

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

**Estudo da Reação entre Furfurais e Hidroxilaminas  
Mecanismo de ataque por Pré-Associação e  
Desidratação do Intermediário de Adição por  
Catálise Ácida Geral Intramolecular**

*Silvana A. Appolini Travsten*

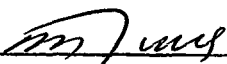
Florianópolis  
Santa Catarina - Brasil  
Junho - 1991

**Estudo da Reação entre Furfurais e Hidroxilaminas  
Mecanismo de Ataque por Pré-Associação e  
Desidratação do Intermediário de Adição por  
Catálise Ácida Geral Intramolecular**

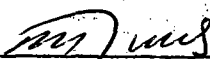
**Silvana A. Azzolini Travalon**

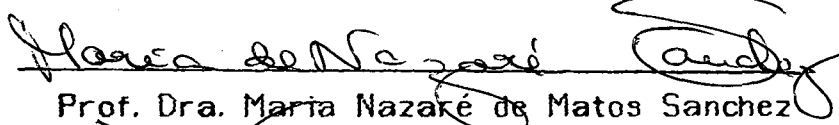
Esta Tese foi julgada e aprovada em sua forma final pelo  
orientador e membros da banca examinadora.

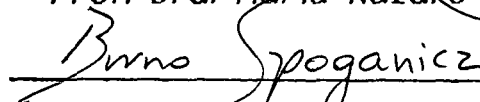
Orientador e Coordenador

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes

Banca Examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Maria Nazaké de Matos Sanchez

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Bruno Szpoganicz

## AGRADECIMENTOS

. Ao professor e amigo *Rosendo Augusto Funes* que durante este período, além da sua ajuda profissional, mostrou-se uma pessoa de inestimável valor cativando uma amiga e admiradora,

. A linda e acolhedora Cidade de Florianópolis e aos grandes amigos " catarinenses" e " gauchos " ,

. Ao pessoal do laboratório QMC-11

Ao pessoal da secretaria de Pós-graduação,

. Ao meu pai *Ricieri ( in memoriam )*

A minha mãe *Assunção.*

Com toda paciência, com todo incentivo e  
com companheirismo ele me ajudou, será  
que esta tese existiria sem ele ?

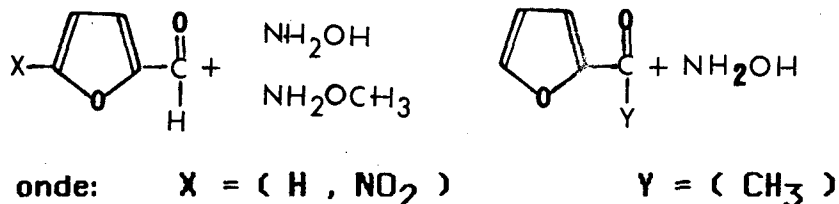
*... Bogui ...*

**... outro agradecimento especial ...**

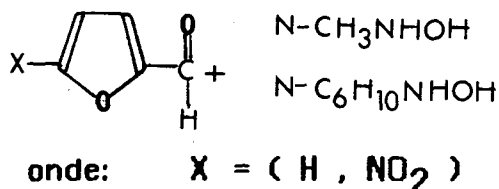
**A essa "pequena" que carrego dentro de mim que teve que esperar até que essa tese chegasse ao fim para que pudesse existir, ainda não o conheço mas, já o sinto e já o amo.**

## RESUMO

A cinética e o mecanismo de reação para a formação de oximas



assim como, para a formação de nitronas



foram estudadas à 25°C e força iônica 1,0 ( KCl ).

Para as reações do furfural e 5-nitrofurfural com hidroxilamina, assim como, para a reação entre furfural e metoxiamina uma quebra de linearidade, à pHs bem ácidos, no perfil de log de  $k_2$  ( $k_2$  = constante de velocidade de segunda ordem) vs pH, pode ser observada. Esta quebra indica uma mudança na etapa determinante de velocidade de reação da desidratação do intermediário de adição para o ataque do nucleófilo sobre a carbonila, com a diminuição do pH.

As demais reações não apresentam quebra de linearidade no perfil de log de  $k_2$  vs pH, indicando a existência de uma única etapa determinante de velocidade de reação em toda faixa de pH estudada, sendo ela, a desidratação do intermediário de adição formado através de um rápido pré-equilíbrio entre os reagentes.

A reação do 5-nitrofurfural com a hidroxilamina apresenta, para a região de ataque não catalisado, uma velocidade superior a reação do furfural com a hidroxilamina. Através deste dado surpreendente, somado ao fato de não de observar mudança de etapa determinante de velocidade em reações onde o impedimento estérico foi acentuado para dificultar a etapa de ataque é sugerido, que a etapa de ataque não catalisado deve proceder-se através de um Mecanismo de Ataque por Pré-associação.

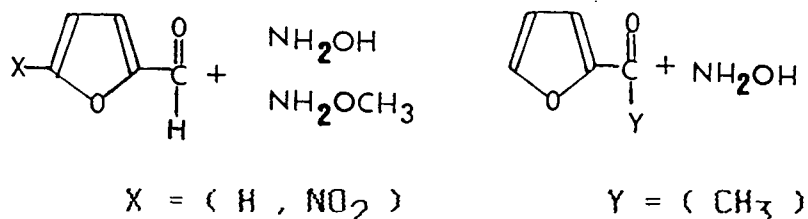
Através da Correlação de Brønsted obtida para as reações do furfural com hidroxilamina e N-metilhidroxilamina comparadas à metoxiamina obteve-se novas e importantes evidências de que o estado

de transição para a etapa de desidratação não catalisada deve proceder através de uma transferência de próton intramolecular por um anel de 5 membros.

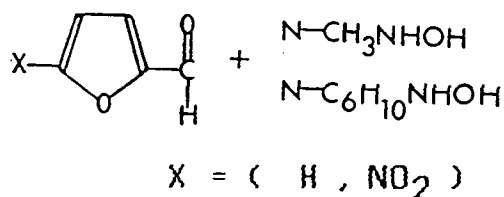
Através do efeito do solvente obteve-se uma confirmação da existência de catálise intramolecular para a etapa de desidratação não catalisada, sendo que, para a metoxiamina esta deve ser através de uma estrutura altamente tensionada por um anel de 4 membros.

### Abstract

The kinetics and mechanism of reaction of carbonyl compounds to form oximes



and to form nitrones



were studied at 25°C and ionic strength 1,0 ( KCl ).

For the reactions of furfural and 5-nitrofurfural with hydroxylamine and for reaction of furfural and methoxyamine a break in the profile of  $\log k_2$  (  $k_2$  = second order rate constant ) vs pH, at very low acidic conditions, was observed. This break indicates a change in the rate-determining step from dehydration of the addition intermediate to its formation, with decrease pH.

The others reactions don't show any break in the profile of  $\log k_2$  vs pH, indicating the existence of only one rate-determining step, in the pH range studied: the dehydration of the addition intermediate formed through a rapid pré-equilibrium between reagents.

The reaction of 5-nitrofurfural with hydroxylamine shows, in the uncatalyzed attack region, a higher velocity than the reaction of furfural and hydroxylamine. This surprising date in addition to the fact that no change of rate-determining step in reactions where the steric hydrance was accentuated to make difficult the attack step suggest that the uncatalyzed attack step must proceed by a Pré-Association Mechanism.

The Brønsted Correlation of the reactions of furfural with hydroxylamine and N-methylhydroxylamine compared with methoxyamine, gives news and important evidence that the transition state for the uncatalyzed step occur by an intramolecular proton transfer by a 5-membered ring.



The solvent effect confirmed the existence of the intramolecular catalysis for the uncatalyzed attack step. In the case of metoxiamine it must occur by a very strained structure by a 4-membered ring

## Índice Geral

	Pag.
<b>I - Introdução e Objetivo.....</b>	<b>1</b>
1.1 - Importância do Tema em Estudo .....	3
1.2- Antecedentes Mecanísticos .....	5
1.2.1 - Efeito do Substituinte Sobre as Etapas Determinantes de Velocidade de Reação .....	8
1.2.2 - Algumas Diferenças nas Interpretações Mecanísticas....	9
1.2.3 - Formas dos Gráficos de Perfil de Velocidade em Função do pH .....	11
1.3 - Catálise .....	16
1.3.1 - Catálise Ácida e Básica Específica .....	17
1.3.2 - Catálise Ácida e Básica Geral .....	19
1.4 - Equação de Brönsted .....	22
1.4.1 - Significado dos Expoentes de Brönsted .....	25
1.5 - Efeito do Solvente .....	26
1.6 - Efeito Estérico, Polar e de Ressonância .....	27
<b>2 - Parte Experimental .....</b>	<b>29</b>
2.1 - Reagentes .....	29
2.2 - Aparelhos Empregados .....	29
2.3 - Medidas Cinéticas .....	30
2.4 - Determinação da Constante de Equilíbrio .....	31
2.5 - Construção do Perfil de Reação .....	33

2.6 - Determinação da Constante Catalítica do Ion Hidrônio  
e da Constante Catalítica do Solvente para a Reação  
de Formação de Oximas e Nitronas ..... 35

**3 - Resultados ..... 35**

**4 - Discussão ..... 97**

4.1 - Análise das Constantes de Equilíbrio para a formação  
da Carbinolamina ..... 98

4.2 - Análise da Etapa de Ataque ..... 101

4.3 - Análise do Efeito do Substituente. Região  
de Desidratação Ácida Catalisada e não Catalisada..... 102

4.4 - Análise da Catálise Ácida Geral para a Região de  
Desidratação ..... 106

4.5 - Efeito do Solvente ..... 110

**5 - Conclusão ..... 113**

**6 - Apêndice ..... 115**

**7 - Bibliografia ..... 118**

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Fig 1</b>	- Gráfico do $k_{obs}$ vs pH para a reação entre hidroxilamina com acetona e furfural .....	7
<b>Fig 2</b>	- Gráfico de log de $k_2$ vs $\sigma$ de Hammet para a reação de formação da semicarbazona a partir de benzaldeídos m/p substituídos à pH = 1,75 .....	8
<b>Fig 3</b>	- Gráfico do Log de $K_{eq}$ para a formação do composto de adição, log. da cte. de velocidade para a desidratação ácida catalisada e log da cte. de velocidade global vs $\sigma$ de Hammet para a reação de formação da semicarbazona a partir de benzaldeídos m/p substituídos à pH neutro .....	10
<b>Fig 4</b>	- Gráfico do log de $k_{obs}$ vs $\sigma$ de Hammet para a reação de formação de semicarbazona à partir de benzaldeídos m/p substituídos à pH = 3,9 .....	10
<b>Fig 5</b>	- Gráfico do log de $k_2$ vs pH para a reação entre p-cloro benzaldeído e 2-metil-3-tiosemicarbazida .....	12
<b>Fig 6</b>	- Formas do perfil de velocidade de formação de hidrazonas e oximas .....	15
<b>Fig 7</b>	- Perfil de Energia Potencial para uma reação exotérmica catalisada e não catalisada .....	16
<b>Fig 8</b>	- Diagrama de Energia Potencial mostrando a origem da Relação de Bronsted .....	23
<b>Fig 9</b>	- Dependência ideal de log k vs $\Delta pK_a$ para a transferência de prótons num sistema ácido-base "ideal" .....	24
<b>Fig 10</b>	- Significado das Constantes de Brønsted .....	26
<b>Fig 11</b>	- Gráfico de $1/\Delta A$ vs $1/N$ para a determinação da cte. de equilíbrio entre furfural e metoxiamina .....	38
<b>Fig 12</b>	- Gráfico de log de $k_2$ vs pH para a reação do furfural e 5-nitrofurfural com hidroxilamina .....	42
<b>Fig 13</b>	- Gráfico do log de $k_2$ vs pH para a reação do furfural e 5-nitrofurfural com N-metilhidroxilamina .....	45
<b>Fig 14</b>	- Gráfico do log de $k_2$ vs pH para a reação do furfural e 5-nitrofurfural com N-ciclohexilhidroxilamina .....	48
<b>Fig 15</b>	- Gráfico de log de $k_2$ vs pH para a reação do furfural com metoxiamina .....	50

<b>Fig 16</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs pH para a reação do 2-acetil furano com hidroxilamina .....	52
<b>Fig 17</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão formiato para a reação do furfural com hidroxilamina .....	56
<b>Fig 18</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão acetato para a reação do furfural com hidroxilamina .....	58
<b>Fig 19</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão succinato para a reação do furfural com hidroxilamina .....	60
<b>Fig 20</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão fosfato para a reação do furfural com hidroxilamina .....	62
<b>Fig 21</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão imidazol para a reação do furfural com hidroxilamina .....	64
<b>Fig 22</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão trietanolamina para a reação do furfural com hidroxilamina .....	66
<b>Fig 23</b> - Gráfico do log de $k_c$ vs $pK_a$ para a reação do furfural e hidroxilamina .....	68
<b>Fig 24</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão formiato para a reação do furfural e N-metilhidroxilamina .....	70
<b>Fig 25</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão acetato para a reação do furfural e N-metilhidroxilamina .....	72
<b>Fig 26</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão succinato para a reação do furfural e N-metilhidroxilamina .....	74
<b>Fig 27</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão fosfato para a reação do furfural e N-metilhidroxilamina .....	76
<b>Fig 28</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão imidazol para a reação do furfural e N-metilhidroxilamina .....	78
<b>Fig 29</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão trietanolamina para a reação do furfural e N-metilhidroxilamina .....	80
<b>Fig 30</b> - Gráfico do log de $k_c$ vs $pK_a$ para a reação do furfural e N-metilhidroxilamina .....	82
<b>Fig 31</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão ácido bórico para a reação do furfural e metoxiamina .....	84
<b>Fig 32</b> - Gráfico do log de $k_2$ vs AH do tampão formiato para a reação do furfural e metoxiamina .....	86

- Fig 33** - Gráfico do log de  $k_2$  vs AH do tampão acetato para a reação do furfural e metoxiamina ..... 88
- Fig 34** - Gráfico do log de  $k_2$  vs AH do tampão succinato para a reação do furfural e metoxiamina ..... 90
- Fig 35** - Gráfico do log de  $k_2$  vs AH do tampão fosfato para a reação do furfural e metoxiamina ..... 92
- Fig 36** - Gráfico do log de  $k_2$  vs AH do tampão trietanolamina para a reação do furfural e metoxiamina ..... 94
- Fig 37** - Gráfico do log de  $k_c$  vs  $pK_a$  para a reação do furfural com metoxiamina ..... 96

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tab I</b> - Comprimento de onda de absorção para nitronas e oximas .....	31
<b>Tab II</b> - Variação da absorbância do furfural em função da concentração da metoxiamina .....	37
<b>Tab III</b> - Constantes de equilíbrio para a reação de adição de reagentes nucleofílicos à compostos carbonílicos .....	39
<b>Tab IV</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função do pH .....	40
<b>Tab V</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre 5-nitrofurfural e hidroxilamina em função do pH .....	41
<b>Tab VI</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função do pH .....	43
<b>Tab VII</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre 5-nitrofurfural e N-metilhidroxilamina em função do pH .....	44
<b>Tab VIII</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-ciclohexilhidroxilamina em função do pH ..	46
<b>Tab IX</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre 5-nitrofurfural e N-ciclohexilhidroxilamina em função do pH .....	47
<b>Tab X</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função do pH .....	49
<b>Tab XI</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre 2-acetilfurano e hidroxilamina em função do pH .....	51
<b>Tab XII</b> - Constantes de velocidade de reação de formação de oximas a partir de furfural e 5-nitrofurfural com hidroxilaminas substituídas .....	53
<b>Tab XIII</b> - Constantes de velocidade de reação de formação de nitronas a partir do furfural e 5-nitrofurfural com hidroxilaminas substituídas .....	54
<b>Tab XIV</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão formiato à pH 3,46 .....	55

<b>Tab XV</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão acetato à pH 4,65 .....	57
<b>Tab XVI</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão succinato à pH 5,48 .....	59
<b>Tab XVII</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão fosfato à pH 6,55 .....	61
<b>Tab XVIII</b> -Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão imidazol à pH 7,21 .....	63
<b>Tab XIX</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina à pH 7,99 .....	65
<b>Tab XX</b> - Constantes catalíticas para a etapa de desidratação da reação entre furfural e hidroxilamina .....	67
<b>Tab XXI</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão formiato à pH 3,56 .....	69
<b>Tab XXII</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão acetato à pH 4,65 .....	71
<b>Tab XXIII</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão succinato à pH 5,48 .....	73
<b>Tab XXIV</b> -Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão fosfato à pH 6,55 .....	75
<b>Tab XXV</b> -Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão imidazol à pH 7,21 .....	77
<b>Tab XXVI</b> -Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina à pH 7,99 .....	79



<b>Tab XXVII</b> -Constantes catalíticas para a etapa de desidratação da reação entre furfural e N-metilhidroxilamina .....	81
<b>Tab XXVIII</b> -Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão ácido bórico à pH 1,29 .....	83
<b>Tab XXIX</b> -Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão formiato à pH 3,56 .....	85
<b>Tab XXX</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão acetato à pH 4,05 .....	87
<b>Tab XXXI</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão succinato à pH 5,48 .....	89
<b>Tab XXXII</b> - Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão fosfato à pH 6,55 .....	91
<b>Tab XXXIII</b> -Constantes de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina à pH 7,99 .....	93
<b>Tab XXXIV</b> - Constantes catalíticas para a etapa de desidratação da reação entre furfural e metoxiamina .....	95
<b>Tab XXXV</b> - Relação $kH/kNO_2$ para a velocidade de reação de desidratação para a formação de oximas e nitronas a partir de furfurais e hidroxilaminas .....	103
<b>Tab XXXVI</b> -Efeito do solvente sobre a constante de velocidade de 2 <sup>o</sup> ordem para a formação de oximas e nitronas do furfural .....	111

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Na década de 30 iniciou-se o desenvolvimento de um novo ramo da química, a Físico-Química Orgânica, a qual aplica os conhecimentos da termodinâmica e da cinética ao estudo de reações orgânicas. Essas idéias foram expressas por Hammett na introdução de seu livro sobre Físico-Química Orgânica<sup>1</sup>.

Dois aspectos das reações orgânicas tem sido especialmente estudados: o possível mecanismo pelos qual elas ocorrem e o efeito que a estrutura e as condições do meio reacional exercem sobre a reatividade dos compostos orgânicos.

O estudo do mecanismo das reações orgânicas preocupa-se especialmente em explicar porque e como se realizam essas reações.

Salienta-se a importância de tais conhecimentos quando se considera que muitas reações não ocorrem com rendimento ou velocidade apreciáveis por falta de catalisador ou devido à condições inadequadas.

Algumas relações entre estrutura e reatividade foram estabelecidas de maneira quantitativa através da equação de Hammett<sup>1</sup> a qual relaciona os efeitos eletrônicos exercidos por substituintes na posição meta ou para do anel benzênico sobre o centro da reação permitindo prever a posição do equilíbrio ou a velocidade da reação de compostos aromáticos meta ou para substituídos.

Dentre as condições do meio reacional salienta-se o efeito da temperatura, o qual permite a determinação dos parâmetros de ativação, e o efeito do solvente, que traz indicações sobre a natureza dos estados intermediários.

Medições cinéticas tem sido efetuadas para fornecerem dados para uma avaliação do mecanismo das reações considerando que existe, em princípio, uma relação quantitativa entre a sua velocidade, a temperatura de realização do experimento, a concentração dos reagentes e o solvente utilizado. Através desses dados obtém-se indicações sobre as etapas pelas quais a reação se realiza, sobre a etapa determinante de sua velocidade

e sobre a natureza dos estados de transição.

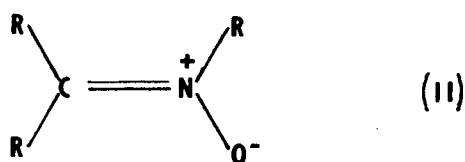
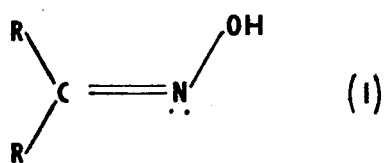
Nos trabalhos existentes sobre a formação de nitronas diferentes interpretações quanto ao mecanismo ( iônico, radical livre , etapa determinante da velocidade de reação e estado de transição) são apresentadas.

O presente trabalho tem por objetivo estudar o possível mecanismo e catálise da reação de condensação entre furfural e 5-nitro furfural com hidroxilamina, metoxiamina, N-metilhidroxilamina e N-ciclo hexilhidroxilamina , analisando :

- i - Perfil de velocidade de reação (  $\log k_2$  vs pH ),
- ii - Catálise ácida geral através da sensibilidade frente a natureza e concentração de diferentes tampões,
- iii - Equação de Brönsted e
- iv - Efeito do solvente.

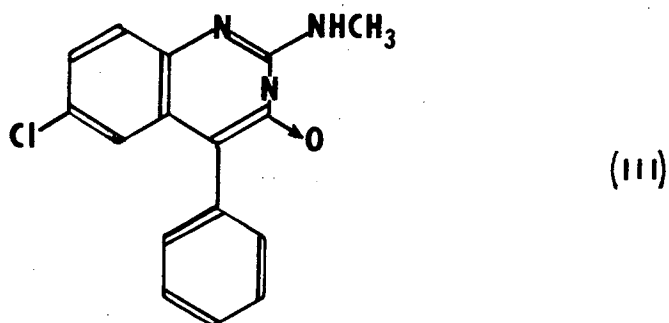
## 1.1 IMPORTÂNCIA DO TEMA EM ESTUDO

O estudo do mecanismo e catálise na formação de oximas ( I ) e nitronas ( II ) a partir da reação de condensação entre furfurais e bases nitrogenadas, apresentam-se de grande interesse devido ao fato, destes serem versáteis intermediários em sínteses orgânicas e terem importante participação na composição de fármacos.

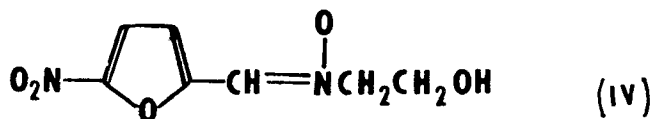


### Nitronas

As benzodiazepinas são substâncias tranquilizantes e ansiolítica e encontram-se listados entre os 200 medicamentos mais frequentemente prescritos nos Estados Unidos. Numa intensa pesquisa competitiva, as nitronas sintetizadas a partir das benzodiazepinas, tendo início pelo clorodiazepóxido ( III ), tomam grande importância.<sup>2</sup>



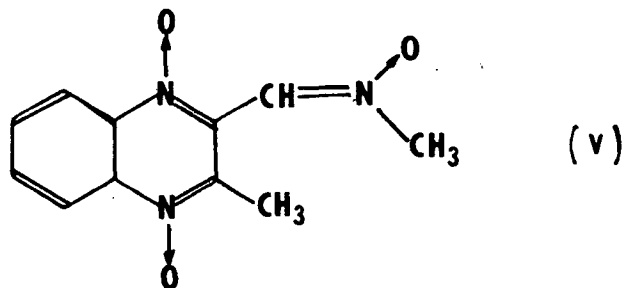
Desde muito tempo se conhece a atividade bacteriostática de derivados do 5-nitro furfural<sup>3</sup>. R. Bambury e colaboradores<sup>4</sup> estudaram a ação antibacteriana, fungicida e como agentes anti-protozários de uma série de  $\alpha$ -(5-nitro-2-furil)-N-hidroxiálquilnitronas onde dentre eles a nitrofuratrona ( IV ) apresentou atividade "in vivo " e "in vitro" contra um grande número de bactérias.



Outros estudos demonstraram que a inserção de um grupo vinila ou halovinila entre o anel nitrofuril e o grupo nitrona aumenta a atividade antimicrobiana "in vitro" mas não "in vivo"<sup>5</sup>.

Experimentos sobre a atividade antioxidante das N-fenilnitronas e das N-metilnitronas contendo funções fenólicas também tem sido publicados<sup>6</sup>.

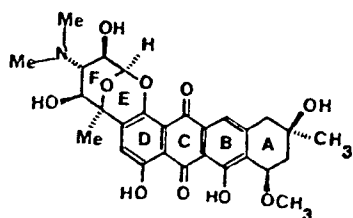
A N-metilnitrona (V) sintetizada a partir do 3-metilquinoxalina-2-carboxaldeído apresenta uma excepcional atividade antibacteriana "in vivo" contra *Proteus Mirabitis* e *Salmonela Schottmeulleri* testada em infecções de cobaias<sup>7</sup>.



As nitronas tem tido importante participação em reações de cicloadição<sup>8,9</sup>. A obtenção de deoxiaçucares, que desempenham papel importante na ação biológica de vários compostos medicinais<sup>10</sup>, assim como, a obtenção de ácidos  $\alpha$ -aminofosfônicos que são utilizados como agentes complexantes e também na composição de antibióticos, herbicidas, inseticidas e inibidores enzimáticos<sup>11</sup> são feitas, através de reações de cicloadição à nitronas.

P. Deshong e J. M. Leginus<sup>10</sup>, partindo de uma nitrona, obtiveram

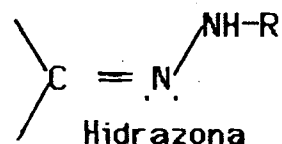
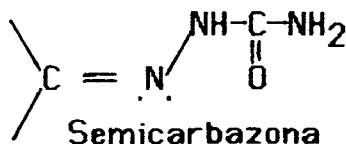
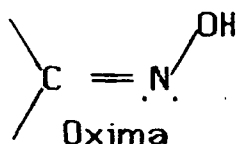
um sistema modelo da parte glicosídica ( anéis D e F ) do negalomycin ( VI ) que apresenta atividades antibióticas e antitumorais.



(VI)

## 1.2 ANTECEDENTES MECANÍSTICOS

Numerosos processos químicos e bioquímicos importantes são iniciados pela adição de nucleófilos nitrogenados ao grupo carbonila <sup>12,13,14</sup>. Dessa forma, a cinética e o mecanismo de muitas dessas reações vem sendo estudados, destacando-se a formação de oximas <sup>15</sup>, semicarbazonas <sup>15</sup> e hidrazonas <sup>16</sup>.



Admite-se que a reação entre aminas primárias e o grupo carbonila passe por um intermediário de adição chamado carbinolamina.

Bodforss ( 1924 ) foi o primeiro a fornecer evidências experimentais da existência de um intermediário estudando a reação de formação de fenilhidrazona. Ele mostrou que a velocidade de reação de 1<sup>a</sup> ordem da formação da fenilhidrazona do 3-nitrobenzaldeído foi mais lenta que o desaparecimento da fenilhidrazina. Assim, comprovando que o composto de adição deve ser formado rapidamente e em concentração relativamente alta <sup>17</sup>.

Jencks ( 1959 ) observou a existência do intermediário carbinolamina e mediu a constante de equilíbrio de sua formação estudando a reação entre aldeídos e cetonas com uma série de aminas

Sim, está em  
feito de interesse  
no ( sep de 1967 )

primárias<sup>15</sup>.

Num estudo mais recente, Forlani ( 1984 ), através da ressonância magnética protônica, obteve evidências do intermediário carbinolamina estudando reações entre benzaldeídos substituídos e aminas alifáticas<sup>18</sup>.

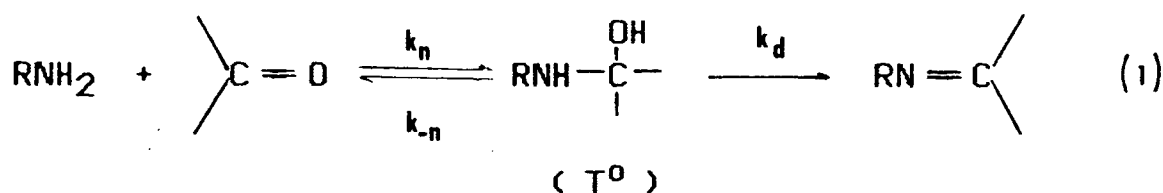
Sendo a carbinolamina um complexo de adição, a reação entre reagentes nucleofílicos nitrogenados com compostos carbonílicos procede por um mecanismo em 2 etapas sendo a primeira, a formação do intermediário carbinolamina (  $T^0$  ), seguida de sua desidratação.

Ocorrendo esta reação em duas etapas, tanto uma quanto a outra, pode ser a etapa determinante de velocidade sob diferentes condições experimentais.

Em valores de pH próximos a neutralidade a maioria dessas reações sofrem mudança na etapa determinante de velocidade.

Jencks ( 1959 ) estudando a cinética de formação de oximas e semicarbazonas através da mudança na absorção ultravioleta de vários compostos carbonílicos com adição de base nitrogenada<sup>15</sup>, concluiu que o perfil de velocidade versus pH em forma de sino ( Fig 1 ) obtido também por Barrett e Lapworth<sup>19</sup>, Olander<sup>20</sup> e outros era o resultado de uma transição na etapa determinante de velocidade passando, da etapa de desidratação catalisada por ácido em pH neutro e levemente ácido, à etapa de ataque da base nitrogenada livre ao composto carbonílico em pH ácido, sendo esta , independente de catálise ácida geral.

A equação geral e as constantes de velocidade da reação de formação da imina, a qual apresenta catálise ácida e básica<sup>21</sup> será:



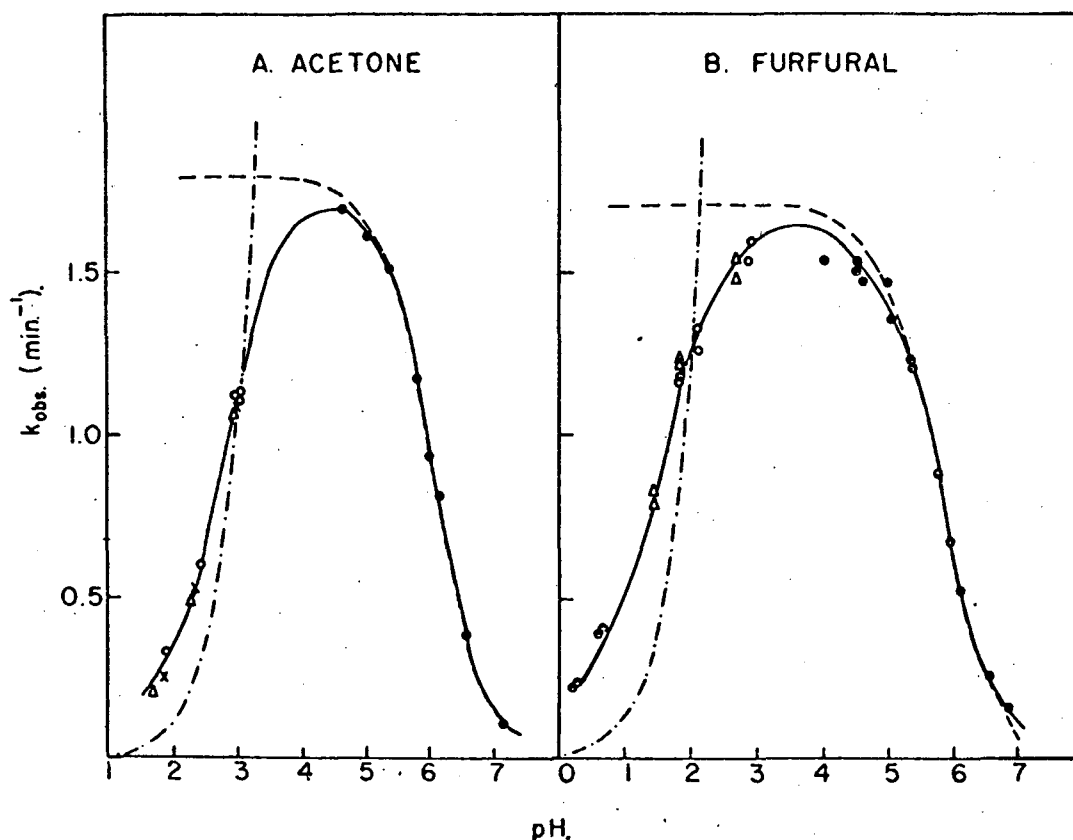
onde:

$$k_n = k_{n0} + k_{nH} [H_3O^+] + k_{nOH} [OH^-] + \sum k_{ncat} [cat]$$

$$k_{-n} = k_{-n0} + k_{-nH} [H_3O^+] + k_{-nOH} [OH^-] + \sum k_{-ncat} [cat]$$

$$k_d = k_{dH} [H_3O^+] + k_{dOH} [OH^-] + \sum k_{dcat} [cat]$$

Assim, para a maioria dessas reações, a formação da carbinolamina, ( $k_n$ ) é determinante da velocidade em pH ácido e a desidratação ( $k_d$ ) é determinante da velocidade em pH próximo a neutralidade e básico. E, observa-se ainda, catálise ácida ou básica pelos tampões adicionados<sup>22,23,24</sup>.



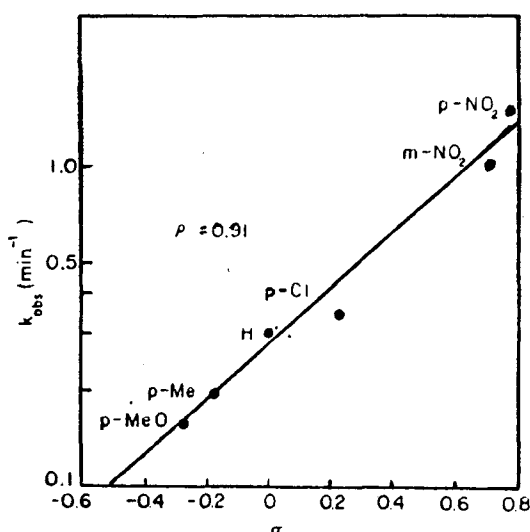
**Fig. 1** - Perfil de velocidade de reação entre hidroxilamina com acetona e furfural versus pH (ref 15)



## 1.2.1 EFEITO DO SUBSTITUINTE SOBRE AS ETAPAS DETERMINANTES DE VELOCIDADE DE REAÇÃO.

Há vários estudos que evidenciam mudanças na etapa determinante da velocidade de reação em função do pH. Dentre eles está a formação da semicarbazona onde, Jencks ( 1960 ) estudou os efeitos eletrônicos sobre as etapas individuais das reações de uma série de benzaldeídos substituídos com semicarbazida<sup>25</sup>.

A relação  $\rho - \sigma$  para as velocidades de formação da semicarbazona à pH = 1,75 , onde a adição da semicarbazida ao composto carbonílico é a etapa determinante da velocidade da reação é observada na figura 2.



**Fig. 2** - Logaritmo da constante de velocidade versus função  $\sigma$  de Hammett para a formação de semicarbazonas à pH=1,75 a partir de benzaldeídos m/p substituídos (ref 25).

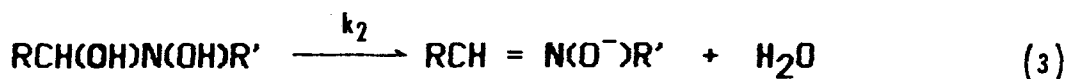
Pode-se facilmente observar que a velocidade da reação é acelerada com o aumento do poder do substituinte em retirar elétrons, onde o valor de  $\rho$ , sob estas condições, é de 0,91.

Aumentando-se o valor do pH até a neutralidade praticamente nenhum efeito sobre a velocidade da reação, com a troca do substituinte, é observada ( $\rho = 0,07$ ). Este pequeno valor de  $\rho$  caracteriza a desidratação do composto de adição como etapa determinante de velocidade de reação, pois esta depende tanto da constante de equilíbrio para a formação do composto de adição, que é favorecida por substituintes que retiram elétrons ( $\rho = 1,81$ ), como também, da velocidade de desidratação do mesmo, que mostra um efeito do substituinte contrário de igual proporção ( $\rho = -1,74$ ), conforme figura 3.

Para a reação de formação da semicarbazona a mudança na etapa determinante se dá numa faixa de pH próximo à 3,9. Neste valor de pH ocorre uma quebra na correlação estrutura-reatividade demonstrando, a influência do substituinte sobre as possíveis etapas determinantes de velocidade de reação, conforme figura 4.

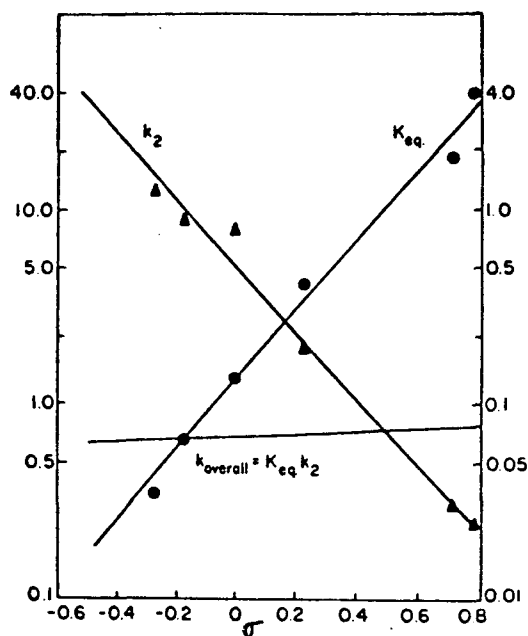
## 1.2.2 ALGUMAS DIFERENÇAS NAS INTERPRETAÇÕES MECANÍSTICAS.

Masui e Yijima (1967) estudaram a reação de vários aldeídos alifáticos com N-ciclohexilhidroxilamina<sup>26</sup>, sugerindo que a formação do intermediário carbinolamina seja a etapa determinante de velocidade de reação em meio ácido (eq. 2) e a desidratação deste intermediário seja a etapa determinante de velocidade em meio neutro e básico (eq. 3)

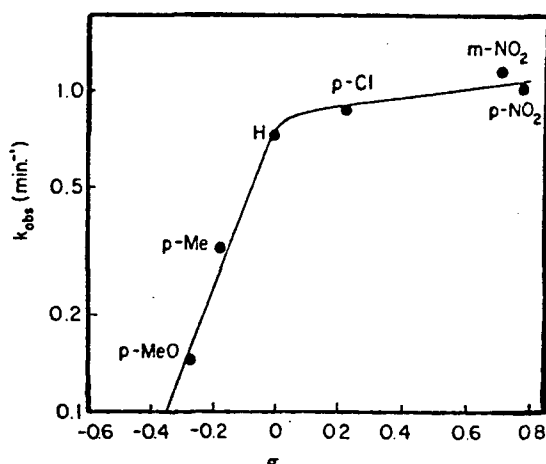


Reimann e Jencks (1970) através do estudo da reação entre p-clorobenzaldeído e N-metilhidroxilamina<sup>27</sup>, deram a mesma interpretação aos dados obtidos, isto é, à pH ácido forte a etapa determinante da

velocidade de reação seria a formação do intermediário carbinolamina e a pH levemente ácido, neutro e básico a etapa determinante de velocidade seria a desidratação do mesmo, sendo que, a etapa de desidratação apresenta catálise ácida geral com  $\alpha = 0,77$ .



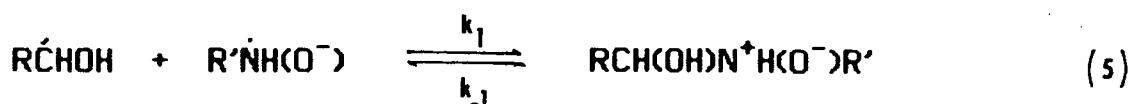
**Fig. 3** - Efeitos da estrutura sobre as etapas isoladas de reação de formação da semicarbazona a partir de benzaldeídos m/p substituídos à pH neutro. Log do  $K_{eq}$  para a formação do composto de adição ( $\bullet$ ); Log da cte. de velocidade para a desidratação ácida catalisada ( $\blacktriangle$ ); e Log da cte. de velocidade global, versus função  $\sigma$  de Hammett (ref 25).



**Fig. 4** - Logartímo da constante de velocidade observada para a formação da semicarbazona à pH 3,9 a partir de benzaldeídos m/p substituídos versus função  $\sigma$  de Hammett (ref 25).

Dessa maneira, Reimann e Jencks através de fundamentos encontrados na similaridade de comportamento com a reação de formação de oximas a partir de p-clorobenzaldeído e hidroxilamina e também pela existência de uma ruptura da lei cinética (  $\log k_2 \times \text{pH}$  ) em pH ácido, indicando mudança na etapa determinante de velocidade, sugeriram que o mecanismo da reação fosse o iônico.

Fundamentados na analogia com o mecanismo de formação de azoxibenzeno<sup>28</sup> a partir de nitroso benzeno e fenilhidroxilamina e também pelos resultados obtidos trabalhando com  $\text{O}^{18}$ , que indicam que a hidroxilamina é fonte de 100% do oxigênio presente na nitrona, Neiman e col. ( 1965 ) sugeriram um mecanismo via radical livre para a formação de nitronas segundo as equações 4, 5 e 6.



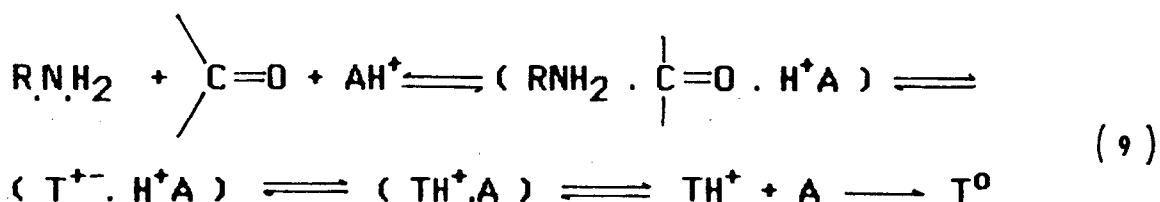
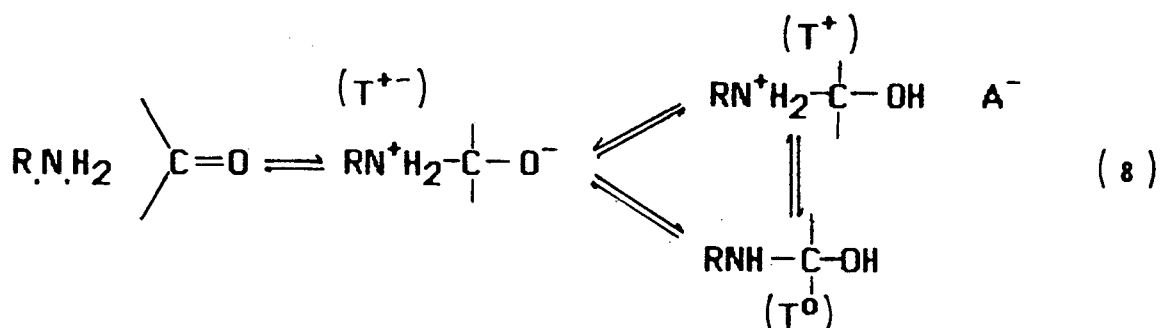
Em contraposição a hipótese de Masui e Yijima de que a reação entre a fenilhidroxilamina sobre aldeídos ocorresse com mudança de etapa determinante de velocidade de reação, no estudo da reação entre furfural<sup>29</sup>, 5-nitrofurfural<sup>30</sup> e benzaldeído<sup>31</sup> com fenilhidroxilamina, nenhum intermediário pode ser observado experimentalmente, havendo evidências de que o mecanismo em todo intervalo de pH estudado ( 1 à 11 ) refere-se a adição rápida da base nitrogenada aos aldeídos para dar o intermediário de adição seguida, da sua desidratação lenta para dar produtos.

### 1.2.3. FORMAS DOS GRÁFICOS DE PERFIL DE VELOCIDADE EM FUNÇÃO DO pH.

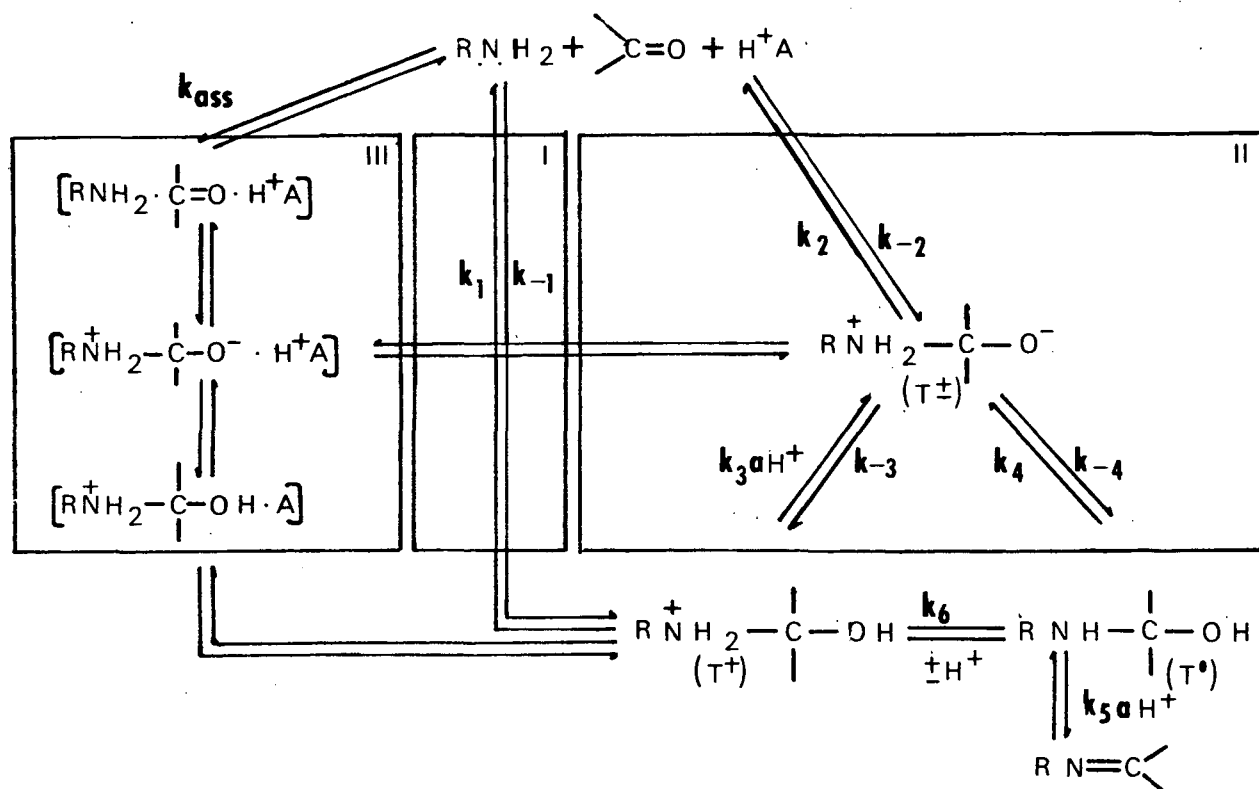
A etapa de desidratação e de formação da carbinolamina da



instável ( $T^\pm$ ) seguido de uma transferência de prótons intramolecular ou através de uma molécula ácida, segundo a equação 8. O mecanismo de pré- associação ácido catalisado também foi postulado para a reação de formação da carbinolamina, segundo a equação 9.



Uma síntese das possibilidades mecanísticas pode ser observada no diagrama a seguir:



Sayer e col. ( 1974 ) em seu estudo, mostrou evidências que ambos os caminhos descritos acima ( I e II ) ocorrem concorrentemente na adição de metoxiamina à benzaldeídos substituídos<sup>32,33</sup>. Num trabalho posterior (1979) o mesmo autor sugeriu que a reação entre acetilhidrazina e p-clorobenzaldeído ocorressem por um caminho de pré-associação<sup>34</sup>.

Jencks, em uma de suas revisões ( 1981 )<sup>35</sup>, propõe examinar a extensão na qual a escolha do mecanismo de reação é ditada pelo tempo de duração do intermediário que é formado na reação. Diz-se que um intermediário existe se o seu tempo de duração for mais longo que a frequência de vibração da ordem de  $10^{13} \text{ s}^{-1}$ , existindo pois, uma linha limite entre o mecanismo "concomitante" e "por etapas".

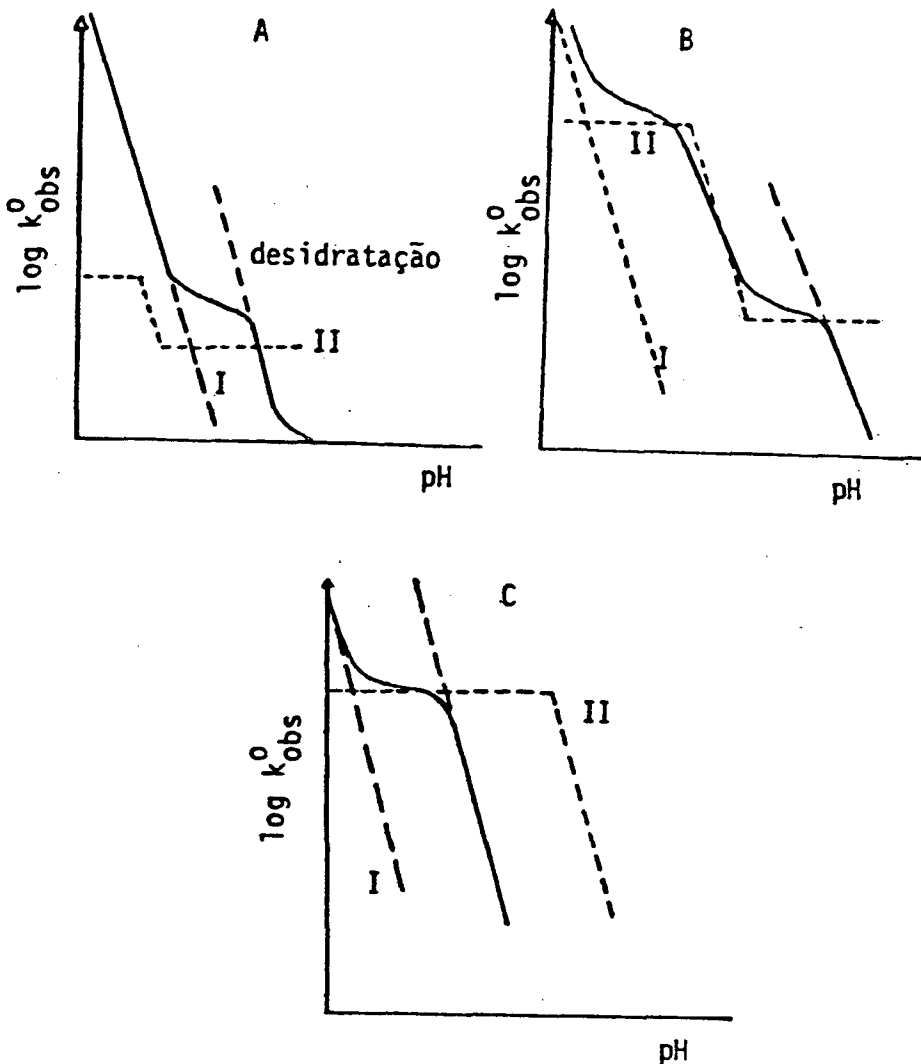
O efeito dos possíveis mecanismos para a formação da carbinolamina, "concomitante" ( I ) ou "por etapas" ( II ), no formato do perfil de velocidade versus pH é mostrado na figura 6, onde se observa 3 comportamentos distintos: A, B e C

Perfil A : É observado quando o mecanismo para formação da carbinolamina "por etapas" ( II ) é desfavorecido frente ao caminho "concomitante" ( I ) onde, este último torna-se a única rota significativa para o processo de adição. Apenas uma quebra no perfil de pH versus velocidade é observada e refere-se a mudança na etapa determinante de velocidade entre a formação da carbinolamina e a sua desidratação.

Perfil B : A valores de pH muito baixo o mecanismo "concomitante" ( I ) é a etapa determinante de velocidade. Aumentando-se o pH ocorre a primeira inflexão que refere-se a mudança na etapa determinante de velocidade do ataque não catalisado para a formação do intermediário  $T^{\ddagger}$  (  $k_2/k_{-2}$  ) para uma transferência de próton catalisada pelo íon hidrônio (  $k_n k_3$  ). Uma segunda inflexão é observada neste tipo de perfil e igualmente reflete uma mudança na etapa determinante de velocidade dessa vez, a etapa lenta deixa de ser a transferência de prótons mediada pelo solvente (  $k_n k_4$  ) para ser a desidratação da carbinolamina catalisada pelo hidrônio (  $k_{ad}k_5$  ).

Portanto, existindo neste perfil duas inflexões existem 5 regiões distintas e 5 constantes de velocidade cineticamente significantes.

Perfil C : A única mudança de etapa determinante de velocidade observada neste perfil trata-se da transição do ataque não catalisado para a formação do intermediário  $T^+$  ( $k_n/k_2$ ) passando a desidratação do mesmo, catalisada pelo hidrônio ( $k_{ad}k_5$ ), sendo que, esta mudança se dá a um valor de pH muito baixo, podendo-se dizer assim, que a etapa determinante de reação é a desidratação da carbinolamina em praticamente toda extensão de pH estudada



**Fig. 6** - Diagrama ilustrando a maneira na qual, variando a importância relativa dos caminhos "concomitante" (I) ou "por etapas" (II), na formação da carbinolamina, é afetada a forma do perfil de velocidade de reação ( $\log k_2$  vs pH) na formação de hidrazonas e oximas (ref32).



### 1.3 CATALÍSE

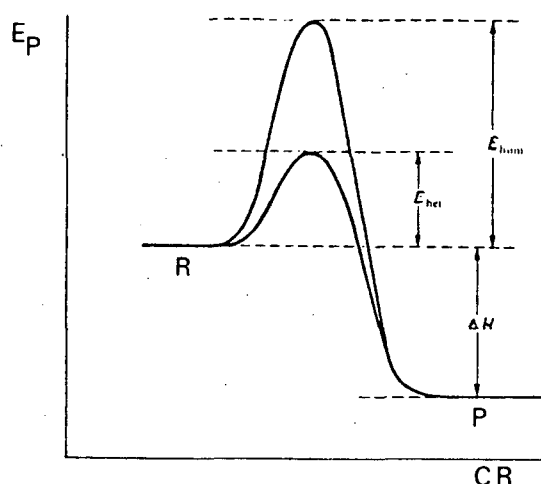
A possibilidade de ocorrência e o grau de avanço de uma reação química, em determinadas condições de pressão e temperatura, estão associadas a sua energia livre de acordo com a equação 10.

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (10)$$

A energia livre  $G$ , a entalpia  $H$  e a entropia  $S$  dependem somente do estado inicial e final do sistema químico e não do caminho que os movem de um lado para outro. Dessa forma, um catalisador não altera o equilíbrio de uma reação e nem viabiliza reações termodinamicamente desfavorecidas, não se podendo obter num processo catalítico, uma conversão em produtos maior que a prevista termodinamicamente.

De maneira inversa à termodinâmica, os parâmetros cinéticos tais como, constante de velocidade, energia de ativação e ordem de reação, são grandemente afetados pelo catalisador, pois estes, dependem sensivelmente do caminho da reação.

Através da figura 7 pode-se facilmente observar de que maneira a velocidade da reação está relacionada com a energia de ativação, e como esta é afetada pelo catalisador.



**Fig 7** - Perfil de energia potencial para uma reação exotérmica mostrando uma diminuição da energia de ativação para uma reação catalisada.

Em consequência da diminuição da Energia de ativação, a velocidade da reação é aumentada, pois, a constante de velocidade depende exponencialmente dessa energia.

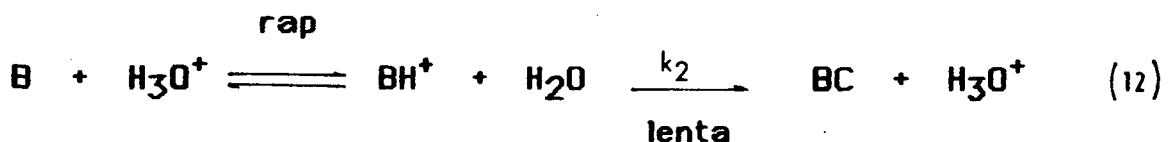
$$k = k_0 e^{-E_a/RT} \quad (11)$$

### 1.3.1 CATÁLISE ÁCIDA E BÁSICA ESPECÍFICA.

O ácido ( ou base ) mais forte que pode existir em grande concentração num dado solvente é o ácido ( ou base ) conjugado derivado do próprio solvente, sendo este, o catalisador mais efetivo para as reações processadas neste dado solvente. No caso de reações que se processam em meio aquoso trata-se da espécie (  $H_3O^+$  ) ou (  $OH^-$  ).

O termo catálise ácida específica é usada quando a velocidade de reação é dependente do equilíbrio de protonação existente entre o reagente e o ácido conjugado, seguida por uma etapa lenta de formação de produtos.

Este tipo de catálise é independente da concentração de vários doadores de prótons presentes na solução, sendo governada apenas pela concentração do íon hidrogênio. Em solução aquosa pode ser exemplificada pela seguinte equação:



onde a velocidade é dada por:

$$v = k_2 [BH^+] [H_2O] \quad (13)$$

Aplicando a aproximação do estado estacionário para  $BH^+$  teremos:

$$d [BH^+] / dt = k_1 [B] [H_3O^+] \quad (14)$$

$$-d [BH^+] / dt = k_{-1} [BH^+] + k_2 [BH^+] \quad (15)$$

ou seja:

$$d [BH^+] / dt = k_1 [B] [H_3O^+] - k_{-1} [BH^+] - k_2 [BH^+] \quad (16)$$

Isolando o termo  $[BH^+]$  e o substituindo na equação 13, teremos :

$$v = (k_2 / k_{-1}) [B] [H_3O^+] \quad (17)$$

ou

$$v = k_2 K [B] [H_3O^+] \quad (18)$$

Como já foi dito no início a concentração de  $H^+$  é muito grande, portanto, a constante de velocidade de pseudo-primeira ordem pode ser obtida.

$$v = k_{obs} [B] \quad (19)$$

onde:

$$k_{obs} = k_2 K [H_3O^+] \quad (20)$$

Mostrando, dessa forma, que existe uma dependência linear entre o valor da constante de velocidade observada e a concentração do íon hidrônio, podendo, sua constante catalítica ser obtida através do coeficiente angular do gráfico de  $k_{obs}$  versus  $[H^+]$ .

As equações para catálise básica específica tem o mesmo tratamento descrito acima, onde se observa que a velocidade de reação depende exclusivamente da concentração da base conjugada do solvente, no caso de soluções aquosas trata-se do íon  $OH^-$ , onde:

$$v = k_2 K [B] [OH^-] \quad (21)$$

$$v = k_{obs} [B] \quad (22)$$

onde:

$$k_{obs} = k_2 K [OH^-] \quad (23)$$

Sendo que, a constante catalítica também é obtida através do coeficiente angular do gráfico entre  $k_{obs}$  versus  $[OH^-]$ .

### 1.3.2. CATÁLISE ÁCIDA GERAL E BÁSICA GERAL

Tanto o hidrônio como a hidroxila não são as únicas espécies que participam de reações ácido-básica catalisadas.

A catálise ácida é uma propriedade comum à todas espécies ácidas tais como,  $\text{OH}_3^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , etc. Similarmente as espécies  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  e  $\text{NH}_3$  também apresentam propriedades como catalisadores básicos, sendo que, inúmeras reações orgânicas estão sujeitas a este tipo de catálise.

Um exemplo a ser citado é a hidrólise do acetato de etila, cuja reação é catalisada não somente pelo íon hidrônio como também, pelo tampão derivado do m-nitrofenol<sup>36</sup>.

Estas reações estão sujeitas a Catálise Ácida ou Básica Geral e podem ser descritas pelas equações:

$$k_{\text{obs}} = \sum k_i [\text{HA}] \quad \text{para catálise ácida geral} \quad (24)$$

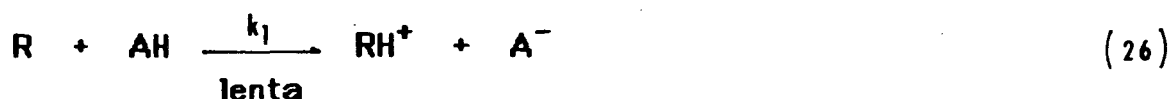
$$k_{\text{obs}} = \sum k_i [\text{B}] \quad \text{para catálise básica geral} \quad (25)$$

A transferência de prótons nas reações ácido-básica catalisadas se dá mais lentamente do que entre dois sítios eletronegativos, que caracteriza a catálise específica, portanto, esta transferência de prótons deve ocorrer na etapa determinante de velocidade de reação.

Devido estas diferenças, o estudo da velocidade em função do pH e da concentração do tampão pode, frequentemente, permitir conclusões sobre a natureza da etapa de transferência de prótons no processo catalisado.

Vários comportamentos cinéticos podem se apresentar como catálise ácida geral:

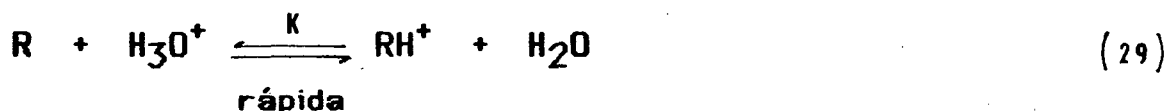
a) Quando a ligação A - H é quebrada numa primeira etapa lenta gerando a espécie reativa a qual se decompõe rapidamente à produtos. Tal processo é dado pelas equações:



onde:

$$v = k_1 [R] [AH] \quad (28)$$

b) O mesmo tipo de comportamento cinético resulta de um mecanismo no qual um rápido pré-equilíbrio de protonação, é seguido por uma lenta transferência de prótons, podendo ser exemplificada pelas equações:



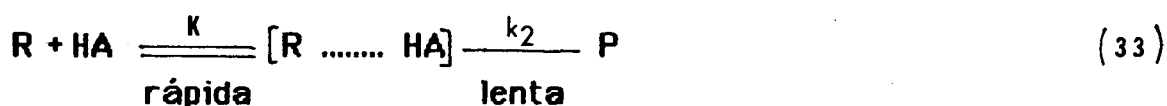
onde:

$$v = k_2 [RH^+] [A^-] \quad (31)$$

Utilizando-se do mesmo tratamento dado as equações 14,15 e 16 e considerando-se que  $k_2 \ll k_{-1}$ , obtém-se que:

$$v = K k_2 [R] [H_3O^+] [A^-] \quad (32)$$

c) Existe uma terceira possibilidade mecanística com características cinéticas da catálise ácida geral e esta, não envolve efetivamente transferência de prótons. Trata-se da formação de um complexo entre o substrato e a espécie ácida e a decomposição deste à produto numa etapa lenta, dada pela equação:



onde, utilizando-se o mesmo tratamento dado as equações 14,15 e 16 e

considerando-se que  $k_2 \ll k_1$ , obtém-se:

$$v = K k_2 [R] [HA] \quad (34)$$

O mesmo tratamento de dados é feito para reações que sofrem Catálise Básica Geral.

O estudo da catálise experimental por tampões é feita através de determinações de velocidade de reação mantendo-se o pH constante (valor igual ao pKa do tampão) e aumentando-se a concentração do mesmo. A detecção de catálise ácida (ou básica) geral experimental é obtida alterando-se a razão  $AH/A^-$  existente no tampão através da relação  $pKa = pH + \log AH/A^-$ . Dessa forma pode-se saber qual das espécies  $AH/A^-$ , ou se ambas, catalisam a reação.

Supondo uma reação sujeita à catálise ácida e básica geral a expressão total de velocidade será dada pela equação:

$$v = k_0 + k_H^+ [H_3O^+] + k_{OH^-} [OH^-] + k_{AH} [AH] + k_{A^-} [A^-] \quad (35)$$

onde:

$k_0$  = cte. de velocidade de 1ª ordem para a reação espontânea.

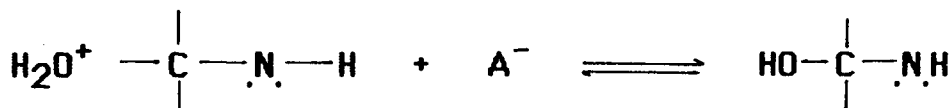
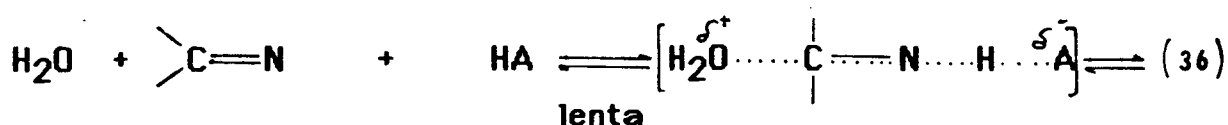
$k_H^+$  = cte. de velocidade de 2ª ordem para a reação catalisada pelo hidrônio.

$k_{OH^-}$  = cte. de velocidade de 2ª ordem para a reação catalisada pela hidroxila.

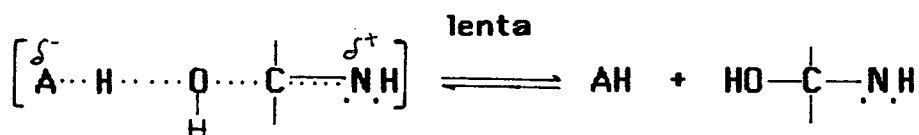
$k_{HA}$  = cte. de velocidade de 2ª ordem para a reação catalisada pelo ácido HA.

$k_{A^-}$  = cte. de velocidade de 2ª ordem para a reação catalisada pela base  $A^-$ .

A catálise ácida geral observada experimentalmente pode ser considerada mecanisticamente uma verdadeira catálise ácida geral esquematizada pela seguinte equação:



ou, uma catálise ácida específica básica geral, esquematizada pela seguinte equação:



A reação entre p-clorobenzaldeído e N-metilhidroxilamina estudada por Jencks<sup>27</sup> é um exemplo de verdadeira catálise ácida geral.

#### 1.4 EQUAÇÃO DE BRÖNSTED.

Em 1924 Brönsted e Pedersen, estudando a reação de decomposição da nitramida catalisada por base evidenciaram a existência de uma correlação entre a efetiva atuação do catalisador básico geral (através da cte. de velocidade da reação catalisada) e a sua habilidade em atuar como acceptor de prótons (medida através da cte. de dissociação ácida ou básica)<sup>37</sup>. Esta correlação teve a seguinte forma:

$$k_{\text{AH}} = G_{\text{AH}} K^\alpha \quad \text{para catálise ácida geral} \quad (38)$$

$$k_{\text{A}^-} = G_{\text{A}^-} (1/K)^\beta \quad \text{para catálise básica geral} \quad (39)$$

onde:

$k_{\text{AH}}$  e  $k_{\text{A}^-}$  = ctes. catalíticas para ácidos e bases respectivamente  
 $K$  = cte. de força convêncional do ácido AH ou do ácido correspondente à base  $\text{A}^-$ .

$G_{AH}$  ou  $G_{A^-}$  e  $\alpha$  ou  $\beta = \text{ctes.}$  para uma dada reação. Os valores de  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se normalmente entre 0 e 1.

A Relação de Brønsted é encontrada na literatura como "Lei de Catálise de Brønsted"<sup>38</sup>, sendo esta, a primeira Relação Linear de Energia Livre.

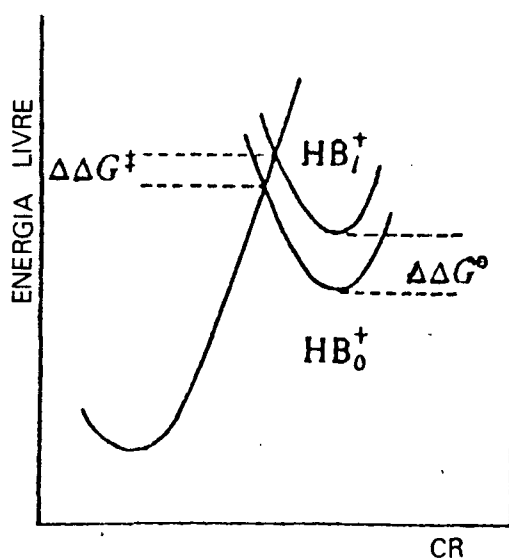
Logaritmando as equações 38 e 39 e sabendo-se que  $pK_a = -\log K_{AH}$  teremos:

$$\log k_{AH} = -\alpha pK_a + C \quad \text{para catálise ácida geral} \quad (40)$$

$$\log k_{A^-} = \beta pK_a + C \quad \text{para catálise básica geral} \quad (41)$$

Estas equações requerem que a energia livre de ativação para a etapa catalítica seja diretamente proporcional a energia livre de dissociação para a mesma série de ácidos ou bases.

Utilizando-se de um diagrama de energia potencial para demonstrar a reação entre um substrato R - H e duas bases  $B_0$  e  $B_1$  de forças distintas ( Fig B ), pode-se facilmente observar a existência de uma relação proporcional entre a variação de energia de ativação  $\Delta \Delta G^\ddagger$  e a variação de energia de reação  $\Delta \Delta G^\circ$ .



**Fig B** - Diagrama de Energia Potencial mostrando, a origem da Relação de Brønsted.

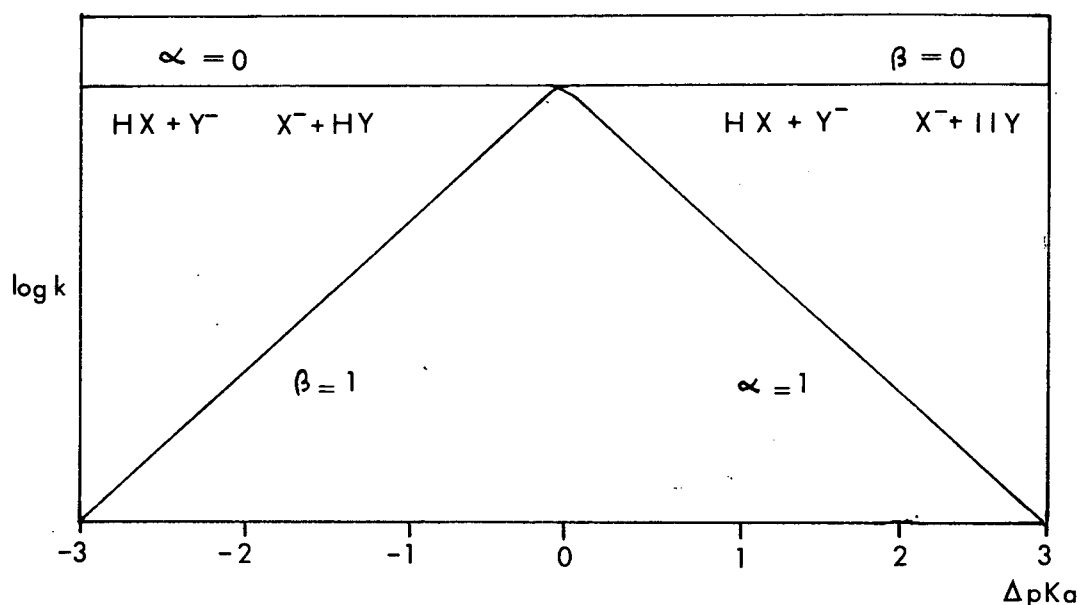


A Lei de Catálise de Brönsted está sujeita a duas limitações.

A primeira delas e a mais importante é que a sua linearidade está sujeita às reações que envolvem:

- Ácidos ou bases em oxigênio e nitrogênio (ou como catalisadores ou como substrato),
- Trocas de ligações químicas além de transferência de prótons,
- Constantes de velocidade que não se aproximam da velocidade controlada por difusão.

Dessa forma, a relação  $\log k$  versus  $\Delta pK$  aproxima-se de um comportamento ideal como mostrado na figura 9<sup>39</sup>.



**Fig 9** - Dependência de  $\log k$  x  $\Delta pK_a$  da transferência de prótons em um sistema ácido-base "ideal"

A segunda limitação está relacionada a uma correção estatística<sup>40</sup> que deve ser aplicada a cte. de acidez e basicidade pois, alguns ácidos e bases podem possuir mais do que um simples sítio de "doação" ou "aceitação" de prótons respectivamente.

As correlações de Brönsted corrigidas estatisticamente tornam-se:

$$\log k_{AH}/p = - \alpha ( pKa + \log p/q ) \quad (42)$$

para catálise ácida geral

$$\log k_{A^-}/q = \beta ( pKa + \log p/q ) \quad (43)$$

para catálise básica geral

onde:

$p = n^0$  de prótons equivalentes que podem ser transferidos do ácido e

$q = n^0$  de sítios na base que podem aceitar prótons

Experimentalmente os valores das constantes  $\alpha$  e  $\beta$  de Brønsted são facilmente obtidos graficando-se os valores de  $\log k_{AH}/p$  ou  $\log k_{A^-}/q$  versus  $pKa + \log (p/q)$ .

#### 1.4.1 SIGNIFICADO DOS EXPOENTES DE BRÖNSTED.

A Relação de Brønsted é um instrumento de grande valia no estudo de mecanismos de reações. A observação de catálise ácida ou básica geral significa que a transferência de prótons deve estar envolvida na etapa determinante de velocidade de reação. Através do valor da Constante de Brønsted pode-se ter idéia da extensão da transferência do próton no estado de transição e saber o quanto este se assemelha aos reagentes ou aos produtos.

Utilizando-se de diagramas de energia potencial ( Fig. 10 ) pode-se observar dois extremos. A figura 10a representa um estado de transição muito semelhante aos reagentes onde, praticamente, não existe transferência de prótons. Neste caso, o valor da cte. de Brønsted é igual a zero. Sendo esta constante muito pequena, os efeitos catalíticos dos ácidos presentes serão anulados pelo efeito catalítico do solvente, e a reação aparecerá como sendo "não catalisada".

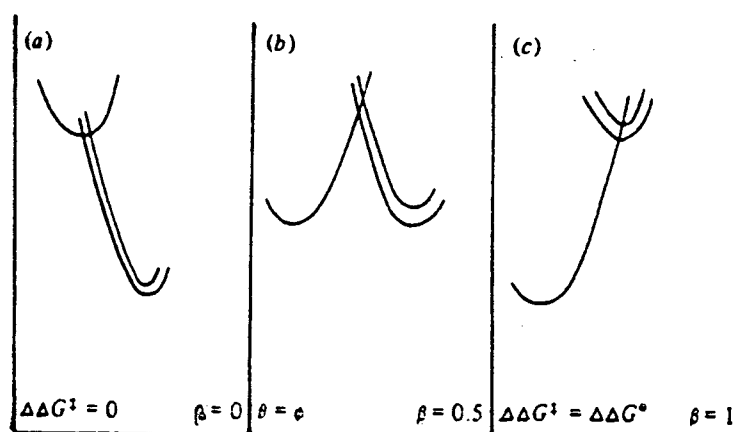
O outro extremo apresentado na figura 10c demonstra que a transferência de prótons praticamente já ocorreu sem que o estado de transição tenha sido completamente alcançado onde, este se assemelha aos produtos e a cte. de Brønsted, neste caso é igual a 1.

Esta condição indica que todos os ácidos presentes na reação

estão sendo superpostos pela força catalítica dos catalisadores específicos onde, o substrato apresenta grande discriminação e somente o catalisador mais potente é que atuará.

A figura 10b indica um estado de transição onde o próton está esquematicamente a meia distância entre o reagente e o catalisador, cujo valor da cte. de Brönsted é igual a 0,5.

Dessa forma, para se detectar a catálise ácida ou básica geral os valores de  $a$  ou  $b$ , respectivamente, devem ser maiores que 0 e menores do que 1.



**Fig 10** - Significado das Constantes de Brönsted.

## 1.5 EFEITO DO SOLVENTE.

Mudanças no solvente afetam consideravelmente tanto a velocidade quanto o equilíbrio de uma reação<sup>41</sup>, podendo também, influenciar o mecanismo pelo qual esta ocorre<sup>42</sup>. Sua influência sobre a reatividade de espécies químicas está diretamente ligada à sua capacidade de alterar as trocas de energia livre que ocorrem durante a reação, através da solvatação relativa dos estados inicial e de transição.

Os solventes orgânicos, mais comumente utilizados, podem ser

classificados com base na sua estrutura ( prótico ou aprótico ) e sua constante dielétrica ( polar e apolar ).

A solvatação é um fenômeno essencialmente eletrostático<sup>43</sup>.

Quando um íon ou molécula polar é colocada em um solvente contendo moléculas polares estas, são atraídas e orientadas produzindo um trabalho eletrostático significando perda de energia e estabilização do sistema.

O efeito do solvente mais pronunciado é observado em reações onde cargas são formadas ou destruídas, total ou parcialmente.

Solventes de polaridade crescente favorecem as reações onde no estado de transição, ocorre formação de carga pois, este interage de forma mais eficiente com a espécie no estado de transição provocando uma maior estabilização deste frente ao estado inicial.

Desta forma, moléculas carregadas que tem sua densidade de carga dispersa ou destruída no estado de transição, se forem muito estabilizadas não irão a produto, portanto, este tipo de reação é favorecida por solventes com polaridade decrescente.

A influência do solvente sobre a velocidade das reações onde, no estado de transição, ocorre destruição ou dispersão de carga é menos acentuada do que naquelas onde ocorre formação de cargas<sup>41</sup>. Nas reações em que nem os reagentes nem o estado de transição são carregados o efeito do solvente torna-se insignificante.

A ordem aparente de uma reação e, conseqüentemente o seu mecanismo, também pode ser alterada pelo solvente<sup>44</sup>. Huges e col., estudaram a etanolise do cloreto de  $\alpha$  - feniletilo variando a proporção de etanol e água e foi verificado a existência de uma concorrência entre os caminhos de reação de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> ordem.

## 1.6 EFEITO POLAR , ESTÉRICO E DE RESSONÂNCIA.

Para que uma reação ocorra é necessário que exista uma

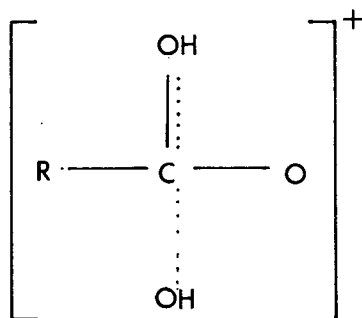
aproximação das superfícies de energia potencial dos reagentes.

A reatividade de compostos orgânicos é grandemente influenciada por vários fatores estruturais que encontram-se divididos em três tipos: Efeito de campo, de ressonância ( ou mesomérico ) e Efeito estérico.

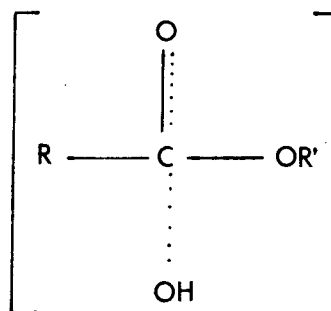
Na maioria dos casos, 2 ou até mesmo 3 destes efeitos operam simultaneamente e, normalmente, não é fácil prever o quanto cada um deles está influenciando a reação.

Taft a partir de 1950, seguindo o estudo iniciado por Ingold ( 1930 ) tentou separar os Efeitos estéricos dos Efeitos polares, comparando a hidrólise ácido-básica catalisada de ésteres carbonílicos alifáticos.

para catálise ácida



para catálise básica



Através desses Estados de transição Taft negligenciou o Efeito estérico ( por diferenciarem apenas por dois prótons ) e também o Efeito de ressonância, onde a única influência do substituinte na reação ácido-básica catalisada é devido ao Efeito polar.

Dessa maneira, foi sugerida a seguinte equação:

$$\rho = \log ( k/k_0 )_B - \log ( k/k_0 )_A / 2,48 \quad (44)$$

onde:

$\rho$  = mede o efeito polar do substituinte

$k$  = cte hidrolítica para um éster particular ( RCOOR' )

$k_0$  = cte hidrolítica para o correspondente acetato ( R = CH<sub>3</sub> )

B e A = refere-se a catálise básica e ácida

2,48 = fator que dá valores de  $\rho$  comparáveis ao  $\rho$  de Hammett

Taft também conseguiu isolar o Efeito estérico estudando a hidrólise de ésteres ácido-básica catalisada onde  $\log ( k/k_0 )$  mostrou-se

insensível a Efeitos polares. Em casos onde a interação por ressonância é ausente  $\log ( k/k_0 )$  é proporcional apenas ao Efeito estérico e a equação resume-se à:

$$\log ( k/k_0 ) = ES \quad (45)$$

onde:

ES = cte. estérica do substituinte

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 REAGENTES

Os reagentes orgânicos e inorgânicos utilizados na preparação das soluções de reação foram obtidos comercialmente ( Merck e/ou Aldrich ) com grau de pureza P.A , e purificados quando necessário.

Todas as soluções foram preparadas utilizando-se água destilada e deionizada.

O 5-nitrofurfural foi sintetizado e purificado de acordo com método descrito na literatura<sup>45</sup>.

### 2.2 APARELHOS EMPREGADOS

As medidas cinéticas foram feitas em um espectrofotômetro UV-VIS Varian 634 e UV-VIS Varian DMS-80, com compartimento de cela termostaticado para  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ . Através de um registrador potenciométrico acoplado ao espectrofotômetro obteve-se os gráficos das corridas cinéticas.

Os espectros UV foram obtidos empregando-se um espectrofotômetro HP-8450-A Diode Array.

Foram utilizadas cubetas de quartzo com tampa esmerilhada e com 10 mm de caminho óptico.

As medidas de pH foram efetuadas utilizando-se de um potenciômetro digital marca Digimed - DMPH-2 ou Micronal 3374, equipados com eletrôdo duplo de vidro do tipo Ingold, previamente cablizado com soluções padrões ( Merck ).

Os valores das constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem, assim como, os coeficientes de regressões lineares foram obtidos utilizando-se programas de computação para TK-3000 e PC - XT.

### 2.3 MEDIDAS CINÉTICAS

As determinações cinéticas foram feitas em soluções aquosas à  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ , força iônica 1,0 mantida com KCl ( exceto para soluções fortemente ácidas) e com concentração de EDTA da ordem de  $10^{-4}\text{M}$  (para complexar cátions de metais pesados eventualmente presentes na solução).

As soluções aquosas de hidroxilamina, N-metilhidroxilamina, metoxiamina e N-ciclohexilhidroxilamina foram preparadas instantes antes de seu uso. A concentração utilizada para estas soluções variou entre  $10^{-1}$  e  $10^{-3}\text{M}$  para a maioria das reações. As soluções de furfural, 5-nitrofurfural e 2-acetilfurano foram preparadas no dia da realização do experimento, cuja concentração não ultrapassou a  $10^{-4}\text{M}$ .

Dessa forma, manteve-se condições de pseudo-primeira ordem em relação ao reagente nucleofílico exceto, para a reação de condensação entre furfural e N-ciclohexilhidroxilamina, onde utilizou-se excesso do aldeído.

O pH das soluções foi ajustado logo após a adição da base nitrogenada apresentando, no máximo, uma variação de 0,03 unidades em sua leitura.

As reações foram iniciadas, somente após alcançado o equilíbrio térmico, com a adição de 0,03 ml da solução do composto carbonílico. As cinéticas foram seguidas medindo-se o aumento relativo da absorvância, devido a formação do produto ( oxima ou nitrona ), nos

seus respectivos comprimentos de onda ( Tabela 1 ).

**Tab. I** -Comprimento de onda de absorção para Nitronas e Oximas.

Produtos	$\lambda$ , nm
$C_4H_3O-C(H) = NOH$	260
$O_2N-C_4H_3O-C(H) = NOH$	260
$C_4H_3O-C(H) = N^+(O^-)CH_3$	320
$O_2N-C_4H_3O-C(H) = N^+(O^-)CH_3$	370
$C_4H_3O-C(H) = NOCH_3$	250
$O_2N-C_4H_3O-C(H) = N^+(O^-)C_6H_{10}$	348
$C_4H_3O-C(H) = N^+(O^-)C_6H_{10}$	330
$C_4H_3O-C(CH_3) = NOH$	255

As constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem (  $k_{obs}$  ) foram calculadas através de um programa de computação para TK-3000 ou PC-XT, com um erro nunca superior a 2%.

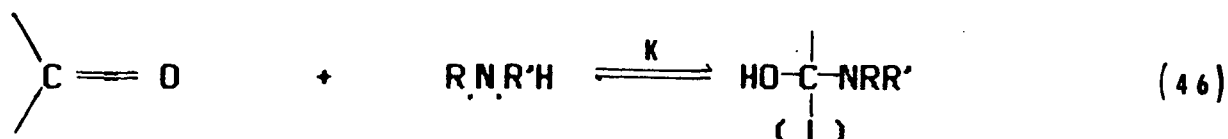
## 2.4 DETERMINAÇÃO DA CONSTANTE DE EQUILÍBRIO.

As constantes de equilíbrio para a formação do intermediário neutro carbinolamina ( 25°C, força iônica 1,0 ), foram determinadas espectrofotometricamente<sup>46</sup> onde, quantidades crescentes de nucleófilo foram adicionadas à soluções contendo uma quantidade fixa de composto



carbonílico provocando, dessa forma, uma queda imediata em sua absorvância causada, pela conversão parcial de reagentes ao composto de adição carbinolamina. As absorvâncias no tempo zero, referentes as quantidades de nucleófilo adicionadas, foram obtidas extrapolando-se os valores das leituras feitas em intervalos fixos de tempo.

Relacionando-se a absorvância no tempo zero e a extensão da reação à diferentes concentrações de nucleófilo obteve-se, a constante de equilíbrio para a formação do intermediário.



onde:

$$\text{Keq} = [\text{I}] / \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \right]_t \cdot [\text{N}] \quad (47)$$

Através das equações 6, 7 e 8 do apêndice obtém-se:

$$[\text{I}] = \text{Keq} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \right]_t \cdot [\text{N}] / 1 + \text{keq} [\text{N}] \quad (48)$$

Fazendo-se o recíproco de (1) para a equação acima teremos a seguinte equação da reta:

$$1 / [\text{I}] = 1 / \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \right]_t + 1 / \text{Keq} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \right]_t \cdot 1 / [\text{N}] \quad (49)$$

onde a concentração do intermediário (I) é obtida pela diferença da absorvância apresentada pelo composto carbonílico antes e após a adição da base nitrogenada. Portanto, a equação 49 torna-se:

$$1 / \Delta A = 1 / \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \right]_t + 1 / \text{Keq} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \right]_t \cdot 1 / [\text{N}] \quad (50)$$

Dessa maneira, a constante de equilíbrio foi determinada pelo intercepto negativo da abscissa.

Este experimento foi realizado a um pH onde a etapa de desidratação do intermediário para a formação do produto não sofre catálise, isto é, onde a reação é espontânea. Nas reações com N-ciclohexilhidroxilamina o mesmo procedimento não pode ser utilizado pois, esta, se apresenta instável à valores de pH próximos a neutralidade. Dessa forma, as constantes de equilíbrio para estas reações foram

determinadas numa faixa de pH onde a etapa de desidratação do intermediário é ácida catalisada introduzindo um certo erro nos valores obtidos.

O valor da constante de equilíbrio apresentado para cada reação é a média dos valores obtidos entre dois experimentos.

## 2.5 CONSTRUÇÃO DO PERFIL DE REAÇÃO

Os perfis de reação foram obtidos graficando-se os logaritmos das constantes de velocidade de 2ª ordem ( $k_2$ ) em função do pH. Os valores das constantes de velocidade de 2ª ordem ( $k_2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) foram obtidos numa extensa faixa de pH como também, na região do  $\text{H}_0$ . Para a região do  $\text{H}_0$  estes valores foram obtidos empregando-se HCl titulado numa concentração entre 6 e  $2\text{M}^{47}$ . Para a região de pH inferior a 2 utilizou-se solução padrão de HCl ( tritisol ). Nos demais valores de pH utilizou-se tampões adequados , cuja concentração foi de  $10^{-2}\text{M}$ .

O cálculo das constantes de velocidade de 2ª ordem para as reações com excesso do reagente nucleofílico foi obtido através da equação 51, a qual encontra-se deduzida no apêndice.

$$k_2 = k_{\text{obs}} ( 1 + K_{\text{eq}} [ \text{N} ] ) / K_{\text{eq}} [ \text{N} ] \quad (51)$$

Para as reações ocorridas em meio ácido se faz necessário a utilização de um fator de correção para o cálculo da constante de velocidade de 2ª ordem, já que nestas condições, parte do reagente nucleofílico se encontra protonado. Portanto,

$$k_2 = k_{\text{obs}} ( 1 + K_{\text{eq}} [ \text{N} ]_1 ) / k_{\text{eq}} [ \text{N} ]_1 \quad (52)$$

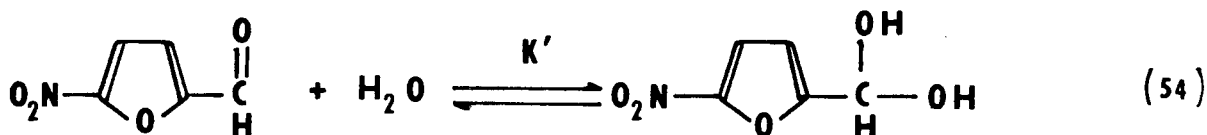
onde:

$$[ \text{N} ]_1 = ( K_a / K_a + \text{H}^+ ) [ \text{N} ]_t \quad (53)$$

Sendo que, o valor do pKa dos reagentes nucleofílicos utilizados

foi: hidroxilamina 6,17<sup>27</sup>, N-metilhidroxilamina 6,15<sup>27</sup>, metoxiamina 4,73<sup>32</sup>, e N-ciclohexilhidroxilamina 6,0<sup>26</sup>.

Uma outra correção para as reações do 5-nitrofurfural foi feita, pois, segundo o artigo de Laviron e col.<sup>48</sup> este, sofre uma hidratação segundo a equação:



onde:

$$K' = \frac{[\text{C}(\text{OH})_2]}{[\text{>C}=\text{O}]} \quad (55)$$

e

$$[\text{>C}=\text{O}]_t = [\text{>C}=\text{O}] + [\text{C}(\text{OH})_2] \quad (56)$$

$$[\text{C}(\text{OH})_2] = [\text{>C}=\text{O}]_t - [\text{>C}=\text{O}] \quad (57)$$

substituindo-se na equação 55, temos:

$$K' = \frac{([\text{>C}=\text{O}]_t - [\text{>C}=\text{O}])}{[\text{>C}=\text{O}]} \quad (58)$$

Fazendo-se as devidas operações chega-se:

$$[\text{>C}=\text{O}] = [\text{>C}=\text{O}]_t / (1 + K') \quad (59)$$

Dessa forma a equação 10 do apêndice toma a seguinte forma:

$$v = k_2 \text{Keq} [\text{>C}=\text{O}]_t [\text{N}]_1 / (1 + K') (1 + \text{Keq} [\text{N}]_1) \quad (60)$$

onde:

$$k_2 = k_{\text{obs}} (1 + K') (1 + \text{Keq} [\text{N}]_1) / \text{Keq} [\text{N}]_1 \quad (61)$$

O valor de  $K'$  para as reações do 5-nitrofurfural obtido na literatura é igual a 1<sup>48</sup>.

## 2.6 DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES CATALÍTICAS DO ÍON HIDRÔNIO ( $k_{H^+}$ ) E DA CONSTANTE CATALÍTICA DO SOLVENTE ( $k_0$ ) PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE OXIMAS E NITRONAS.

Através dos perfis de reação foram obtidas as constantes de velocidade de 3ª ordem do íon hidrônio ( $k_{H^+} M^{-2}s^{-1}$ ) graficando-se o valor de  $k_2$  e a correspondente concentração do íon hidrônio referentes às distintas etapas formação e desidratação da carbinolamina. (Ver apêndice equação 14).

Da mesma forma, através dos perfis de reação, foram obtidas as constantes de velocidade de 2ª ordem, para as etapas de formação e desidratação da carbinolamina, que independem do pH de realização do experimento. Estes valores foram obtidos extrapolando-se até o eixo y (ordenadas) e fazendo-se  $k_0 = k_2 / 55,5$  ( $k_0 M^{-2}s^{-1}$ ).

## 3- RESULTADOS

Na tabela II pode-se observar a variação da absorvância do furfural ( $\lambda = 270 \text{ nm}$ ) em função da concentração da metoxiamina. A figura II trata-se do gráfico correspondente a tabela II onde, o intercepto do eixo x refere-se a constante de equilíbrio, cujo valor médio para esta reação estima-se em  $K_{eq} = 1,99$ .

Na tabela III é apresentada a média dos valores das constantes de equilíbrio para as reações estudadas, assim como, as condições de realização do experimento, sendo que, estes valores foram calculados utilizando-se do mesmo procedimento apresentado na figura II.

Os valores das constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem ( $k_{obs}$ ), assim como, as constantes de velocidade de 2ª ordem ( $k_2$ ) estão apresentadas nas tabelas IV à XI. Os perfis de reação ( $\log k_2$  vs pH) referentes as tabelas indicadas acima encontram-se nas figuras 12 à 16.

Nas tabelas XII e XIII encontram-se listados os valores das constantes de velocidade de terceira ordem, sob catálise do íon hidrônio ( $k_H^+$ ) e também os valores das constantes de velocidade de 2ª ordem da reação espontânea, ou não catalisada ( $k_0$ ) para as reações de formação de oximas e nitronas.

As reações de condensação entre furfural e hidroxilamina, N-metilhidroxilamina e metoxiamina foram estudadas através da sua sensibilidade frente a natureza e a concentração de diversos tampões, assim como: formiato, acetato, succinato, fosfato, imidazol e trietanolamina.

Nas tabelas XIV à XXXIV, assim como, nas figuras 17 à 37, estão apresentados os resultados cinéticos deste estudo, sendo que, nas tabelas XX, XXVII e XXXIV estão apresentadas os valores das constantes catalíticas e o pKa dos tampões utilizados, ambos corrigidos estatisticamente segundo estudo realizado por Brønsted (1928)<sup>39</sup>.

A correlação entre as constantes catalíticas dos ácidos para as reações estudadas em função dos respectivos valores de pKa (gráfico de Brønsted) esta apresentada nas figuras 23, 30, 37, sendo que, os valores das constantes  $\alpha$  de Brønsted são os seguintes:



Através dos gráficos de Brønsted observa-se que as constantes catalíticas para a reação espontânea, tanto para a formação de oxima como para formação de nitrona, encontram-se com valores acima do esperado pela reta teórica. Sendo que a relação entre o valor esperado e o obtido experimentalmente é de :



Estudou-se também o efeito do solvente sobre a velocidade de reação e os resultados cinéticos encontram-se na tabela XXXVI.

**Tab. II - Variação da absorbância do furfural ( $\lambda = 270$  nm) em função da concentração da metoxilamina (N).<sup>a</sup>**

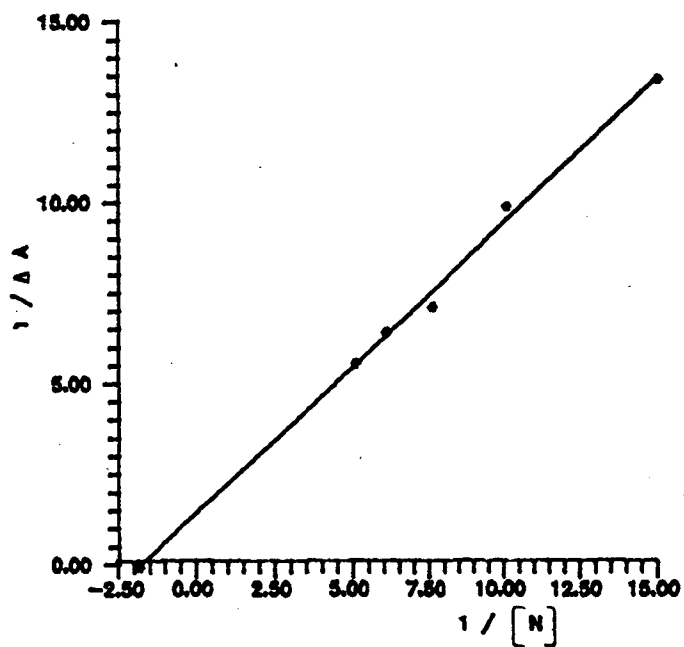
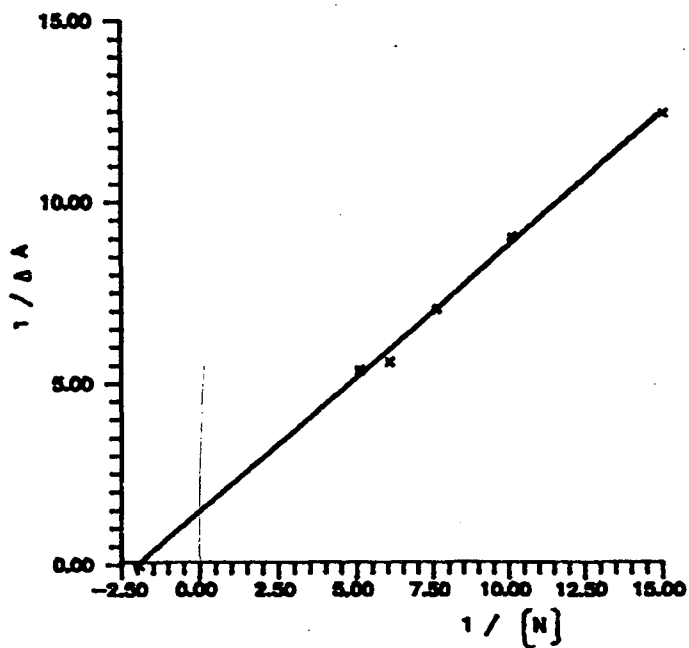
1<sup>a</sup> medida

$A [ \text{C} = \text{O} ]_{t=0}$	[N], M	$1/\Delta A$	$1/[N]$
0,498	$6,66 \times 10^{-2}$	12,38	14,92
0,468	$1,00 \times 10^{-1}$	8,99	10,00
0,436	$1,33 \times 10^{-1}$	7,03	7,52
0,340	$1,67 \times 10^{-1}$	5,58	5,99
0,392	$2,00 \times 10^{-1}$	5,35	5,00

2<sup>a</sup> medida

$A [ \text{C} = \text{O} ]_{t=0}$	[N] M	$1/\Delta A$	$1/[N]$
0,518	$6,66 \times 10^{-2}$	13,40	14,92
0,492	$1,00 \times 10^{-1}$	9,90	10,00
0,453	$1,33 \times 10^{-1}$	7,14	7,52
0,438	$1,67 \times 10^{-1}$	6,45	5,99
0,414	$2,00 \times 10^{-2}$	5,59	5,00

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl)



**Fig. 11** - Gráfico de  $1/\Delta A$  versus  $1/[N]$ ,  $\lambda = 270$  nm, para a determinação da constante de equilíbrio ( $K_{eq}$ ) para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina.

**11.a**  $y = 0,733 x + 1,5$

$r = 0,99$

$K_{eq} = 2,05$

**11.b**  $y = 0,799 x + 1,5$

$r = 0,99$

$K_{eq} = 1,94$

$\overline{K_{eq}} = 1,99$

**Tab. III** - Constantes de equilíbrio para a reação de adição de reagentes nucleofílicos à compostos carbonílicos.<sup>a</sup>

$\text{>C=O}$ , M	RNR'H , M	pH	$\lambda$ , nm	$K_{eq}$ , M <sup>-1</sup>
Furfural ( $8,3 \times 10^{-5}$ )	NH <sub>2</sub> OH ( $5,0 \times 10^{-2}$ )-( $2,5 \times 10^{-1}$ )	8,0	270	4,63 <sup>b</sup>
5-Nitrofurfural ( $4,2 \times 10^{-5}$ )	NH <sub>2</sub> OH ( $1,7 \times 10^{-2}$ )-(10 <sup>-1</sup> )	7,5	308	700
Furfural ( $4,2 \times 10^{-5}$ )	N-CH <sub>3</sub> NHOH ( $5,2 \times 10^{-2}$ )-( $2,5 \times 10^{-1}$ )	7,5	270	0,84
5-Nitrofurfural ( $4,2 \times 10^{-5}$ )	N-CH <sub>3</sub> NHOH ( $3,3 \times 10^{-2}$ )-(1,7x10 <sup>-1</sup> )	7,5	308	107
Furfural ( $4,2 \times 10^{-5}$ )	NH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ( $3,3 \times 10^{-1}$ )-(2,0x10 <sup>-1</sup> )	8,5	270	1,99
Furfural ( $4,2 \times 10^{-5}$ )	N-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> NHOH ( $5,2 \times 10^{-2}$ )-(1,6x10 <sup>-1</sup> )	7,5	270	0,17
5-Nitrofurfural ( $4,2 \times 10^{-5}$ )	N-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> NHOH ( $6,6 \times 10^{-2}$ )-(2,0x10 <sup>-1</sup> )	7,5	308	17,89

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl)

<sup>b</sup> Este valor encontra-se em concordância com o valor de 5,2 M<sup>-1</sup> obtido por Jencks<sup>15</sup>.



**Tab. IV** - Constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina em função do pH.<sup>a</sup>

$H_0$	$k_{obs}/s^{-1}$ ( $\times 10^2$ )	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2$
-0,69	0,066	$3,31 \times 10^3$	3,52
0,20	0,158	$3,18 \times 10^3$	3,50
0,98	0,550	$1,84 \times 10^3$	3,20
pH			
1,50	0,758	$1,16 \times 10^3$	3,06
2,07	1,680	$4,57 \times 10^2$	2,66
2,82	1,880	$9,10 \times 10^1$	1,96
3,55	1,322	$1,70 \times 10^1$	1,23
4,02	2,09	$0,64 \times 10^1$	0,31
4,99	1,93	$6,90 \times 10^{-1}$	-0,16
6,19	2,41	$1,30 \times 10^{-1}$	-0,89
6,49	0,597	$2,50 \times 10^{-2}$	-1,60
6,98	0,291	$2,01 \times 10^{-2}$	-1,99
7,55	0,110	$6,92 \times 10^{-2}$	-2,45
8,03	0,107	$3,41 \times 10^{-3}$	-2,47
8,47	0,173	$5,49 \times 10^{-3}$	-2,26
9,03	0,160	$3,67 \times 10^{-3}$	-2,44

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl), conc. furfural =  $5 \times 10^{-5}M$ , conc. hidroxilamina =  $10^{-1}M$ , exceto pH 9,59 e 10,06 ( $1,5 \times 10^{-1}M$ )

**TABELA V** - Constante de Velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre 5-nitrofurfural e hidroxilamina em função do pH.<sup>a</sup>

H <sub>0</sub>	k <sub>obs</sub> /s <sup>-1</sup> (x10 <sup>2</sup> )	k <sub>2</sub> /M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	log k <sub>2</sub>
-2,12	0,19	1,09x10 <sup>4</sup>	4,04
-1,76	0,23	5,47x10 <sup>3</sup>	3,74
-1,4	0,33	3,50x10 <sup>3</sup>	3,54
-1,05	0,47	2,20x10 <sup>3</sup>	3,34
-0,69	0,58	1,66x10 <sup>3</sup>	3,22
0,20	2,35	6,26x10 <sup>2</sup>	2,79
0,98	4,15	1,84x10 <sup>2</sup>	2,26
pH			
1,50	3,40	6,89x10 <sup>1</sup>	1,84
2,00	4,20	1,78x10 <sup>1</sup>	1,25
2,93	3,85	0,20x10 <sup>1</sup>	0,30
3,45	2,59	4,40x10 <sup>-1</sup>	-0,36
3,95	3,30	2,20x10 <sup>-1</sup>	-0,66
4,64	2,10	6,30x10 <sup>-2</sup>	-1,20
5,03	0,40	9,57x10 <sup>-3</sup>	-2,02
6,49	0,05	9,19x10 <sup>-4</sup>	-3,04
7,03	0,02	4,07x10 <sup>-4</sup>	-3,30
8,20	0,06	1,32x10 <sup>-3</sup>	-2,88
8,65	0,07	1,42x10 <sup>-3</sup>	-2,85

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl), conc. 5-nitrofurfural 3x10<sup>-5</sup>M conc. hidroxilamina 10<sup>-1</sup>M.

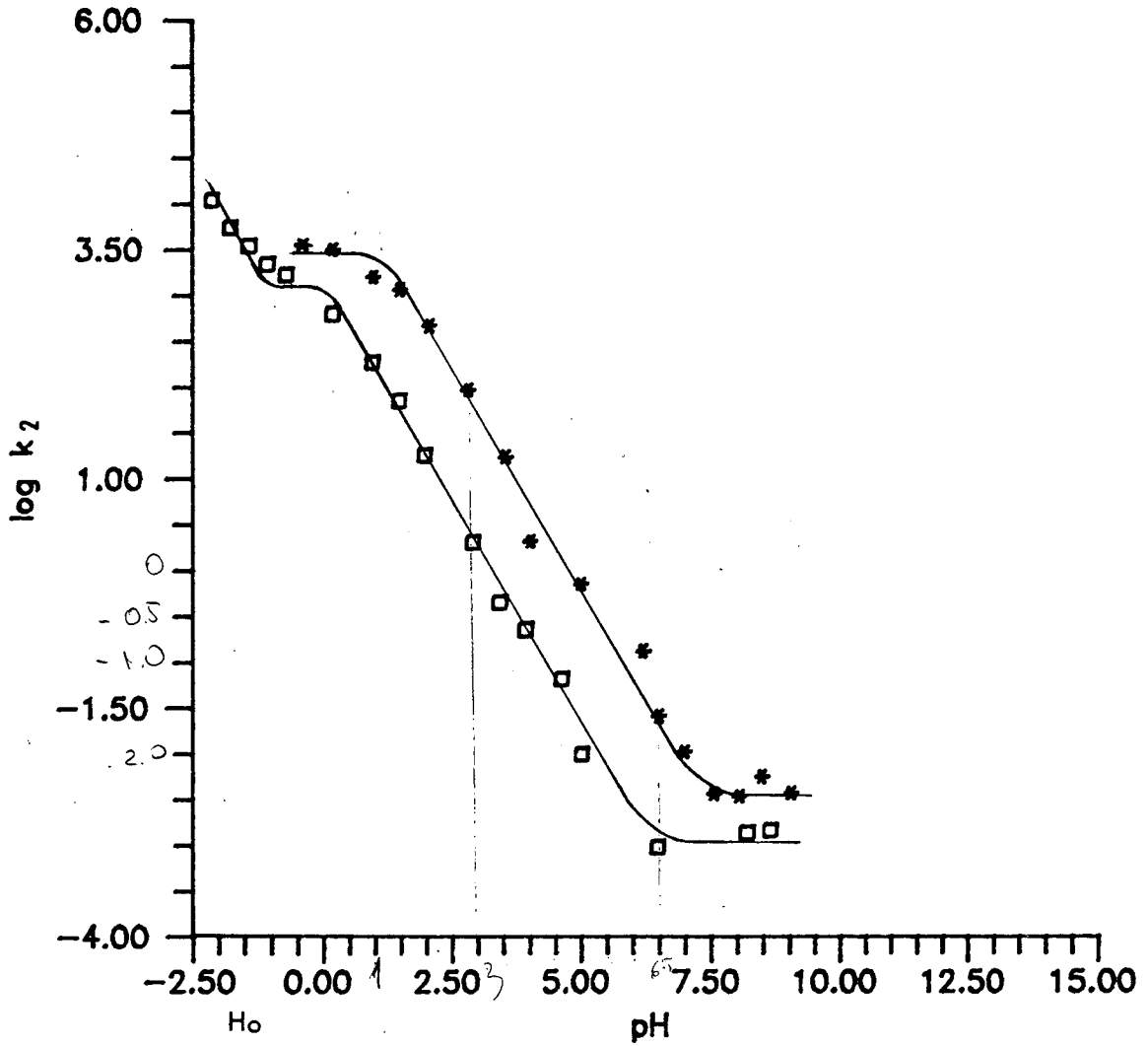


Fig. 12 - Logarítmo das constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem versus pH para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina (\*) e 5-nitrofurfural e hidroxilamina (□).

**Tab. VI** -Constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função do pH.<sup>a</sup>

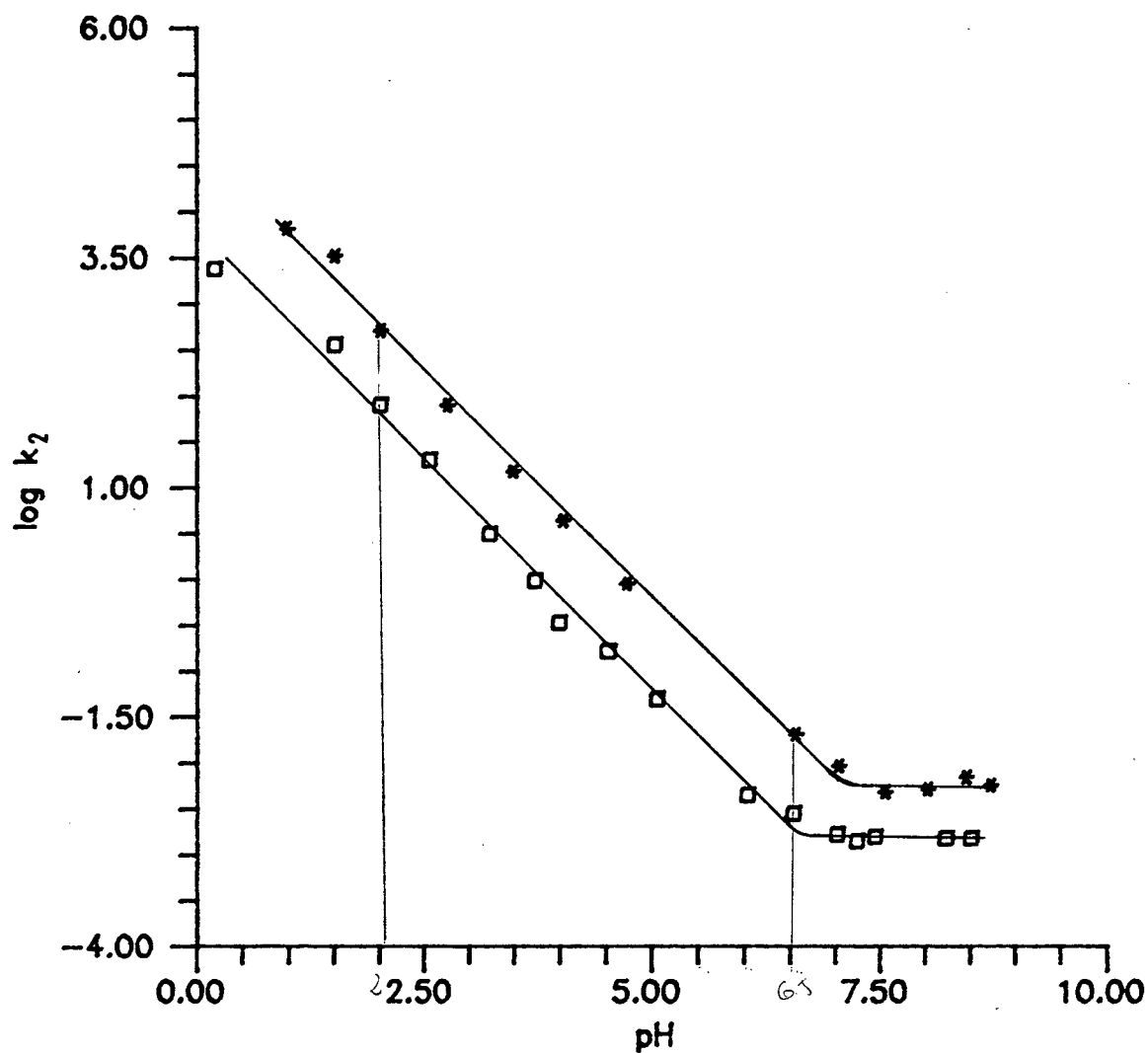
Ho	$k_{obs}/s^{-1} (x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2$
0,98	3,74	$6,59 \times 10^3$	3,82
pH			
1,50	2,65	$3,30 \times 10^3$	3,52
2,00	2,77	$5,10 \times 10^2$	2,71
2,75	2,65	$7,94 \times 10^1$	1,90
3,48	2,73	$1,52 \times 10^1$	1,18
4,03	2,74	$0,44 \times 10^1$	0,64 ✓
4,72	2,71	$9,49 \times 10^{-1}$	-0,05
6,55	1,14	$2,02 \times 10^{-2}$	-1,69
7,03	0,65	$9,43 \times 10^{-3}$	-2,03
7,55	0,38	$4,87 \times 10^{-3}$	-2,31
8,02	0,41	$5,27 \times 10^{-3}$	-2,28
8,45	0,54	$7,03 \times 10^{-3}$	-2,15
8,72	0,65	$5,78 \times 10^{-3}$	-2,24

<sup>a</sup> Água, 25º C, força iônica 1,0 (KCl), conc. furfural  $10^{-4}M$  e conc. N-metilhidroxilamina  $10^{-1}M$ , exceto pH 8,72 , 9,3 , 9,69 ( $1,5 \times 10^{-1}M$ ).

**Tab. VII** -Constantes de velocidade de 2<sup>o</sup> ordem para a reação de condensação entre 5-nitrofurfural e N-metilhidroxilamina em função do pH.<sup>a</sup>

Ho	$k_{obs}/s^{-1}$ ( $\times 10^3$ )	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2$
0,20	2,86	$2,38 \times 10^3$	3,38
pH			
1,50	2,05	$3,55 \times 10^2$	2,55
2,00	2,67	$7,94 \times 10^1$	1,90
2,55	2,64	$1,99 \times 10^1$	1,30
3,22	1,95	$0,31 \times 10^1$	0,49
3,72	1,86	$9,40 \times 10^{-1}$	-0,02
3,99	1,22	$3,30 \times 10^{-1}$	-0,48
4,52	1,95	$1,60 \times 10^{-1}$	-0,79
5,05	1,81	$4,93 \times 10^{-2}$	-1,31
6,03	0,70	$4,43 \times 10^{-3}$	-2,35
6,53	0,62	$2,79 \times 10^{-3}$	-2,55
7,01	0,38	$1,65 \times 10^{-3}$	-2,78
7,24	0,36	$1,41 \times 10^{-3}$	-2,85
7,44	0,42	$1,59 \times 10^{-3}$	-2,80
8,23	0,39	$1,52 \times 10^{-3}$	-2,82
8,51	0,39	$1,53 \times 10^{-3}$	-2,82

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl), conc. 5-nitrofurfural  $3,3 \times 10^{-5}$  M e conc. N-metilhidroxilamina  $10^{-2}$  M, exceto pH 9,22 ( $10^{-1}$  M).



**Fig. 13** - Logarítmo das constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem versus pH para a reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina (\*) e 5-nitrofurfural e N-metilhidroxilamina (□)

**Tab. VIII** - Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e N-ciclohexil hidroxilamina em função do pH<sup>a</sup>.

Ho	k <sub>obs</sub> s <sup>-1</sup> (x10 <sup>4</sup> )	k <sub>2</sub> M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> <sup>b</sup>	log k <sub>2</sub>
-1,05	1,95	6,41x10 <sup>5</sup>	5,81
-0,69	3,61	5,23x10 <sup>5</sup>	5,72
0,20	4,15	6,12x10 <sup>4</sup>	4,79
0,98	2,20	6,76x10 <sup>3</sup>	3,83
pH			
1,50	1,32	1,17x10 <sup>3</sup>	3,07
2,00	0,82	2,36x10 <sup>2</sup>	2,37
3,01	0,77	2,24x10 <sup>1</sup>	1,35
4,01	0,83	0,24x10 <sup>1</sup>	0,38
4,54	0,63	5,53x10 <sup>-1</sup>	-0,25
5,00	0,55	1,78x10 <sup>-1</sup>	-0,75
6,10	0,70	3,69x10 <sup>-2</sup>	-1,43
6,55	0,50	1,88x10 <sup>-2</sup>	-1,73
7,01	0,34	1,10x10 <sup>-2</sup>	-1,96
7,62	0,33	9,94x10 <sup>-3</sup>	-2,00
8,00	0,42	1,23x10 <sup>-2</sup>	-1,91
8,53	0,50	1,47x10 <sup>-2</sup>	-1,83
9,06	0,90	2,64x10 <sup>-2</sup>	-1,58
9,48	1,18	3,47x10 <sup>-2</sup>	-1,46

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl), conc. furfural 2x10<sup>-2</sup>M e conc. N-ciclohexilhidroxilamina 10<sup>-3</sup>M.

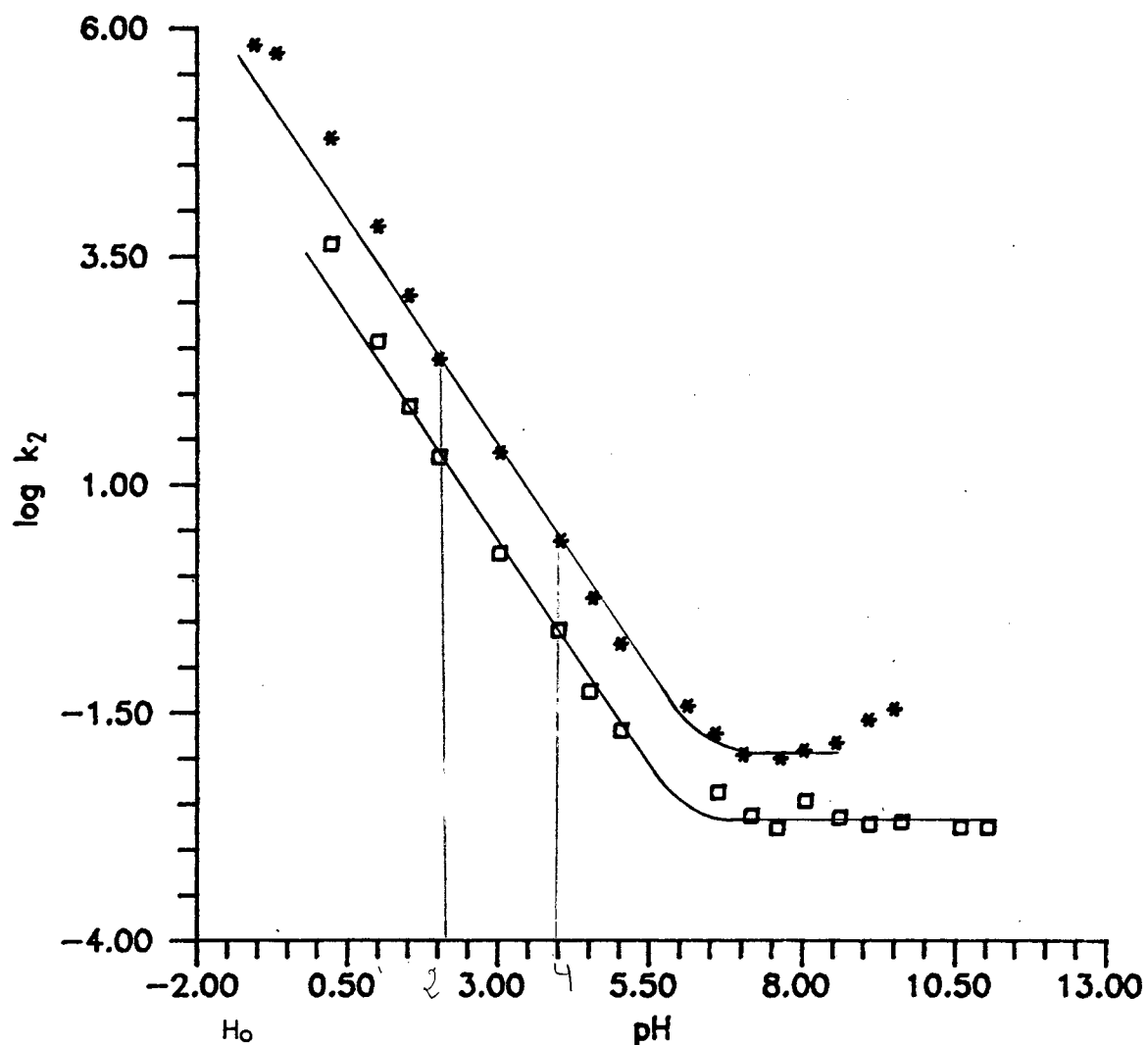
$$^b k_2 = k_{obs} / [\text{furf.}] \times f_c \times K_{eq} ; f_c = K_a / K_a + [H^+]$$

**Tab. IX** - Constante de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre 5-nitrofurfural e N-ciclohexilhidroxilamina em função do pH<sup>a</sup>.

Ho	$k_{obs}/s^{-1}$ ( $\times 10^4$ )	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2$
0,20	4,87	$4,29 \times 10^3$	3,63
0,98	2,48	$3,62 \times 10^2$	2,56
pH			
1,50	1,60	$7,07 \times 10^1$	1,85
2,00	3,55	$1,98 \times 10^1$	1,30
3,01	3,21	$0,18 \times 10^1$	0,24
3,98	4,17	$2,48 \times 10^{-1}$	-0,61
4,49	2,80	$5,28 \times 10^{-2}$	-1,27
5,01	3,18	$1,98 \times 10^{-2}$	-1,70
6,60	4,66	$4,19 \times 10^{-3}$	-2,38
7,14	2,49	$2,24 \times 10^{-3}$	-2,64
7,57	2,81	$1,70 \times 10^{-3}$	-2,77
8,03	4,40	$3,36 \times 10^{-3}$	-2,47
8,60	2,92	$2,22 \times 10^{-3}$	-2,65
9,09	2,47	$1,88 \times 10^{-3}$	-2,73
9,61	2,65	$2,01 \times 10^{-3}$	-2,70
10,59	2,27	$1,72 \times 10^{-3}$	-2,76
11,04	2,25	$1,71 \times 10^{-3}$	-2,76

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl), conc. furfural  $2 \times 10^{-5} M$  e conc. N-ciclohexilhidroxilamina  $2 \times 10^{-2} M$ , exceto Ho 0,20, 0,98 e pH 1,5 ( $8 \times 10^{-3} M$ ).



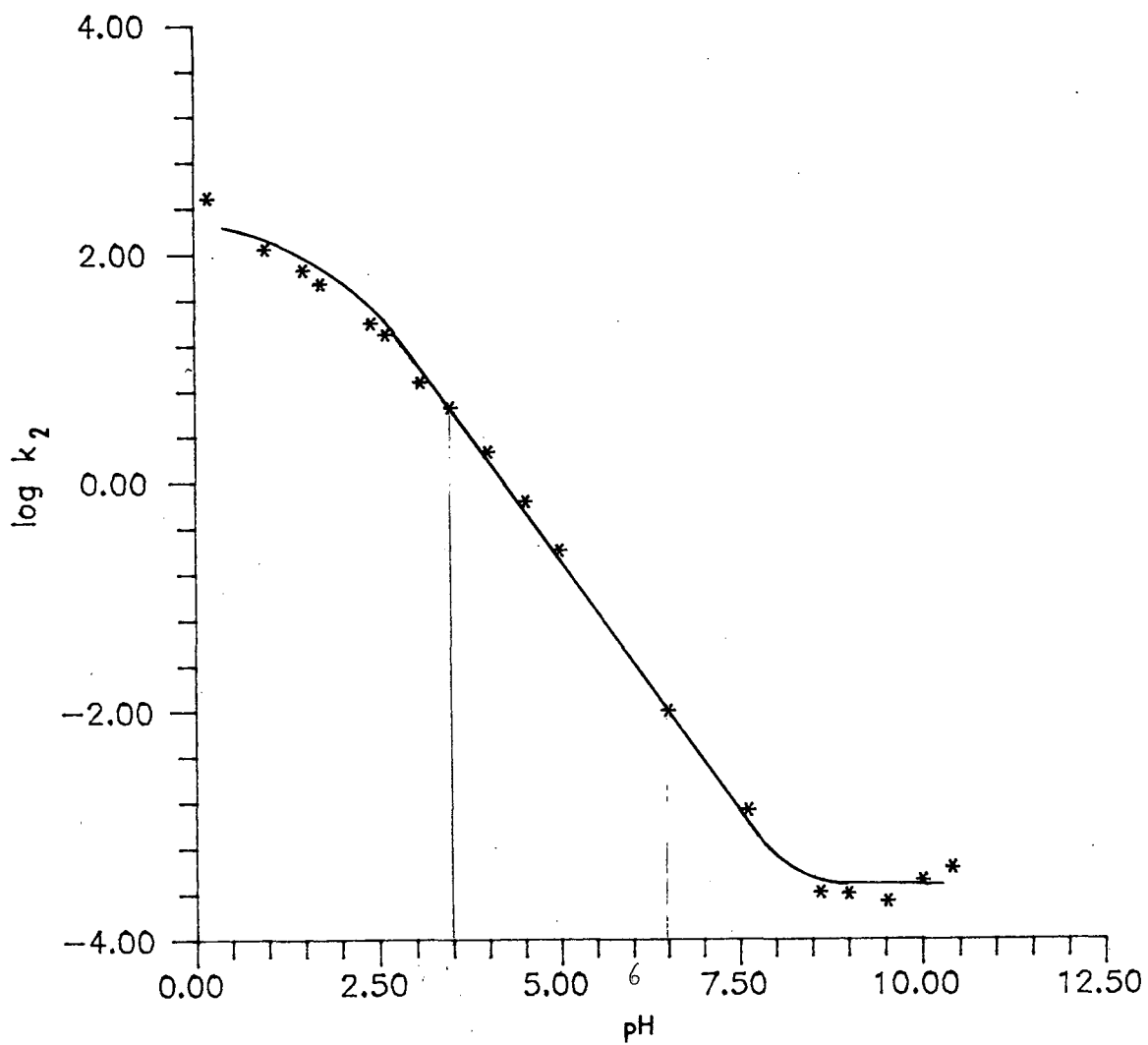


**Fig. 14** - Logarítmo das constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem versus pH para a reação de condensação entre furfural e N-ciclohexil hidroxilamina (\*) e 5-nitrofurfural e N-ciclohexil hidroxilamina. (□)

**Tab. X** -Constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e metoxilamina em função do pH. <sup>a</sup>

Ho	$k_{obs}/s^{-1} (\times 10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$	$\log k_2$
0,20	0,18	$3,06 \times 10^2$	2,49
0,98	0,393	$1,09 \times 10^2$	2,04
pH			
1,50	0,53	$7,17 \times 10^1$	1,86
1,73	1,00	$5,56 \times 10^1$	1,74
2,41	2,43	$2,43 \times 10^1$	1,39
2,60	2,86	$1,96 \times 10^1$	1,29
3,07	3,15	$0,74 \times 10^1$	0,87
3,47	4,60	$0,44 \times 10^1$	0,65
3,98	5,49	$0,18 \times 10^1$	0,26
4,51	4,98	$6,70 \times 10^{-1}$	-0,17
4,98	3,12	$2,50 \times 10^{-1}$	-0,60
6,49	0,19	$1,00 \times 10^{-2}$	-2,0
7,61	0,23	$1,36 \times 10^{-3}$	-2,87
8,61	0,04	$2,57 \times 10^{-4}$	-3,59
9,00	0,04	$2,49 \times 10^{-4}$	-3,60
9,53	0,03	$2,16 \times 10^{-4}$	-3,67
10,01	0,06	$3,34 \times 10^{-4}$	-3,48
10,41	0,07	$4,31 \times 10^{-4}$	-3,37

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl), conc. furfural  $10^{-4}M$  e conc. metoxilamina  $10^{-2}M$ , exceto pH 7,61 - 10,41 ( $10^{-1}M$ ).



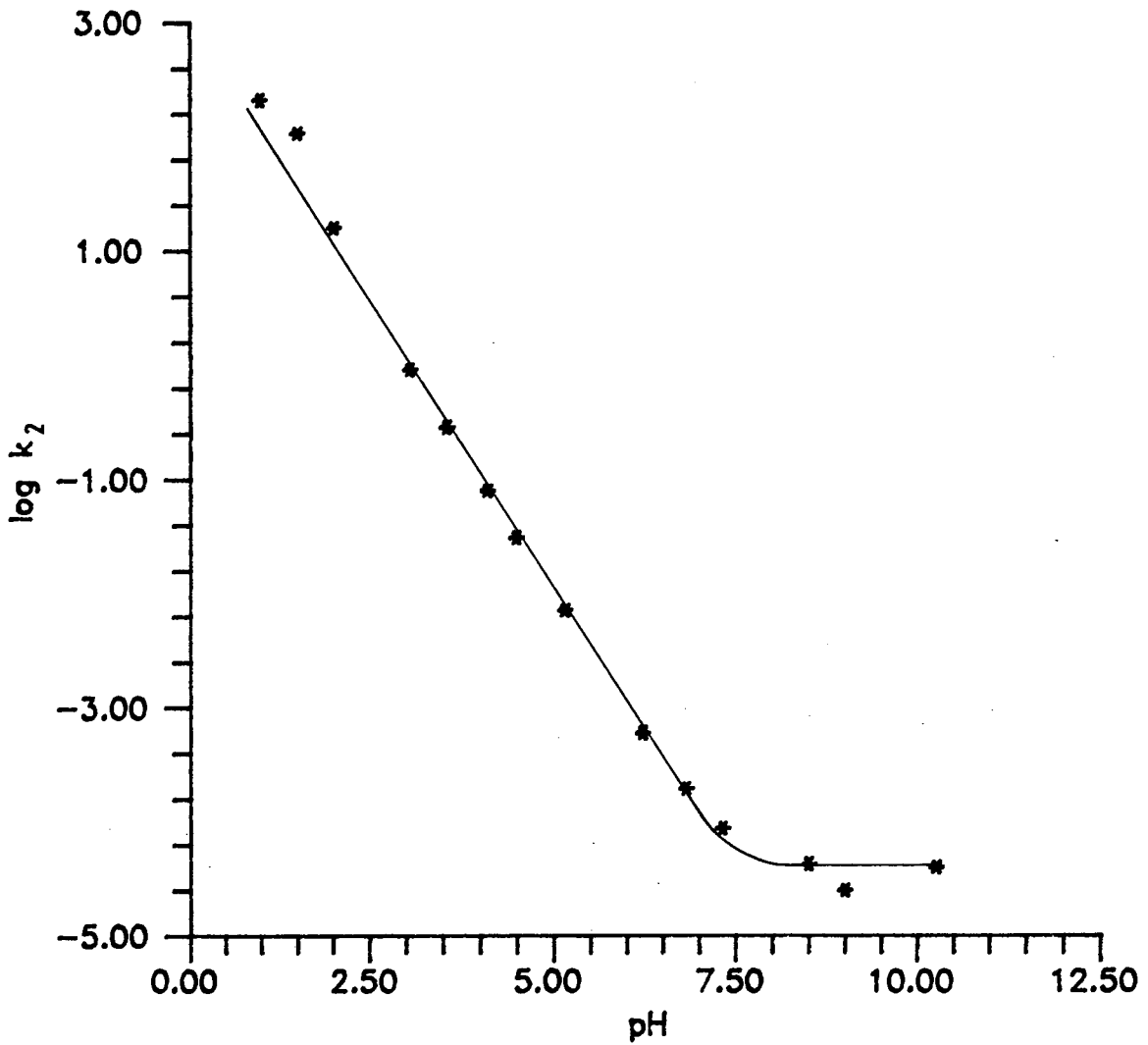
**Fig. 15** - Logarítmo das constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem versus pH para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina.

**Tab. XI** -Constantes de velocidade de 2<sup>ª</sup> ordem para a reação de condensação entre 2-acetilfurano e hidroxilamina em função do pH.<sup>a</sup>

Ho	$k_{obs}/s^{-1}(x10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}b$	$\log k_2$
0,98	1,47	$2,07 \times 10^2$	2,32
pH			
1,50	1,53	$1,08 \times 10^2$	2,03
2,00	1,12	$1,58 \times 10^1$	1,20
3,04	0,716	$9,20 \times 10^{-1}$	-0,04
3,54	0,718	$2,90 \times 10^{-1}$	-0,54
4,09	0,68	$7,90 \times 10^{-2}$	-1,10
4,48	0,65	$3,10 \times 10^{-2}$	-1,51
5,14	0,95	$7,14 \times 10^{-3}$	-2,15
6,21	3,21	$6,00 \times 10^{-4}$	-3,22
6,81	1,59	$1,94 \times 10^{-4}$	-3,71
7,31	0,81	$8,70 \times 10^{-5}$	-4,06
8,49	0,42	$4,22 \times 10^{-5}$	-4,37
8,99	0,38	$2,53 \times 10^{-5}$	-4,60
10,26	0,59	$3,96 \times 10^{-5}$	-4,40

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl), conc. 2-acetilfurano  $10^{-4}$ M e conc. hidroxilamina pH 0,98 - 4,48 ( $10^{-1}$ M), pH 5,14 ( $1,5 \times 10^{-1}$ M), pH 6,21 - 8,49 (1M), pH 8,99 e 10,26 (1,5M).

<sup>b</sup>  $k_2 = k_{obs}/(NH_2OH)_1$



**Fig. 16** - Logarítmo das constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem versus pH para a reação de condensação entre 2-acetilfurano e hidroxilamina.

**Tab. XII** - Constantes de velocidade de reação de formação de oximas a partir de furfural e 5-nitrofurfural com aminas substituídas.<sup>a</sup>

FURFURAL	OXIMA			
	NH <sub>2</sub> OH		NH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	
	Ataque	desidratação	Ataque	desidratação
	$k_H / M^{-2} s^{-1}$			
5-H		$5,4 \times 10^4$		$6,5 \times 10^3$
5-NO <sub>2</sub>	$7,0 \times 10^2$	$1,6 \times 10^3$	-----	
	$k_O / M^{-2} s^{-1}$			
5-H	$4,3 \times 10^1$	$5,7 \times 10^{-5}$	$1,8 \times 10^{-1}$	$3,6 \times 10^{-6}$
5-NO <sub>2</sub>	$3,6 \times 10^1$	$5,7 \times 10^{-6}$	-----	$3,6 \times 10^{-6}$ <i>er</i>

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl)

**Tab. XIII** - Constantes de velocidade de reação de desidratação para reação de formação de nitronas a partir de furfural e 5-nitrofurfural com hidroxilaminas substituídas.<sup>a</sup>

FURFURAL	NITRONAS	
	N-CH <sub>3</sub> NHOH	N-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHOH
		$k_H / M^{-2} s^{-1}$
5-H	$5,9 \times 10^4$	$3,8 \times 10^4$
5-NO <sub>2</sub>	$5,2 \times 10^3$	$8,6 \times 10^3$
		$k_o / M^{-2} s^{-1}$
5-H	$1,0 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$
5-NO <sub>2</sub>	$3,2 \times 10^{-5}$	$3,6 \times 10^{-5}$

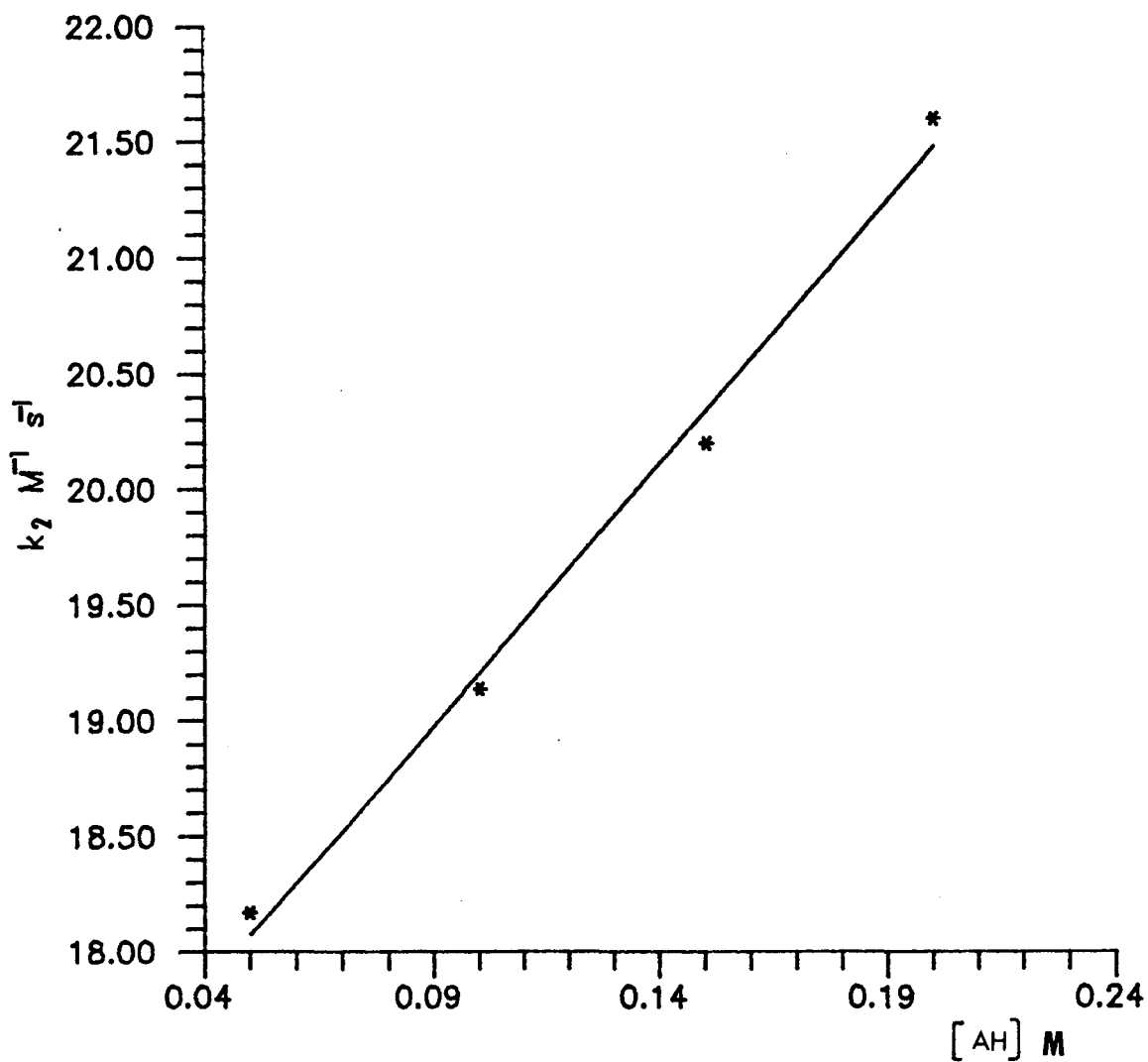
<sup>a</sup>Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl)

**Tab. XIV** - Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão formiato à pH=3,46.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(\times 10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
0,05	2,06	18,17
0,10	2,17	19,14
0,15	2,39	20,20
0,20	2,53	21,61

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0(KCl).





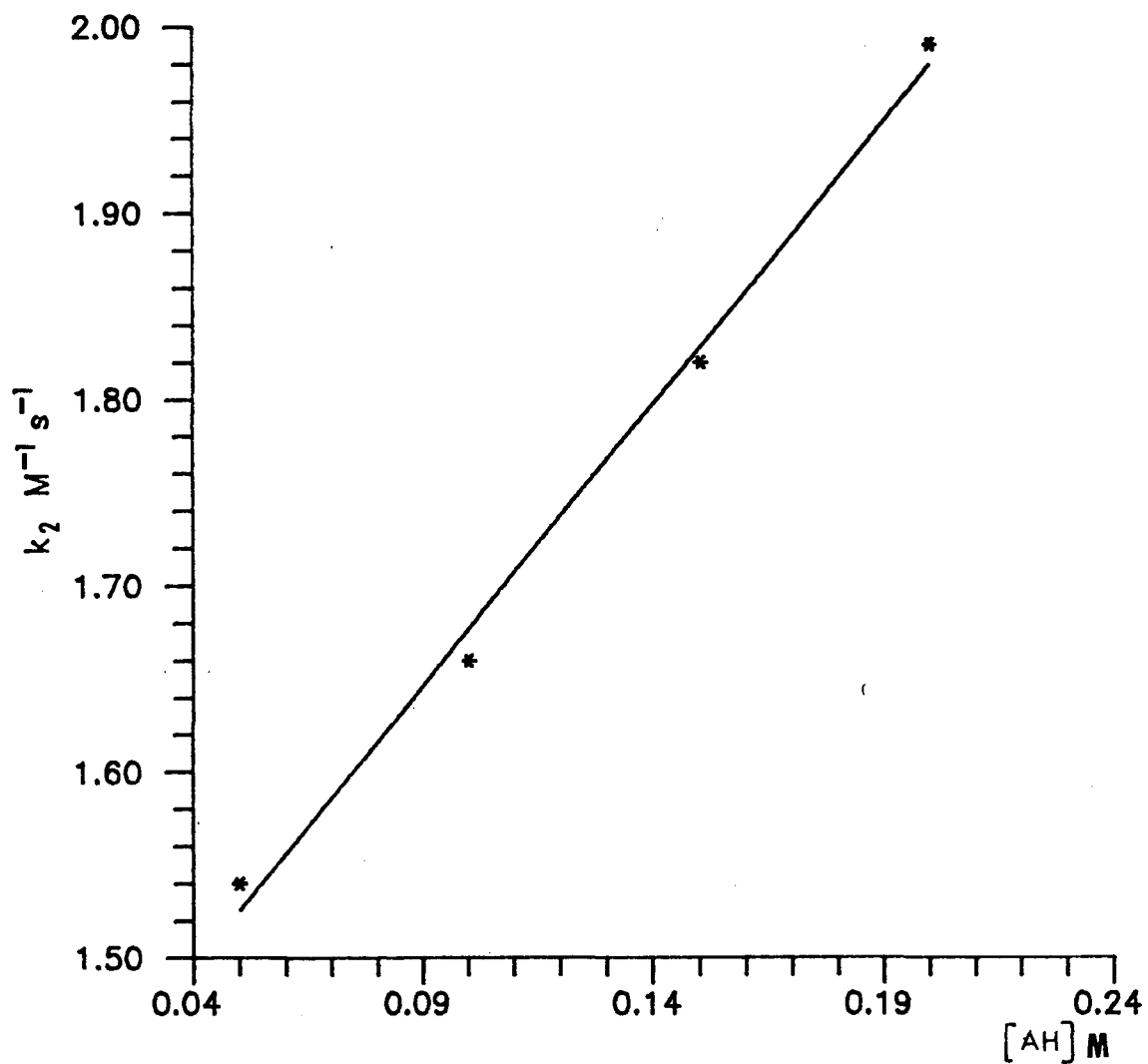
$$y = 22.7x + 16.94 \quad r = 0,99$$

**Fig. 17** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão formiato.

**Tab. XV** -Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão acetato à pH=4,65.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
0,05	2,09	1,54
0,10	2,25	1,66
0,15	2,47	1,82
0,20	2,71	1,99

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0(KCl).



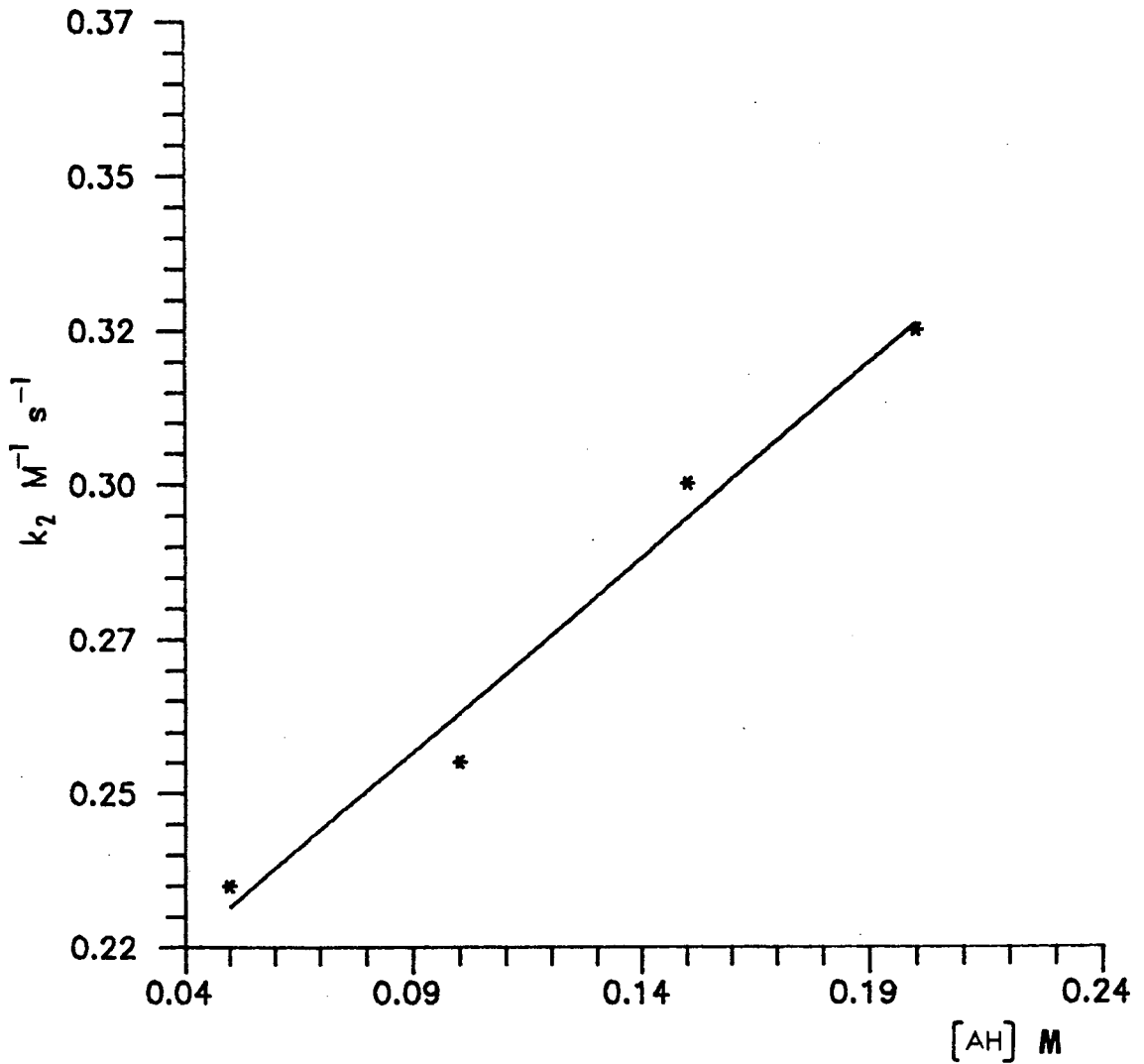
$$y = 3,02x + 1,37 \quad r = 0,99$$

**Fig. 18** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão acetato.

**Tab. XVI** - Constante de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão succinato à pH=5,48.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
0,05	1,80	0,23
0,10	1,95	0,25
0,15	2,30	0,29
0,20	2,46	0,32

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0(KCl).



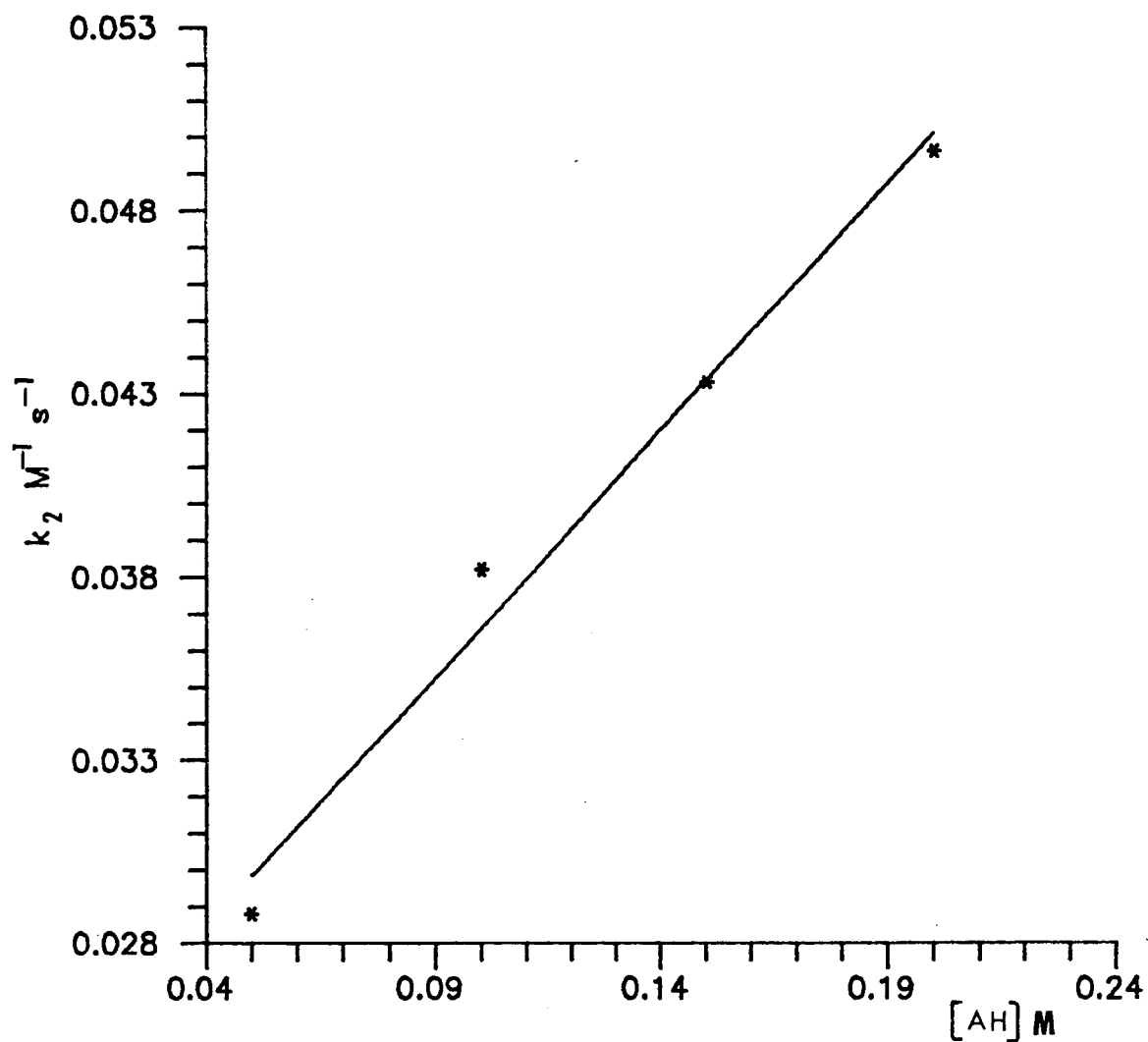
$$y = 6,3 \text{ E-1 } x + 1,95 \text{ E-1} \quad r = 0,99$$

**Fig. 19** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão succinato.

**Tab. XVII** - Constante de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão fosfato à pH=6,55.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^2)$
0,05	0,92	2,88
0,10	1,21	3,82
0,15	1,37	4,33
0,20	1,57	4,96

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl).



$$y = 1,35 \text{ E-1 } x + 2,31 \text{ E-2} \quad r = 0,99$$

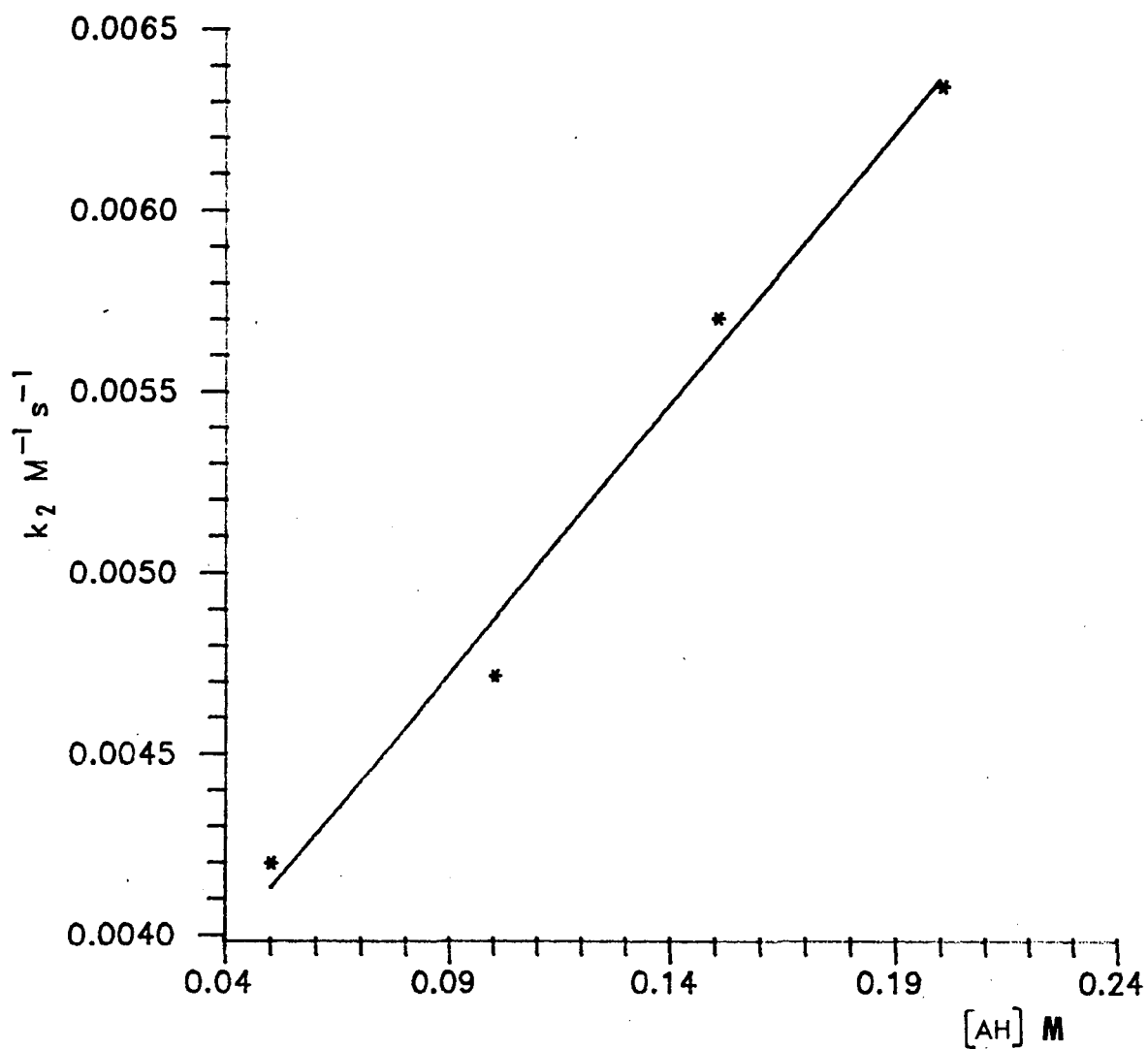
**Fig. 20** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão fosfato.

**Tab. XVIII** – Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão imidazol à pH=7,21.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^3)$
0,05	1,71	3,90
0,10	1,92	4,71
0,15	2,32	5,70
0,20	2,58	6,34

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup>C, força iônica 1,0(KCl).





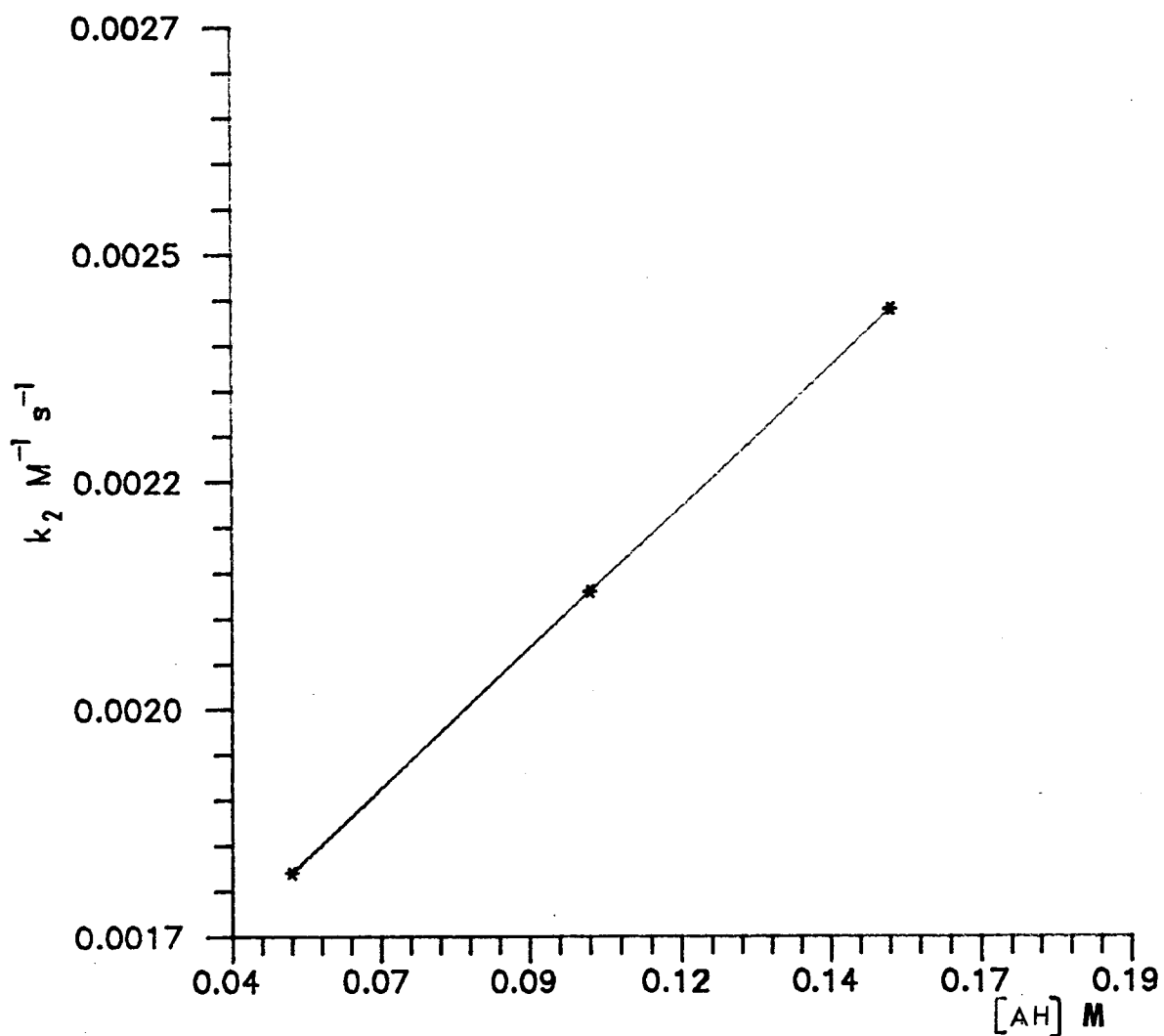
$$y = 1,5 \text{ E-}2 x + 3,38 \text{ E-}3 \quad r = 0,99$$

**Fig. 21** -Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão imidazol.

**Tab. XIX** - Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina à pH=7,99.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1} (x10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^3)$
0,05	5,54	1,77
0,10	6,51	2,08
0,15	7,48	2,39

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl)



$$y = 6,2 \text{ E-}3 x + 1,46 \text{ E-}3 \quad r = 0,99$$

**Fig. 22** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e hidroxilamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina.

**Tab. XX** - Constantes catalíticas para a etapa de desidratação da reação de condensação entre furfural e hidroxilamina.<sup>a</sup>

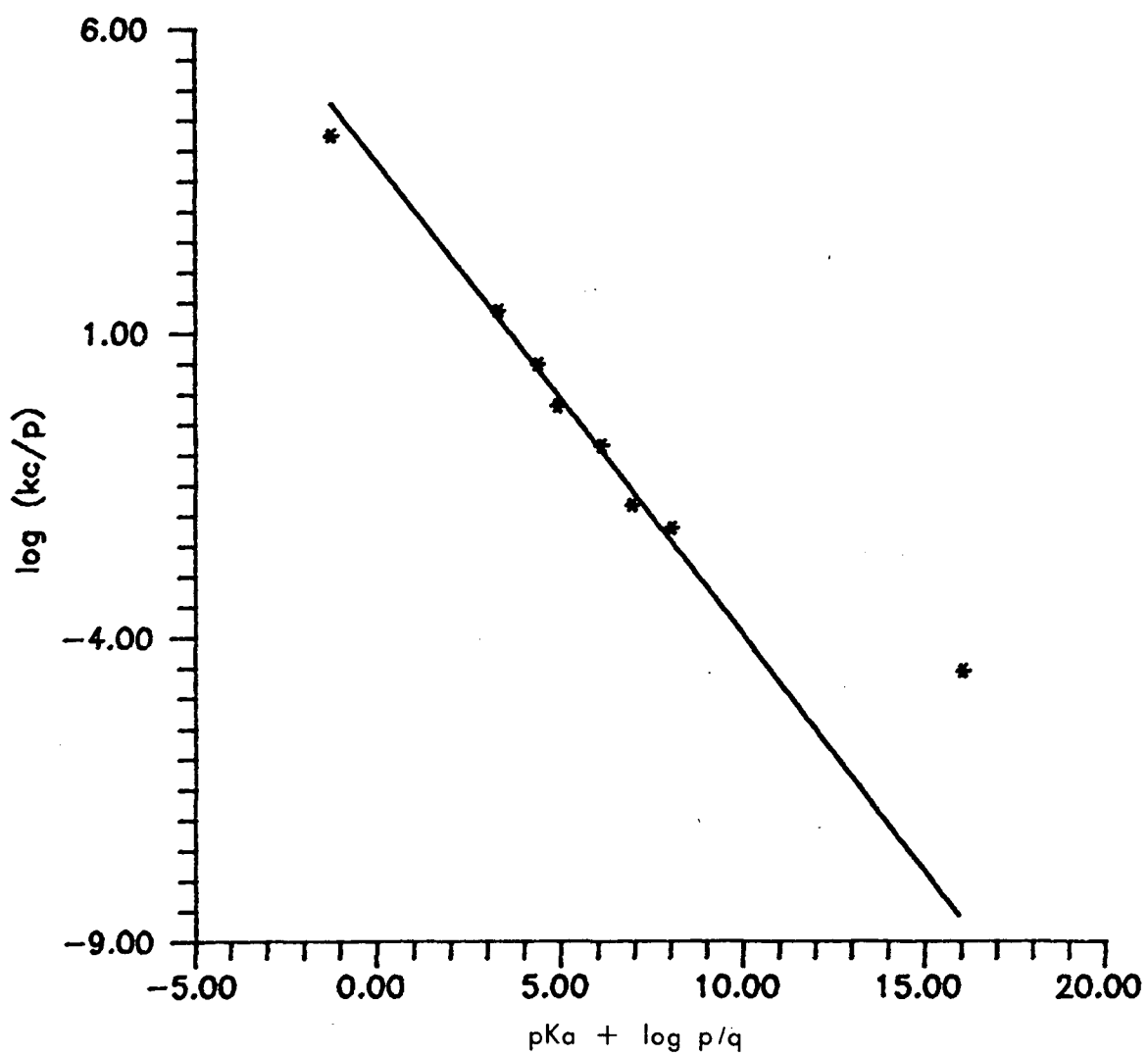
Tampões	$k_{AH}/M^{-2}s^{-1}$	$\log (k_{AH}/p)$	$pK_a + \log p/q$
Próton hidratado	$5,40 \times 10^4$	4,25	-1,27
Formiato	22,90	1,36	3,26
Acetato	3,02	0,48	4,35
Succinato monoânion	0,63	-0,20	4,88
Fosfato monoânion	0,14	-0,85	6,43
Imidazol	$1,5 \times 10^{-2}$	-1,82	6,91
Trietanolamina	$6,2 \times 10^{-3}$	-2,21	7,99
Água	$5,7 \times 10^{-5}$	-4,55	16,04

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl)

V = 0,986

A = 3,7157

B = 0,761



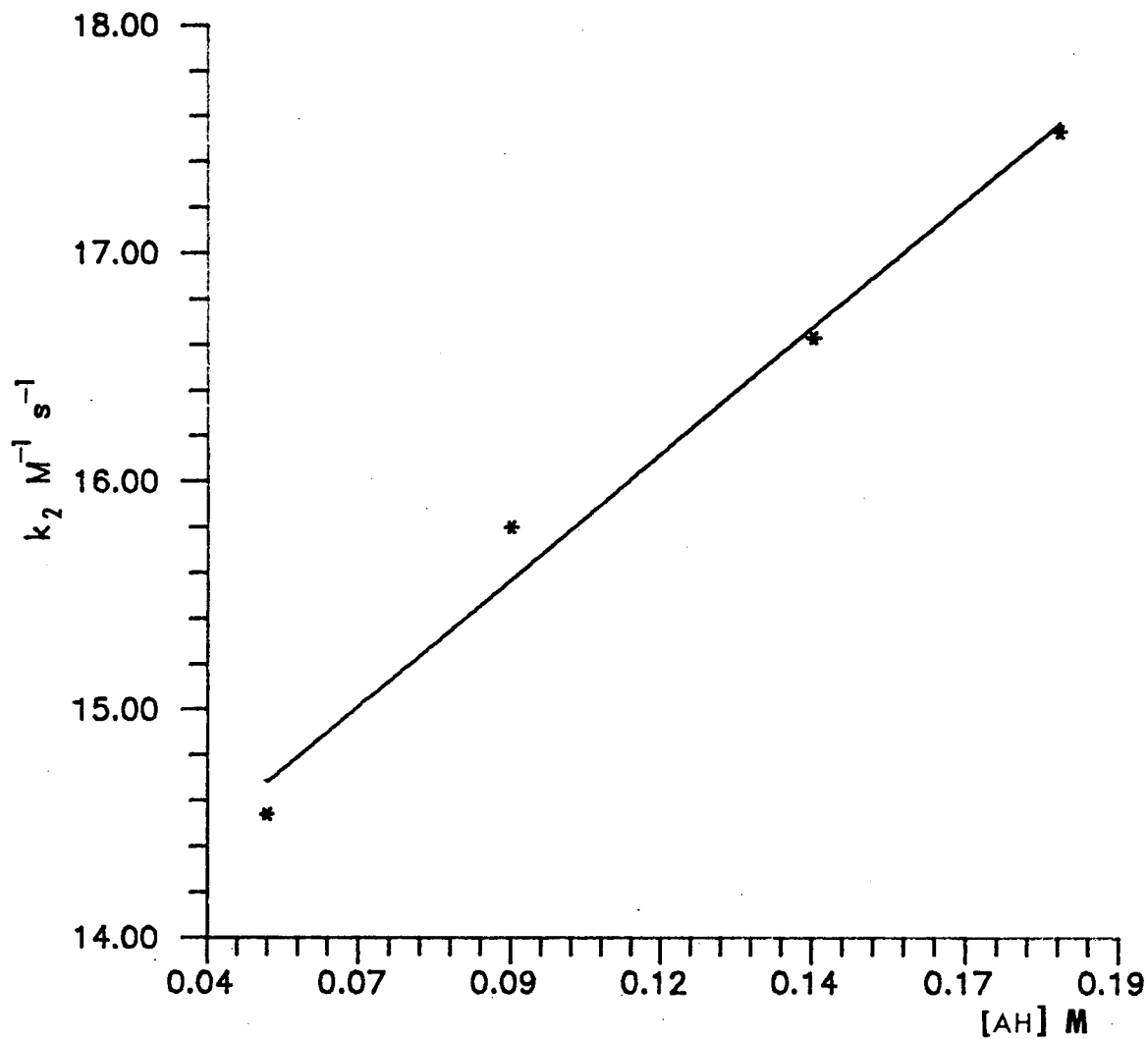
$$y = 0,77x + 3,78 \quad r = 0,99$$

**Fig. 23** - Gráfico de Brønsted para a reação entre furfural e hidroxilamina.

**Tab. XXI** - Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão formiato à pH=3,56.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1} (X 10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
0,05	2,99	14,54
0,09	3,25	15,80
0,14	3,42	16,63
0,18	3,61	17,53

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl)



$$y = 22,17x + 13,57 \quad r = 0,99$$

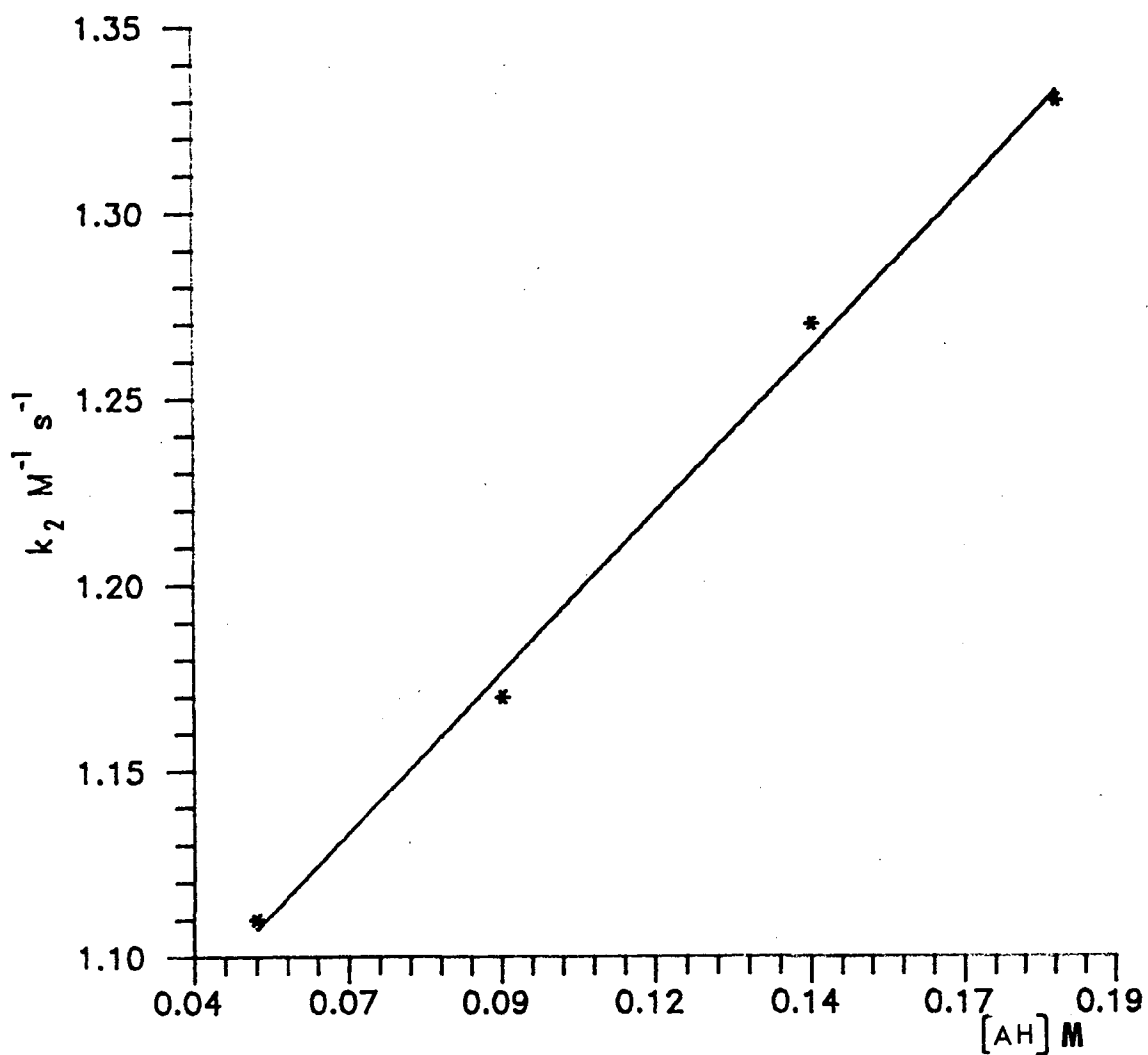
**Fig. 24** - Gráfico das constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão formiato.

**Tab. XXII** - Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão acetato à pH = 4,65.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
0,05	2,72	1,11
0,09	2,87	1,17
0,14	3,12	1,27
0,18	3,27	1,33

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup>C, força iônica 1,0 (KCl)





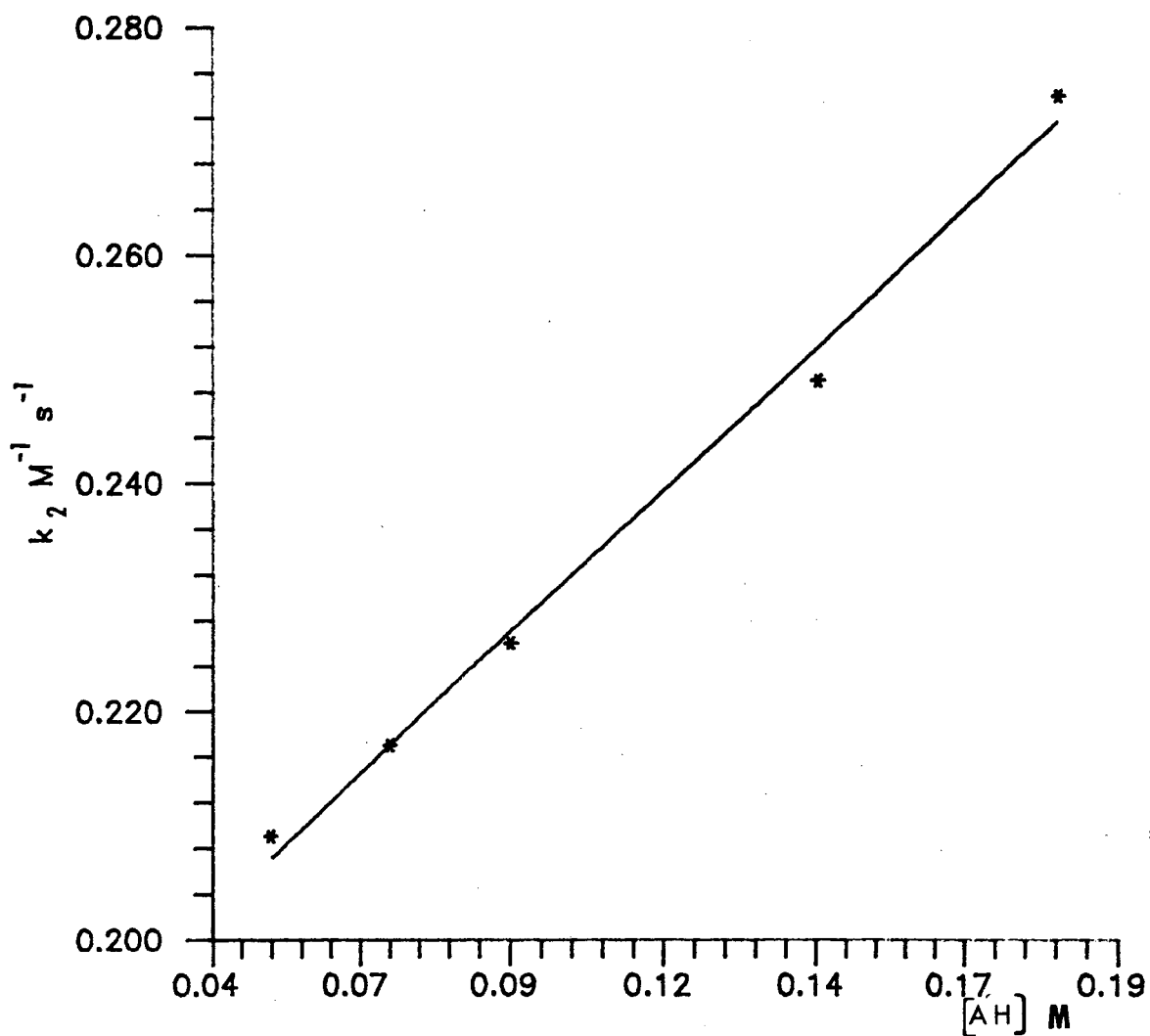
$$y = 1,73x + 1,02 \quad r = 0,99$$

**Fig. 25** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão acetato.

**Tab. X XIII** - Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão succinato à pH=5,48.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^1)$
0,05	2,98	2,09
0,07	3,08	2,17
0,09	3,21	2,26
0,14	3,54	2,49
0,18	3,89	2,74

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl).



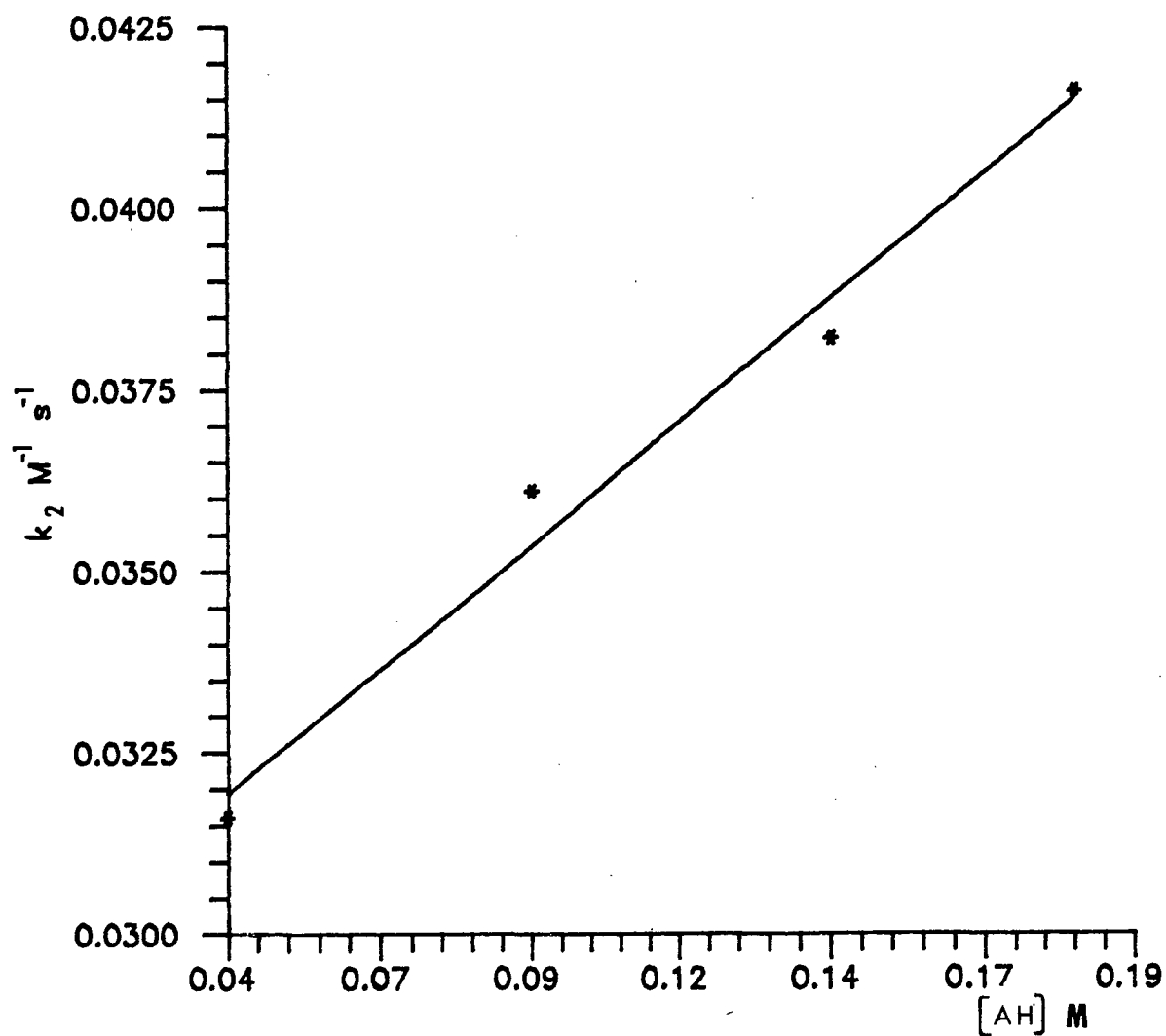
$$y = 0,49x + 0,18 \quad r = 0,99$$

**Fig. 26** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão succinato.

**Tab. XXIV** - Constante de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão fosfato à pH=6,55.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^2)$
0,04	1,86	3,16
0,09	2,13	3,61
0,14	2,25	3,82
0,18	2,45	4,16

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl).



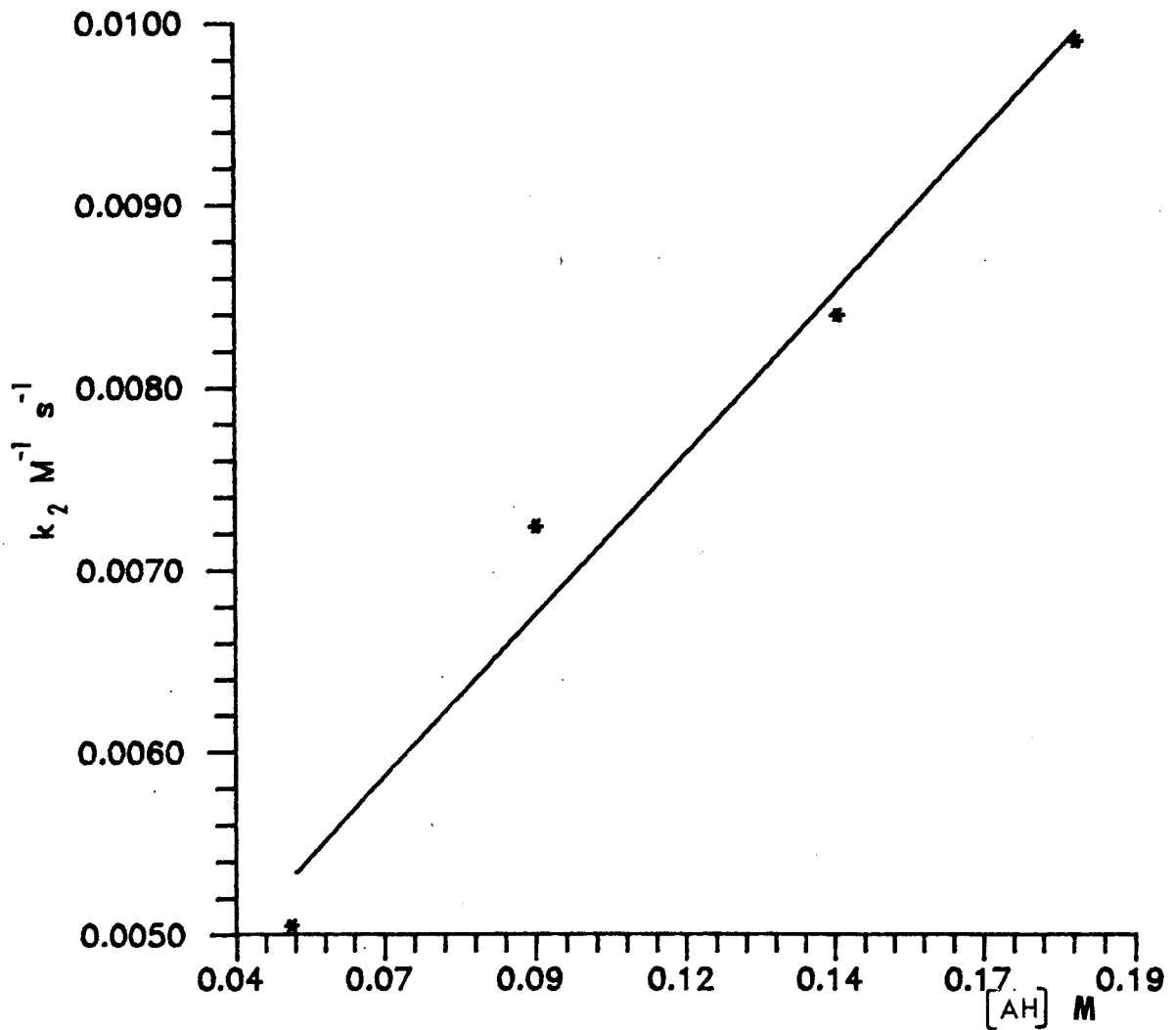
$$y = 6,90 \text{ E-}2x + 2,9 \text{ E-}2 \quad r = 0,99$$

**Fig. 27** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão fosfato.

**Tab. XXV** - Constante de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão imidazol à pH=7,21.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^5)$	$k_2/M^{-1}s^{-1} (x10^3)$
0,05	3,86	5,05
0,09	5,53	7,24
0,14	6,42	8,40
0,18	7,56	9,90

<sup>a</sup> Água, 25°C , força iônica 1,0 (KCl).



$$y = 3,54 \text{ E-}2 x + 3,56 \text{ E-}3 \quad r = 0,99$$

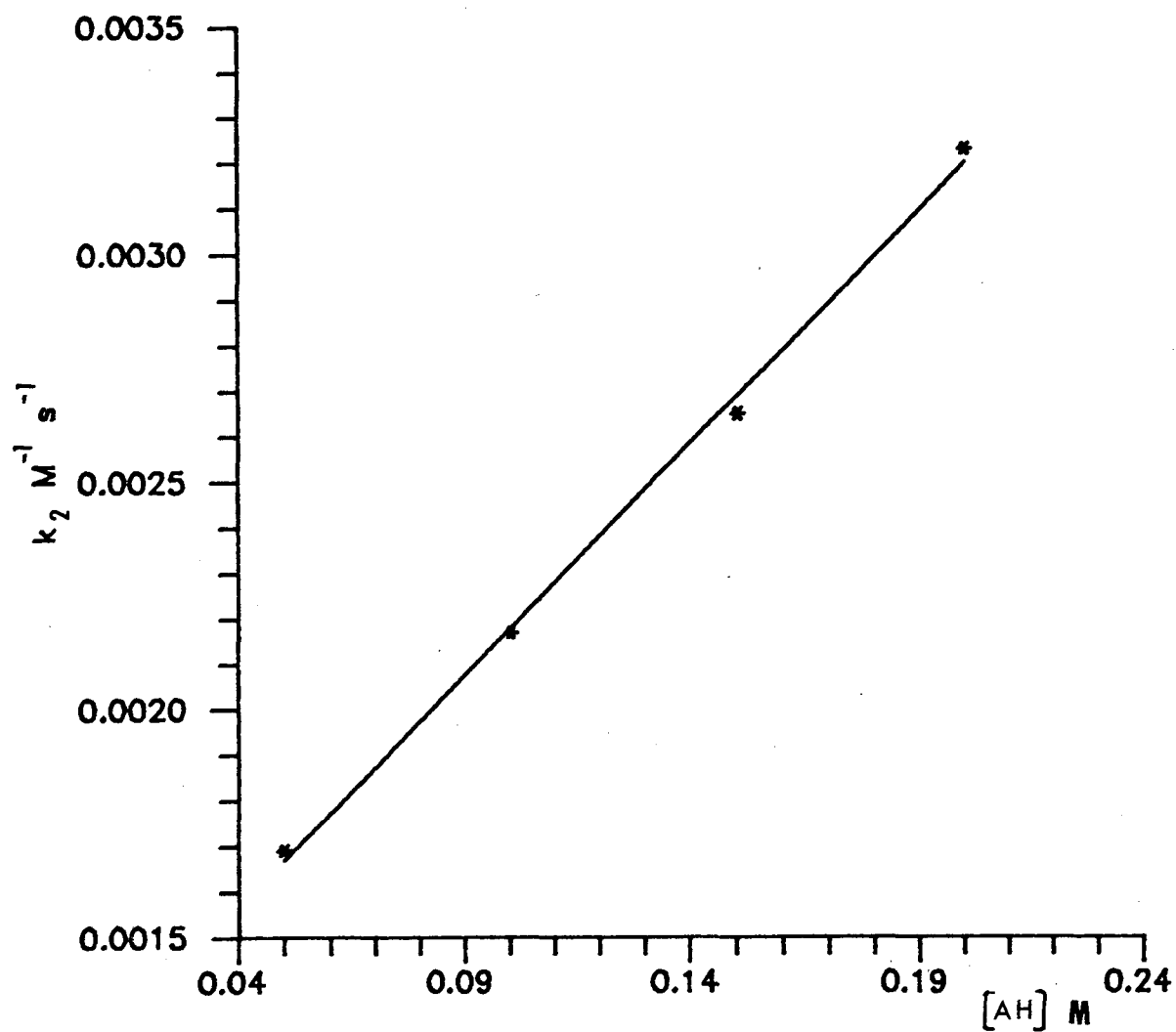
**Fig. 28** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão imidazol.

**Tab. XXVI** - Constante de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina à pH=7,99.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^5)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^3)$
0,05	1,14	1,69
0,1	1,47	2,17
0,15	2,19	2,65
0,2	2,47	3,23

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl).





$$y = 1,03 \text{ E-}2 x + 1,16 \text{ E-}3 \quad r = 0,99$$

**Fig. 29** - Gráfico das constantes de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina.

**Tab. XXVII** -Constantes catalíticas para a etapa de desidratação da reação de condensação entre furfural e N-metilhidroxilamina.<sup>a</sup>

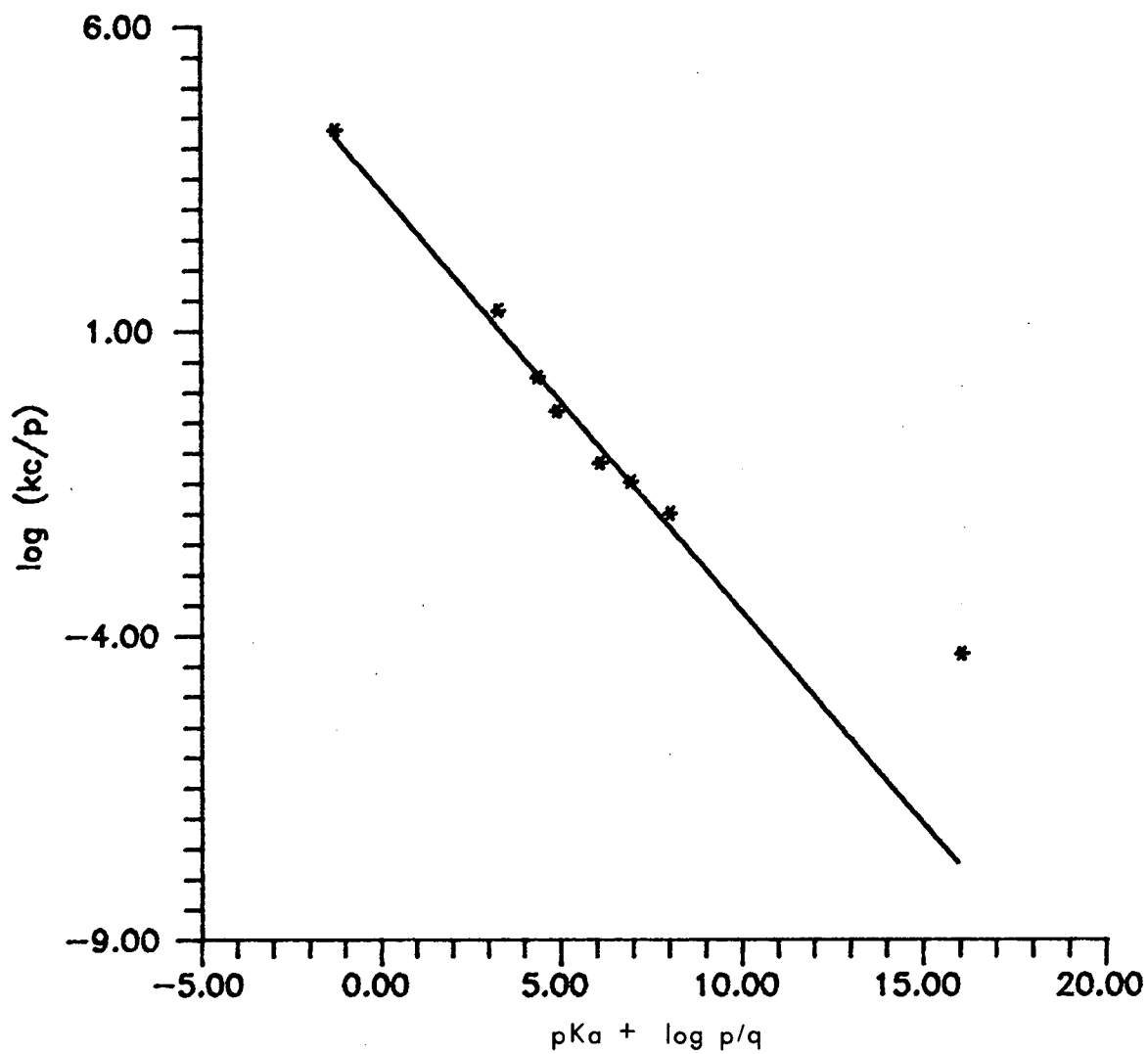
Tampões	$k_{AH}/M^{-2}s^{-1}$	$\log ( k_{AH}/p )$	$pK_a + \log p/q$
Próton hidratado	$5,99 \times 10^4$	4,30	-1,27
Formiato	22,17	1,34	3,26
Acetato	1,73	0,24	4,35
Succinato monoânion	0,49	-0,31	4,88
Fosfato monoânion	0,07	-1,16	6,43
Imidazol	0,03	-1,47	6,91
Trietanolamina	$1,03 \times 10^{-2}$	-1,99	7,99
Água	$1,00 \times 10^{-4}$	-4,30	16,04

<sup>a</sup> Água, 25°C , força iônica 1,0 (KCl)

N = 0,996

B = 2,098

A = 3,383



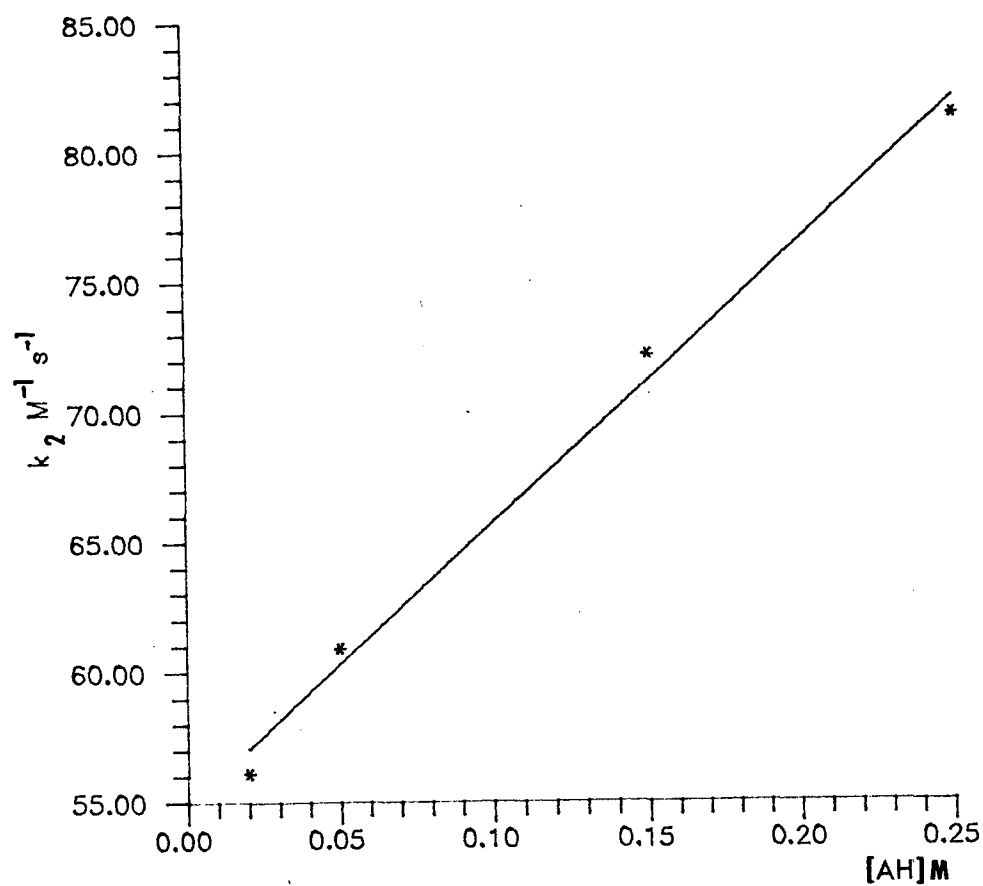
$$y = 0,69x + 3,29 \quad r = 0,99$$

**Fig. 30** - Gráfico de Brønsted para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina.

**Tab. XXVIII** -Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão Ácido Fosfórico à pH = 1,7. <sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^2)$	$k_2/ M^{-1}s^{-1}$
0,02	1,04	56,1
0,05	1,13	60,9
0,15	1,34	72,2
0,25	1,51	81,4

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl)



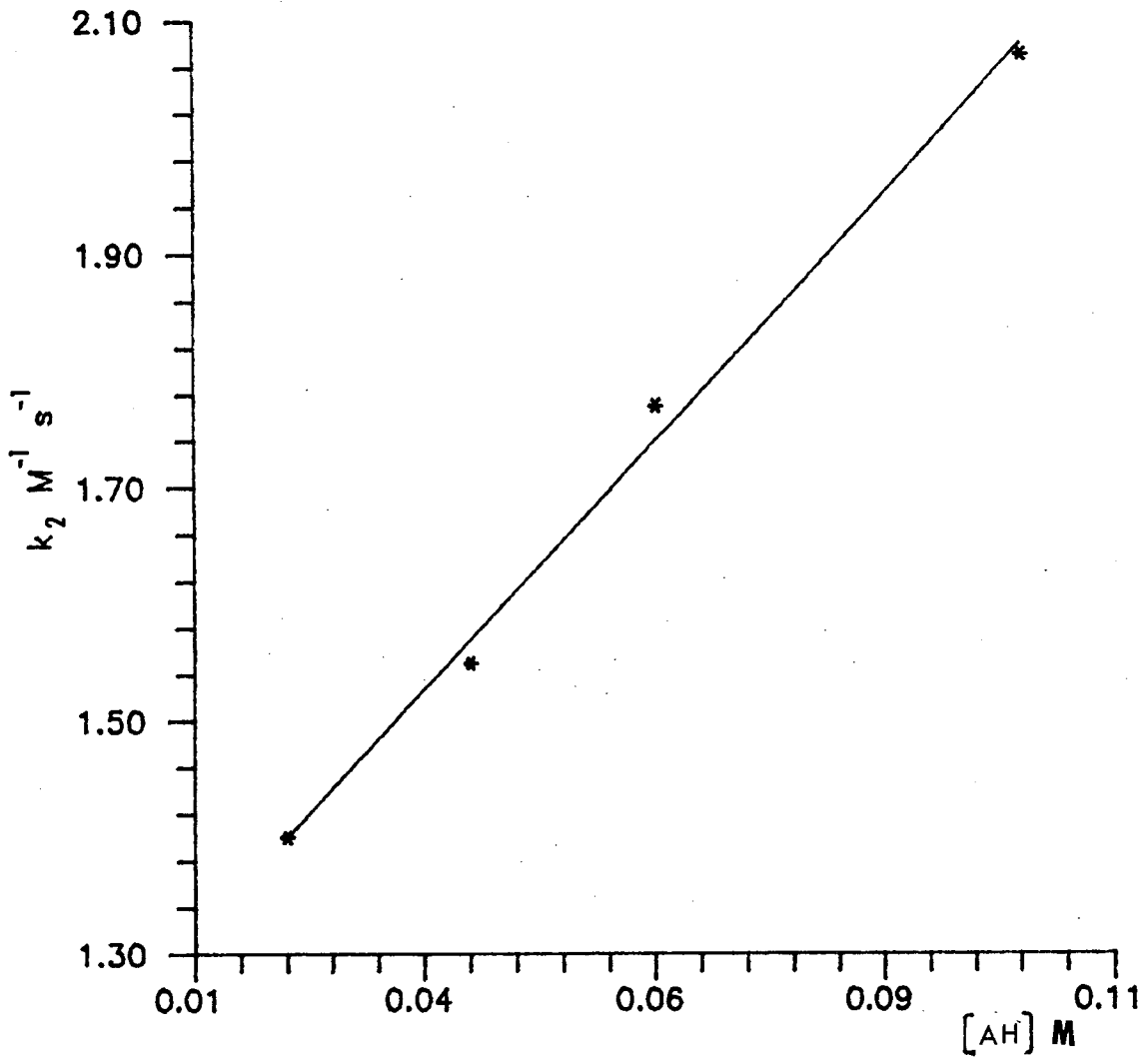
$$y = 109,79 x + 54,87 \quad r = 0,99$$

**Fig. 31** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão ácido fosfórico.

**Tab. XXIX** -Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão formiato à pH= 4,16.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
0,02	5,89	1,40
0,04	6,53	1,55
0,06	7,43	1,77
0,10	8,69	2,07

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0(KCl)



$$y = 8,50 x + 1,23 \quad r = 0,99$$

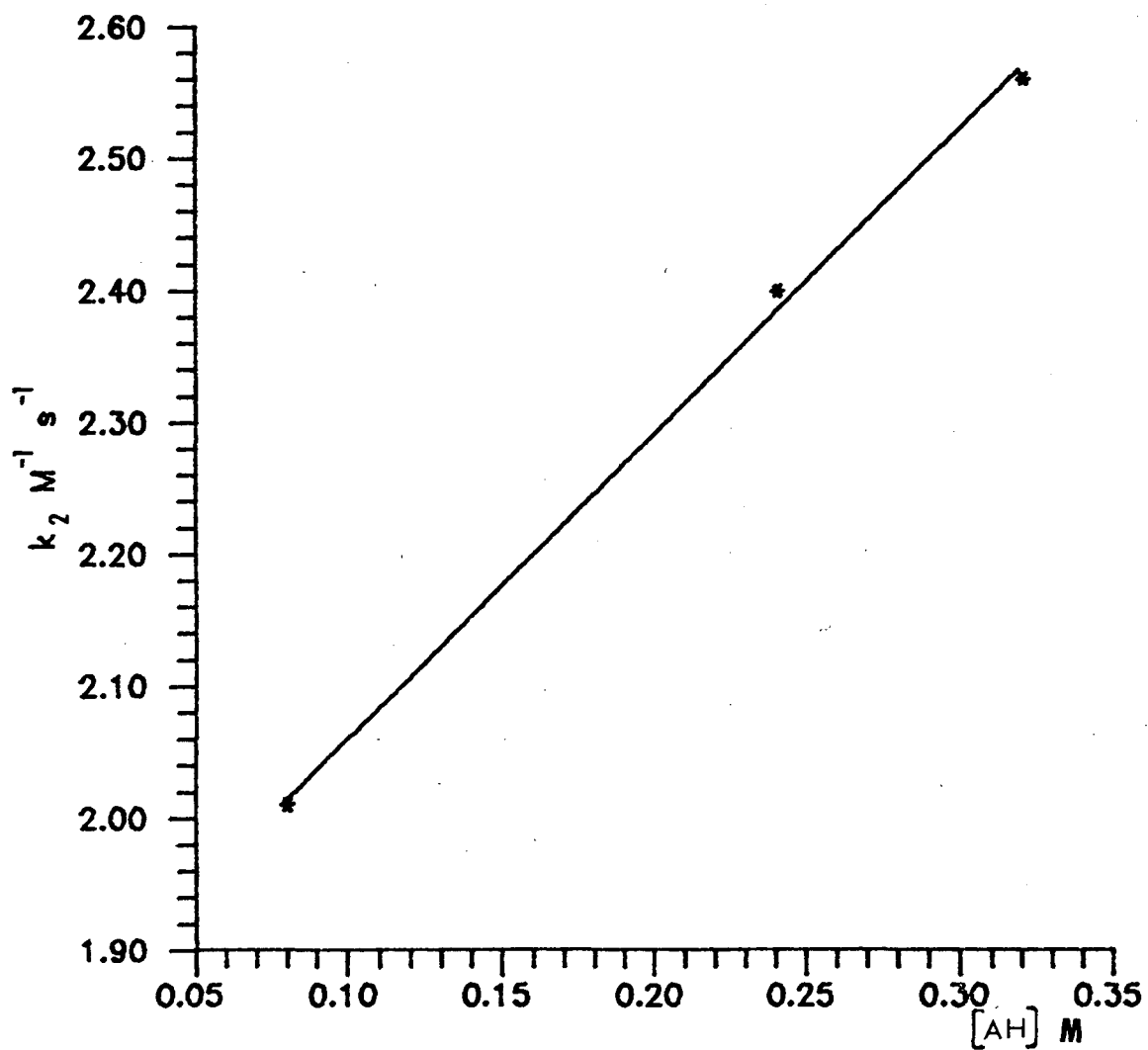
**Fig. 32** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão formiato.

**Tab. XXX** - Constante de velocidade de 2ª ordem para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão acetato à pH=4,05.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1} (x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}$
0,08	6,88	2,01
0,24	8,22	2,40
0,32	8,79	2,56

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0(KCl)





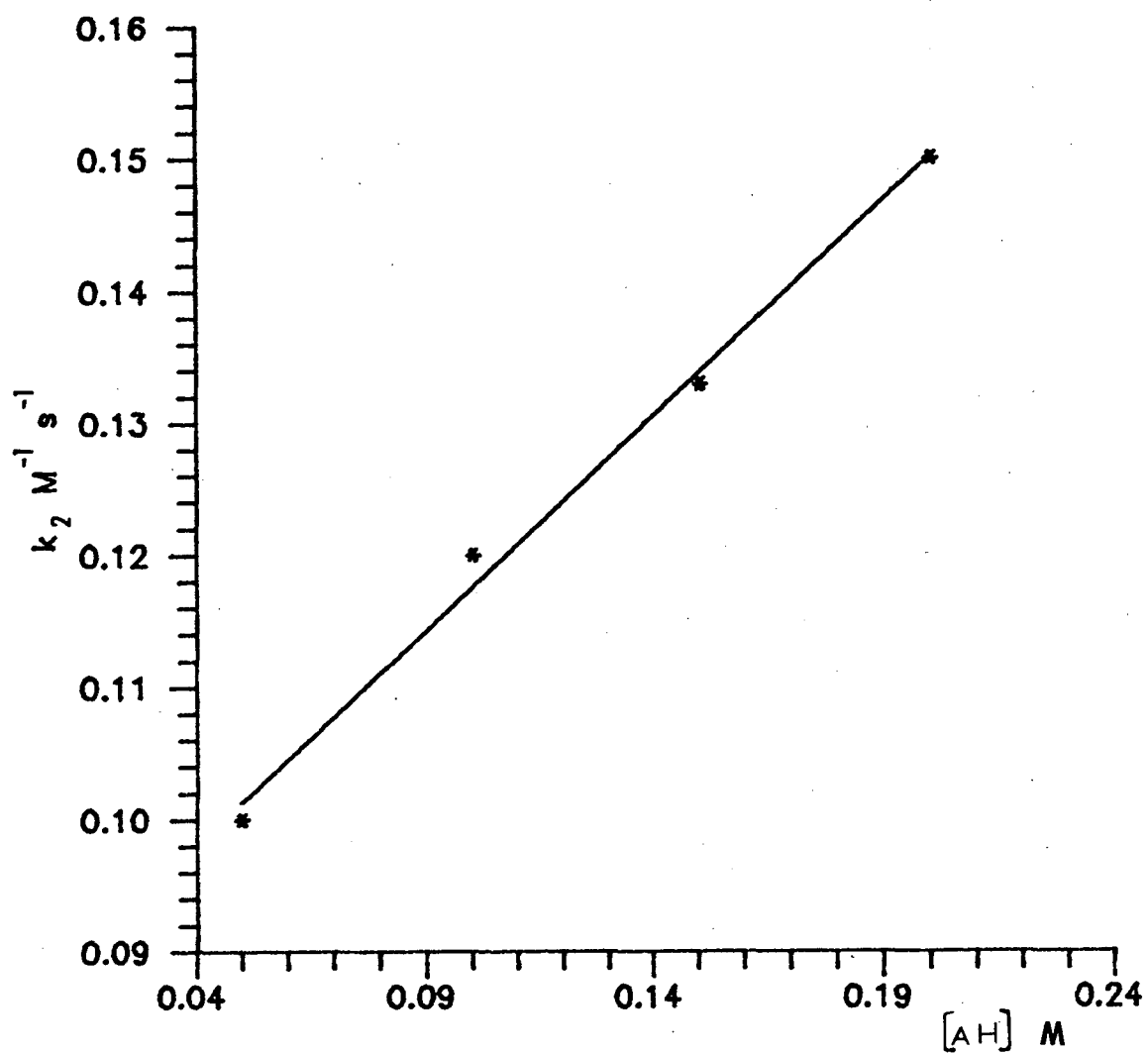
$$y = 2,31x + 1,83 \quad r = 0,99$$

**Fig. 33** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão acetato.

**Tab XXXI** -Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão succinato à pH=5,48.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1} (x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1} (x10^1)$
0,05	1,72	1,02
0,10	1,96	1,21
0,15	2,22	1,33
0,20	2,53	1,50

<sup>a</sup> Água , 25<sup>o</sup>C, força iônica 1,0(KCl).



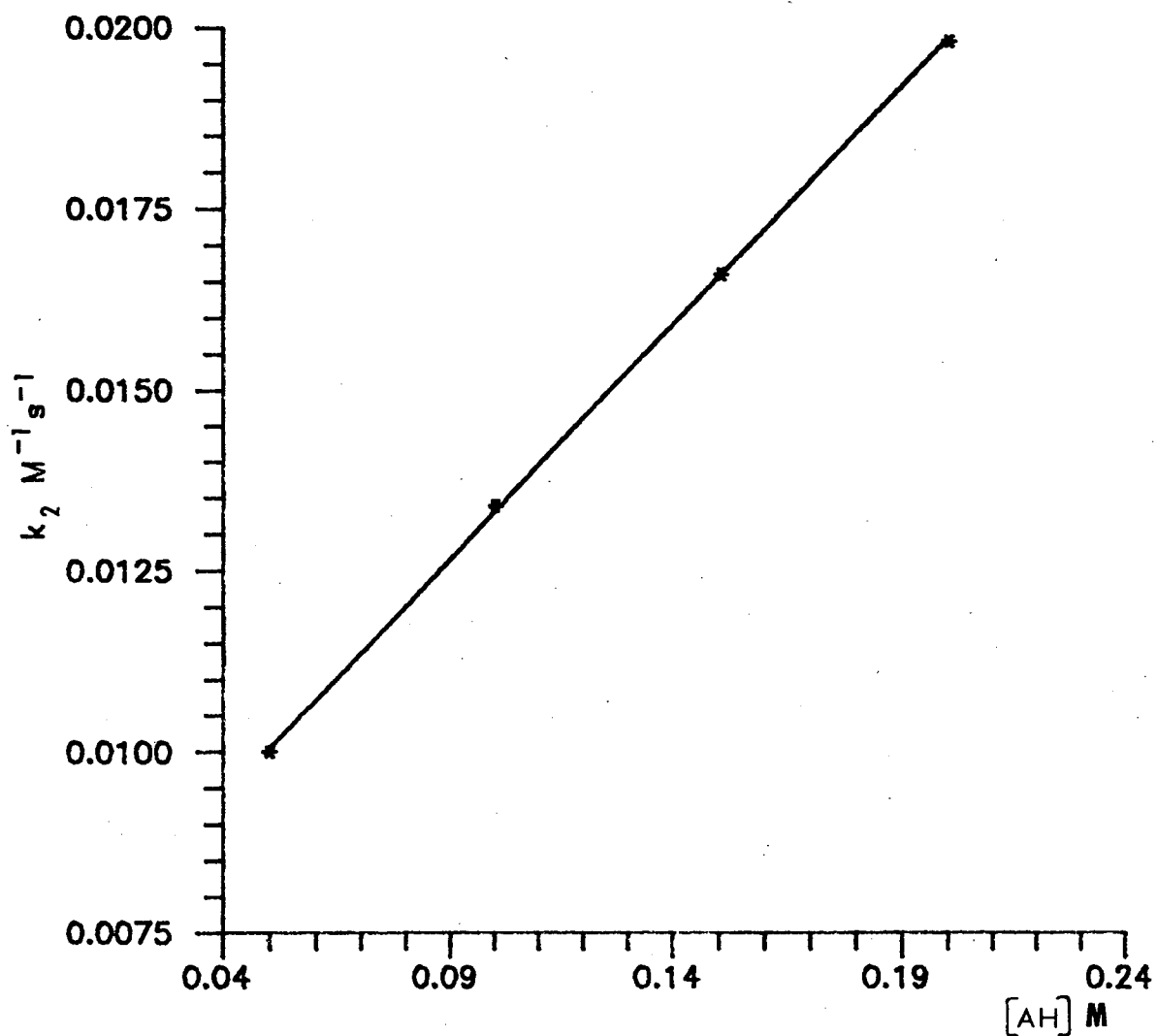
$$y = 3,3 E-1 x + 8,5 E-2 \quad r = 0,99$$

**Fig. 34** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão succinato.

**Tab. XXXII** -Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão fosfato à pH=6,55.<sup>a</sup>

Conc.Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^3)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^2)$
0,05	1,66	1,00
0,10	2,20	1,34
0,15	2,72	1,66
0,20	3,25	1,98

<sup>a</sup> Água, 25°C, força ônica 1,0(KCl).



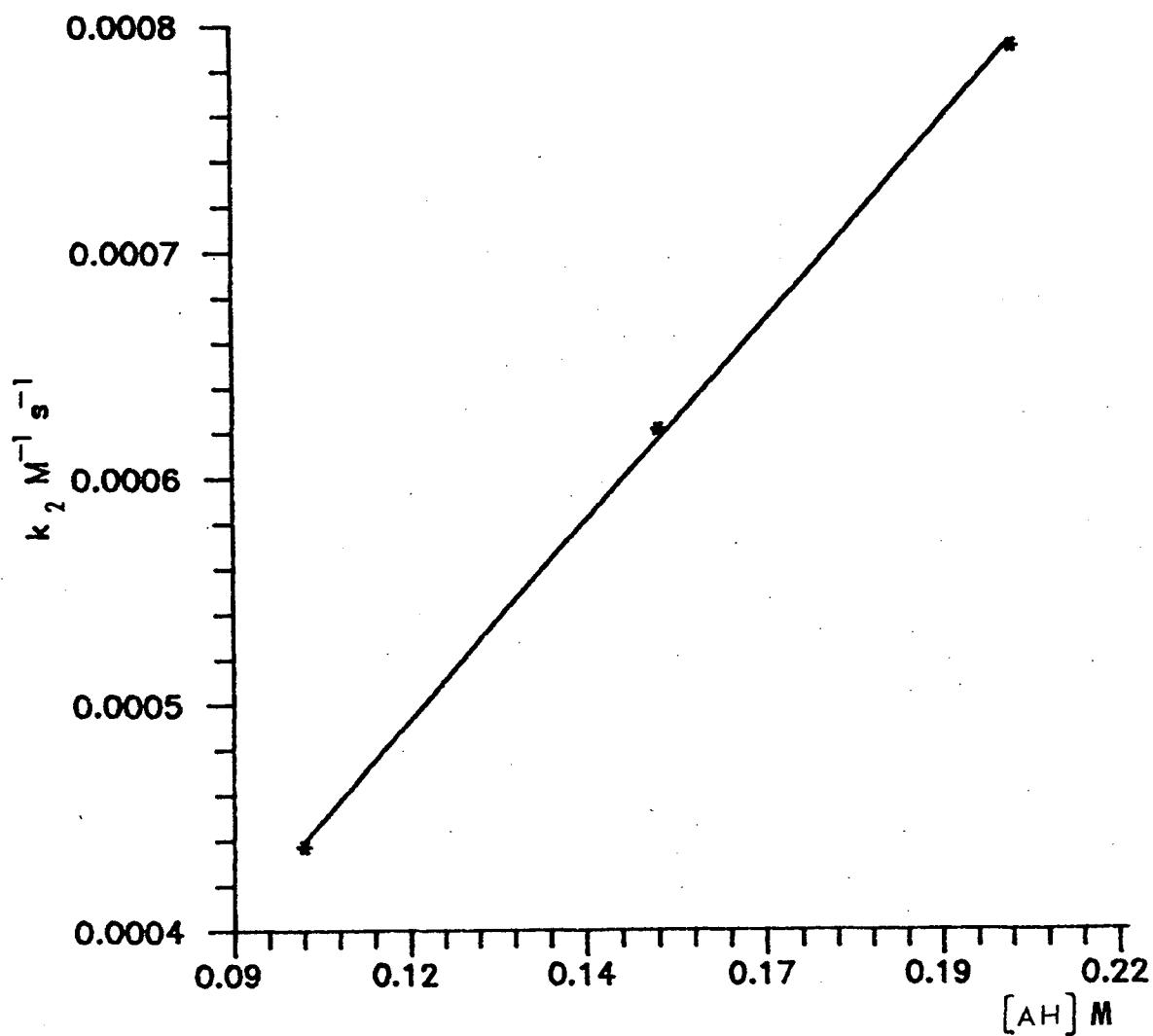
$$y = 6,50 E-2 x + 6,8 E-3 \quad r = 0,99$$

**Fig. 35** – Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão fosfato.

**Tab. X X X III**-Constante de velocidade de 2<sup>a</sup> ordem para a reação de condensação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão trietanolamina à pH=7,99.<sup>a</sup>

Conc. Molar	$k_{obs}/s^{-1}(x10^4)$	$k_2/M^{-1}s^{-1}(x10^4)$
0,10	0,73	4,37
0,15	1,03	6,21
0,20	1,31	7,90

<sup>a</sup> Água, 25<sup>o</sup> C, força iônica 1,0 (KCl).



$$y = 3,53 \text{ E-}3 x + 8,65 \text{ E-}5 \quad r = 0,99$$

**Fig. 36** - Gráfico das constantes de velocidade de 2ª ordem para a reação entre furfural e metoxiamina em função da parte ácida do tampão tritanolamina.

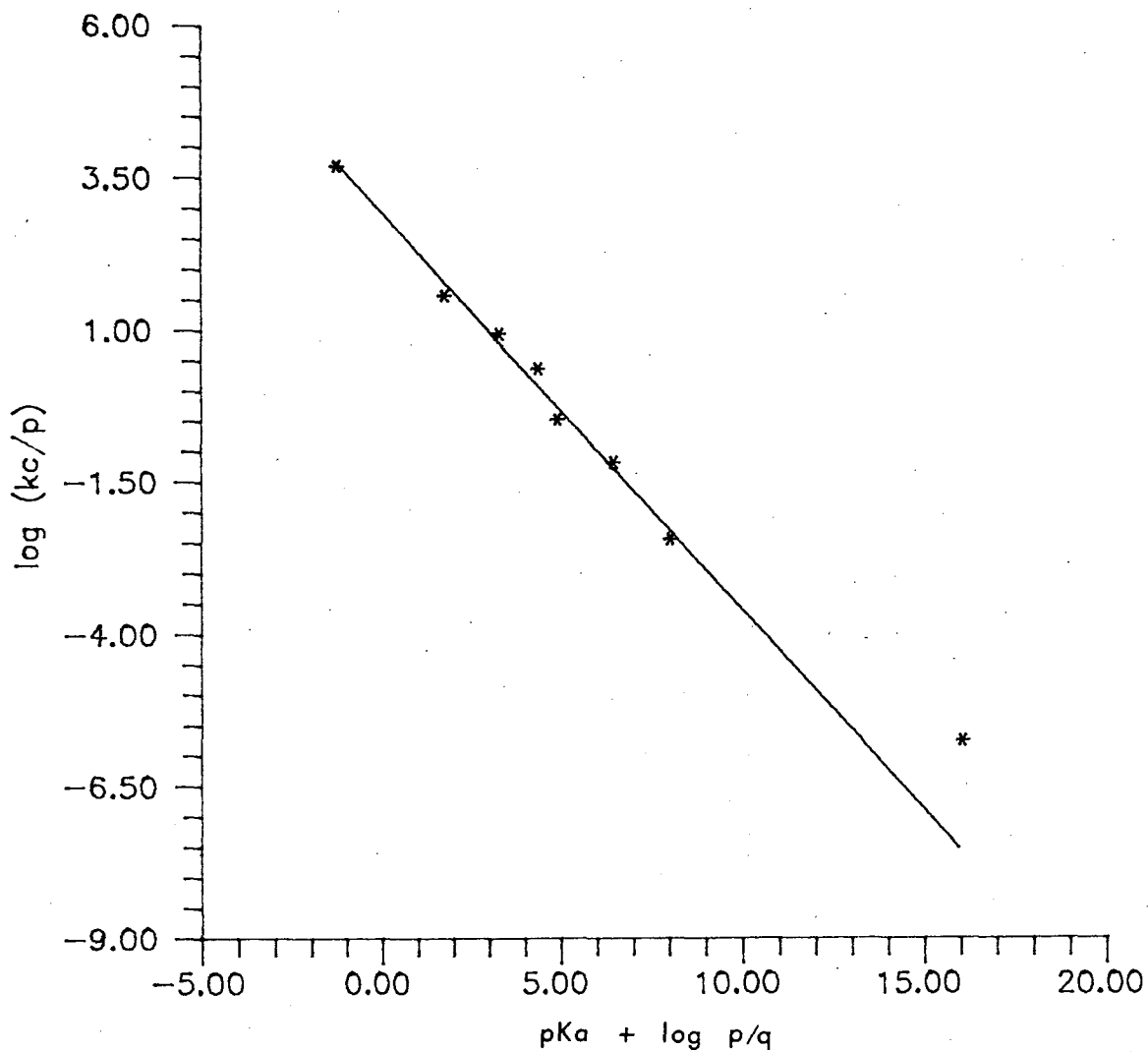
**Tab. XXXIV**—Constantes catalíticas para a etapa de desidratação da reação de condensação entre furfural e metoxiamina.<sup>a</sup>

Tampões	$k_{AH}/M^{-2}s^{-1}$	$\log (k_{AH}/p)$	$pK_a + \log p/q$
Próton hidratado	<sup>6,5 x 10<sup>3</sup> certo</sup> <u>1,46 x 10<sup>4</sup></u>	3,69	-1,27
Ácido Fosfórico	1,10 x 10 <sup>2</sup>	1,74	1,73
Formiato	8,51	0,93	3,26
Acetato	2,31	0,36	4,35
Succinato monoânion	0,33	-0,48	4,88
Fosfato monoânion	6,5 x 10 <sup>-2</sup>	-1,19	6,43
Trietanolamina	3,53 x 10 <sup>-3</sup>	-2,45	7,99
Água	3,56 x 10 <sup>-6</sup>	-5,75	16,04

<sup>a</sup> Água, 25°C, força iônica 1,0 (KCl)

$$\begin{aligned} \nu &= 0,996 \\ \lambda &= 2,935 \\ \beta &= 0,6557 \end{aligned}$$





$$y = 0,66x + 29 \quad r = 0,99$$

**Fig. 37** - Gráfico de Brønsted para a reação entre furfural e metoxiamina.

#### 4- DISCUSSÃO

Como pode ser visto na introdução deste trabalho, o estudo da formação de oximas e nitronas é de grande importância devido ao destacado papel destes compostos como intermediários em sínteses orgânicas e também como componentes de fármacos.<sup>2,8,9</sup>

Sayer e col. (1974) segeriram que a adição de aminas à compostos carbonílicos ( para formar oximas e nitronas ) podem apresentar 3 tipos básicos de perfil de velocidade de reação em função do pH ( fig 6 ) denominados "A", "B" e "C".<sup>33</sup> Em cada um destes perfis, existe pelo menos uma quebra de linearidade na relação pH/velocidade indicando, uma mudança de etapa determinante de velocidade passando, da desidratação do intermediário carbinolamina ácida catalisada, à pH neutro e levemente ácido, ao ataque do nucleófilo sobre o carbono carbonílico à pHs mais acídicos (via mecanismo concertado ou por etapas).

Por sua vez, Yunes e col. (1990) mostraram que a reação entre furfural e fenilhidroxilamina ( pH I à II ) exhibe apenas 1 etapa determinante onde, seguindo a denominação dada por Sayer, poderia ser chamado de perfil "D".<sup>30</sup>

Poucas informações se tem à respeito da etapa de desidratação do intermediário carbinolamina para a formação de oximas e nitronas, assim como, dos estados de transição que apresentam estas reações. Segundo Lamaty e col. (1986) esta falta de informações se dá devido à necessidade de uma medida adequada da constante de equilíbrio para a formação do intermediário, medida esta, nem sempre possível de ser determinada.<sup>49</sup>

As constantes de equilíbrio para todas as reações estudadas neste trabalho foram determinadas, exceto para a reação entre 2-acetilfurano e hidroxilamina ( vide tabela III ), dessa forma, o verdadeiro valor das constantes de velocidade de desidratação foram obtidos.

As reações do furfural e 5-nitrofurfural com N-metilhidroxilamina e com N-ciclohexilhidroxilamina e também a reação entre 2-acetilfurano e hidroxilamina seguem, o modelo de perfil " D " ( fig. 13,14 e 16 ), isto é, nenhuma quebra de linearidade é observada indicando, a existência de uma

única etapa determinante de velocidade de reação na faixa de pH estudada. As reações do furfural com a N-ciclohexilhidroxilamina e a do 2-acetilfurano com hidroxilamina apresentam um leve desvio positivo à pHs bem ácidos, este comportamento também foi observado por Sayer<sup>33</sup> para a reação de formação da semicarbazona do p-metoxibenzaldeído, e foi atribuído à um possível efeito salino sobre a constante de velocidade devido ao baixo valor de pH.

Para as reações do furfural e 5-nitrofurfural com hidroxilamina, assim como, para a reação entre furfural e metoxiamina uma quebra de linearidade, à pHs bem ácidos, pode ser observada indicando, uma mudança na etapa determinante de velocidade de reação ( fig 12 e 15 ).

É razoável assumir que tanto as reações para a formação de oximas como para a formação de nitronas devam proceder através de um mecanismo em duas etapas, sendo elas: o ataque para a formação do complexo de adição e a desidratação do mesmo para a formação do produto.

Nas reações onde a etapa de ataque não é observada como etapa determinante de velocidade, pode-se sugerir que esta proceda através de um mecanismo mais rápido do que o simples ataque do par de elétrons do nitrogênio sobre o carbono carbonílico.

Na tentativa de elucidar as informações obtidas analisaremos , por etapas, as constantes de equilíbrio, a etapa de ataque, a etapa de desidratação e o efeito do solvente.

#### 4.1- ANÁLISE DAS CONSTANTES DE EQUILÍBRIO PARA A FORMAÇÃO DA CARBINOLAMINA

Os valores das constantes de equilíbrio expressam a variação da Energia Livre de Gibbs ( G ) existentes entre reagentes e produtos. A relação exata é dada pela equação:

$$\Delta G^{\circ} = -2,303 RT \log K_{eq} \quad (62)$$

onde:

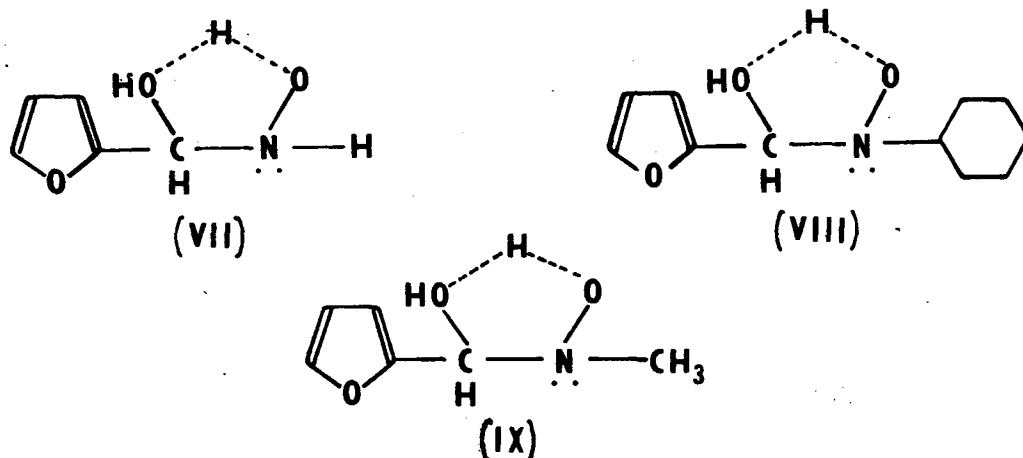
$$\Delta G^{\circ} = \text{variação da energia livre de Gibbs Padrão}$$

Nas mesmas condições experimentais obtém-se, para duas reações distintas, valores diferentes de constante de equilíbrio isto, em consequência das diferenças de  $\Delta G^0$ .

Na tabela III observa-se que a constante de equilíbrio para a formação da carbinolamina a partir do furfural e hidroxilamina (Keq 4,63) é 5,5 vezes maior que a constante de equilíbrio obtida a partir do furfural e N-metilhidroxilamina e 27,4 vezes maior que a partir do furfural e N-ciclohexilhidroxilamina. Resultado semelhante foi obtido por Jencks<sup>27</sup> onde, a constante de equilíbrio para a formação da carbinolamina a partir do p-clorobenzaldeído e hidroxilamina é 3,6 vezes maior do que entre p-clorobenzaldeído e N-metilhidroxilamina.

A hidroxilamina, a N-metilhidroxilamina e a N-ciclohexilhidroxilamina apresentam valores de pKa muito semelhantes de 6,17<sup>27</sup>, 6,15<sup>27</sup> e 6,0<sup>26</sup> respectivamente, podendo-se dizer, neste caso, a mesma nucleofilicidade. Além do impedimento estérico causado pelo grupo metila e N-ciclohexila, que deve ser a principal causa da diferença dos valores das constantes de equilíbrio, a carbinolamina formada a partir do furfural e hidroxilamina deve ser mais estabilizada em relação aos reagentes.

Esta diferença de estabilização pode ser verificada considerando-se que as carbinolamina devam apresentar pontes de hidrogênio interna entre os grupos hidroxilas, conforme as estruturas VII, VIII e IX.

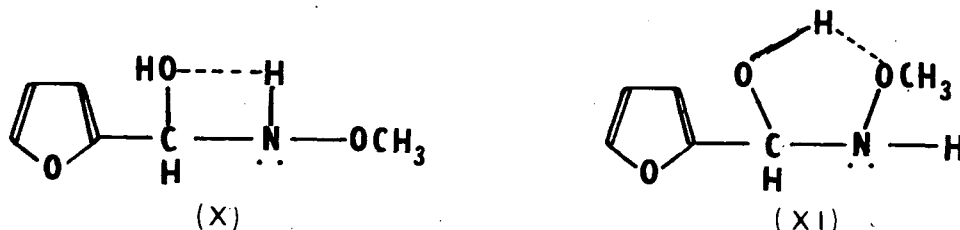


Analisando-se a acidez das hidroxilas ligadas ao nitrogênio das estruturas VII, VIII e IX facilmente conclui-se que a hidroxila da estrutura VII é mais ácida frente a hidroxila das demais estrutura devido, ao efeito indutivo I<sup>+</sup> do grupo metila e N-ciclohexila.

Dessa maneira, a estrutura VII deve apresentar uma ponte de hidrogênio mais forte, explicando assim a sua maior estabilização.

O valor obtido para a constante de equilíbrio de formação da carbinolamina a partir do furfural e metoxiamina é bastante interessante. Através da tabela III nota-se que a constante de equilíbrio para a reação com metoxiamina é 2,6 vezes maior do que com a N-metilhidroxilamina, apesar da metoxiamina ser menos básica, pKa 4,73<sup>33</sup>, portanto, menos nucleofílica.

A carbinolamina formada a partir do furfural e metoxiamina poderia estabilizar-se segundo as estruturas X e XI.



Estas estruturas são, muito menos estáveis que as estruturas VII, VIII e IX. Dessa forma, os resultados indicam que o principal causa da diferença entre as constantes de equilíbrio da metoxiamina (Keq 1,99) e N-metilhidroxilamina (Keq 0,89) é devido ao fator estérico onde a N-metilhidroxilamina apresenta um grupo metila diretamente ligado nitrogênio portador do par de elétrons que é doado ao composto carbonílico.

O grupo nitro na posição 5 do furfural, como era de se esperar, aumenta consideravelmente o valor da constante de equilíbrio de formação da carbinolamina. Este aumento é de 151 vezes para a hidroxilamina, 127 vezes para a N-metilhidroxilamina e 100 vezes para a metoxiamina.

? Nota o valor p<sub>1</sub> Keq de 5-NO<sub>2</sub> x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>

## 4.2 ANÁLISE DA ETAPA DE ATAQUE

Observando-se o perfil de velocidade de reação em função do pH para a reação entre furfural e 5-nitrofurfural com hidroxilamina (fig 12) nota-se que à pH menor que 2 ocorre um desvio negativo. Este desvio, que não pode ser atribuído à uma simples protonação do nucleófilo, já que a reação com 5-nitrofurfural torna a aumentar de velocidade com a diminuição do pH, indica uma mudança na etapa determinante de velocidade, passando da desidratação ácida catalisada ao ataque não catalisado com a diminuição do pH.

O perfil da curva para a reação entre furfural e hidroxilamina é o mesmo obtido por Jencks<sup>15</sup>, o resultado adicional é que na região de ataque não catalisado, a reação com furfural substituído na posição 5 pelo grupo nitro, não apresenta velocidade superior esperada já que, o grupo nitro exercendo um forte efeito indutivo I<sup>-</sup>, deveria favorecer a etapa de ataque.

Este dado inteiramente surpreendente, somado ao fato de não se observar mudança de etapa determinante de velocidade em reações onde o impedimento estérico foi acentuado para dificultar a etapa de ataque, como no caso do 2-acetilfurano, sugerem que estas reações de ataque devem proceder de uma forma mais complicada e ao mesmo tempo mais rápida do que o simples ataque do par de elétrons do nitrogênio sobre o grupo carbonila (  $k_1$  ). Este comportamento poderia ser explicado através de um Mecanismo de Ataque por Pré-associação<sup>50</sup> onde, primeiro se formaria uma ponte de hidrogênio entre o oxigênio da carbonila e a hidroxila da hidroxilamina e esta, por sua vez, orientaria o deslocamento do par de elétrons do nitrogênio para o carbono carbonílico (  $K_{ass}$  ).

Uma síntese do mecanismo de ataque proposto pode ser vista no diagrama 2.

Sendo  $X = NO_2$  o oxigênio do grupo carbonila fica menos básico, portanto, menos susceptível à pre-associação com a hidroxila fazendo com que a constante de associação (  $K_{ass}$  ) seja menor comparada à  $X = H$ .

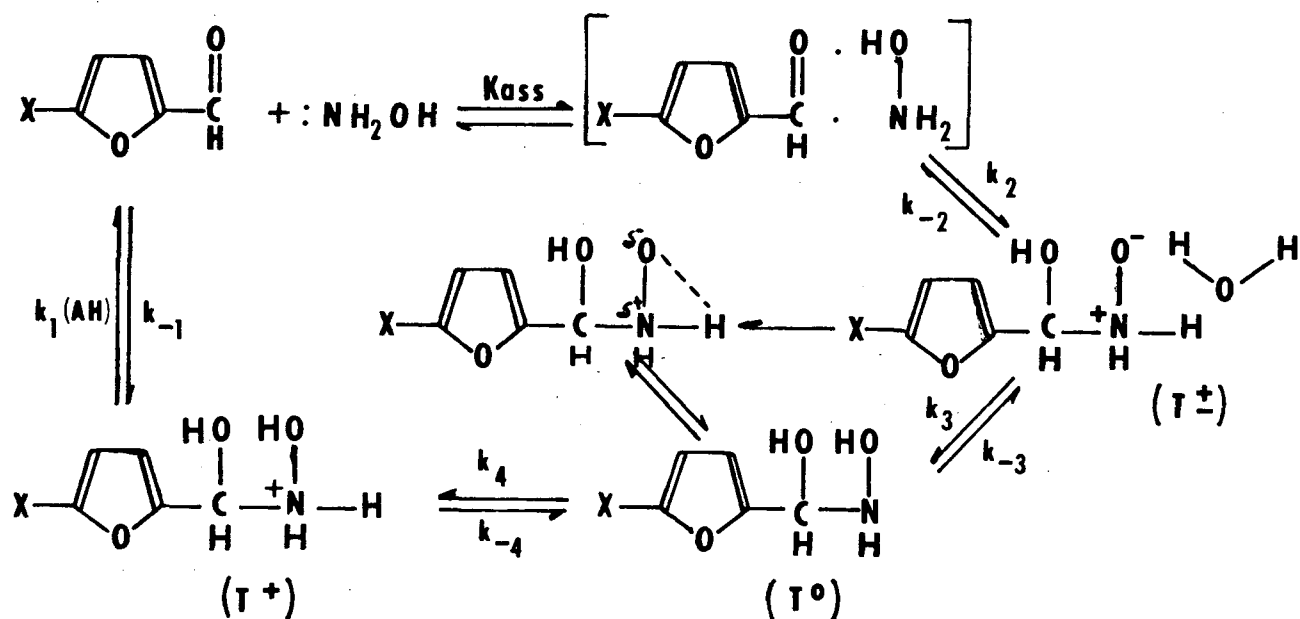


Diagrama 2

A etapa de transferência de próton existente para a formação do intermediário dihidroxi pode ocorrer através de moléculas de água ou, menos provavelmente, na forma direta, sendo esta velocidade muito rápida e de grandeza similar em ambos os casos.

Yunes e col.<sup>51</sup> também propuseram um mecanismo de pré-associação para a reação entre fenilhidroxilamina e benzaldeídos.

#### 4.3 ANÁLISE DO EFEITO DO SUBSTITUINTE.

##### REGIÃO DE DESIDRATAÇÃO CATALISADA E NÃO CATALISADA.

Através das figuras 12,13,14 e das tabelas XII e XIII observa-se que o grupo nitro ( altamente acceptor de elétrons ) na posição 5 do furfural exerce um interessante efeito sobre a velocidade de desidratação do intermediário carbinolamina.

A influência exercida pelo grupo nitro sobre a velocidade de reação de desidratação catalisada pelo íon hidrônio pode ser observada na tabela XXXV.

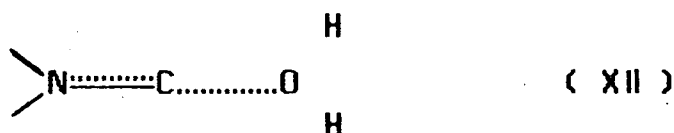
**Tab. XXXV** - Relação  $5H/5NO_2$  para a velocidade de reação de desidratação para a formação de oximas e nitronas a partir de furfurais e hidroxilaminas.

	$NH_2OH$	$N-CH_3NHOH$	$N-C_6H_{11}NHOH$
		$k_{H^+}$	
$kH/kNO_2$	33,0	11,0	4,5
		$k_o$	
$kH/kNO_2$	10,0	3,0	3,8

A diminuição na velocidade de reação provocada pelo grupo nitro ocorre tanto na reação de formação da oxima, a partir da hidroxilamina, como na reação de formação da nitrona, a partir da N-metilhidroxilamina. Estes resultados são relativamente opostos aos observados usualmente<sup>25,30,52</sup> onde, a desidratação da carbinolamina ácida catalisada geralmente se mostra menos sensível a natureza polar do substituinte.

Analisando-se a região de desidratação não catalisada, observa-se que esta sofre pouca ou nenhuma influência relativa a polaridade do grupo nitro.

Para explicar esta diferença de sensibilidade frente a polaridade de substituintes nas diferentes regiões de desidratação, ácida catalisada e não catalisada, Do Amaral (1972) sugeriu que os estados de transição para as duas reações deveriam diferir significativamente no grau de ruptura da ligação carbono-oxigênio, assim como, no grau de formação da dupla carbono-nitrogênio<sup>52</sup>.





Por sua vez, Sayer e Jencks (1977) mostraram que a desidratação básica catalisada do intermediário carbinolamina na reação de formação da acetilhidrazona, a partir de benzaldeídos substituídos, apresenta um estado de transição " não balanceado " <sup>53</sup>. O estado de transição por eles analisado envolve uma extensa ruptura das ligações nitrogênio-hidrogênio e carbono-oxigênio onde, apesar da grande carga negativa sobre o nitrogênio e do desenvolvimento de carga positiva sobre o carbono, praticamente nenhum movimento de elétrons ou da carga negativa do nitrogênio para o carbono, a fim de formar a dupla ligação carbono-nitrogênio, é verificada.

Como se pode observar nas figuras 23, 30 e 37 , o valor do Coeficiente de Brønsted obtido para as reações estudadas é em média  $\alpha=0,71$  . Em se tratando de reações complexas onde a transferência de próton é acompanhada de quebra e formação de ligações, o valor do Coeficiente de Brønsted é uma medida de carga desenvolvida no estado de transição e não função direta de uma dada ruptura ou formação de ligação em particular. Apesar disto, o valor médio obtido deve implicar na existência de uma avançada transferência de próton entre o ácido e o oxigênio carbonílico, devendo significar também, a existência de uma ruptura de ligação relativamente avançada entre os átomos de carbono e oxigênio.

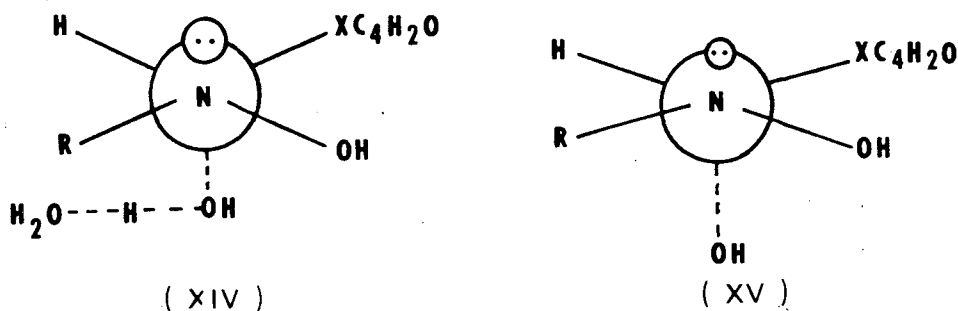
O fato do grupo nitro diminuir em várias vezes (vide tab. XXXV) a velocidade da desidratação ácida catalisada para as reações de formação da oxima, N-metilnitrona e N-ciclohexilnitrona do furfural deve-se ao fato, dos estados de transição apresentados por estas reações, estarem menos estabilizados onde o carbono centro de reação deve encontrar-se positivamente carregado, com pouca transferência de elétrons do nitrogênio para a formação da dupla ligação carbono-nitrogênio.

Isto implica, que o nitrogênio e o carbono mantém predominantemente a hibridização tetraédrica  $sp^3$  no estado de transição com pequena rehibridização para a estrutura planar  $sp^2$ .

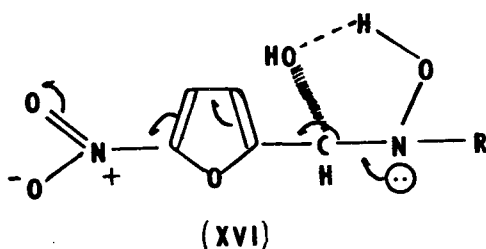
Ao contrário da reação de desidratação ácida catalisada onde a água é um bom grupo de saída, a reação de desidratação não catalisada apresenta o hidróxido como grupo de saída, que é menos eficiente. Isto nos faz concluir que a ruptura da ligação carbono-oxigênio neste estado de

transição, deva estar ainda mais avançada e o fato da diferença de velocidade entre o furfural substituído e o não substituído diminuir para a reação de desidratação não catalisada ( vide tab. XXXV ) indica que, de alguma forma, a carga positiva formada sobre o carbono centro de reação esta sendo estabilizada. Esta estabilização, provavelmente, deve ocorrer através da delocalização do par de elétrons do nitrogênio que pode ser uma das forças diretoras para a expulsão anti-periplanar do grupo hidróxido de saída.

Dessa forma, os estados de transição para a reação de desidratação ácida catalisada ( XIV ) e não catalisada ( XV ) devem apresentar, fundamentalmente, diferentes intensidades de formação de dupla ligação carbono-nitrogênio.



Sendo  $X = \text{NO}_2$  a estrutura ( XV ) apresentará uma maior interação por ressonância com o centro de reação e o grupo nitro, estabilizando o estado de transição e explicando assim, a diminuição da relação  $k\text{H}/k\text{NO}_2$ .



Este tipo de comportamento confirma o sugerido por Yunes e col.<sup>30</sup>

O fato da reação de formação de oximas a partir do furfural e 5-nitrofurfural apresentar uma maior diferença na relação  $k\text{H}/k\text{NO}_2$ ,

tanto na região de desidratação ácida catalisada como na região não catalisada frente as demais reações, pode ser atribuído a um certo efeito indutivo I<sup>+</sup> do grupo metila e N-ciclohexila que ajudaria, de certa forma, para um pequeno deslocamento do par de elétrons do nitrogênio para a formação da dupla ligação carbono-nitrogênio.

#### 4.4- ANÁLISE DA CATÁLISE ÁCIDA GERAL PARA A REGIÃO DA DESIDRATAÇÃO.

As constantes catalíticas de vários ácidos para as reações estudadas seguem a Correlação de Brönsted. Para a reação entre furfural e hidroxilamina obteve-se  $\alpha = 0,77$  (  $r = 0,99$  ), para a reação entre furfural e N-metilhidroxilamina  $\alpha = 0,69$  (  $r = 0,99$  ) e, por último, para a reação entre furfural e metoxiamina  $\alpha = 0,66$  (  $r = 0,99$  ). Valor semelhante foi obtido por Reimman e Jencks<sup>27</sup> (  $\alpha = 0,77$  ) estudando a reação entre p-clorobenzaldeído e N-metilhidroxilamina.

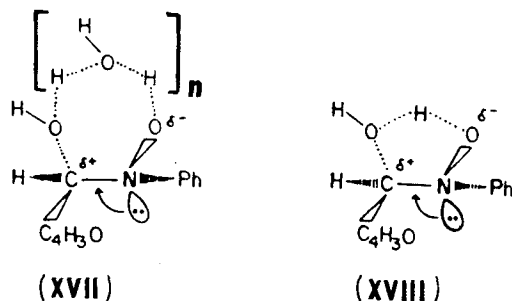
Através dos perfis de velocidade de reação versus pH (fig12,13,15) nota-se que tanto a região de desidratação ácida catalisada como a região de desidratação não catalisada ou, considerada catalisada pelo solvente ( neste caso a água ), foram possíveis de serem observadas.

Existem dois fatos importantes à serem salientados à procura de uma explicação da força diretora da reação de desidratação não catalisada, são eles:

a) A diferença de velocidade das reações de desidratação das carbinolaminas formadas a partir do furfural com hidroxilamina e N-metilhidroxilamina comparadas, com a formada através do furfural com metoxiamina para a reação não catalisada, é de 16 a 28 vezes respectivamente. Devemos ter em mente que na região catalisada pelo íon hidrônio esta diferença não ultrapassa a 4 vezes.

b) Através da Correlação de Brönsted ( fig 23,30 e 37 ) observa-se que o íon hidrônio se encaixa sobre a linha de Correlação, não mostrando nenhum efeito especial. Ao contrário, a constante de velocidade catalisada pelo solvente dá um valor aproximadamente, 4000 vezes superior ao correspondente a linha de Correlação para a reação com hidroxilamina, 2500 vezes superior ao correspondente a N-metilhidroxilamina, diminuindo esta diferença para 100 vezes superior ao correspondente a metoxiamina.

Este comportamento poderia ser explicado considerando-se a existência de catálise bifuncional pela água<sup>54,55</sup> ( estrutura XVII ), através de um anel de 7 membros ( ou mais, dependendo do número de moléculas de água ), ou pela existência de uma catálise intramolecular do grupo hidroxila ligado ao nitrogênio<sup>30</sup> ( estrutura XVIII ) através de um anel de cinco membros.



Cox e Jencks (1981), num de seus estudos, obtiveram para a metóxiaminólise do acetato de fenila uma constante catalítica para a água 100 vezes maior que a correspondente à linha de Correlação de Brönsted<sup>56</sup>. Este resultado foi por eles interpretado, como havendo uma catálise bifuncional pela água através de um anel de 8 membros.

Da mesma maneira, Yunes e col. (1990) sugeriram que a desidratação não catalisada da carbinolamina formada a partir do furfural e fenilhidroxilamina ocorresse através de catálise intramolecular<sup>30</sup>.

Segundo estudo realizado por Chang e col. (1976) a transferência de prótons provavelmente ocorre entre átomos de oxigênio em aneis que variam entre cinco e dez membros, incluindo uma ou duas moléculas de água<sup>57</sup>.

Entretanto analisando os seguintes pontos:

i- a ausência de catálise bifuncional pelo monoânion fosfato e pelo ânion succinato,

ii- o comportamento correspondente ao item "a" onde existe uma grande diferença de velocidade das reações de desidratação não catalisada correspondentes a hidroxilamina e a N-metilhidroxilamina comparadas com a metoxiamina e

iii- a analogia com reações de formação de nitrona a partir do furfural e fenilhidroxilamina<sup>30</sup> e a partir de benzaldeídos e N-metilhidroxilamina<sup>58</sup>,

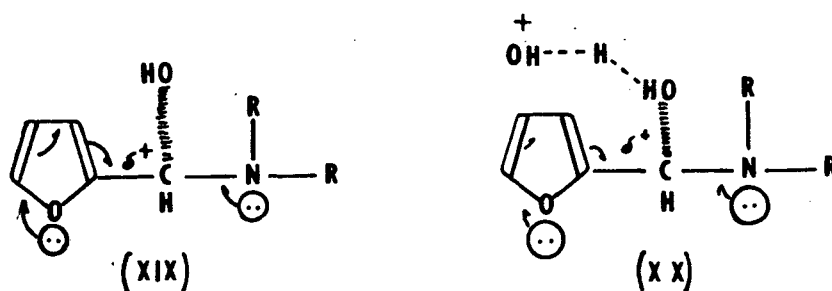
nos levam a sugerir que a catálise intramolecular ( estrutura XVIII ) reflete melhor os resultados obtidos.

Os itens "a" e "b" podem ser explicados considerando-se que as estruturas ( VII ) , ( IX ) e ( X ) ou ( XI ) devem ser as que estabilizam as carbinolaminas resultantes da reação entre furfural e hidroxilamina, N-metilhidroxilamina e metoxiamina respectivamente.

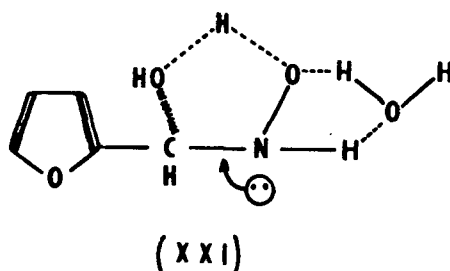
Nota-se que a catálise intramolecular somente é possível para as estruturas ( VII ) , ( IX ) e ( X ) e não para a estrutura ( XI ), sendo que, a catálise intramolecular apresentada pela estrutura ( X ) deve ser muito pouco estabilizada por tratar-se de um anel de 4 membros . Dessa forma, isto explicaria porque as constantes catalíticas da água referentes à desidratação da carbinolamina formada a partir do furfural com hidroxilamina e com N-metilhidroxilamina excedem muito a da metoxiamina frente ao valor esperado pela Correlação de Brønsted .

De qualquer forma, a constante catalítica da água para a reação entre furfural e metoxiamina também dá um valor bem acima do esperado, isto nos faz sugerir que, além da catálise intramolecular, o estado de transição deve estar sendo estabilizado através de um efeito de ressonância entre o par de elétrons do oxigênio e as duplas ligações do furfurila. Através desta ressonância, a acentuada carga positiva existente sobre o carbono centro de reação ( considerando que apesar de uma certa delocalização do par de elétrons do nitrogênio para a formação da dupla, conforme visto no tópico anterior, a ruptura da ligação carbono-oxigênio deve estar bastante avançada no estado de transição) estaria sendo estabilizada, conforme a estrutura ( XIX ).

Na região de desidratação ácida catalisada, esta estabilização não se torna tão eficiente , pois a carga positiva desenvolvida sobre o carbono centro de reação deve ser menor ( apesar da pequena delocalização do par de elétrons do nitrogênio para a formação da dupla carbono-nitrogênio, deve existir também, pequena ruptura da ligação carbono-oxigênio ) já que, neste intermediário o grupo de saída é a água , conforme estrutura ( XX ).



A catálise intramolecular na reação com hidroxilamina é mais complexa já que, paralelamente, deve existir uma transferência de prótons, através de uma molécula de água, do nitrogênio amínico, conforme estrutura ( XXI ), transferência esta, impossível de ocorrer com a metoxiamina.



Um dos argumentos utilizados para suportar a catálise intramolecular no mecanismo de desidratação da carbinolamina formada entre o furfural e a fenilhidroxilamina é que o grupo hidroxila ligado ao nitrogênio (  $pK_a = 11,64$  ) é mais ácido que a água (  $pK_a = 15,7$  ) esta diferença de acidez foi obtida através do seguinte cálculo:

$$-\Delta pK_a = 0,06 + 0,63 \sigma^* \quad (63)$$

onde:

Grupo	$\sigma^*$ 59
$\emptyset$	0,75
H	0,49
CH <sub>3</sub>	0,00

O  $pK_a$  do grupo hidroxila ligado ao nitrogênio da carbinolamina obtido através da hidroxilamina não sofre grande alteração (  $pK_a 12,05$  )

devido, a pequena variação no valor de  $\sigma^*$ . Por outro lado, a hidroxila ligada ao nitrogênio da carbinolamina obtida, através da N-metilhidroxilamina é bem menos ácida ( $pK_a = 12,97$ ) devido,  $\sigma^*$  do grupo metila ser zero.

Estes valores podem ser utilizados para explicar o dado aparentemente inconsistente de que a catálise intramolecular na reação com a hidroxilamina é mais eficiente do que na reação com N-metilhidroxilamina, apesar de apresentar, um mecanismo com duas transferências de prótons.

Estas observações refletem a importância do oxigênio heterocíclico no furano como um participante nas reações através, da possibilidade do deslocamento do par de elétrons.

#### 4.5- EFEITO DO SOLVENTE

A análise do efeito do solvente sobre a velocidade das reações foi dificultada pelo fato das aminas estudadas (  $NH_2OH$ ,  $N-CH_3NHOH$  e  $NH_2OCH_3$  ) se apresentarem pouco solúveis em solventes tais como: benzeno, acetonitrilo, NN-dimetilformamida e éter diisopropílico que, cujos dados seriam de fundamental importância para a elucidação do mecanismo de reação. Dessa forma, trabalhou-se em dimetilsulfóxido ( DMSO ), forte solvatante de cátions<sup>60</sup>.

Ao contrário das reações entre furfural e benzaldéido com fenilhidroxilamina<sup>30,31</sup> que não se processam em DMSO, as reações entre furfural e  $NH_2OH$ ,  $N-CH_3NHOH$  e  $NH_2OCH_3$  ocorrem completamente neste solvente.

O efeito do solvente sobre a velocidade das reações pode ser observado na tabela XXXVI.

Para se analisar o Efeito do solvente sobre o mecanismo de reação de desidratação, alguns fatores devem ser considerados:

- i - O grau de estabilização da carbinolamina formada,
- ii - a saída do grupo hidroxila com a ruptura da ligação carbono-oxigênio,
- iii - o grau de formação da dupla ligação carbono-nitrogênio por deslocamento do par de elétrons do nitrogênio para o carbono centro de reação e,
- iv - catálise intramolecular entre as hidroxilas da carbinolamina

Cada um destes fatores, pode ser a força diretora segundo as condições de reação, necessitando porém, de uma certa sincronização entre eles para o acontecimento da reação.

Considerando a fraca habilidade do DMSO em solvatar ânions, devemos pensar que a carga negativa desenvolvida no estado de transição sobre o oxigênio, com a ruptura da ligação carbono-oxigênio, deve estar sendo estabilizada de uma forma que não seja a solvatação da mesma sugerindo, a existência de uma ponte de hidrogênio intramolecular através de um anel de cinco membros.

**Tab. XXXVI** - Efeito do solvente sobre a constante de velocidade de 2ª ordem para formação de oximas e nitronas do furfural.

	NH <sub>2</sub> OH	N-CH <sub>3</sub> NHOH	NH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
	$k_2, M^{-1}s^{-1}$		
H <sub>2</sub> O	$3,4 \times 10^{-3a}$	$5,3 \times 10^{-3b}$	$2,6 \times 10^{-4c}$
DMSO	$3,8 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-4}$ ←
	$K_{eq}, M^{-1}$		
H <sub>2</sub> O	4,6	0,9	1,9
DMSO	10,5	14,5	1,3 ←

<sup>a</sup> pH = 8,02 , <sup>b</sup> pH = 8,03 , <sup>c</sup> pH = 8,61



A distância internuclear necessária para a formação da ponte de hidrogênio entre os átomos de oxigênio deve variar entre 2,7 e 2,9 <sup>61</sup>. Tanto no intermediário dihidroxi, como no estado de transição para a eliminação antiperiplanar estima-se, que a distância entre os átomos de oxigênio, calculada através do comprimento de ligações <sup>62</sup> e ângulos, estejam consistente com o valor requerido. Dessa forma, os resultados obtidos para a  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{N-CH}_3\text{NHOH}$  e  $\text{NH}_2\text{OCH}_3$  se mostram coerentes já que as velocidades em DMSO são menores que em meio aquoso pela falta de estabilização pela solvatação.

O resultado obtido com  $\text{NH}_2\text{OCH}_3$  é mais difícil de ser interpretado, já que, a única estabilização intramolecular possível seria entre um anel de 4 membros conforme estrutura ( X ), apesar destes anéis serem reconhecidamente pouco estáveis, pois, sendo esta estabilização intramolecular através da estrutura ( XI ) esta reação não deveria se processar em DMSO.

Analisando-se os valores das constantes de equilíbrio para a formação das carbinolaminas em DMSO, a partir da  $\text{NH}_2\text{OCH}_3$  ( Keq 1,3 ) e comparando-se com a  $\text{NH}_2\text{OH}$  ( Keq 10,5 ) e  $\text{N-CH}_3\text{NHOH}$  ( Keq 14,5 ), observa-se que este é bem menor, voltando a evidenciar que a carbinolamina formada é bem menos estável que as demais, sendo que, esta deve estabilizar-se através de uma estrutura altamente tensionada por um anel de quatro membros.

O fato do valor das constantes de equilíbrio para a  $\text{NH}_2\text{OH}$  e  $\text{N-CH}_3\text{NHOH}$  em DMSO ser maior que em água pode ser explicado, considerando-se que as carbinolaminas obtidas em DMSO devam ser mais estáveis. Pois, considerando-se que o valor da constante de equilíbrio pode ser obtido através da seguinte equação:

$$\text{Keq} = k_1 / k_{-1} \quad (64)$$

deve-se imaginar, pelos dados obtidos, que a etapa  $k_1$  esta favorecida em DMSO comparada com a água.

## 5- CONCLUSÕES PRINCIPAIS

A análise dos dados obtidos sugerem as seguintes conclusões:

1- Devido ao fato de não se observar mudança de etapa determinante de velocidade, em reações onde o impedimento estérico foi acentuado para dificultar a etapa de ataque, juntamente com o fato da etapa de ataque não catalisada para a reação entre 5-nitrofurfural e hidroxilamina ocorrer mais lentamente do que entre furfural e hidroxilamina, são indicações de que a etapa de ataque não catalisado para a formação da carbinolamina estaria se processando de uma outra maneira que não através do simples ataque do nucleófilo sobre o grupo carbonila.

Correspondendo melhor os dados obtidos é sugerido, pela primeira vez, que estas reações de formação da carbinolamina se processem através de um Mecanismo de Ataque por Pré-associação.

2- As reações de desidratação ácida catalisada e não catalisada ocorrem mais lentamente para as reações do 5-nitrofurfural comparadas ao furfural. Esta diferença diminui acentuadamente na região não catalisada.

Estes resultados estão sugerindo que o estado de transição para estas reações diferem quanto ao grau de ruptura e formação das ligações.

Para a região de desidratação ácida catalisada, a ruptura da ligação carbono-oxigênio ( sendo a água como grupo de saída ) é menor onde, praticamente não existe deslocamento do par de elétrons do nitrogênio para a formação da dupla ligação carbono-nitrogênio.

Para a região de desidratação não catalisada, a ruptura da ligação carbono-oxigênio ( sendo a hidroxila como grupo de saída ) deve estar bastante avançada, sendo que, esta ruptura deve ser auxiliada através da formação da dupla ligação carbono-nitrogênio, pelo deslocamento do par de elétrons. Assim sendo, a diminuição da diferença  $kH/kNO_2$  para a etapa de desidratação não catalisada, é devido a uma provável ressonância entre o grupo nitro e a dupla ligação carbono-nitrogênio.

3- As constantes catalíticas da água, apresentam valores bem acima do esperado pela Correlação de Brönsted, onde as constantes catalíticas para o fosfato monoânion e para o succinato monoânion se encaixam perfeitamente.

Esses dados apresentam novas e importantes evidências de que o estado de transição para a desidratação não catalisada deve ocorrer através de uma catálise intramolecular por um anel de 5 membros.

Devido a grandeza com que os valores das constantes catalíticas da água para a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina excedem a Correlação de Brönsted e também, o fato da constante catalítica da água para a metoxiamina ser superior ao esperado pela Correlação de Brönsted, são evidências de que a carga positiva desenvolvida sobre o carbono centro de reação deve estar sendo estabilizada, de uma forma extra, através de um efeito de ressonância entre o par de elétrons do oxigênio e as duplas ligações do furfurila e o carbono centro de reação.

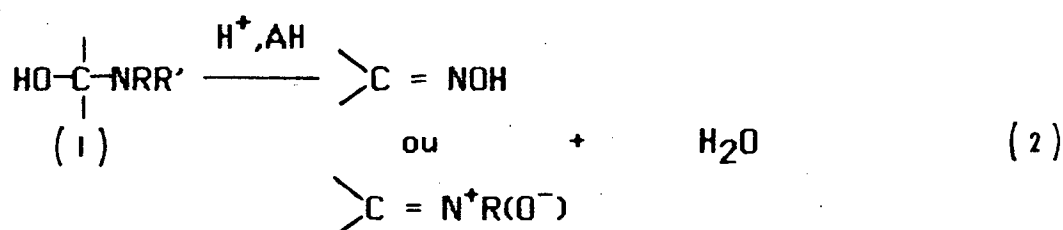
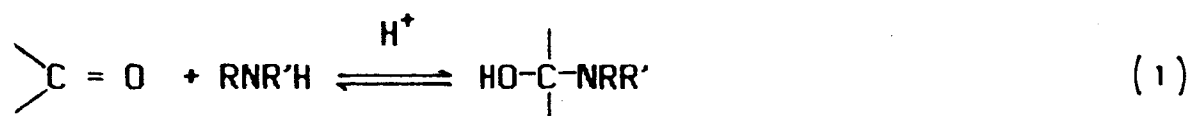
4- O fato dessas reações se processarem com velocidade considerável em DMSO, forte solvatante de cátions, indica que a carga negativa desenvolvida sobre a hidroxila que sai com a ruptura da ligação carbono-oxigênio, está sendo estabilizada de alguma maneira.

Essa estabilização, confirmando o item anterior, deve estar ocorrendo através de ponte intramolecular entre o oxigênio da carbonila e a hidroxila do nitrogênio, sendo que, o fato da reação com metoxiamina se processar nesse solvente, indica que a ponte intramolecular existente no estado de transição, deve ser através de um anel, altamente instável, de quatro membros.

## 6- APÊNCIDE

Dedução das leis cinéticas e determinação das constantes de velocidade.

A formação de oximas e nitronas ordinariamente procede em 2 etapas : a etapa de ataque para a formação do intermediário carbinolamina e a sua desidratação para dar produtos.



Sendo o ataque a etapa determinante da velocidade ,a lei cinética da reação é a seguinte:

$$v = k_H [\text{>C} = \text{O}] [\text{N}] [\text{H}^+] \quad (3)$$

ou seja, a velocidade depende da concentração do composto carbonílico, da concentração da base nitrogenada e da concentração hidrogeniônica ; onde  $k_H$  é a constante de velocidade de 3<sup>a</sup> ordem.

Sendo a desidratação a etapa determinante de velocidade, a lei cinética da reação torna-se a seguinte:

$$v = k_c [1] \quad (4)$$

onde, a velocidade da reação depende da concentração do intermediário e da concentração dos agentes catalisantes. Este intermediário encontra-se em equilíbrio com os reagentes;

$$K_{eq} = [I] / ([>C=O]_1 [N]) \quad (5)$$

onde, a concentração total do composto carbonílico encontra-se parte como intermediário e parte na forma livre.

$$[>C=O]_t = [>C=O]_1 + [I] \quad (6)$$

$$[>C=O]_1 = [>C=O]_t - [I] \quad (7)$$

Substituindo-se na eq (5) temos:

$$K_{eq} = [I] / ([>C=O]_t - [I]) [N] \quad (8)$$

onde, isolando-se a concentração da intermediário obtém-se:

$$[I] = K_{eq} [>C=O]_t [N] / 1 + K_{eq} [N] \quad (9)$$

Substituindo-se na eq (4) temos:

$$v = k_c K_{eq} [>C=O]_t [N] / 1 + K_{eq} [N] \quad (10)$$

Trabalhando-se com excesso de base nitrogenada chega-se:

$$k_{obs} = k_c K_{eq} [N] / 1 + K_{eq} [N] \quad (11)$$

onde,  $k_{obs}$  é a constante de velocidade observada da reação de pseudo-primeira ordem a qual é determinada experimentalmente por métodos cinéticos clássicos. Considerando as reações estudadas neste trabalho,

$$k_c = k_0 + k_{H^+} [H_3O^+] + \sum k_{AH_i} [AH]_i \dots \quad (12)$$

onde:

$k_0$  = cte. de velocidade da reação não catalisada

$k_{H^+}$  = cte. de velocidade da reação catalisada pelo hidrônio

$k_{AH}$  = cte. de velocidade da reação catalisada por ácidos gerais.

Sendo que:

se:  $K_{eq} [N] \gg 1$  temos,  $k_{obs} = k_2$   
 $K_{eq} [N] \ll 1$  temos,  $k_{obs} = k_2 K_{eq} [N]$

Fazendo-se as devidas operações teremos:

$$k_2 = k_{obs} (1 + K_{eq} [N]) / K_{eq} [N] = k_c \quad (13)$$

onde,  $k_2$  é a constante de velocidade de 2ª ordem. Portanto, sabendo-se o valor de  $k_{obs}$  pode-se determinar outras constantes catalíticas pois,

$$k_2 = k_0 + k_{H^+} [H_3O^+] + k_{AH} [AH] \dots \quad (14)$$

## 7- BIBLIOGRAFIA

- 1 - Hammett, L.P. (1940) in *Physical Organic Chemistry* - Mc Graw Hill -Book Company, Inc - New York.
- 2 - Lednicher, D. (1980) in *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley Sons, Inc - New York, V-2, p.238.
- 3 - Kala, H. ; Ausborn, D. (1997) " Therapeutisch Verwendete 5-nitro furfural Abkommlinge " . *D. Pharmazie.* 26 , 212.
- 4 - Kim, H. K. ; Bambury, R. E. ; Yatkin, H. K. (1971) " a - (5-nitro-2-furyl) - N-hydroxyalkyl nitrones and their derivatives. " *J. Med. Chem.* 14, 301.
- 5 - Kim, H. K. ; Bambury, R. E. (1971) " Nitrones 5-Vinylogs of a - ( 5-nitro-2-heteroaryl)-N-Substituted Nitrones. " *J. Med. Chem.* 14, 366.
- 6 - Scott, G. ; Smith, K. Y. (1981) " Mechanism of Antioxidant Action. Rubber Bound Antioxidants based on Nitrones I . " *Eur. Polym. J.* 36(2), 102.
- 7 - Edwards, M. L. ; Bambury, R. E. ; Ritter, H. W. (1975) " 3-Substituted-2 -Formyl Quinonoline-1,4-Dioxides. " *J. Med. Chem.* 18, 637.
- 8 - De Shong, P. ; et al (1984) " Stereoselection in Acyclic Systems. The Synthesis of Amino Sugars Via Nitrono Cycloadditions . " *J. Am. Chem. Soc.* 106, 5598.
- 9 - Polonski, T. ; Chimiak, A. (1976) " Nitrono as intermediates in the synthesis of N-hydroxyamino Acid Esters. " *J. Org. Chem.* 41, 2092.
- 10- De Shong, P. ; Leginus, J. M. (1984) " Nitrono Cycloadditions With Vinyl Silanes. The Total Synthesis of Deoxyaçuceres. " *Tetrahedron Letters.* 25, 5355.
- 11- Rolli, H. ; et al (1982) " Asymmetric Synthesis of a - Amino Phosphonic Acids by Cycloadditions of N-Glycosyl-C-Dialkoxy Phosphonyl Nitrones." *Helv. Chim. Acta.* 65(7), 1953.
- 12- Jencks, W. P. (1964) " Mechanism and Catalysis of Simple Carbonyl Group Reactions. " *Prog. Phys. Org. Chem.* 2, 63.
- 13- Jencks, W. P. (1969) in *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. McGraw Hill. New York.
- 14- a)Bevandic, Z. et al (1985) " Methyl Thio Analogues of PAM-2, TMB-4 and Obidoxime as Antidotes in Organophosphate Poisonings." *Acta Pharmaceutica Iugoslavica.* 35, 213. b) Ohsumi, T. et al (1985) "Oxime Ethers. New Potent Insect Growth Regulators." *Agricultural and Biological Chemistry.* 49(11), 3197.
- 15- Jencks, W. P. (1959) " Studies on the Mechanism of Oxime and Semicarbazone Formation. " *J. Am. Chem. Soc.* 81, 475.

- 16- Amaral, L. do. ; Sandstron, W. A. ; Cordes, E. H. (1960) " Some Aspect of Mechanism and Catalysis for Carbonyl Addition Reactions. " J. Am.Chem. Soc. 88, 2225.
- 17- Bodfors, S. (1924) " Reaction Mechanism of Phenylhydrazone Formation." Z. Phys. Chem. Stoechiom. Verwandtschafts, Leipzig. 109, 225.
- 18- Forlani, L. , et al (1984) " Nuclear Magnetic Resonance. Evidence for Tetrahedral Intermediates in the Reactions Between Aromatic Carbonyl Groups and Aliphatic Amines. " J. Chem. Res. Synop. London p.126.
- 19- Barrett, E. ; Lapworth, A. (1908) " The Influence of Acids and Alkalis on the Velocity of Formation of Acetoxime. " J. Chem. Soc. 93, 85.
- 20- Olander, A. (1927) " Uberdiekinetik der Oximbildung. " Z. Physik. Chem. 129, 1
- 21- Sayer, J. M. ; Jencks , W. P. (1973) " Mechanism and Catalysis of 2-Methyl-3-Thiosemicarbazone Formation. A Second Change in Rate Determing Step and Evidence for a Stepwise Mechanism for Próton Transfer in a Simple Carbonyl Addition Reaction. " 95, 5637.
- 22- Sayer, J. M. ; Jencks, W. P. (1972) " A second Change in Rate Determing Step and Non Linear Bronsted Relationship for General Base Catalysis of 2-Methylthiosemicarbazone Formation. " J.Am.Chem.Soc. 94, 3262.
- 23- Cordes, E. H. ; Jencks, W. P. (1962) " General Catalysis of Semicarbazone Formation. " J. Am. Chem. Soc. 84, 4319.
- 24- Sayer, J. M. ; Jencks, W. P. (1969) " General Base Catalysis of Thiosemicarbazone Formation." J. Am. Chem. Soc. 91, 6353.
- 25- Anderson, M. B. ; Jencks, W. P. (1960) " The Effect of Structure on Reactivity in Semicarbazone Formation. " J. Am. Chem. Soc. 82, 1773.
- 26- Masui, M. ; Yijima, C. (1966) " Kinetics of Aliphatic Nitron Formation on the Addition of N-Alkyhidroxilamines to Aliphatic Aldehydes in Aqueous Solution. " J. Chem. Soc. (B), 56.
- 27- Reimann, J. E. ; Jencks, W. P. (1970) " The Mechanism of the Nitron Formation. A defense of Anthropomorfhic Electrons. " J. Am. Chem.Soc. 88, 17.
- 28- Neimann, L. A. ; et al. (1965) " <sup>18</sup>O Study of the Mechanism of the Formation of Nitron and Azoxy Compounds. " Tetrahedron Letterp-3157.
- 29- Alves, R. F. (1987) " Catálise Básica Específica e Intramolecular na Etapa de Desidratação da Reação de Formação de Nitronas a partir de Furfural e Fenilhidroxilamina. " Tese de Mestrado. Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.



- 30-** Fett, R. ; Simionatto, E. L. ; Yunes, R. A. (1990) " General-Acid, Specific-Base and Intramolecular Catalysis of the Dehydration step in Nitron Formation from Furfurals and Phenylhydroxylamine. " J. Phys.Org. Chem. 3, 620.
- 31-** Budal, R. M. (1989) " Mecanismo e Catálise de Formação de Nitronas a partir de Benzaldeídos e Fenilhidroxilamina." Tese de Mestrado. Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.
- 32 a)** Sayer, J. M. ; Silver, S. M. (1973) " Still Another Change in Rate Determining Step For a Simple Carbonyl Addition Reactions. Proton Transfer Step in Acid-Catalyzed O-Methyloxime Formation." J.Am.Chem.Soc. 95, 5073
- b)** Rosemberg, S. et al. (1974) " Evidence for Two Concurrent Mechanism and a Kinetically Significant Proton Transfer Process in Acid-Catalyzed O-Methyloxime Formation. " J. Am. Chem. Soc. 96, 7986.
- 33-** Sayer, J. M. ; et al. (1974) " Mechanism of Carbinolamine Formation." J. Am. Chem. Soc. 96, 7998.
- 34-** Sayer, J. M. ; Edman, C. (1979) " The Timing of the Proton Transfer Process in Acid Catalyzed Carbonyl Addition. Evidence for a Preassociation Mechanism for Catalysis of Carbinolamine Formation. " J. Am. Chem. Soc. 101, 3010.
- 35-** Jencks, W. P. (1981) " How does a Reaction Choose it Mechanism ? " Chem. Soc. Rev. London. 10, 345.
- 36-** Bronsted, J. M. ; Wynne-Jones, W. F. K. (1929) " Acid Catalysis in Hidrolytic Reaction." Trans. Faraday Soc. 25, 59.
- 37-** Bronsted, J. M. ; Pedersen, K. (1924) " The Catalytic Decompositions of Nitramide and its Physicochemical Applications. " Z. Phys. Chem Stoechiom. Verwandchafts. Lipzig. 108, 185.
- 38-** Lowry, H. T. ; Richardson, K. S. (1976) in Mechanism and Theory in Organic Chemistry. Haper Row, New York p-141 e 405.
- 39-** Hantzsch, A. (1925) " The Constitution of Nitric Acid and the Nitronium Salts Formed with Perchloric and Sulfuric Acids. " Ber. Dtsch. Chem. Ges. Heidelberg. 58 B, 9416.
- 40-** Bronsted, J. M. (1928) " Acid and Basic Catalysis. " Chem. Rev. 5, 322.
- 41-** Gould, E. S. (1964) " Acids and Bases. Nucleophiles and Electrophiles. " in Mechanism and Structure in Organic Chemistry. Holt. Rinehart and Winston, Inc. p-183.
- 42-** Amis, E. S. (1966) " Various Types of Solvent Effects on Different Reactions. " in Solvent Effects on Reaction Rates and Mechanism. Ed. Academic Press Inc. p-183.

- 43- Ingold, C. K. (1969) in *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2<sup>o</sup> ed
- 44- Huges, E. D. ; Ingold, C. K. ; Scott, A. D. (1937) " Reaction Kinetics and Walden Inversion Part II. Homogeneous Hydrolysis Alcoholysis and Ammonolysis of 2-Phenyl Ethyl Halides. " *J. Chem. Soc.* p-1201.
- 45- Gilman, H. ; Wrigth, G. F. (1930) " Nitrofurfural and Nitrofurylacrylic Acid. " *J. Am. Chem. Soc.* 52, 2550.
- 46- Sayer, J. M. ; Jencks, W. P. (1969) " General Base Catalysis of Thiosemicarbazone Formation. " *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6353.
- 47- Paul, M. A. (1957) " Ho and Related Indicator Acidity Functions. " *Chem. Rev.* 57, 1.
- 48- Laviron, E. ; Troncin, H. ; Tirouflet, J. (1962) " Influence des Phénomènes d'Hydratation Sur le Comportement Polarographique de Certains Aldéhydes Nitrés. Etude Chronopotentiométrique. " *Bull. Soc.Chem. France* p-524.
- 49- Lamaty, G. ; et al. (1986) " Reaction D'oximation des Cétone IV. Constantes D'équilibre de Formation des Carbinolamines Intermediaires. Determination et Effects de Estructure." *Tetrahedron.* 42(10) , 2657.
- 50- Ridd, J. H. (1978) " Diffusion Control and Pré-association in Nitrosation, Nitration and Halogenation." *Adv. Phys. Org. Chem.* 16, 1
- 51- Brighente, I. M. C. ; Budal, R. ; Yunes, R. A. (1991) " Reaction Between Various Benzaldehydes and Phenylhydroxylamines. Behaviour Compared With Other Amines. " *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* " em publicação.
- 52- Amaral, L. (1972) " Mechanism and Catalisys for Furfural Phenylhydrazone Formation." *J. Org. Chem.* 37(9), 1433.
- 53- Sayer, J. M. ; Jencks, W. P. (1977) " Imine-Forming Elimination Reactions 2. Imbalance of Charge Distribution in the Transition State for Carbinolamine Dehydration." *J. Am. Chem. Soc.* 99(2), 464.
- 54- Lee, Y. N. ; Schmir, G. L. (1979) " Concurrent General Acid and Base Catalysis in the Hydrolysis of an Imidate Ester. 2. Bifunctional Catalysis. " *J. Am. Chem. Soc.* 101, 3026.
- 55- Pocker, Y. ; Meany, J. E. (1967) " The Acid-Base Catalyzed Hydration of Acetaldehyde. Buffer and Metal Ion Catalysis." *J. Phys. Chem.* 71,3113.
- 56- Cox, M. M. ; Jencks, W. P. (1980) " Concerted Bifunctional Proton Transfer and General-Base Catalysis in the Methoxy Aminolysis of Phenyl Acetate." *J. Am. Chem. Soc.* 103, 580.
- 57- Chang, K. C. ; Grunwald, E. (1976) " Participation in Proton Transfer Reactions of Glycine and Glycine Methyl Ester. " *J. Phys. Chem.* 80,1422

- 58- Simionatto, E. L. (1990) " Formação de Nitronas por Benzaldeídos e N-metilhidroxilamina. Efeito do Substituinte, Catálise Ácida Geral Intramolecular e Efeito Especial do Ácido Bórico." Tese de Mestrado. Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.
- 59- Perrin, D. D. ; Dempsey, B. ; Serjeant, E. P. (1981) in pKa Prediction for Organic Acids and Bases - Chapman and Hall - London
- 60- Swain, C. G. ; et al. (1983) " Solvent Effects on Chemical Reactivity. Evaluation of Anion and Cation Solvation Components." J. Am. Chem. Soc. 105, 502.
- 61- Bueno, W. A. (1978) in Ligação de Hidrogênio - McGrawHill - Brasil SP
- 62- Sandorfy, C. (1970) in Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond - S. Patai Wiley - Chichester p-930.