus}{N}H(O^-)Ph$) que também é consistente com os resultados.

Estudos de correlação entre estruturas e reatividade podem dar nova luz sobre este problema, considerando que na catálise ácida-específica básica geral, os grupos aceptores de elétrons na fenilhidroxilamina, deveriam dar um valor de beta menor, e os grupos elétrons doadores um beta maior que a fenilhidroxilamina.

A constante catalítica da água que apresenta um valor aproximadamente 100 vezes maior que o correspondente a linha

de Bronsted, está sugerindo que se trata de um outro mecanismo. Sobre fundamentos químicos, podemos explicar este comportamento considerando que a reação espontânea não apresenta catálise pela água e que se trataria de uma catálise segundo o estado de transição (XX)



XX

O valor da constante neste caso seria $2,8 \times 10^{-3}$ ou seja, 5000 vezes maior que a determinada através da linha de Bronsted, o qual é um valor coerente para uma catálise intramolecular.

3.2.4 - EFEITO DE SOLVENTE

O efeito de solvente foi estudado em pH que corresponde à catálise pelo íon hidrônio, reação espontânea a catálise pelo íon hidroxila.

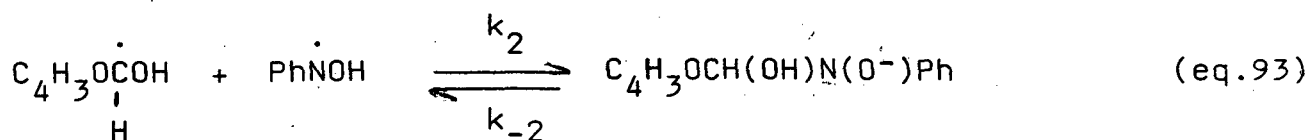
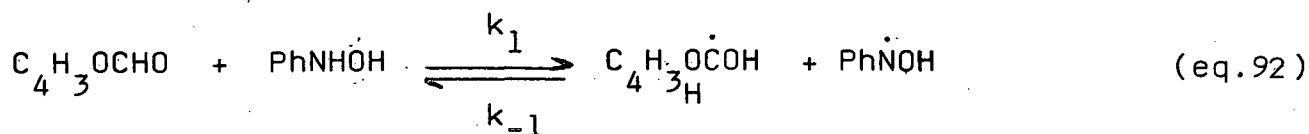
A pH 10 pode-se observar a variação mais significativa nas constantes de velocidade. À medida que aumenta a proporção de etanol na mistura etanol-água de 0% para 80%, diminui aproximadamente, cinco a vezes o valor da constante de velocidade. Este fato, pode ser explicado, considerando um mecanismo de catálise básica específica, onde a diminuição da polaridade do solvente, está afetando o equilíbrio de desprotonação do intermediário dihidroxi

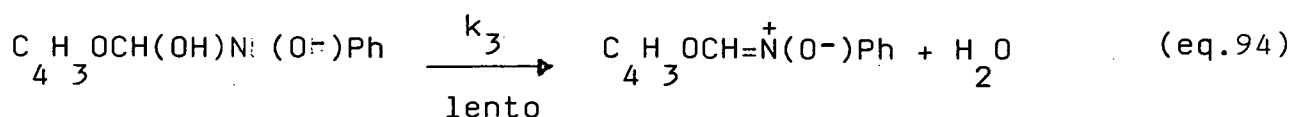
e o estado de transição da etapa determinante da velocidade. Em caso de catálise básica geral, o efeito deveria ser teoricamente menor.

Um resultado interessante a salientar e indicado na Tabela XX, é que a reação não ocorre em dimetilsulfóxido e tetra-hidrofurano. No entanto nestes solventes, adicionando algumas gotas de ácido acético no meio reacional a reação se apresenta normalmente. Este fato é de difícil interpretação, mas considerando que o dimetilsulfóxido é um bom solvente para cátions e não para ânions pode-se pensar que: i) o estado de transição da etapa determinante da velocidade de reação, que é a desidratação do intermediário I (dihidroxi) apresenta um caráter aniônico, ii) que ao introduzir o ácido acético, este permite a estabilização do estado de transição e por conseguinte, a realização da reação.

3.2.5 - ANÁLISE DA ETAPA DE FORMAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO DE ADIÇÃO

Neimann e col²⁹, estudaram a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em meio básico, sugeriram um mecanismo por radicais livres, similar ao proposto para a formação de azoxi compostos. A reação seria:

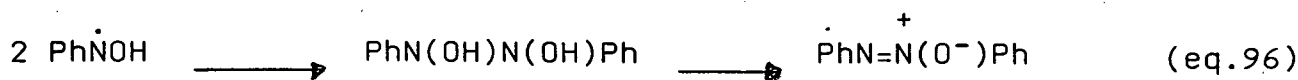




No entanto, como o mecanismo deve ser o mesmo em meio ácido, observa-se que o intermediário proposto por Neimann, não pode explicar a catálise ácida específica, considerando que a hidroxila ligada ao carbono, deve ser bastante mais ácida neste intermediário que naqueles proposto neste trabalho, e que, portanto não existiria barreira energética para a transferência do próton deste intermediário protonado a água. O intermediário não explicaria, por outra parte o fraco efeito de solvente determinado em meio neutro.

Empregou-se neste trabalho (Tabelas XXVIII e XXIX) sulfato ferroso e hidroquinona, substâncias que podem reagir com intermediários de radicais livres por doação de elétrons e átomos de hidrogênio, respectivamente. Os resultados mostram que a reação se processa normalmente nestas condições.

Este resultado não elimina, no entanto, a possibilidade de reação por mecanismo através de radicais livres similar ao proposto por Mulvey e Waters⁶⁷, para a formação de azobenzeno a partir de nitrosobenzeno e fenilhidroxilamina.

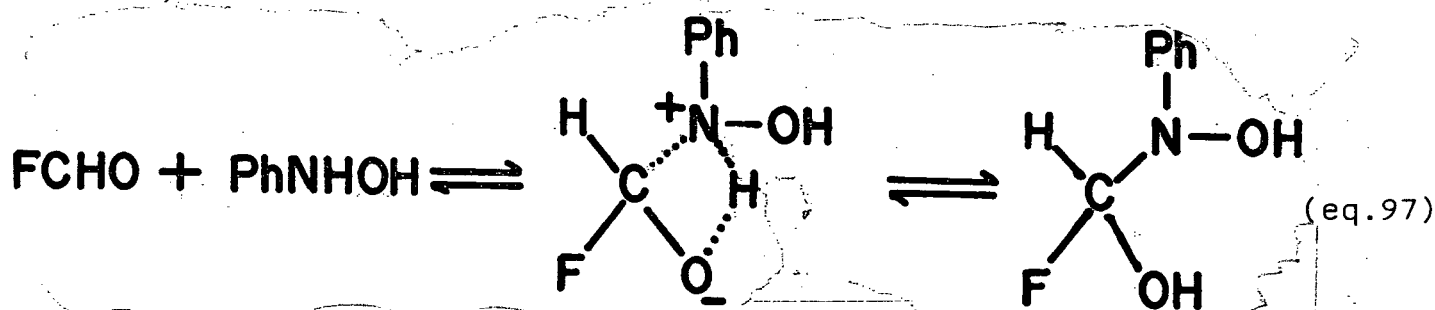


Amaral,⁶⁸ estudou a reação de furfural com fenilhidrazina para formar fenilhidrazona. O valor da constante catalítica de íon hidrônio (considerada ser por mecanismo de catálise ácida geral), para o ataque de fenilhidroxilamina sobre o furfural foi de $5,5 \times 10^3 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

Considerando que a fenilhidroxilamina é aproximada -

mente 1000 vezes menos básica que a fenilhidrazina, e que a velocidade de ataque é proporcional a basicidade do nucleófilo, esta deveria ser de $5,5\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ no caso de furfural e fenilhidroxilamina. O valor experimental da constante catalítica do hidrônio é de $1,29 \times 10^3 \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ ou seja, 230 vezes maior.

Para que o ataque nucleofílico de fenilhidroxilamina sobre furfural não seja determinante da velocidade, é necessário que k_{-1} (equação 77) seja sempre maior que a constante de desidratação. Isto seria possível se as transferências de prótons para formar o intermediário de adição ocorresse não por etapas, mas numa rápida transferência intramolecular como o indicado na equação(97)



Isto é termodinamicamente possível, considerando que o pKa do nitrogênio protonado vai aproximando-se do valor de 2 e o pKa do oxigênio carregado negativamente a 10, à medida que se forma a ligação C-N.

Todos estes argumentos não são conclusivos, acerca de um mecanismo iônico, mas também eliminam a exigência de um mecanismo por radicais livres. Mais pesquisas serão necessárias para esclarecer definitivamente este problema.

CAPÍTULO IV

CONCLUSOES

Foi estudada a reação entre furfural e fenilhidroxilamina em diferentes pH, temperaturas e solventes, empregando-se diferentes tampões como catalisadores. As principais conclusões obtidas são:

1 - Em contraposição à hipótese de Masui e Yijima³¹ de que o ataque de fenilhidroxilamina sobre o aldeído é a etapa de terminante da velocidade, na reação catalisada por ácido e a desidratação de um intermediário de adição dihidroxilado, na reação espontânea, foi demonstrado que em toda a faixa de pH estudada (pH = 0 até pH = 11) o mecanismo apresenta uma única etapa determinante da velocidade de reação, que é a desidratação de um intermediário dihidroxilado, formado num rápido pré-equilíbrio.

2 - A reação apresenta catálise pelo íon hidroxila e segue um mecanismo de catálise básica específica.

3 - A reação apresenta catálise ácida geral experimental. Os cálculos das constantes catalíticas e a equação de Bronsted sugerem a possibilidade da existência de catálise ácida específica. O mecanismo poderia ser então de catálise ácida geral simultaneamente com catálise ácida específica pelo do íon hidrônio ou catálise ácida específica-básica geral

4 - A reação espontânea ocorreria com catálise intramolecular da saída da hidroxila ligada ao carbono pelo próton da hidroxila ligada ao nitrogênio.

5 - A reação não se realiza em dimetilsulfóxido e tetra

hidrofurano, mas se realiza em benzeno, metanol e etanol.

6 - O mecanismo por radicais livres proposto por Neimann²⁹, não explica os dados determinados no presente trabalho. Capturadores de intermediários radicais livres não interferem na reação. No entanto, isto não elimina a possibilidade de uma primeira etapa por radicais livres para formar o intermediário dihidroxi, que também poderia ser formado por mecanismo iônico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- KIEGEL, B.W. Die Pharmazie, 32, 11 (1977).
- 2 - SCHITH, L. Chem. Rev., 23, 193 (1938).
- 3 - HAMER, J., MACALUSO, A. Chem.Rev., 64, 473 (1964)
- 4 - KALA, H., AUSBORN, D. Pharmazie, 26, 212- 193 (1971)
- 5 - HAYES, K.L.U.S. Patente 2.610.181 (1952)
- 6 - GEVER, G., O'KEEF, G.S.U.S. Patente 2.927.110 (1960).
- 7 - YOSKIYUKE. J.; MASANAO S.; Japan 7245.745, 17 nov 1972, 3pp.
- 8 - KIM, H.K., BAMBURY, R.E.; YATKIN, H.K., J.Med.Chem., 14, 301 (1971).
- 9 - Shinsaku, M.; Kakuji Y. (Dainippon Phamaceutical Co., Ltd)
Japan 7135060. 14 oct 1971. 3pp.
- 10 - KIM, H.K., BAMBURY, R.E., J.Med. Chem., 14, 366 (1971).
- 11 - NAKAMURA, E., SHIMIZU, M., Chem.Pharmac. Bull (tokyo), 21,
130 (1973).
- 12 - NAKAMURA, E., SHIMIZU, M., Chem.Pharmac. Bull (tokyo), 21 ,
137 (1973).
- 13 - KIM, H.K., BAMBURY, R.E., J.Med. Chem., 12, 719 (1969).
- 14 - CONAT, J.B., BARTLET, P.D., J.Am.Chem. Soc., 54, 2893 (1932).
- 15 - HANTZSCH, A., Ber., 25, 701 (1892).
- 16 - CHANG, P.K., ULBRICHT, T.L., J.Am.Chem.Soc., 80, 976 (1958).
- 17 - KOÉHLER, K., SANDSTROM, W., CORDES, E.H., J.Am.Chem.Soc., 86,
2413 (1964).
- 18 - BARRETT, E., LAPWORTH, A., J.Chem.Soc., 93, 85 (1908).
- 19 - HAMMETT, L.P., Physycal Organic Chemistry McGraw-Hill, New
York, p. 331 (1940).
- 20 - JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 81, 475 (1959).

- 21 - BODFORSS, S., Z.Physik.Chem., 109, 223 (1924); C.A., 18 3516 (1924).
- 22 - ARDAGH, E.G.R., RUTHERFORD, F.C., J.Am.Chem.Soc., 57, 1085 (1935).
- 23 - COMPTON, J., WOLFROM, M.L., J.Am.Chem.Soc., 56, 1157 (1934); HAAS, J.W., KADUNCE, R.E. ibid., 84, 4910 (1962).
- 24 - CORDES, E.H., JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 84, 832 (1962).
- 25 - ANDEBSON, B.M., JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 82, 1773 (1960).
- 26 - CORDES, E.H., JENCKS, W. P., J.Am.Chem.soc., 84, 4319 (1962).
- 27 - AMARAL, L., SANDSTROM, W.A., Cordes, E.H., J.Am.chem.Soc., 88, 2225 (1966).
- 28 - AMARAL, L., Ciência e Cultura, 18, 91 (1966).
- 29 - NEIMANN, L.A., MAIMID, V.I., SEEMTALIN, M.M., Tetrahedron Letters, 62, 3157 (1965).
- 30 - REIMANN, J.R., JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 88, 3973 (1966).
- 31 - MASUI, M., YIJIMA, C., J.Chem.Soc. (B), 56, (1966);
- 32 - MARTIN, R.B., J.Phys.Chem., 68, 1369 (1964).
- 33 - CHATURVEDI, R.K., CORDES, E.H., J.Am.Chem.soc., 89, 1230 (1967).
- 34 - FROST, A.A., PEARSON, R.G., Kinetic and mechanism. Tokyo, Wiley International (1961).
- 35 - MOELWYN HUGHES, E.A., The chemical static and kinetics of solutions. New York, Academic Press (1971).
- 36 - JONES, R.A.Y., Physical and mechanistic organic chemistry. London, Cambridge University Press, (1979).
- 37 - WASSERMAN, A., Monatsh, Chem., 83, 543 (1952).
- 38 - BLACKHAM, A.U., EATOUGH, N.L., J.Am.Chem.Soc., 84, 2922 (1950).
- 39 - SCHULER, F.W., MURPHY, G.W., J.Am.Chem.Soc., 72, 3155 (1950).
- 40 - GRUNWALD, E., WINSTEIN, S., J.Am.Chem.Soc., 70, 846 (1948).

- 41 - ENGBERT, J.B.F., J.Am.Chem.Soc., 97, 1563 (1975).
- 42 - DACK, M.R.J., Solution and solubilities Pt.2.In, Techniques of chemistry. New York, Wiley, 1976, vol. VIII.
- 43 - INGOLD, C.K., Structure and mechanism in organic chemistry. Itahaca Cornell U.P., (1953).
- 44 - GOULD, E.S., Mecanismo y estructura en química orgánica. Ed. Kapelusz Bs.As. (1967).
- 45 - MARCH, J., Advanced organic chemistry: reactions mechanisms and structure. Tokyo, McGraw-Hill, (1974).
- 46 - VOGEL, A., Química Orgânica: análise orgânica qualitativa. Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico, 1978. v.2 p.665.
- 47 - DEMIKHOVSKAYA, S.Z., KOMIS, T., po Analit.Khim, 13, 411 (1963).
- 48 - FUCHS, L., MONATSH, 81, 70 (1950); C.A., 44, 8825 (1950).
- 49.- SINGH, N., SETHI, P.S., Indian J.Chem., 13(9), 990 (1975).
- 50 - BRONSTED, J.N., Chem.Rev., 5, 322 (1928).
- 51 - BELL, R.P., EVANS, P., Proc.R.Soc. London Ser A. 291, 297 (1966).
- 52 - PRICE, F.P., HAMMETT, L.P., J.Am.Chem.Soc., 63, 2387 (1941).
- 53 - CONNAT, J.B., BARTLETT, P.D., J.Am.Chem.Soc., 54, 2881 (1932).
- 54 - CHATUVERDI, R.L., CORDES, E.H., J.Am.chem.Soc., 89, 4631 (1967).
- 55 - PIZZOLATTI, M.G., "Catálise ácido-básica e mecanismo de formação de azoriarenos", Dissertação de Mestrado, UFSC (1983).
- 56 - BROWN, E.V., KIPP, W.H., J.Org.Chem., 36, 170 (1971).
- 57 - SAYER, J.M., JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 91 6353 (1969).
- 58 - EIGEN, M., The Structure of Electrolyte Solution. W.J.Hamer Ed. J.Wiley, New York, USA 1959, p. 64.
- 59 - JENCKS, W.P., Rejenstein J "Handbook oh Biochemistry" 3 rd ed,

G.D. Fasman Ed. Chem.Rub.Pub., Cleveland 1976.

- 60 - JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 94, 4731 (1972).
- 61 - MORE, O'FERRALL, R.A., J.Chem.Soc.B 274, (1970).
- 62 - PALMER, J.L., JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 102, 6466 (1980).
- 63 - PERRIN, D.D., DEMPSEY, B., Serjenat E.P., "pKa Prediction for Organic Acids and Bases" Chapman and Hall. Inglaterra 1981 p.29.
- 64 - LOEWNSTEIN, A., SZOKE, A., J.Am.Chem.Soc., 84, 1151 (1962).
- 65 - EIGEN, M., Angew Chem. Internat. Edit., 3, 1 (1964).
- 66 - JENCKS, W.P., J.Am.Chem.Soc., 81, 475 (1959).
- 67 - MULVERY, D., WATERS, W.A., J.C.S.Perkin Trans., 2, 1868 (1977).
- 68 - AMARAL, L., J.Org.chem., 37, 1433 (1972).
- 69 - BARNETT, R.E., JENCK, W.P., J.Am.Chem.Soc., 95, 5637 (1973)