

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

MECANISMO E CATÁLISE DE FORMAÇÃO DE NI
TRONAS A PARTIR DE BENZALDEÍDOS E FENIL
HIDROXILAMINA.

TESE SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE "MESTRE EM CIÊNCIAS"

ROSANE MARIA BUDAL

FLORIANÓPOLIS
SANTA CATARINA - BRASIL

ABRIL - 1989

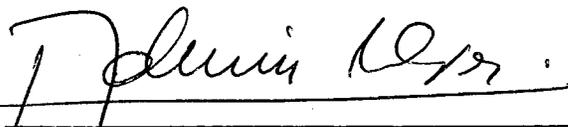
MECANISMO E CATÁLISE DE FORMAÇÃO DE NI
TRONAS A PARTIR DE BENZALDEÍDOS E FENIL
HIDROXILAMINA.

ROSANE MARIA BUDAL

ESTA TESE FOI JULGADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE "MESTRE EM CIÊN
CIAS", ESPECIALIDADE EM FÍSICO-QUÍMICA E APROVADA EM SUA FORMA
FINAL PELO ORIENTADOR E MEMBROS DA BANCA.



Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes
Orientador

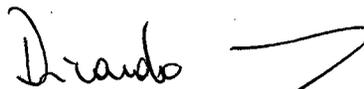


Prof. Dr. Ademir Neves
Coordenador

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes



Prof. Dr. Ricardo José Nunes



Prof.ª Dr.ª Maria da Graça Nascimento

Aos meus pais e à minha
filha Flávia pela com
preensão e apoio.

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Rosendo A. Yunes, por sua orientação e apoio durante toda a realização do trabalho.
- Aos colegas de pós-graduação em Físico-Química e aos colegas do laboratório de Produtos Naturais, especialmente à amiga Inês Maria Costa Bringhente pelo apoio, auxílio e estímulo no desenvolvimento do trabalho.
- Aos professores Maria da Graça Nascimento e Ricardo José Nunes pelas sugestões e como participantes da Banca Examinadora.
- As bibliotecárias, pela atenção e carinho.
- A Jadir Carminatti pelo excelente trabalho datilográfico.
- À CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro.
- Enfim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra contribuíram para a realização do trabalho.

ÍNDICE GERAL

PAG.

I - INTRODUÇÃO

1.1 - Objetivos do trabalho.....	1
1.2 - Importância do estudo das nitronas.....	1
1.3 - Histórico sobre o estudo do mecanismo de formação de nitronas.....	6
1.4 - Catálise ácida e/ou básica.....	17
1.5 - Efeito do substituinte.....	25
1.6 - Influência do solvente.....	31

II - PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - Substâncias utilizadas.....	32
2.1.1 - Preparo da fenilhidroxilamina.....	32
2.1.2 - Nitronas.....	33
2.2 - Equipamentos.....	40
2.3 - Procedimento cinético.....	40
2.4 - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina através de métodos espectrofotométricos.....	45

III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - Resultados.....	58
3.1.1 - Determinação da ordem parcial da reação em relação a fenilhidroxilamina.....	58
3.1.2 - Determinação da ordem parcial da reação em relação ao composto carbonílico.....	58
3.1.3 - Construção do perfil de velocidade da re <u>a</u> ção entre fenilhidroxilamina e p-benzalde <u>i</u> dos substituídos.....	58
3.1.4 - Determinação da catálise.....	63

3.2 - Discussão	
3.2.1 - Análise da etapa determinante de velocidade de reação.....	91
3.2.2 - Estudo da Catálise.....	100
3.2.2.1 - Catálise ácida geral.....	100
3.2.2.2 - Catálise básica geral.....	104
3.2.2.3 - Catálise básica pelo íon hidróxi <u>do</u>	106
3.2.3 - Efeito do solvente.....	110
IV - CONCLUSÃO.....	113
V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115

ÍNDICE DE FIGURAS

	PAG.
FIGURA 1 - Velocidade da reação de hidroxilamina com acetona e furfural, em função do pH.....	7
FIGURA 2 - Log da constante de velocidade de segunda ordem versus σ^+ para a condensação de anilina com benzaldeídos p-substituídos a 25°C, pH 2,55 e 0,04 M de tampão cloroacetato; pH 6,05, 0,10 M de tampão fosfato; fôrça iônica 0,50.....	9
FIGURA 3 - Log de kobs contra a função σ de Hammett, para a formação do composto de adição entre semicarbazida e benzaldeídos p-substituídos.....	10
FIGURA 4 - Log da constante de equilíbrio (Keq) para a formação do intermediário da adição de semicarbazida e benzaldeído p-substituído e log k ₂ para a desidratação do composto de adição; e log k total = kobs / (H ⁺), para a formação de semicarbazona a pH neutro, plotados contra a função σ de Hammett.....	10
FIGURA 5 - Log de kobs, para a formação de semicarbazona a pH 3,9, plotado em função σ de Hammett.....	11
FIGURA 6 - a) constante de velocidade de segunda ordem para a formação da semicarbazona do p-nitrobenzaldeído em função da concentração de ácido fórmico a 25°C e pH 3,27.....	12
b) constante de velocidade de segunda ordem para a formação da semicarbazona da acetofenona em função da concentração de ácido propiônico a 25°C e pH 4,10.....	12

- FIGURA 7 - Log da constante de velocidade de segunda ordem versus pH, baseado na concentração da base livre semicarbazida, para formação de semicarbazona a partir de uma série de benzaldeídos substituídos e acetofenona a 25°C..... 13
- FIGURA 8 - Dependência da constante de velocidade de segunda ordem com o pH da formação da semicarbazona do o-metoxibenzaldeído em 25% em etanol..... 14
- FIGURA 9 - pH versus log da constante de velocidade de segunda ordem, baseado na concentração da base livre de tiosemicarbazida, na formação de tiosemicarbazona do p-clorobenzaldeído a 25°C, $\mu = 1,0$. 21
- FIGURA 10 - Espectro UV do benzilidenanilina -N- óxido..... 35
- FIGURA 11 - Espectro UV do p-metoxibenzilidenanilina -N- óxido..... 36
- FIGURA 12 - Espectro UV do p-nitrobenzilidenanilina -N- óxido..... 37
- FIGURA 13 - Espectro UV do p-clorobenzilidenanilina -N- óxido..... 38
- FIGURA 14 - Espectro UV da fenilhidroxilamina nas formas molecular (pH = 7), iônica ($H_0 = -0,03$) e devida a contribuição de ambas as formas molecular e iônica (pH = 2)..... 47
- FIGURA 15 - Logaritmo das diferenças de absorvância $\log (A_\infty - A_t)$ em função do tempo t (s) a pH = 3,50..... 59
- FIGURA 16 - Valores das constantes de velocidade observada da reação de pseudo-primeira ordem entre fenilhidroxilamina e diferentes concentrações de benzaldeído, nas condições de 50% de etanol-água, 25°C, $\mu = 0,5$ M e pH = 3,0..... 61

- FIGURA 17 - Logaritmo k_2 (constante de segunda ordem) em função do pH para a reação de fenilhidroxilamina com (— · —) p-nitrobenzaldeído, (— · —) benzaldeído, (—) p-clorobenzaldeído e (— —) p-metoxi-benzaldeído - 50% etanol-água - 25°C, $\mu = 0,5$ M. 62
- FIGURA 18 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão imidazol à pH 7,05 para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina à 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% v/v etanol-água. 73
- FIGURA 19 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão imidazol à pH 7,65, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% v/v de etanol-água..... 75
- FIGURA 20 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão imidazol a pH 6,45 para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% v/v de etanol-água..... 77
- FIGURA 21 - Constantes catalíticas de velocidade para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus a fração molar de imidazol a pH 7,65, 7,05 e 6,45 em 20% de etanol v/v, 25°C e $\mu = 0,5$ M (KCl). 79
- FIGURA 22 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão fosfato diácido de potássio a pH 7,21, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl), 20% v/v etanol-água..... 81

- FIGURA 23 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão fosfato diácido de potássio a pH 7,81, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl), 20% v/v etanol-água..... 83
- FIGURA 24 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão fosfato diácido de potássio a pH 6,61 para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl), 20% v/v etanol-água..... 85
- FIGURA 25 - Constantes catalíticas de velocidade para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus a fração molar de fosfato diácido de potássio a pHs 7,81, 7,21 e 6,61 em 20% etanol v/v, 25°C e $\mu = 0,5$ M (KCl)..... 87

ÍNDICE DE TABELAS

	PAG.
TABELA I - Catálise de reações de adição a grupos carbonílicos.....	18
TABELA II - Valores de α de Bronsted para catálise ácida geral do ataque de reagentes nucleofílicos sobre o átomo de carbono carbonílico.....	20
TABELA III - Espectro ultra violeta de nitronas.....	39
TABELA IV - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina em solução alcoólica 30% em diferentes pHs , $\mu = 0,5 \text{ M}$ à 25°C	51
TABELA V - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina em solução alcoólica 50% em diferentes pHs , $\mu = 0,5 \text{ M}$ à 25°C	52
TABELA VI - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina em diferentes concentrações de etanol com $\mu = 0,5 \text{ M}$ ($t = 25^{\circ}\text{C}$).....	53
TABELA VII - Valores de pKa da fenilhidroxilamina em água ($\mu = 1,0 \text{ M}$), em diferentes pHs à 25°C	54
TABELA VIII - Valores de pKa da fenilhidroxilamina em água ($\mu = 1,0 \text{ M}$), em diferentes pHs à 30°C	55
TABELA IX - Valores de pKa da fenilhidroxilamina em água ($\mu = 1,0 \text{ M}$), em diferentes pHs à 35°C	56
TABELA X - Valores de pKa da fenilhidroxilamina a diferentes temperaturas em água ($\mu = 1,0 \text{ M}$)....	57

TABELA XI	- Determinação da constante de velocidade observada de pseudo-primeira ordem da reação entre fenilhidroxilamina e diferentes concentrações de benzaldeído em 50% de etanol-água, $\mu = 0,5 \text{ M}$ e $\text{pH} = 3,0$	60
TABELA XII	- Constantes de velocidade de segunda ordem na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, nos diversos pHs, em etanol-água 50% , 25°C , $\mu = 0,5 \text{ M}$ (KCl).....	65
TABELA XIII	- Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre p-clorobenzaldeído e fenilhidroxilamina, em diferentes pHs no sistema etanol-água 50%, 25°C , $\mu = 0,5 \text{ M}$ (KCl).....	66
TABELA XIV	- Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre p-nitrobenzaldeído e fenilhidroxilamina, em função do pH, em etanol-água 50%, 25°C , $\mu = 0,5 \text{ M}$ (KCl).....	67
TABELA XV	- Valores das constantes de velocidade de segunda ordem, em diferentes pHs, na reação entre p-metoxibenzaldeídos e fenilhidroxilamina, em etanol-água 50%, 25°C , $\mu = 0,5 \text{ M}$ (KCl).	68
TABELA XVI	- Constantes de velocidade de segunda ordem , na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, nos diversos pHs, em 20% etanol-água , 25°C , $\mu = 0,5 \text{ M}$ (KCl).....	69
TABELA XVII	- Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações do catalisador ácido cacodílico em 20% etanol v/v, a $\text{pH} 6,87$, 25°C , $\mu = 0,5 \text{ M}$ (KCl).	70

- TABELA XVIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão ácido cacodílico em 20% de etanol v/v, a pH 6,27, 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl). 71
- TABELA XIX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de imidazol a pH 7,05, 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl e em 20% de etanol v/v..... 72
- TABELA XX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de imidazol a pH 7,65 em 20% de etanol v/v, 25°C e $\mu = 0,5$ M (KCl)..... 74
- TABELA XXI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de imidazol a pH 6,45, 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl) e 20% de etanol v/v..... 76
- TABELA XXII - Constantes catalíticas (k_T) para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus fração molar do imidazol a pH 7,65, 7,05 e 6,45 em 20% de etanol, 25°C e $\mu = 0,5$ M (KCl). 78
- TABELA XXIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão fosfato diácido de potássio (KH_2PO_4), a pH 7,21, 25°C, e em 20% de etanol v/v, $\mu = 0,5$ M (KCl)..... 80

- TABELA XXIV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão fosfato diácido de potássio, em 20% de etanol v/v, a pH 7,81, 25°C e $\mu = 0,5 \text{ M (KCl)}$ 82
- TABELA XXV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão fosfato diácido de potássio, em 20% de etanol v/v, a pH 6,61, 25°C e $\mu = 0,5 \text{ M (KCl)}$ 84
- TABELA XXVI - Constantes catalíticas para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus a fração molar do fosfato diácido de potássio, a pHs 7,81, 7,21 e 6,61, em 20% v/v de etanol-água, 25°C e $\mu = 0,5 \text{ M (KCl)}$ 86
- TABELA XXVII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido fórmico a pH 3,56, 25°C e $\mu = 1,0 \text{ M (KCl)}$ 88
- TABELA XXVIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em função da concentração total de tampão ácido fórmico a pH 4,16, 25°C e $\mu = 1,0 \text{ M (KCl)}$ 89
- TABELA XXIX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em função de diferentes concentrações de tampão ácido acético a pH 4,65, 25°C e com $\mu = 1,0 \text{ M (KCl)}$ 90

- TABELA XXX - Constantes catalíticas do íon hidrônio ($M^{-2}S^{-1}$) para a reação entre fenilhidroxilamina e benzaldeídos p-substituídos, no sistema etanol-água 50%, $\mu = 0,5 M$ (KCl) e $25^{\circ}C$ 93
- TABELA XXXI - Constantes catalíticas do íon hidrônio ($M^{-2}min^{-1}$) para as reações entre benzaldeídos p-substituídos e fenilhidroxilamina comparados com reações entre benzaldeídos p-substituídos e fenilhidrazina..... 94
- TABELA XXXII - Valores de pKa e de constantes catalíticas de hidrônio para diferentes nucleófilos com p-clorobenzaldeído..... 95
- TABELA XXXIII - Constantes de velocidade de segunda ordem na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, em função da concentração de sulfato ferroso a pH 3,80 (tampão HCOOH 0,1 M), $25^{\circ}C$ e $\mu = 0,5 M$ (KCl)..... 97
- TABELA XXXIV - Constantes de velocidade de segunda ordem na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, em função da concentração de hidroquinona a pH 3,70 com HCOOH 0,1 M como tampão, a $25^{\circ}C$, $\mu = 0,5 M$ (KCl)..... 98
- TABELA XXXV - Constantes catalíticas de alguns catalisadores expressos em $M^{-2}S^{-1}$, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, em 20% de etanol v/v, $25^{\circ}C$, $\mu = 0,5 M$ (KCl)..... 101

TABELA XXXVI	- Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações do catalisador trietanolamina, a pH 6,5 (tampão fosfato diácido de potássio), em 20% de etanol v/v, 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl).....	102
TABELA XXXVII	- Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações do catalisador acetato, a pH 7,0 (tampão imidazol), em 20% de etanol v/v, 25°C e $\mu = 0,5$ M (KCl).....	105
TABELA XXXVIII	- Constantes catalíticas do íon hidróxido para a reação entre fenilhidroxilamina e benzaldeídos p-substituídos, em etanol-água 50%, 25°C e $\mu = 0,5$ M (KCl).....	107
TABELA XXXIX	- Constantes de velocidade de segunda ordem da reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em diferentes solventes, a 25°C.....	112

RESUMO

A reação entre diferentes benzaldeídos p-substituídos e fenilhidroxilamina foi estudada em 20 e 50% etanol-água e força iônica 0,5 M à 25°C, trabalhando-se com excesso de benzaldeído para se obter condições de pseudo-primeira ordem.

Os dados experimentais sugerem que a etapa determinante de velocidade de reação seria, em toda a região de pH estudada, a desidratação de um intermediário dihidroxi de adição, diferente do sugerido para outras reações semelhantes (aldeídos alifáticos com ciclohexilhidroxilamina), onde a etapa determinante da velocidade de reação na região ácida seria o ataque da hidroxilamina sobre o aldeído.

No estudo de catálise com diferentes tampões, verificou-se que esta reação apresenta catálise ácida e básica geral experimental.

A análise da catálise em condições experimentais, em que somente a espécie básica está presente em concentrações significativas, permitiu determinar que a catálise básica é geral, desde o ponto de vista mecanístico.

O pKa do intermediário dihidroxi e do intermediário dihidroxi protonado, permitem sugerir que a reação ocorre por mecanismos de catálise ácida geral e básica específica.

ABSTRACT

The reaction between different p-substituted benzaldehydes and phenylhydroxylamine was studied in mixtures of 20 and 50 % of ethanol-water with ionic strength 0.5 M at 25°C. An excess of benzaldehyde was maintained to obtain kinetics of pseudo-first order.

Experimental data suggested that the rate-determining step of the reaction, in all pH region studied, was the dehydration of a dihydroxi intermediate, differing from what was suggested for similar reactions (aliphatic aldehydes with cyclohexylhydroxylamine), where the rate-determining step in the acid region would be the attack of hydroxylamine on aldehyde.

Using different buffers, it was showed that this reaction exhibit both experimental general acid and general base catalysis.

The analysis of the catalysis under experimental conditions, where only the basic intermediate was present at significative concentrations, permit to suggest that the base catalysis was general from the mechanistic point of view.

Values of pKa of the dihydroxi and the protonated dihydroxi intermediates suggested that the reaction occurred through a mechanism of general acid and specific base catalysis.

I - INTRODUÇÃO

1.1 - OBJETIVOS DO TRABALHO

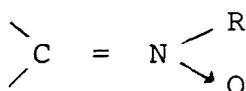
Vários estudos foram feitos sobre reações de compostos carbonílicos com reagentes nucleofílicos nitrogenados tais como hidroxilamina, fenilhidrazina, semicarbazida e outros.

Neste trabalho, foi estudada a reação de formação de nitronas, a partir de diferentes banzaldeídos com fenilhidroxilamina, a fim de esclarecer o mecanismo fundamentados em:

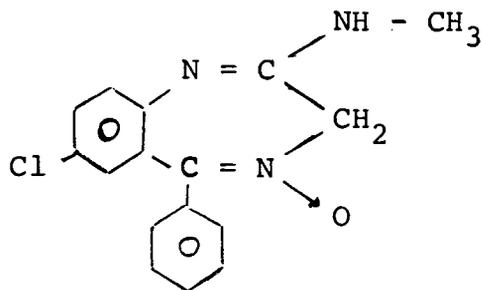
1. Análise da etapa determinante da velocidade
2. Análise do efeito do substituinte
3. Estudos da catálise ácida e/ou básica através do uso de diferentes tampões
4. Análise do efeito do solvente

1.2 - IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DAS NITRONAS

Nitronas são compostos que contêm o grupo



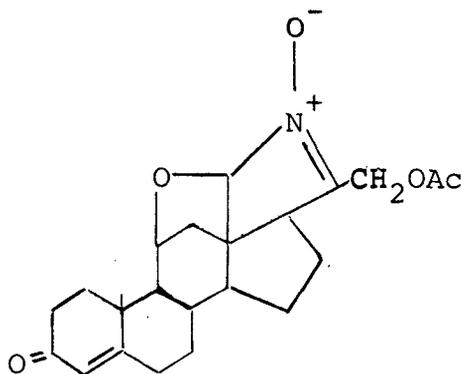
e seu estudo é de relevante importância na química em nossos dias. Desde o início dos anos sessenta, quando foram introduzidos os derivados benzodiazepínicos na terapêutica, o grupo polar nitrona se fez presente na síntese do fármaco tranquilizante clorodiazepóxido (1) a partir do 1,4-benzodiazepina.¹

1

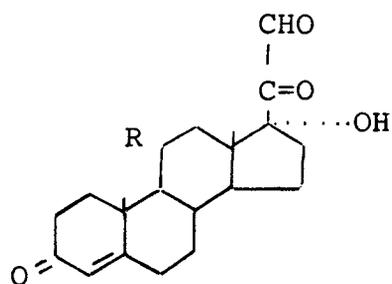
Tal descoberta representou um avanço considerável no tratamento farmacológico da ansiedade, adotado como uma droga ansiolítica.

A partir daí, as nitronas também foram empregadas como intermediários na síntese de produtos biologicamente ativos.¹

A formação de nitronas tem tido um especial uso na química de esteróides. O composto (2) participa numa das etapas de síntese do esteróide acetato de aldosterona.²

2

Na formação de compostos 21-aldeído de cortisona e hidrocortisona (3), numa via sintética que inclui formação e hidrólise da nitrona.³

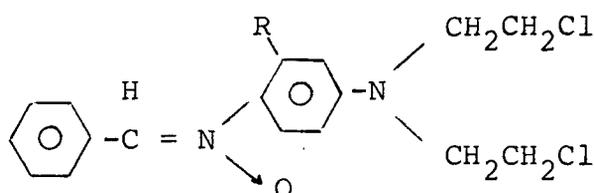


R = O

R = OH (β), H

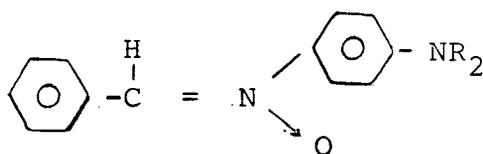
3

Foi demonstrado que as nitronas de benzaldeídos com aril e alquil hidroxilaminas, além de apresentarem uma certa atividade antibacteriana, podem apresentar efeitos carcinostáticos, verificado nas nitronas (4) e (5), derivados de benzaldeídos e fenilhidroxilaminas.⁴



R = Cl, CH₃

4

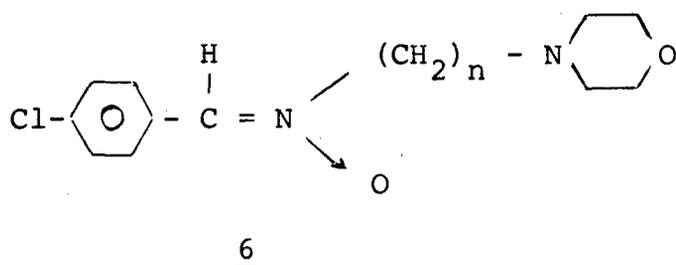


R₂N = (C₂H₅)₂N, (C₆H₅-CH₂)₂N-

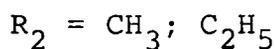
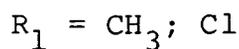
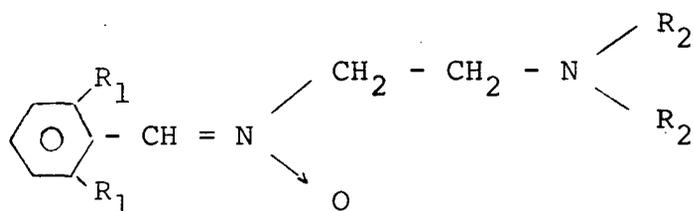


5

Verificou-se efeitos analgésico e antiinflamatório na N-(morfolinoalquil)-nitrona do p-cloro benzaldeído (6).⁵



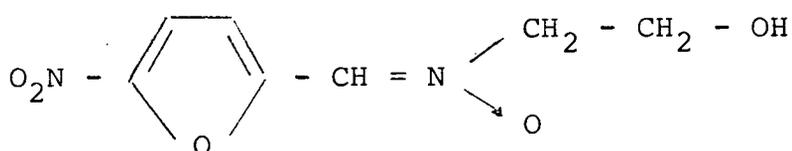
Já as nitronas de benzaldeídos indicados em (7),
apresentam um interessante efeito anestésico local.⁶



7

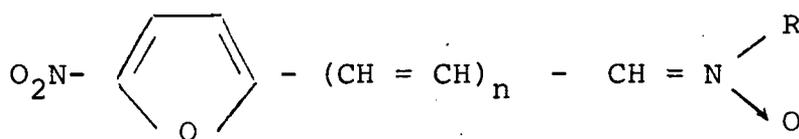
Com a substituição do benzaldeído por outro aldeí
do aromático ou heterocíclico, se obteve compostos com atividade
antibacteriana.

Entre estes, encontram-se os derivados do 5-nitro
furfural, como o nifuratron (8), com uma atividade bastante
eficaz "in vivo" e "in vitro" contra um amplo espectro de bactê
rias.⁷



8

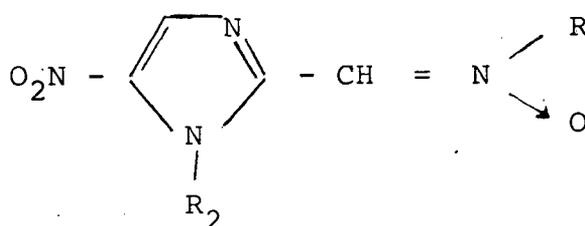
Outra variedade de nitronas com ação fungicida , bactericida e protozoocida (uso humano e veterinário), são as nitrofurilnitronas vinílicas (9).⁸



9

Foram feitos estudos com as nitronas do 5-nitroimidazol -2-carboxaldeído⁹, que podem ser obtidas dos aldeídos correspondentes por condensação.

Tais compostos (10) são considerados produtos antibacterianos e antimicóticos, e apropriados para misturas de sinfetantes em suspensão ou solução.



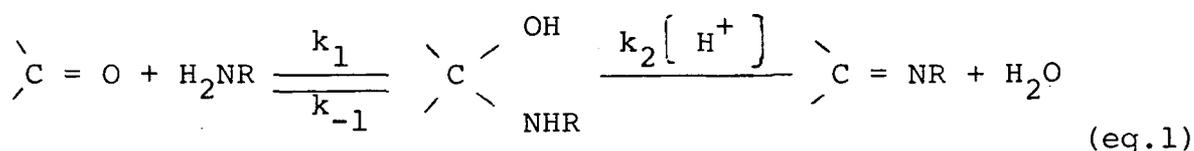
R = Alquil, hidroxialquil

R₂ = Alquil

10

1.3 - HISTÓRICO SOBRE O ESTUDO DO MECANISMO DE FORMAÇÃO DE NITRONAS

Tem sido estudado desde os tempos de Lapworth¹⁰ em 1908, a cinética e mecanismo de muitas reações de compostos carbonílicos aromáticos com aminas empregadas na síntese de oximas e semicarbazonas¹¹, fenil-hidrazonas¹², bases de Schiff¹³, etc, as quais apresentam como característica, a reação em duas etapas: o ataque da amina à carbonila e a desidratação de um intermediário de adição.



Como a reação ocorre em duas etapas, conforme a equação 1, é razoável supor que, sob diferentes condições experimentais, uma ou outra pode ser a determinante de velocidade.

Assim, Jencks¹¹ verificou que tanto a hidroxilamina bem como a semicarbazida reagem rapidamente com um grande número de aldeídos e cetonas, para formar intermediários de adição conhecidos como carbinolaminas, passando por uma etapa lenta de desidratação catalisada por ácido para formar os produtos, em pH neutros e básicos. Mudando o pH para regiões mais ácidas, Jencks verificou que havia um decréscimo na velocidade de formação do produto final, pois havia uma transição de desidratação para o ataque da base nitrogenada sobre o composto carbonílico como etapa limitante da velocidade.

Como a velocidade deveria ser constante, conside

rando as concentrações de reagentes e catalisador, o decréscimo do pH refletia evidentemente uma mudança na etapa determinante de velocidade da reação.¹¹

Jencks, concluiu que esta mudança na etapa determinante de velocidade originaria o perfil pH-velocidade característico em forma de sino de um grande número de reações de grupos carbonílicos com derivados nitrogenados (Figura 1)¹¹.

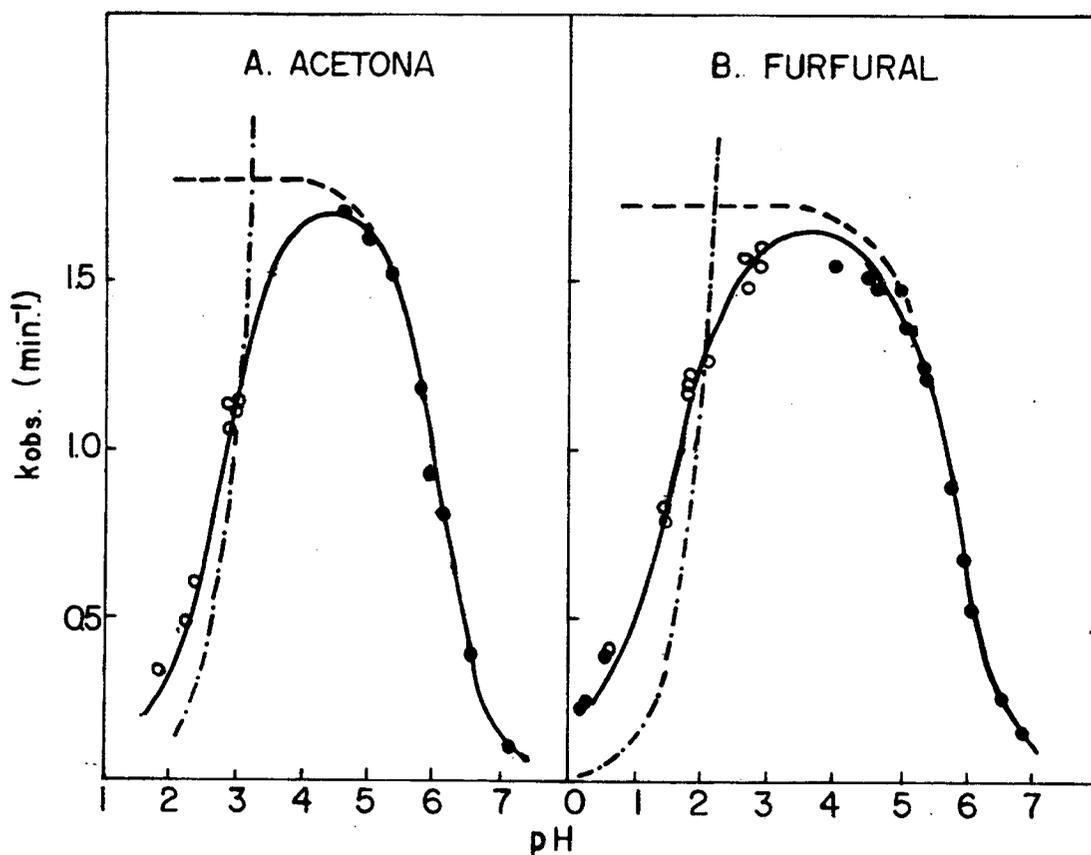


FIGURA 1 - Velocidade da reação de hidroxilamina com acetona e furfural, em função de pH.

Há várias observações, que dão evidências para uma mudança na etapa determinante de velocidade destas reações, com a mudança do pH:

- a) As reações exibem diferentes sensibilidades a catálise ácida geral nos dois lados do máximo pH-velocidade.

Assim a etapa de desidratação de formação da oxima a partir de acetona ou furfural com hidroxilamina, está sujeita à catálise ácida geral, enquanto que a etapa de adição exibe pouca ou nenhuma sensibilidade à este tipo de catálise.¹¹

Por outra parte, a formação da base de Schiff, a partir de anilina e vários benzaldeídos substituídos mostraram maior susceptibilidade à catálise ácida geral na etapa de ataque do que na etapa de desidratação.¹³

- b) Os efeitos de substituintes na velocidade de formação de semicarbazona (semicarbazida com benzaldeídos p-substituídos) e de Bases de Schiff (anilinas com benzaldeídos substituídos), são diferentes nos dois lados da curva pH-velocidade.

No caso da reação da anilina com benzaldeídos substituídos, a pH ácido, a região do ataque da amina é a determinante de velocidade e a constante de velocidade de segunda ordem quando plotado contra valores de σ^+ , apresenta $\rho = 0,39$.

Já a pH mais altos, a região da desidratação é a determinante da velocidade, e as constantes de segunda ordem para todos os substituintes exceto para p-OH e p-OCH₃, são similares ($\rho = 0,0$), conforme Figura 2.¹³

Este comportamento é análogo àquele observado na formação de semicarbazona¹⁴, e pode ser justificado em termos de efeitos opostos de substituintes polares na constante de equilíbrio para formação da carbinolamina e na velocidade de desidratação catalisada por ácido deste intermediário.

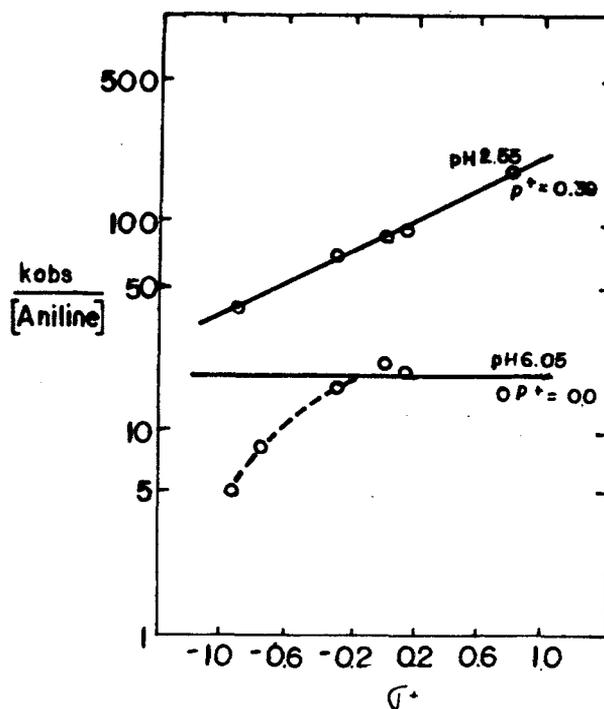


Figura 2 - Log da constante de velocidade de segunda ordem versus σ^+ para a condensação de anilina com p-benzaldeídos substituídos a 25°C, pH 2,55 e 0,04 M em tampão cloroacetato; e pH 6,05, 0,10 M em tampão fosfato ; força iônica 0,50.

Assim, à pH ácido, a velocidade da reação de adição de semicarbazida com uma série de benzaldeídos substituídos é aumentada com substituintes que atraem elétrons, conforme Figura 3, com um valor de $\rho = 0,91$.¹⁴

Num pH neutro, onde a etapa de desidratação é a determinante da velocidade de reação, a concentração de equilíbrio do intermediário carbinolamina seria aumentada por substituintes que atraem elétrons, enquanto que a velocidade de desidratação ácida catalisada do intermediário seria diminuída pelos mesmos substituintes, o que causaria somente uma leve variação em σ , com um ρ de 0,07, conforme Figura 4.¹⁴

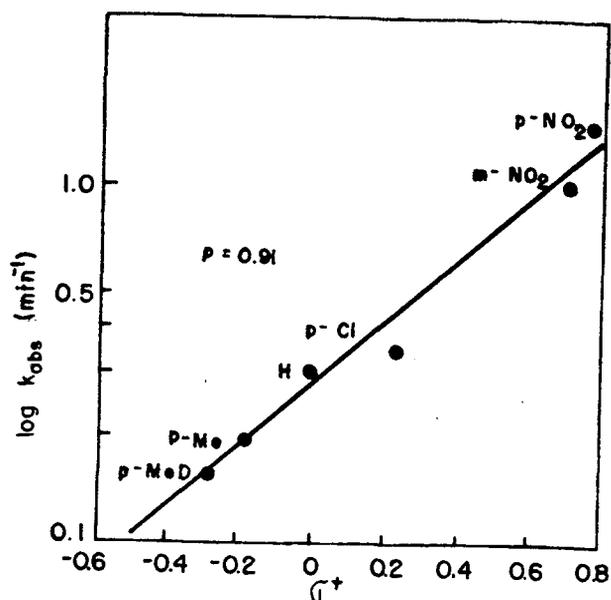


FIGURA 3 - Log de k_{obs} contra a função σ de Hammett, para a formação do composto de adição entre semicarbazida e benzaldeídos p-substituídos.

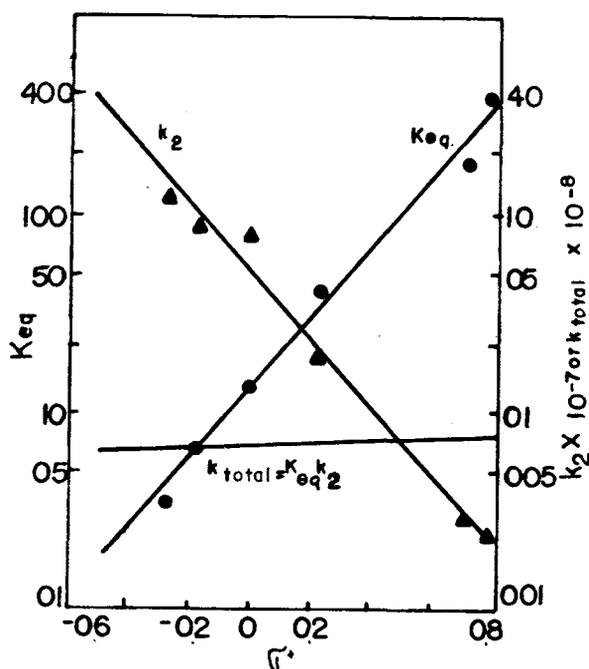


FIGURA 4 - Log da constante de equilíbrio (K_{eq}) para a formação do intermediário de adição de semicarbazida e benzaldeídos p-substituídos; Log k_2 para a desidratação do composto de adição; e Log $k_{total} = k_{obs}/[H^+]$, para formação de semicarbazona a pH neutro, plotados em função σ de Hammett.

Já à valores de pH intermediários, quando se mudam os substituintes, mudam-se as etapas determinantes de velocidade, observando-se uma brusca quebra, conforme Figura 5.¹⁴

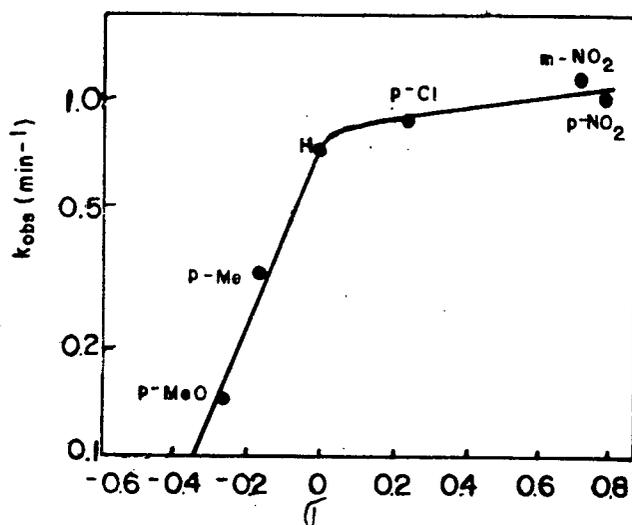


FIGURA 5 - Log de k_{obs} , para a formação de semicarbazona a pH 3,9, plotado em função σ de Hammett.

c) A valores de pH abaixo daquela na qual ocorre a mudança da etapa determinante de velocidade, esta pode ser demonstrada pela adição de catalisadores, segundo Cordes e Jencks, e conforme a Figura 6.¹⁵

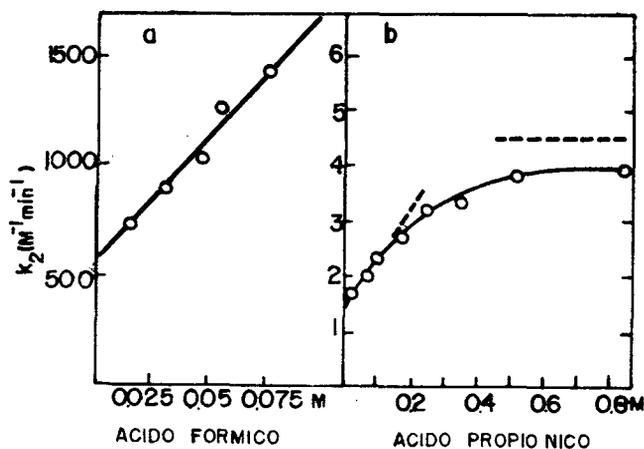


FIGURA 6 - a) Constante de velocidade de segunda ordem para a formação da semicarbazona do p-nitrobenzaldeído em função da concentração de ácido fórmico a 25°C e pH 3,27.

b) Constante de velocidade de segunda ordem para a formação da semicarbazona da acetofenona em função da concentração de ácido propiônico a 25°C e pH 4,10.

Na Figura 6a, a constante de velocidade de segunda ordem para a formação de semicarbazona, a partir do p-nitrobenzaldeído está graficada em função da concentração do ácido fórmico a pH 3,27, correspondendo à região do ataque da semicarbazida determinante de velocidade (Figura 7).¹⁵

Na Figura 6b, a constante de velocidade de segunda ordem para formação de semicarbazona, a partir da acetofeno-

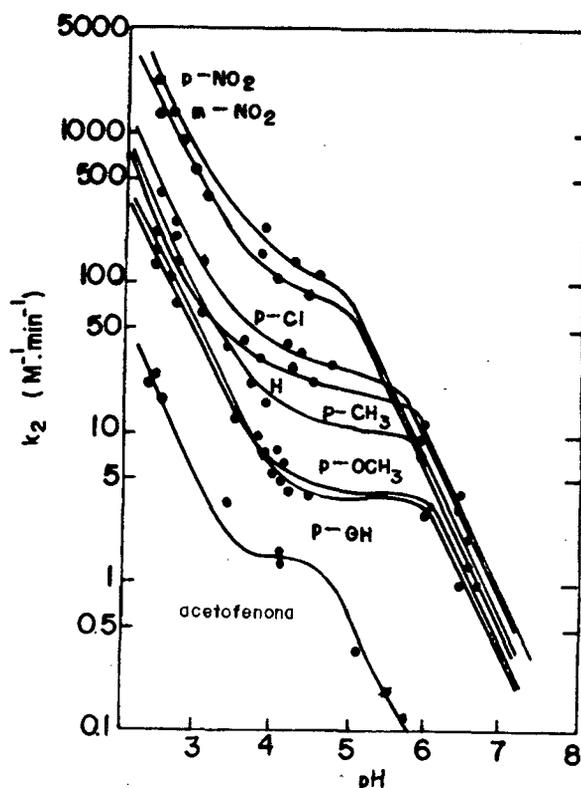


FIGURA 7 - Log da constante de velocidade de segunda ordem versus pH, baseado na concentração da base livre semicarbazida, para formação de semicarbazona a partir de benzaldeídos substituídos e acetofenona a 25°C.

na, está graficada em função da concentração do ácido propiônico a pH 4,10.

À pequenas concentrações de ácido, a constante de velocidade aumenta linearmente com a concentração do catalisador, enquanto que à altas concentrações, a constante de velocidade se nivela e torna portanto independente (platô).

Como a região de ataque apresenta catálise ácida geral (Figura 6), enquanto que a desidratação não é lógico concluir que ocorre uma mudança de ataque à desidratação, quando aumenta a concentração do catalisador (Figura 6b).

A curva em forma de sino (Figura 1) corresponde à quebra do perfil $\log k_2$ (constante de velocidade de segunda ordem) versus pH da Figura 8¹⁶, indica que existe mudança na etapa determinante de velocidade em função do pH, por representar uma quebra da lei cinética.

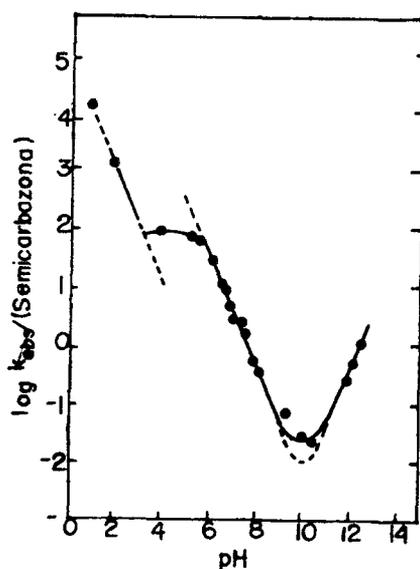


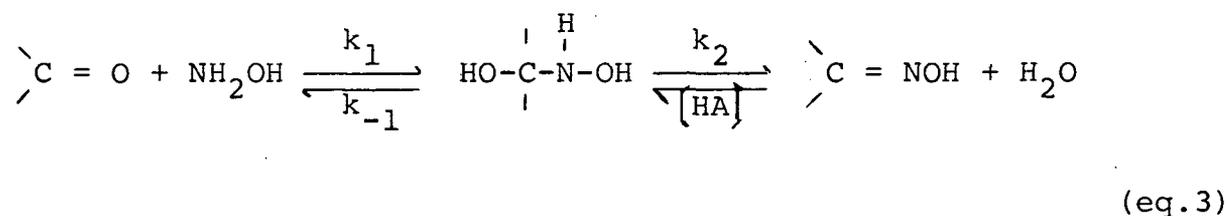
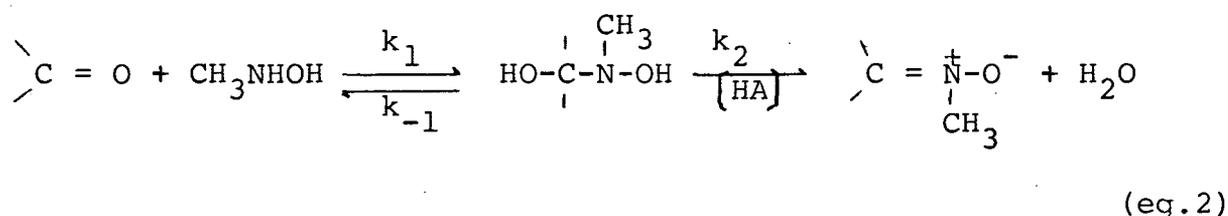
FIGURA 8 - Dependência da constante de velocidade de segunda ordem com o pH na formação da semicarbazona do o-metoxi benzaldeído em 25% de etanol-água. A quebra na curva representa uma mudança na etapa de desidratação, que é determinante de velocidade, para o ataque.

Não tem sido muito elucidado o mecanismo da reação de nitronas.

Reimann e Jencks¹⁷, ao estudarem a reação entre p-clorobenzaldeído e N-metilhidroxilamina, verificaram a ocorrência do ataque do reagente nucleofílico na etapa determinante de velocidade sob condições fortemente ácidas. Sob condições bá

sicas e neutras, a desidratação da carbinolamina intermediária é a etapa determinante de velocidade.

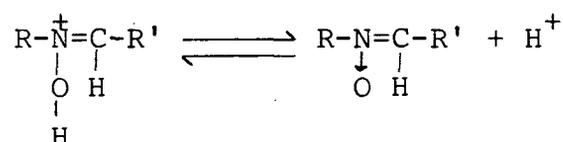
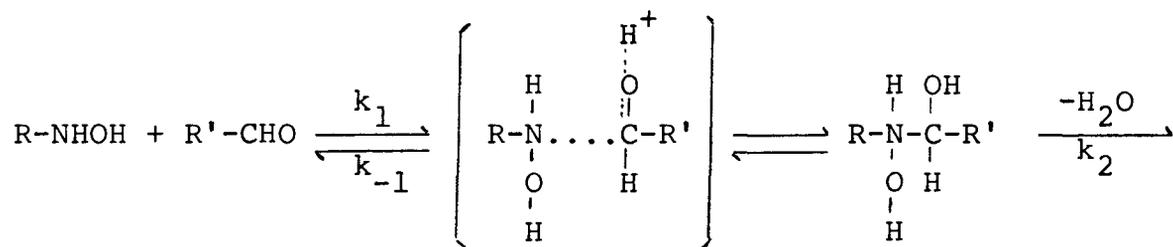
Ao verificarem a semelhança nas características experimentais das reações de formação de nitronas (equação 2) e de oxima (equação 3), e de outras reações relacionadas, que podem ser explicadas com base em um mecanismo iônico¹⁶, e a ausência de qualquer evidência que leve a pensar em um mecanismo por radicais livres, Reimann e Jencks concluíram que a formação da nitrona ocorre por um mecanismo iônico semelhante àquele para formação da oxima.¹¹



Masui e Yijima¹⁸, estudando a formação de nitronas, usando N-ciclohexilhidroxilaminas e aldeídos alifáticos (acetaldéidos, butiraldeídos, isobutiraldeídos), concluíram que a formação de um intermediário dihidroxi seria a etapa determinante da velocidade em meio ácido (k_1 da equação 4) e a desidratação do intermediário (dihidroxi) seria a etapa determinante em meio básico (k_2 da equação 5).

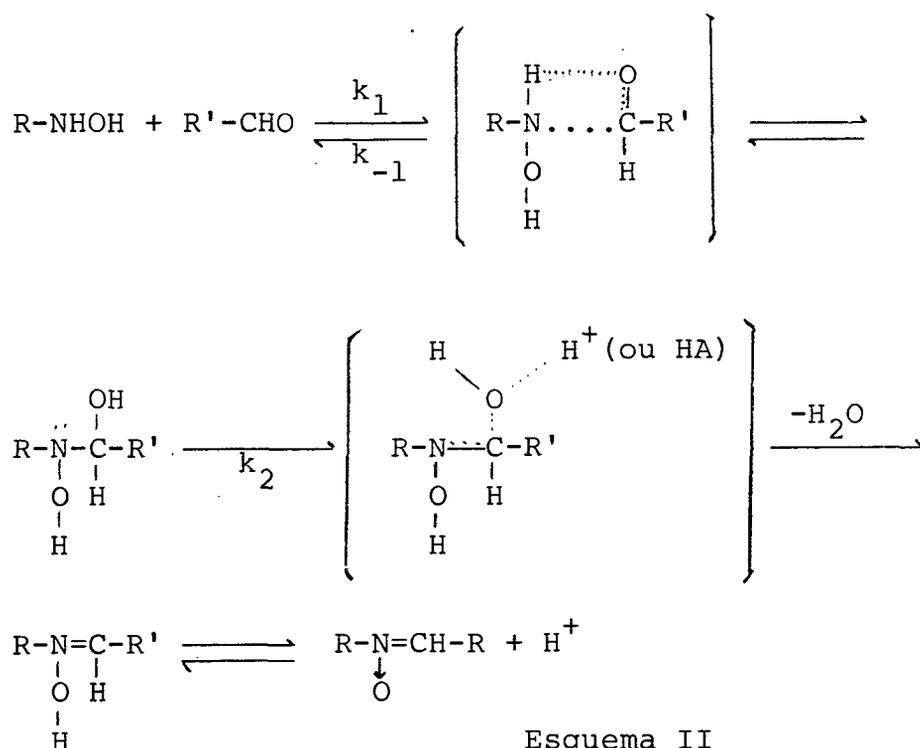
Para Masui e Yijima, o seguinte esquema (Esquema I) de reação foi proposto para a formação de nitronas:

1) em pH ácido:



Esquema I

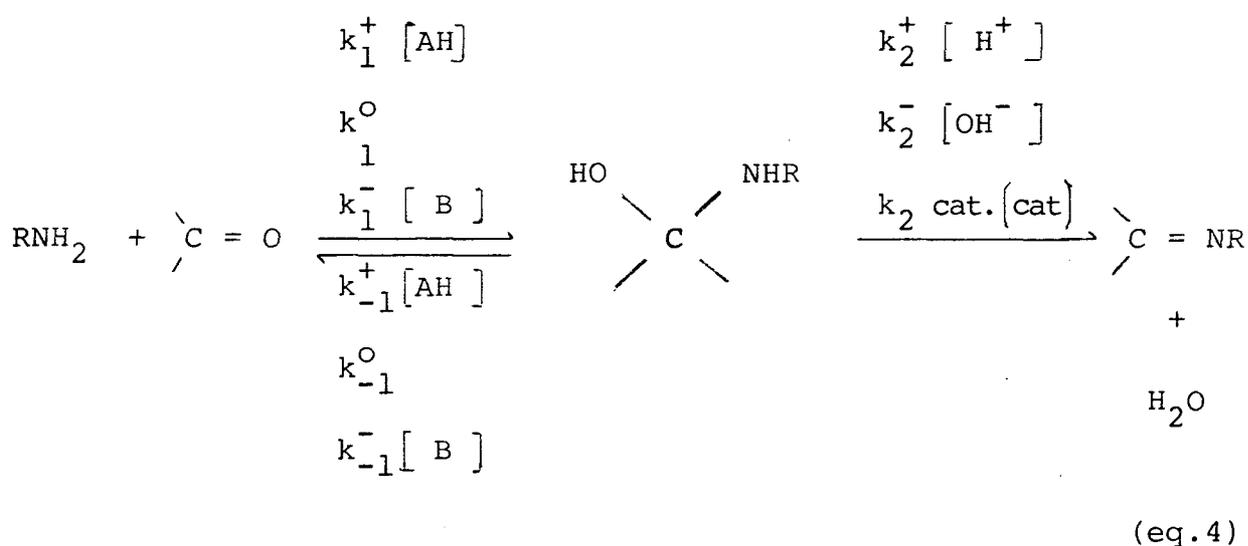
2) em pH neutro ou básico, onde k_2 seria independente da concentração do íon hidrogênio, tem-se o seguinte esquema (Esquema II):



Esquema II

1.4 - CATÁLISE ÁCIDA E/OU BÁSICA

Reações envolvendo compostos carbonílicos e reagentes nucleofílicos que seguem o esquema geral da equação 4¹⁹, procedem em duas etapas, uma de adição e outra de desidratação.



É observado nos dados listados na tabela I¹⁶, que pouca ou nenhuma catálise ocorre na reação de compostos carbonílicos com nucleófilos fortes tais como CN^- , RNH_2 , OH^- , enquanto que a catálise ácida geral é observada para reagentes nucleofílicos mais fracos tais como anilinas¹³ e semicarbazida.¹⁵

A catálise ácida ou básica geral para reações de adição de bases nitrogenadas a compostos carbonílicos devem envolver, ou somente uma transferência de próton como etapa determinante da velocidade, ou um processo combinado, no qual a transferência do próton ocorre ao mesmo tempo ou bastante próximo à formação da ligação carbono-nitrogênio.

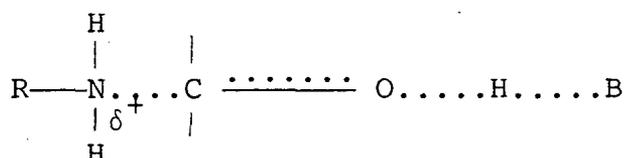
Cordes e Jencks¹⁵, ao estudarem reações de semicarbazidas com uma série de benzaldeídos substituídos, verificaram que o estado de transição do ataque do nucleófilo sobre o

TABELA I - Catálise de reações de adição a grupos carbonílicos.

Reagente nucleofílico, X	pKa do XH ⁺	Catálise
OH ⁻	15,7	Provavelmente nenhuma /
CN ⁻	9,4	Pouca ou nenhuma
RNH ₂	~ 10	Nenhuma
SO ₃ ⁻	7,0	Pouca ou nenhuma
NH ₂ OH	6,0	Pouca ou nenhuma
C ₆ H ₅ NH ₂	4,6	Ácida Geral, α = 0,25
NH ₂ NHCONH ₂	3,7	Ácida Geral, α = 0,25
H ₂ O, ROH	-1,7	Ácida Geral, α = 0,27 a 0,57
HOOR	~ -7	Ácida + básica
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCNH}_2 \end{array}$	~ 0	Ácida + básica geral
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{NCNH} \end{array}$	-1,3	Ácida + básica geral

átomo de carbono carbonílico, envolve verdadeira catálise ácida geral, com a transferência de próton associada ao ataque do reagente nucleofílico envolvendo formação da ligação C - N,

O estado de transição pode ser representado 11.



11

O ataque da semicarbazida sobre o composto carbonílico, obedece a lei de velocidade da equação 5, que mostra catálise ácida geral e pelo próton solvatado e pelo solvente.

$$v = \left[k_0 + k_{\text{H}^+} [\text{H}^+] + \epsilon i k_{\text{Ai}} [\text{Ai}] \right] [\text{RNH}_2] [\text{C=O}] \quad (\text{eq.5})$$

onde,

k_0 = constante catalítica do solvente ou reação que independe do pH

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

k_{Ai} = constante catalítica do ácido geral.

Amaral, Sandstrom, e Cordes¹², considerando que o grau de transferência do próton no estado de transição, é medido pelas mudanças na magnitude de α , verificaram que o α diminui quando a nucleofilicidade de RNH_2 é aumentada (Tabela II).

TABELA II - Valores de α de Bronsted para Catálise Ácida Geral do Ataque de Reagentes Nucleofílicos sobre o Átomo de Carbono Carbonílico.¹²

Reagente nucleofílico	pKa	Substrado	α
t-butilamina ^(a)	10,4	benzaldeído	~ zero
fenilhidrazina ^(b)	5,2	benzaldeído	0,20
anilina ^(a)	4,6	p-clorobenzaldeído	0,25
semicarbazida ^(a)	3,65	benzaldeído	0,25
uréia ^(a)	0,20	acetaldeído	0,45
água ^(a)	-1,74	acetaldeído	0,54

(a) reações feitas em água como solvente

(b) reação feita em 20% etanol-água

Reações de derivados de compostos nitrogenados , incluindo a hidrólise básica de Bases de Schiff¹³, e as etapas de desidratação de oxima¹¹ e semicarbazonas¹⁹, podem estar sujeitas à catálise básica ou ácida.¹⁴

A curva pH-velocidade (Figura 9)¹⁹, observada para estes compostos, mostra a etapa de adição procedendo através de um caminho catalisado por ácido e um independente de pH, enquanto que a etapa de desidratação é predominantemente catalisado por ácido à baixos valores de pH e catalisado por base à altos valores de pH.

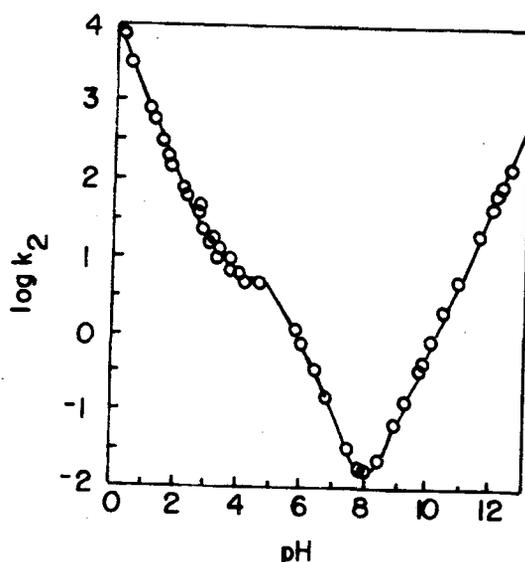
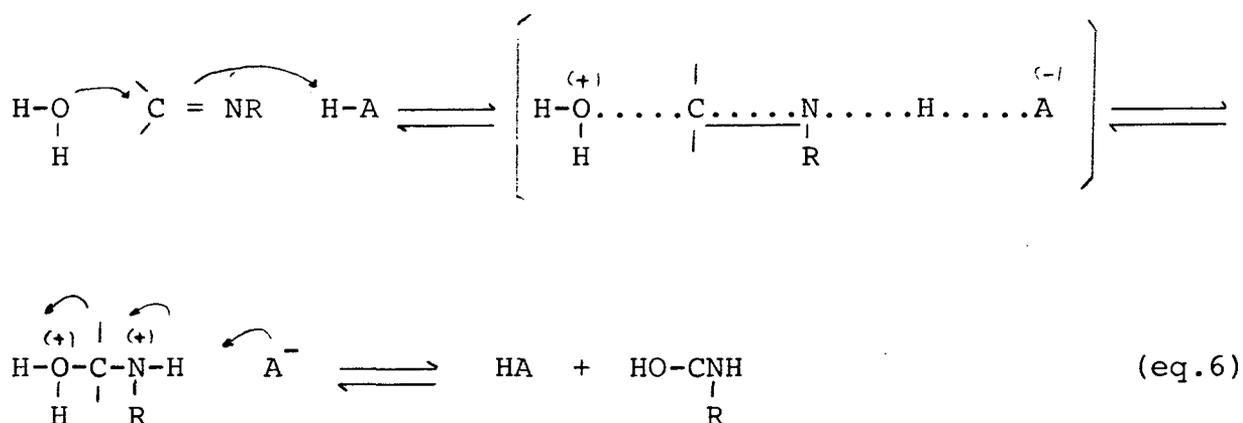


FIGURA 9 - pH versus log da constante de velocidade de segunda ordem, baseado na concentração da base livre de tiossemicarbazida, na formação de tiossemicarbazona do p-cloro benzaldeído à 25°C, $\mu = 1,0$.

Sayer e Jencks¹⁹, estudando a etapa de desidratação de tiosemicarbazonas, determinaram catálise ácida geral, por fosfato, dimetilmalonato e o próprio íon hidrônio e básica geral a valores de pH acima de 8 por vários catalisadores básicos incluindo o íon hidróxido.

Como a adição de água ao composto $\text{>C} = \text{NR}$, é o reverso da desidratação do composto RNHC(=O)OH , podem ser aplicados os mesmos princípios mecanísticos.

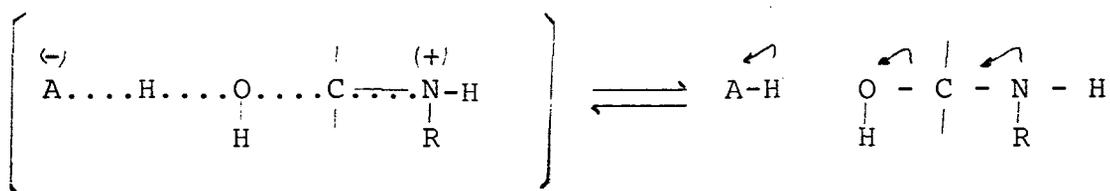
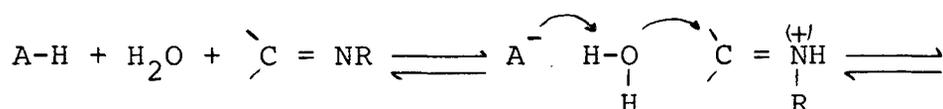
Assim, a valores de pH intermediários, um caminho de reação o qual envolve a adição e perda de água, torna-se importante, estando sujeita à catálise-básica geral^{13,20}, sendo os possíveis mecanismos, os das equações 6 e 7:



O mecanismo da equação 6, envolve doação do próton por um ácido geral ao átomo de nitrogênio, quando a molécula de água ataca o grupo $\text{>C} = \text{NR}$ no sentido da esquerda para a direita (Catálise ácida Geral) e a abstração do próton a partir do nitrogênio por uma base geral, para auxiliar a expulsão da água na direção oposta. (catálise ácida específica-básica geral).

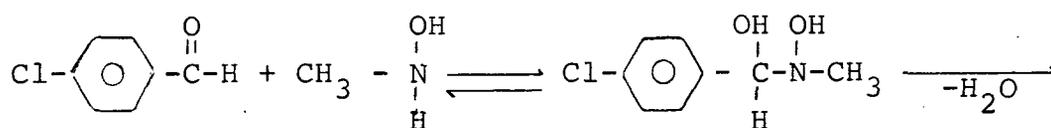
Já o mecanismo da equação 7, envolve o pré-equilíbrio de adição de um próton para formar o grupo $\text{>C} = \overset{(+)}{\text{NHR}}$ e o au

mento da nucleofilicidade da molécula de água por uma base geral, no sentido da esquerda para a direita (catálise ácida específica básica geral), e a doação do próton por um ácido geral no grupo de saída OH na direção oposta da reação (catálise ácida geral).



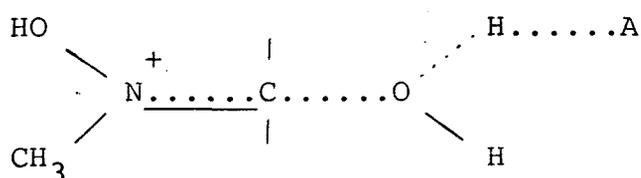
(eq.7)

Reimann e Jencks¹⁷ observaram que a etapa de desidratação de formação de nitronas (equação 8) é susceptível à catálise ácida geral experimental, de uma maneira bastante similar a de formação da oxima, e com um α aproximadamente igual a 0,77.

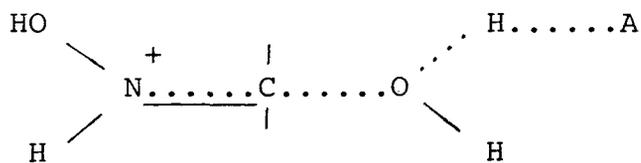


A Catálise Ácida Geral experimental observada por esses autores, poderia ser considerada mecanísticamente: uma catálise ácida - geral ou catálise ácida específica - básica geral.

Por analogia ao caso de formação de oxima, por apresentarem α similares, Jencks sugeriu que o mecanismo é de verdadeira catálise-ácida geral.¹⁷ (Estado de Transição 12 e 13).



NITRONA

12

OXIMA

13

1.5 - EFEITO DO SUBSTITUINTE

Na tentativa de se obter um tratamento quantitativo, do efeito da estrutura na reatividade, surgiu a equação de Hammett²¹, que relaciona a estrutura com constantes de equilíbrio ou com constantes de velocidade para reações de derivados benzênicos substituídos em meta e em para. Assim:

$$\log k - \log k_0 = \rho\sigma \quad (\text{eq.9})$$

onde;

k e k_0 são constantes de velocidade para a reação de compostos substituídos e não substituídos respectivamente;

σ é um parâmetro característico do substituinte;

ρ é o coeficiente angular, obtido a partir do gráfico de $\log (k/k_0)$ versus σ , para qualquer reação de compostos aromáticos meta e para substituídos, que mede a susceptibilidade da reação em estudo com respeito ao substituinte.

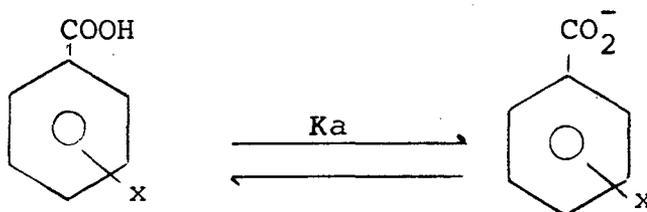
Para as constantes de equilíbrio, tem-se:

$$\log K - \log K_0 = \rho\sigma \quad (\text{eq.10})$$

onde, K e K_0 são as constantes de equilíbrio.

Hammett escolheu como padrão de medida de efeito de substituinte, a ionização de ácidos benzóicos substituídos em solução aquosa a 25°C e 1 atm, onde se definiu ρ como a unidade ($\rho = 1$).

Logo:



$$\log \frac{K_a(X)}{K_a(H)} = \sigma = \Delta pK_a \quad (\text{eq.11})$$

Conforme a equação (11), a constante σ de Hammett poderia ser considerada a diferença entre os valores de pK_a do ácido benzóico substituído e não substituído.

Um valor positivo de σ para um substituinte, indica que o mesmo puxa elétrons mais fortemente que o hidrogênio; já os substituintes que possuem um valor negativo de σ , doam elétrons de uma forma mais forte que o hidrogênio.

Se os sinais de ρ e σ seguem a mesma convenção, então (k/k_0) é de valor positivo e k é maior que k_0 .

A interpretação da magnitude e do sinal de ρ é de grande ajuda aos estudos mecanísticos; portanto um valor positivo indica que a reação é favorecida por substituintes que atraem elétrons e um valor negativo indica que a reação é favorecida por substituintes que doam elétrons.

A equação de Hammett é um exemplo de relação linear de energia livre.

Relacionam-se equilíbrios em cinéticas, conforme a equação 12:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = m \cdot \log \frac{K_X}{K_H} \quad (\text{eq.12})$$

onde m = coeficiente angular de $\log k_X/k_H$ versus $\log K_X/K_H$ ou

$$\log k_x - \log k_H = m (\log K_x - \log K_H).$$

Como:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \text{ onde } \log K_x = - \frac{\Delta G^\circ}{2,3RT} \quad (\text{eq.13})$$

$$\text{e, } \Delta G^\ddagger = -RT \ln K \text{ onde } \log k_x = - \frac{\Delta G^\ddagger}{2,3RT} \quad (\text{eq.14})$$

$$\text{Logo: } \frac{-\Delta G_x^\ddagger}{2,3RT} - \left(\frac{-\Delta G_H^\ddagger}{2,3RT} \right) = m \left[- \frac{\Delta G_x^\circ}{2,3RT} - \left(\frac{-\Delta G_H^\circ}{2,3RT} \right) \right]$$

$$\Delta \Delta G^\ddagger = m \Delta \Delta G^\circ \quad (\text{eq.15})$$

onde, m é o coeficiente angular;

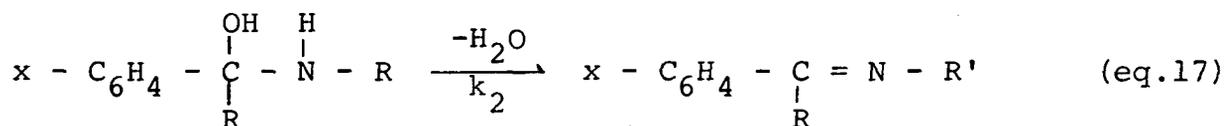
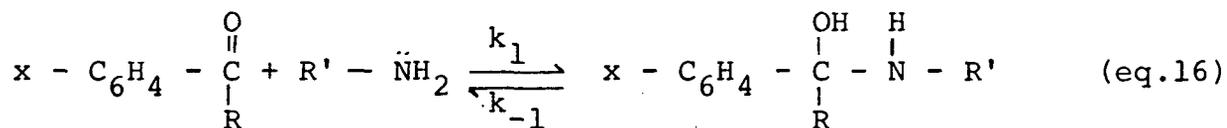
ΔG° Energia Livre Padrão;

ΔG^\ddagger Energia Livre de Ativação.

A equação(15) expressa uma relação linear de energia livre onde qualquer alteração que causa uma mudança de energia livre na série padrão, traz uma mudança similar de energia na série relacionada. Uma mudança na estrutura do substrato (como uma mudança de substituinte), afeta os níveis de energia do estado de transição e estado inicial, afetando assim a energia de ativação e conseqüentemente a velocidade da reação.

A aplicação da equação de Hammett pode nos dar algumas informações mecanísticas em relação ao estado de transição.

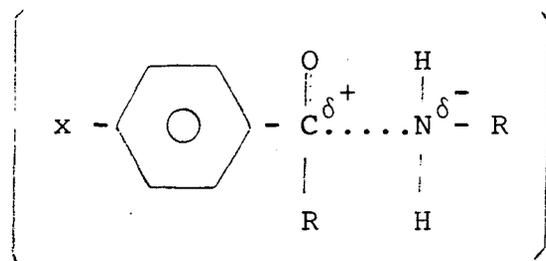
Assim de acordo com a reação geral de compostos carbonílicos com aminas primárias:



(I)

Em meio ácido, a primeira etapa é determinante de velocidade. Esta primeira etapa envolve ataque do reagente nucleofílico sobre o carbono carbonílico, (14). Esta etapa é favorecida por grupos que puxam elétrons, pois deixam a carbonila mais ativada para o ataque nucleofílico.

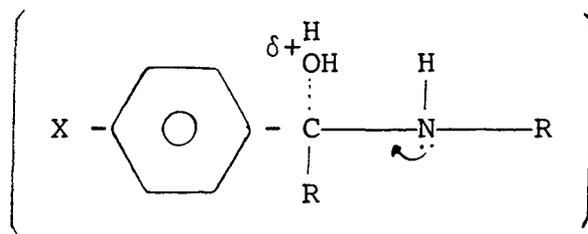
Podemos esperar um valor de ρ positivo.



14

Em meio neutro e alcalino, a segunda etapa torna-se mais lenta e portanto determinante de velocidade. Nesta etapa, ocorre eliminação de água formando o produto (15).

Na desidratação, deve-se esperar um ρ negativo, pois grupos que puxam elétrons dificultam a saída da hidroxila ligada ao carbono.



15

Aplicando a teoria do estado estacionário a reação, (eq.17) temos:

$$v = k_2 [I] \quad (\text{eq.18})$$

$$\frac{d[I]}{dt} = 0 = k_1 [C=O] [NH_2R] - k_{-1}[I] - k_2[I]$$

$$[I] = \frac{k_1 [C=O] [NH_2R]}{k_{-1} + k_2}$$

$$v = \frac{k_2 \cdot k_1 [C=O] [NH_2R]}{k_{-1} + k_2}$$

a) Se $k_2 \gg k_{-1}$, a primeira etapa é determinante de velocidade.

Então

$$v = k_1 [C=O] [NH_2R] \quad (\text{eq.19})$$

Neste caso, pode-se esperar um valor de ρ positivo

vo e grande.

b) Se $k_{-1} \gg k_2$, a segunda etapa é determinante de velocidade.

$$v = \frac{k_2 k_1}{k_{-1}} \left(\text{>C} = \text{O} \right) \left(\text{H}_2\text{NR} \right)$$

(eq.20)

$$v = k_2 K_e \left(\text{>C} = \text{O} \right) \left(\text{H}_2\text{NR} \right)$$

Neste caso, pode-se esperar um valor de ρ muito pequeno, pois o equilíbrio é favorecido por grupos que puxam elétrons, enquanto a desidratação é favorecida por grupos que empurram elétrons.

Este raciocínio pode ser comprovado experimentalmente na reação de formação de semicarbazonas, conforme Figuras 3 e 4.¹⁴

As equações de Hammett se aplicam satisfatoriamente aos efeitos de grupos em posições meta e para, mas falham nos derivados benzênicos orto substituídos²², já que para estes podem introduzir um novo fator, interação estérica entre o substituinte e o sítio da reação.

1.6 - INFLUÊNCIA DO SOLVENTE

Hughes e Ingold²³, através de seus estudos nas reações de substituição nucleofílica alifática e de eliminação, consideraram as interações existentes entre os íons ou moléculas dipolares e as moléculas do solvente, nos estados inicial e de transição.

Quando ocorrem reações entre moléculas não polares, o estado de transição poderá também ser não polar; neste caso, espera-se que qualquer efeito do solvente que estabilize o estado de transição, possa também estabilizar os reagentes, por isto um pequeno ou nenhum efeito pode ocorrer com a mudança de solvente.

Velocidades de reações entre moléculas não polares e que geram um estado de transição polar são mais dependentes do solvente. Neste caso, o estado de transição poderá ser estabilizado por um aumento da polaridade do solvente, cujo efeito é de uma diminuição na energia de ativação e portanto levando a um aumento na velocidade de reação.

Espera-se que reações que procedam a partir de reagentes polares a um estado de transição menos polar, mostrem um decréscimo na velocidade quando a polaridade do solvente é aumentada.

Em geral, se há significantes mudanças na distribuição de cargas durante a reação, o solvente irá representar um importante papel e seu efeito estará baseado numa maior solvatação, tanto de reagentes como do estado de transição, no sentido de conferir uma maior ou menor estabilidade.

II - PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - REAGENTES

Todos os reagentes e substâncias utilizadas no preparo de soluções foram de procedência da Merck e/ou Carlo Erba, e estavam de acordo com os requisitos com relação à pureza analítica. Quando necessário se fazia a sua purificação.

A fenilhidroxilamina foi sintetizada seguindo-se o método reportado na literatura²⁴, e foi recristalizada em benzeno e éter de petróleo antes de seu uso.

Tanto o p-metoxibenzaldeído (anisaldeído) bem como o benzaldeído, foram destilados antes de seu uso, até que sua pureza fosse verificada através de cromatografia de camada delgada (c.c.d) e espectro de ultra-violeta²⁵.

Os reagentes inorgânicos, tais como o ácido clorídrico e hidróxido de sódio foram produtos comerciais e com grau de pureza P.A., bem como os ácidos orgânicos empregados como tampões ou catalisadores.

2.1.1 - PREPARO DA FENILHIDROXILAMINA

A síntese deste composto foi realizada conforme método descrito na literatura.²⁴

Foi preparada pela redução do nitrobenzeno com zinco, em uma solução aquosa de cloreto de amônia e purificada com benzeno e éter de petróleo, onde aparecia cristais brancos em forma de agulhas, com ponto de fusão de 82°C, de acordo com a literatura.

Foram dissolvidos 0,2 moles de NH_4Cl em 280 ml de

etanol 60% e adicionados 0,1 moles de nitrobenzeno e 0,2 moles de zinco seco (tratado a 200°C por mais ou menos 1 hora) vagarosamente por 5 minutos. Agitados por 15 minutos e após adicionado 100 ml de água e filtrado a quente.

O óxido de zinco que ficou no filtro foi lavado com 100 ml de benzeno e após os filtrados foram colocados em frascos de separação, onde se obtinha as fases aquosa e orgânica; a fenilhidroxilamina foi extraída da fase aquosa com pequenas porções de benzeno, cujo tratamento posterior com porções de uma solução aquosa saturada de NaCl e adição de éter de petróleo, levava à precipitação do produto, verificada pela formação de flocos de fenilhidroxilamina.

2.1.2 - NITRONAS

Como, trabalhou-se com fenilhidroxilamina e benzaldeídos p-substituídos, verificou-se a síntese destes compostos em pHs ácidos e/ou básicos quando necessário, e se procurava sua identificação através da determinação espectrométrica (Tabela III)²⁶, e do ponto de fusão.²⁷

a) Síntese de benzilidenanilina - N - óxido.

A correspondente nitrona foi preparada misturando-se 0,055 g ($5,04 \times 10^{-4}$ moles) de fenilhidroxilamina com 0,053 g (5×10^{-4} moles) de benzaldeído, em uma solução de 0,1 M de NaHCO₃ a pH 10,0 (1:1 H₂O/Etanol). O correspondente espectro apresentou absorção máxima em 320 nm aproximadamente (Figura 10), concordando com dados da literatura (Tabela III). Ponto de fusão: 112°C (Lit.²⁷ = 112°C).

b) Síntese de p-metoxibenzilidenanilina - N - Óxido.

Foi preparado misturando-se 0,055 g ($5,05 \times 10^{-4}$ moles) de fenilhidroxilamina com 0,068 g (5×10^{-4} moles) de p-metoxibenzaldeído, em 6 ml de etanol e 6 ml de tampão HCOOH 0,1 M pH 3,0.

Seu espectro apresentou absorção máxima em 329-330 nm (Figura 11), também de acordo com a literatura (Tabela III). Ponto de fusão: 118°C (Lit.²⁷ = 118°C).

c) Síntese de p-nitrobenzilidenanilina - N - Óxido.

A correspondente nitrona foi preparada misturando-se 0,025 g ($2,29 \times 10^{-4}$ moles) de fenilhidroxilamina com 0,034 g ($2,28 \times 10^{-4}$ moles) de p-nitrobenzaldeído, em solução de 1:1 de etanol/tampão acetato pH 4,0 com mais 20 ml de água destilada.

Verificou-se o espectro, com absorção máxima em 351 nm (Figura 12), de acordo com a literatura (Tabela III), e com o ponto de fusão a 190°C .²⁷

d) Síntese de p-clorobenzilidenanilina - N - Óxido.

Foi preparado misturando-se 0,0125 g ($1,15 \times 10^{-4}$ moles) de fenilhidroxilamina com 0,016 g ($1,14 \times 10^{-4}$ moles) de p-clorobenzaldeído, em 5 ml de etanol e 5 ml de tampão HCOOH 0,1 M pH 3,0, e após 3 horas juntado 20 ml de água destilada. Seu espectro apresentou absorção máxima em 318 nm (Figura 13) concordando com a literatura (Tabela III) e com um ponto de fusão igual a 156°C .²⁷

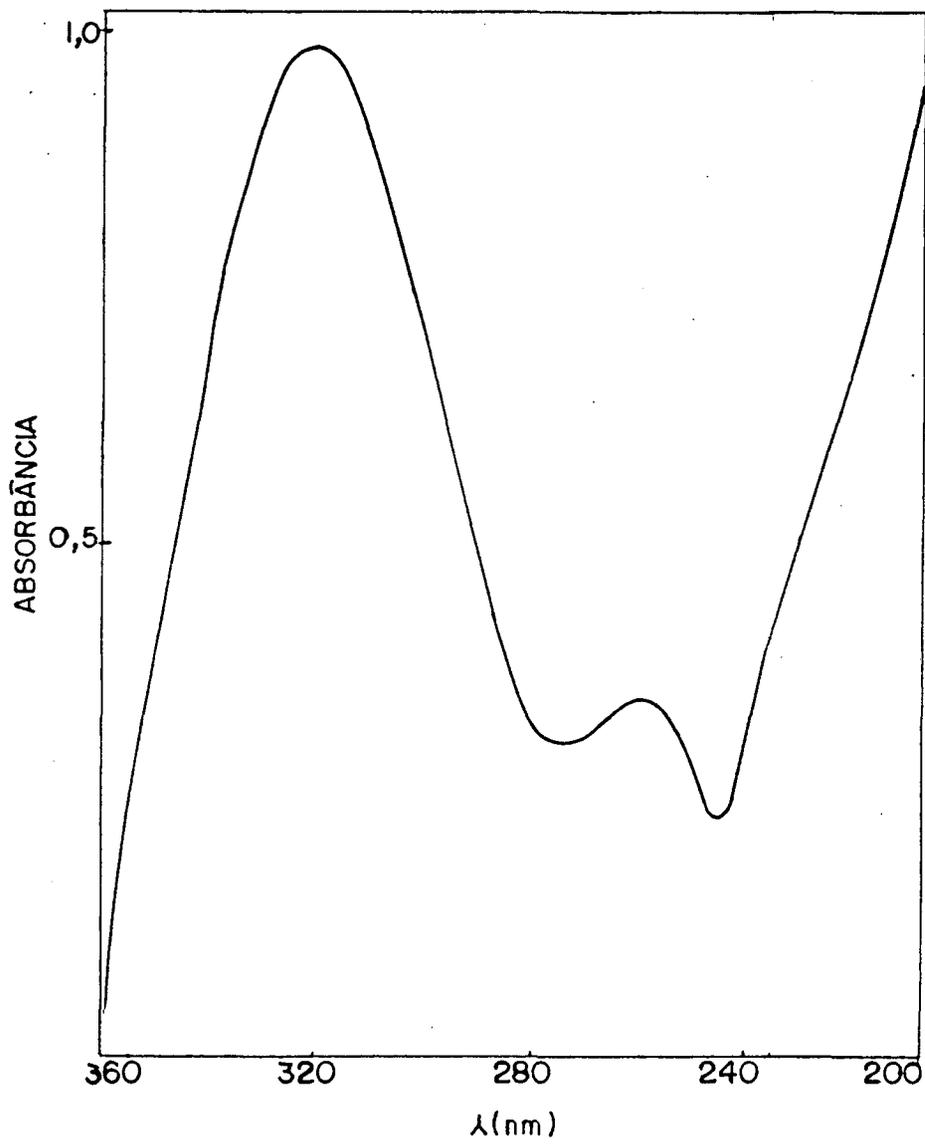


FIGURA 10 - Espectro UV da nitrona, benzilidenanilina-N-óxido , metanol, $C = 10^{-4}$ M à 25°C .

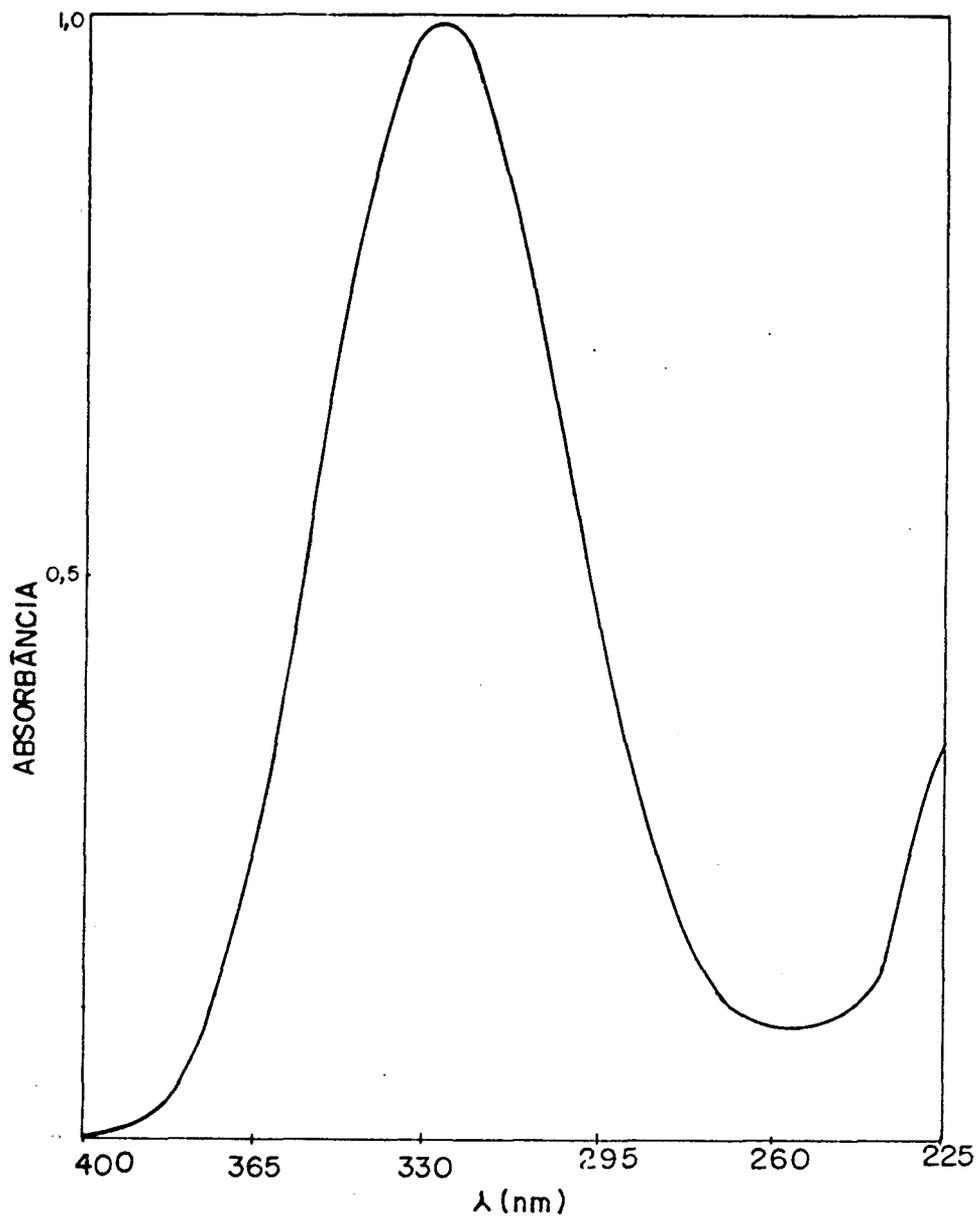


FIGURA 11 - Espectro UV da nitrona p-metoxibenzilidenanilina-N-
óxido, metanol, $C = 10^{-4}$ M à 25°C .

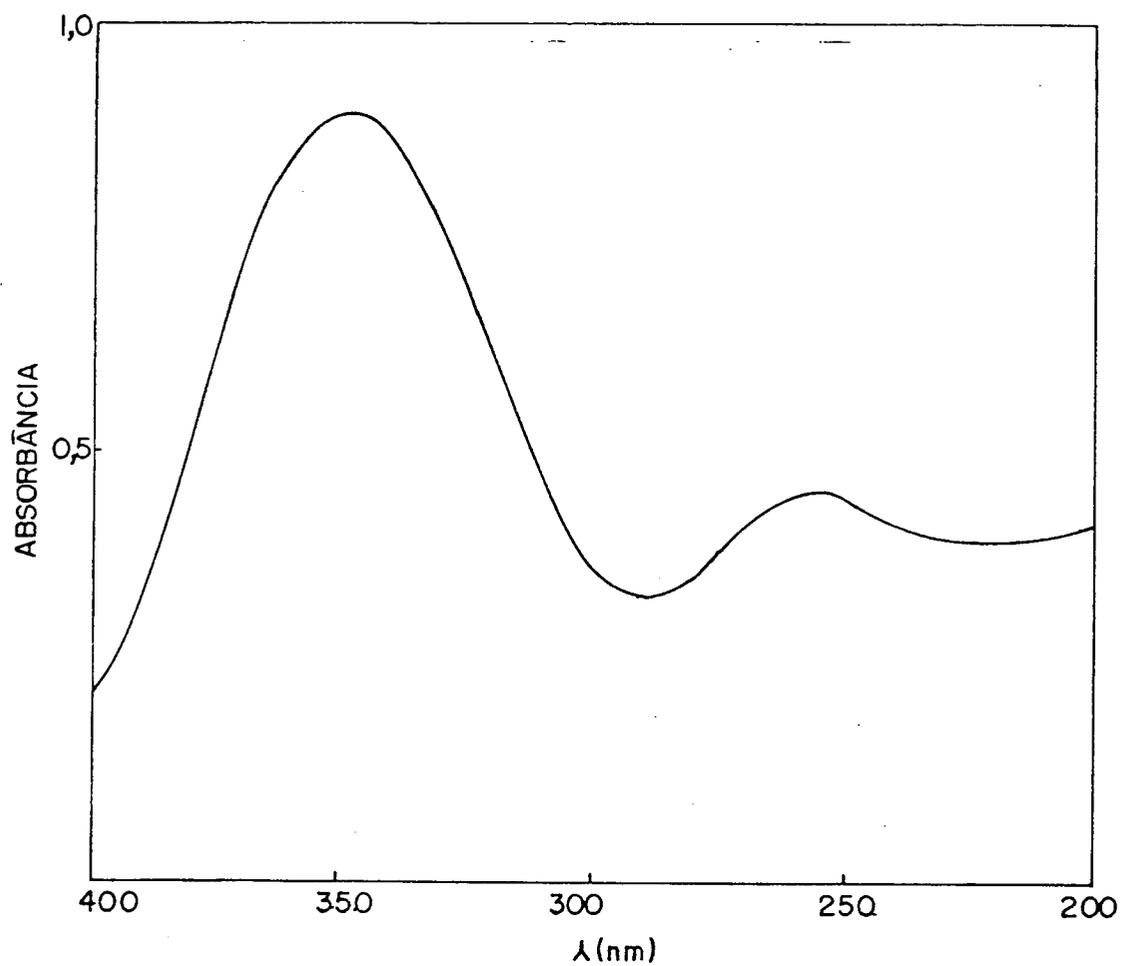


FIGURA 12 - Espectro UV da nitrona p-nitrobenzilidenanilina-N-
óxido, metanol, $C = 10^{-4}$ M à 25°C .

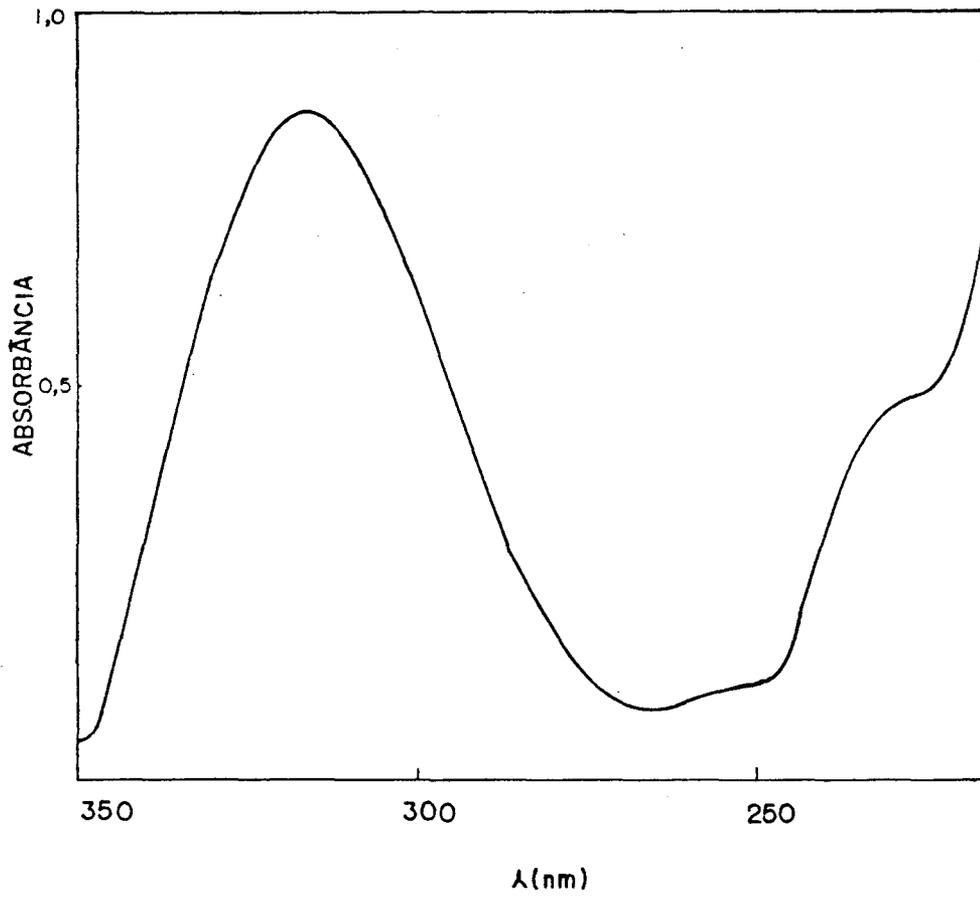


FIGURA 13 - Espectro UV da nitrona da p-clorobenzilidenanilina-N-óxido em metanol, $C = 10^{-4}$ M à 25°C .

TABELA III - Espectro ultra violeta de nitronas.

NITRONA		λ_{\max} (nm) ^(a)		λ_{\max} (nm) ^(b)		
α - subst.	N - subst.		E_1	E_2	K	solvente
C_6H_5	C_6H_5	320	227-236	...	315	EtOH
p- $CH_3OC_6H_4$	C_6H_5	329-330	227	280	329	MeOH
			237-240	...	330	
p- $NO_2C_6H_4$	C_6H_5	351	228-236	251	350	MeOH
			237	266-	352	
				278		
C_6H_5	p- ClC_6H_4	318	228	254	318	EtOH

(a) viores experimentais

(b) valores da literatura (ref.26)

2.2 - EQUIPAMENTOS

Tanto as medidas cinéticas, bem como os espectros obtidos e as determinações dos pKas da fenilhidroxilamina, foram realizados num espectrofotômetro UV-VIS Varian Modelo 634, sendo acoplado a um termostato calibrado em 25°C com uma variação de $\pm 1^\circ\text{C}$. Os gráficos foram registrados num registrador potenciométrico da Shimadzu Modelo U-125 MN, também acoplado ao espectrofotômetro.

As medidas de pH foram feitas num pH-metro digital da Micronal Modelo B 374, calibrado a 25°C com tampões padrões tritisol da Merck.

As substâncias foram pesadas numa balança analítica Mettler, Modelo H 31 AR, usando-se uma variação de apenas 0,1 mg.

Utilizou-se um microcomputador Apple II para as determinações dos valores das constantes de velocidade.

2.3 - PROCEDIMENTO CINÉTICO

As velocidades de reação foram seguidas espectrofotometricamente a 25°C \pm , fôrça iônica 0,5 M, mantida através do uso de KCl e na presença de EDTA 10^{-2} M, num sistema de solvente de 20 e 50% etanol-água, observando-se a formação da nitrona a 350 nm.

As medidas foram realizadas com uma concentração do composto carbonílico em suficiente excesso, a fim de que fossem obtidas reações de pseudo-primeira ordem com relação a fenilhidroxilamina.

As soluções dos reagentes foram preparadas separadamente, e levadas ao pH desejado e desgaseificadas com nitrogênio livre de metais. O pH foi ajustado ao valor desejado, utilizando tampões adequados, com uma variação que não ultrapassasse mais que 0,03 unidades.

Foram pipetadas 2,9 ml da mistura de reação para uma cubeta de quartzo a qual foi previamente termostatizada. Após alcançado o equilíbrio térmico, a reação foi iniciada pela introdução de 0,1 ml da fenilhidroxilamina 4×10^{-4} M recentemente preparada e que continha aproximadamente 10^{-2} M de EDTA.

Assim as concentrações na cubeta foram de aproximadamente 10^{-3} M do composto carbonílico e de 10^{-5} M de fenilhidroxilamina.

As leituras das absorbâncias nos tempos eram efetuadas num intervalo de tempo correspondente a 3 meias vidas ($t^{1/2}$) da reação, quando se tratava de reações lentas. No caso de reações mais rápidas, estas eram deixadas reagir até que a absorbância permanecesse constante, o que corresponde ao tempo infinito.

As constantes de velocidade foram calculadas pelo computador Apple II.

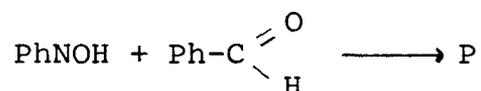
Para o cálculo das constantes de segunda ordem, dividiu-se a constante observada da reação de pseudo primeira ordem pela concentração do composto carbonílico (aldeído) multiplicada por um fator de correção, fc.

Assim:

$$k_2 = \frac{k_{obs}}{\left(\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \right) \cdot fc}$$

$$\text{onde } f_c = \frac{K_a}{[H^+] + K_a}$$

Considerando que:



onde P = produto (nitrona).

A equação de velocidade, para reações em meio ácido pode ser escrita como:

$$v = k_H [H^+] \left(\text{Ph}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=} \text{O} \\ \text{<} \text{H} \end{array} \right) \left(\text{PhNHOH} \right)_1$$

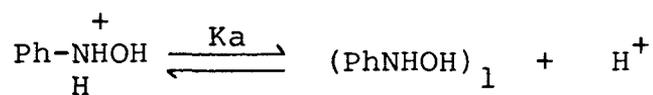
e:

$$k_2 = k_H [H^+]$$

e,

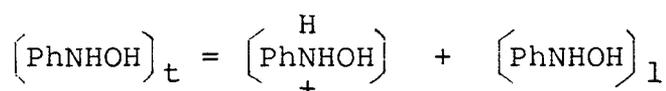
$$v = k_2 \left(\text{Ph}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=} \text{O} \\ \text{<} \text{H} \end{array} \right) \left(\text{PhNHOH} \right)_1 \quad (\text{eq.21})$$

A fenilhidroxilamina quando em meio ácido está em equilíbrio com sua forma protonada, e somente a forma molecular é que reage. A concentração da fenilhidroxilamina na forma molecular pode ser obtida a cada pH conhecendo-se a constante de dissociação ácida, da fenilhidroxilamina protonada:



$$K_a = \frac{(\text{PhNHOH})_1 (\text{H}^+)}{(\text{PhNHOH}^+_{\text{H}})} \quad (\text{eq.22})$$

Por outro lado:



$$(\text{PhNHOH})_t - (\text{PhNHOH})_1 = (\text{PhNHOH}^+_{\text{H}}) \quad (\text{eq.23})$$

Substituindo-se 23 em 22, tem-se:

$$K_a = \frac{(\text{PhNHOH})_1 (\text{H}^+)}{(\text{PhNHOH})_t - (\text{PhNHOH})_1}$$

Efetuada-se as devidas operações chega-se a:

$$(\text{PhNHOH})_1 = (\text{PhNHOH})_t \cdot \frac{K_a}{\text{H}^+ + K_a} \quad (\text{eq.24})$$

Substituindo-se 24 em 21:

$$v = k_2 \left[\text{Ph-C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{H} \end{array} \right] \left[\text{PhNHOH} \right]_t \cdot \frac{K_a}{\left[\text{H}^+ \right] + K_a}$$

Como:

$$k_{\text{obs}} = \frac{v}{\left[\text{PhNHOH} \right]_t} \quad (\text{eq.25})$$

Então:

$$k_{\text{obs}} = k_2 \left[\text{Ph-C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{H} \end{array} \right] \frac{K_a}{\left[\text{H}^+ \right] + K_a} \quad (\text{eq.26})$$

Sabe-se que:

$$f_c = \frac{K_a}{\left[\text{H}^+ \right] + K_a}$$

Logo:

$$k_{\text{obs}} = k_2 \left[\text{Ph-C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{H} \end{array} \right] \cdot f_c$$

E:

$$k_2 = \frac{k_{\text{obs}}}{\left[\text{Ph-C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{H} \end{array} \right] \cdot f_c} \quad (\text{eq.27})$$

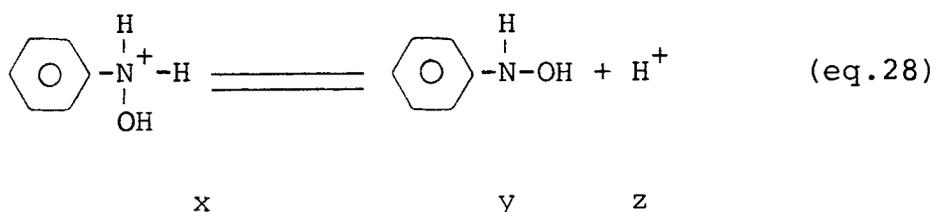
As constantes de pseudo primeira ordem estão expressas em s^{-1} e as de segunda ordem em $M^{-1}s^{-1}$.

As constantes de velocidade de terceira ordem (tais como constante catalítica do hidrônio $k_{H_3O^+}$ ou constante catalítica dos ácidos carboxílicos k_{HA}) estão expressas em $M^{-2}s^{-1}$ e seu cálculo se baseia num gráfico de k_2 versus [Catalis.], onde se tira o seu coeficiente angular.

O valor do pKa da fenilhidroxilamina a ser considerada foi de 1,81 (conforme técnica desenvolvida no trabalho), nas condições de 50% de etanol/água, $\mu = 0,5 M$ e $25^\circ C$; já para as condições de $\mu = 1,0$ (em água) e $25^\circ C$ de temperatura, foi encontrado o valor de 1,96.

2.4 - DETERMINAÇÃO DO pKa DA FENILHIDROXILAMINA USANDO-SE MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

Sabe-se que as fenilhidroxilaminas quando em meio ácido, sofrem protonação sobre seu nitrogênio básico e que em uma determinada faixa de pH, ocorre um equilíbrio entre as formas iônica e molecular, podendo-se aí calcular seu pKa, pois:



Como existe um equilíbrio, pode-se tirar a constante de dissociação ácida:

$$K_a = \frac{[y][z]}{[x]} \quad (\text{eq.29})$$

Logaritmando e reordenando os respectivos termos da equação, teremos:

$$pK_a = pH + \log \frac{[x]}{[y]} \quad (\text{eq.30})$$

Sabe-se que as espécies iônica e molecular possuem espectros UV-VIS bastante diferentes e que a melhor faixa de comprimento de onda onde haveria maior diferença na absorvância das duas espécies, seria em torno de 234 nm, de acordo com a Figura 14.²⁸

A determinação do pKa da fenilhidroxilamina foi realizada espectrofotometricamente, conforme a metodologia descrita a seguir.²⁹

Primeiramente preparou-se uma série de soluções com concentrações hidrogeniônicas diferentes, variando desde o pH = 0 ao pH aproximadamente 6, e em concentrações de 30% e 50% de etanol.

Foi transferido quantitativamente, com uma pipeta volumétrica, 3 ml desta solução para uma cubeta de quartzo e adicionou-se então com uma microseringa, 30 µl de uma solução recém preparada de fenilhidroxilamina 10⁻² M, medindo-se então a absorvância para cada valor de pH.

Sabe-se que as absorvâncias que se obtêm nos limites superiores de pH, são devidas à forma molecular da fenilhidroxilamina, e portanto:

$$A_M = \epsilon_M [M] \quad (\text{eq.31})$$

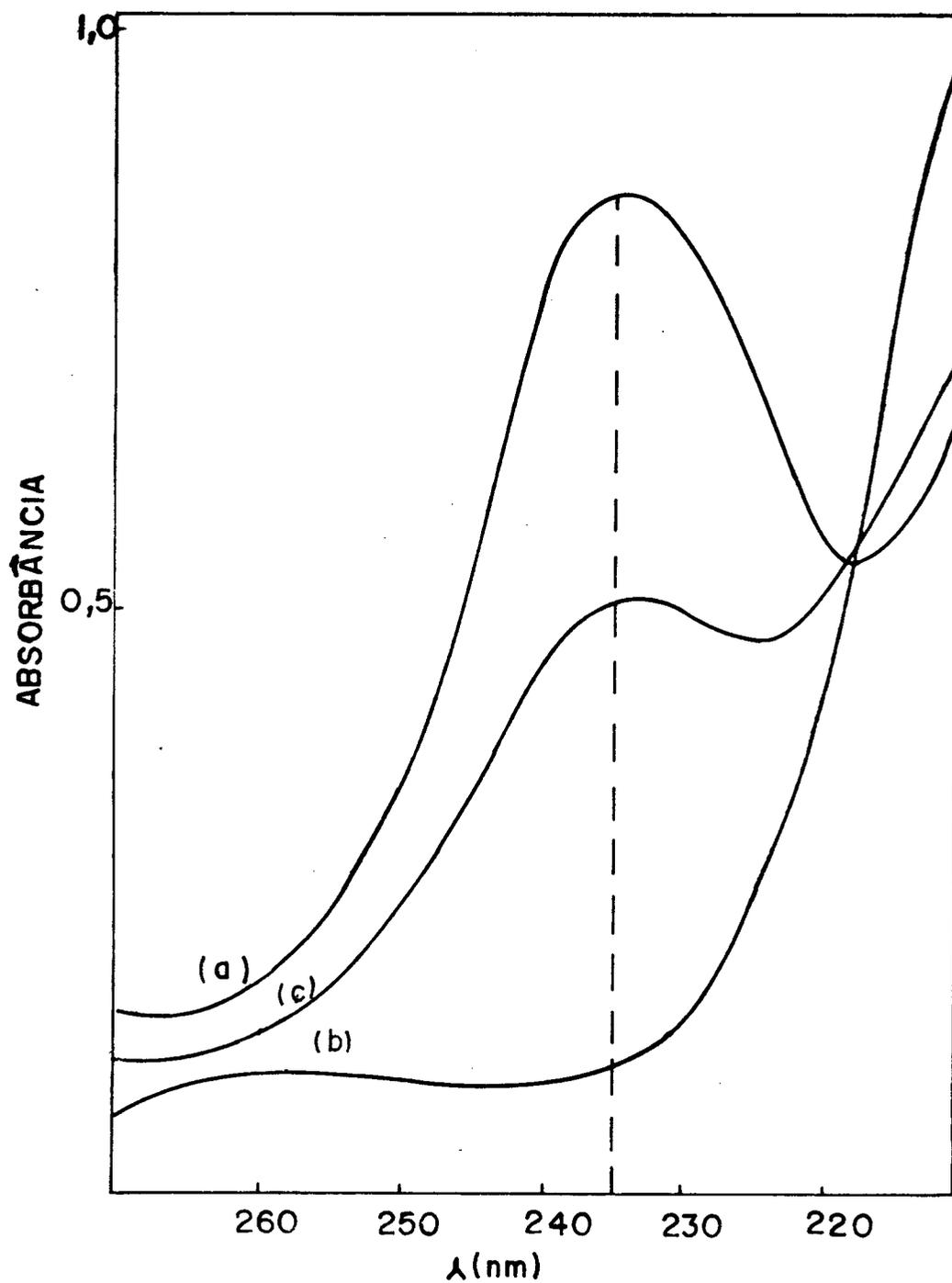


FIGURA 14 - Espectro UV da fenilhidroxilamina nas formas molecu_llar (a) (pH = 7), iônica (b) (H = -0,03) e devida a contribuição de ambas as formas molecular e iônica (c) (pH = 2).

e as absorvâncias obtidas nos limites inferiores de pH, são devidas ao íon fenilhidroxilamônio.

$$A_I = \epsilon_I \left(I \right) \quad (\text{eq.32})$$

Existindo uma contribuição das duas espécies na faixa de pH intermediário, seria:

$$A_X = A_M + A_I \quad (\text{eq.33})$$

ou

$$A_X = \epsilon_M \left(M \right) + \epsilon_I \left(I \right)$$

$$\epsilon_X = \epsilon_M \cdot \frac{K_a}{K_a + \left[H^+ \right]} + \epsilon_I \frac{\left[H^+ \right]}{K_a + \left[H^+ \right]} \quad (\text{eq.34})$$

de acordo com a equação 4.1.a. da referência ²⁹.

Como $\left(\left[M \right] + \left[I \right] \right) = 1 = \text{cte}$ $\epsilon_X = A_X$

quando $\left(M \right) = 1$ $\left(I \right) \cong 0$ e $\epsilon_M = A_M$ $A_M = \epsilon_M \times 1$

quando $\left(I \right) = 1$ $\left(M \right) \cong 0$ e $\epsilon_I = A_I$ $A_I = \epsilon_I \cdot 1$

$$A_x = \epsilon_M \cdot \frac{K_a}{K_a + [H^+]} + \epsilon_I \frac{[H^+]}{K_a + [H^+]} \quad (\text{eq.35})$$

$$A_x (K_a + [H^+]) = \epsilon_M K_a + \epsilon_I [H^+]$$

$$A_x K_a + A_x [H^+] = \epsilon_M K_a + \epsilon_I [H^+]$$

$$A_x [H^+] - \epsilon_I [H^+] = \epsilon_M K_a - A_x K_a$$

$$[H^+] \cdot (A_x - \epsilon_I) = K_a (\epsilon_M - A_x)$$

$$\frac{[H^+]}{K_a} = \frac{(\epsilon_M - A_x)}{A_x - \epsilon_I}$$

$$\log [H^+] - \log K_a = \log \left(\frac{\epsilon_M - A_x}{A_x - \epsilon_I} \right)$$

como $\epsilon_M = A_M$

$\epsilon_I = A_I$

$$-\log K_a = -\log [H^+] + \log \frac{A_M - A_x}{A_x - A_I}$$

e,

$$pK_a = pH + \log \frac{A_M - A_x}{A_x - A_I} \quad (\text{eq.36})$$

A_M é maior que A_I e

$$\frac{[I]}{[M]} = \frac{\left[\text{C}_6\text{H}_5\text{-N}^+\text{(H)-OH} \right]_x}{\left[\text{C}_6\text{H}_5\text{-N(H)-OH} \right]_x} = \frac{A_M - Ax}{Ax - A_I} \quad (\text{eq.37})$$

Da equação 36, pode-se calcular a relação espécie molecular/iônica, para cada valor de pH e seu respectivo pKa. O desvio padrão foi calculado através da equação 38, onde

S_x - representa o desvio padrão repetitivo

x_i - representa o pKa calculado para cada valor de pH

\bar{x} - representa o valor médio do pKa

n - representa o número de medidas.

Assim:

$$S_x = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (\text{eq.38})$$

A seguir é apresentado os dados experimentais obtidos para o cálculo do pKa quando a força iônica é igual a 0,5M (Tabelas IV, V e VI).

Determinou-se o pKa da fenilhidroxilamina, usando-se variações de temperatura e pH, e com uma força iônica igual a 1,0 M (somente água), seguindo-se a metodologia descrita anteriormente (Tabelas VII a X).

TABELA IV - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina em solução alcoólica 30% em diferentes pHs, $\mu = 0,5 \text{ M}$ à 25°C . (a)

pH	$\log \frac{A_M - A_X^{(b)}}{A_X - A_I}$	pKa
2,10	-0,21	1,89
1,98	-0,06	1,92
1,80	0,13	1,93
1,65	0,29	1,94
1,44	0,53	1,97

(a) (fenilhidroxilamina) = $0,99 \times 10^{-4} \text{ M}$.

(b) Valores determinados segundo a equação 36 à $\lambda = 234 \text{ nm}$.

TABELA V - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina em solução alcoólica 50% em diferentes pHs, $\mu = 0,5 \text{ M}$ à 25°C . (a)

pH	$\log \frac{A_M - A_X^{(b)}}{A_X - A_I}$	pKa
2,24	-0,46	1,78
2,08	-0,29	1,79
1,88	-0,07	1,81
1,74	0,1	1,84
1,52	0,31	1,83

(a) $\{\text{fenilhidroxilamina}\} = 0,99 \times 10^{-4} \text{ M}$.

(b) Valores determinados segundo a equação 36 à $\lambda = 234 \text{ nm}$.

TABELA VI - Determinação do pKa da fenilhidroxilamina em diferentes concentrações de etanol com $\mu = 0,5$ ($t = 25^{\circ}\text{C}$).

Etanol, %	pKa
30	$1,93 \pm 0,029^{(a)}$
50	$1,81 \pm 0,025^{(b)}$

(a) = 0,029 (valor calculado através do desvio padrão)

(b) = 0,025 (valor calculado através do desvio padrão)

TABELA VII - Valores de pKa da fenilhidroxilamina em água
 ($\mu = 1,0 \text{ M}$), em diferentes pHs à 25°C . (a)

pH	$\log \frac{A_M - A_X^{(b)}}{A_X - A_I}$	pKa
0,36	1,56	1,92
2,16	-0,18	1,98
1,84	0,12	1,96
1,76	0,17	1,93
0,26	1,74	2,0

(a) $\{\text{fenilhidroxilamina}\} = 0,99 \times 10^{-4} \text{ M}$.

(b) Valores determinados segundo a equação 36 à $\lambda = 234 \text{ nm}$.

TABELA VIII - Valores de pKa da fenilhidroxilamina em água
($\mu = 1,0 \text{ M}$), em diferentes pHs à 30°C . (a)

pH	$\log \frac{A_M - A_X^{(b)}}{A_X - A_I}$	pKa
2,16	-0,28	1,88
1,84	0,03	1,87
1,76	0,09	1,85
0,26	1,65	1,91

(a) $\{\text{fenilhidroxilamina}\} = 0,99 \times 10^{-4} \text{ M}$.

(b) Valores determinados segundo a equação 36 à $\lambda = 234 \text{ nm}$.

TABELA IX - Valores de pKa da fenilhidroxilamina em água
($\mu = 1,0 \text{ M}$), em diferentes pHs à 35°C . (a)

pH	$\log \frac{A_M - A_X^{(b)}}{A_X - A_I}$	pKa
2,16	-0,28	1,88
1,84	-0,01	1,83
1,76	0,06	1,82
0,84	0,97	1,81

(a) {fenilhidroxilamina} = $0,99 \times 10^{-4} \text{ M}$.

(b) Valores determinados segundo a equação 36 à $\lambda = 234 \text{ nm}$.

TABELA X - Valores de pKa da fenilhidroxilamina a diferentes temperaturas em água ($\mu = 1,0$).

$t(^{\circ}\text{C})$	pKa
25	$1,96 \pm 0,033^{(a)}$
30	$1,88 \pm 0,025^{(b)}$
35	$1,84 \pm 0,032^{(c)}$

(a) = 0,033 (valores calculados através do desvio padrão)

(b) = 0,025 (valores calculados através do desvio padrão)

(c) = 0,032 (valores calculados através do desvio padrão)

III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - RESULTADOS

3.1.1 - DETERMINAÇÃO DA ORDEM PARCIAL DA REAÇÃO EM RELAÇÃO A FENILHIDROXILAMINA.

Conforme os logaritmos das diferenças de absorbância ($A_{\infty} - A_t$), que decrescem linearmente com o tempo (t) em segundos, constatou-se que a reação é de primeira ordem em relação a fenilhidroxilamina, de acordo com a Figura 15.

3.1.2 - DETERMINAÇÃO DA ORDEM PARCIAL DA REAÇÃO EM RELAÇÃO AO COMPOSTO CARBONÍLICO.

Através de concentrações crescentes de benzaldeído que variou de 0,1 a 3,0 M, a um pH 3,0, mantido com tampão HCl 0,2 M, e com uma concentração de fenilhidroxilamina constante de $1,33 \times 10^{-5}$ M, foi encontrado uma relação linear, mostrando que a reação é de primeira ordem em relação ao benzaldeído, conforme mostrado na Tabela XI e Figura 16.

3.1.3 - CONSTRUÇÃO DO PERFIL DE VELOCIDADE DA REAÇÃO ENTRE FENILHIDROXILAMINA E BENZALDEÍDOS p- SUBSTITUÍDOS.

Para a construção do perfil $\log k_2$ (constante de velocidade de segunda ordem) versus pH (Figura 17), utilizou-se várias concentrações do benzaldeído p-substituído, de acordo com a região de pH em estudo.

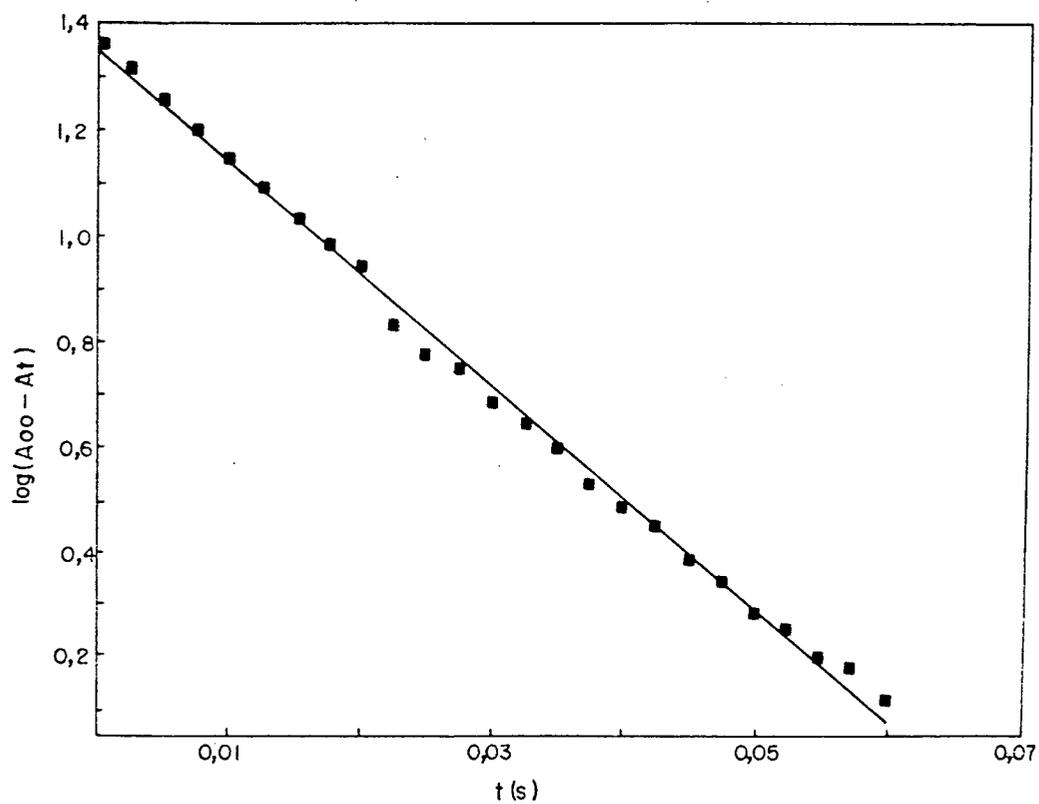


FIGURA 15 - Logarítmo das diferenças de absorvância $\log (A_{\infty} - A_t)$ em função do tempo t a $\text{pH} = 3,50$.

$$y = -2,10767 \times 10^{-3} x + 1,34517 \quad (r = 0,998)$$

TABELA XI - Determinação da constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem da reação entre fenilhidroxilamina^(a) e diferentes concentrações de benzaldeído em 50% de etanol-água, 25°C, $\mu = 0,5$ e pH = 3,0^(b).

[BENZALDEÍDO] _T , M	k _{obs} x 10 ³ s ⁻¹
0,10	5,42
0,25	8,17
0,50	17,28
1,00	24,24
2,00	54,04
3,00	75,40

(a) - fenilhidroxilamina = $1,33 \times 10^{-5}$

(b) - mantido com tampão HCl 0,2 M.

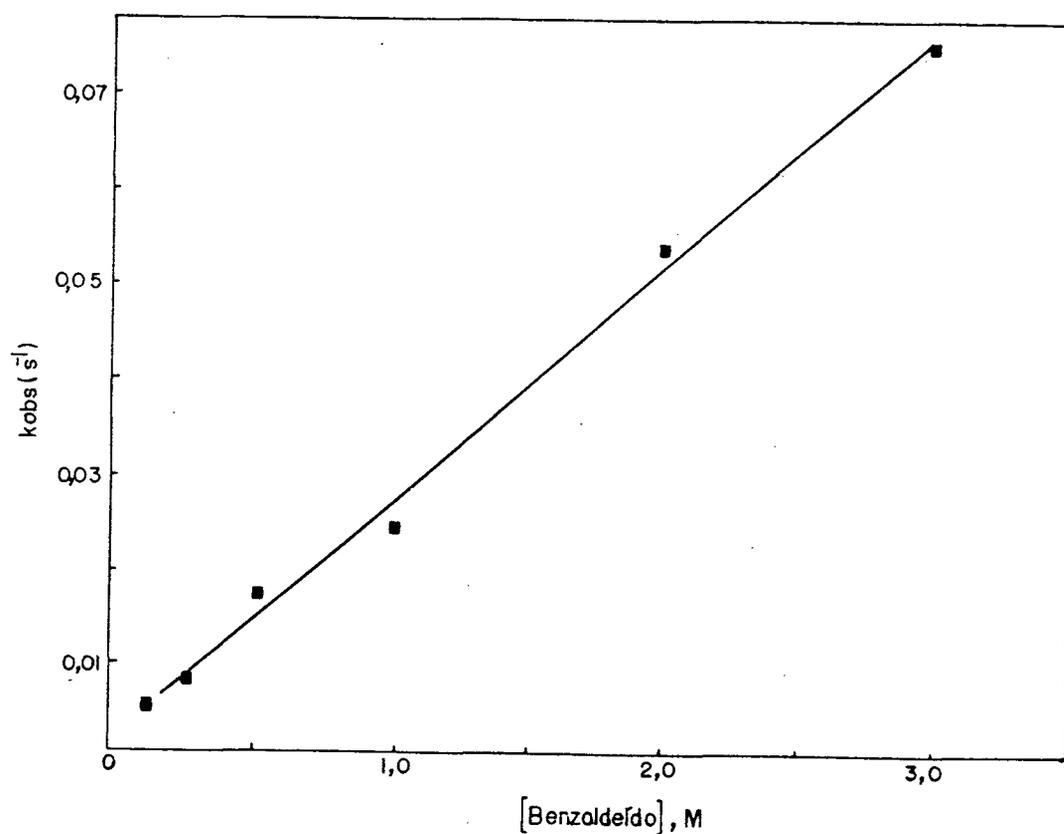


FIGURA 16 - Valores das constantes de velocidade observada da reação de pseudo-primeira ordem entre fenilhidroxilamina e diferentes concentrações de benzaldeído, nas condições de 50% de etanol-água, 25°C, $\mu = 0,5$ e pH = 3,0.

$$y = 0,024 x + 2,8315 \times 10^{-3}$$

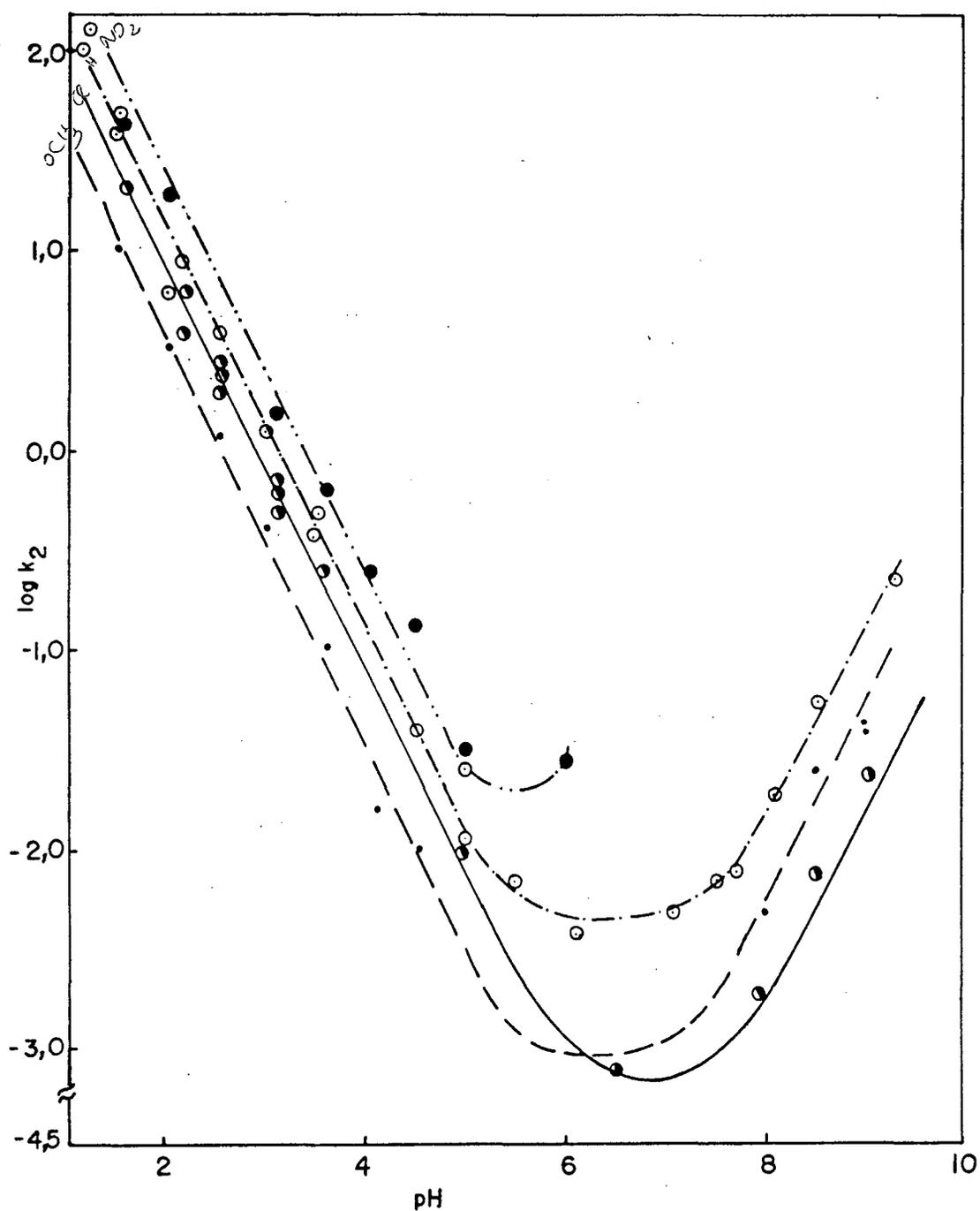


FIGURA 17 - $\log k_2$ (constante de segunda ordem) em função do pH para a reação de fenilhidroxilamina com (---) p-nitrobenzaldeído, (-.-) benzaldeído, (-) p-clorobenzaldeído e (--) p-metoxibenzaldeído - 50% etanol- água - 25°C - $\mu = 0,5$.

Tais perfís, de acordo com as Tabelas XII, XIII, XIV e XV, mostram as constantes de velocidade observada de pseudo-primeira ordem e as correspondentes constantes de segunda ordem para cada pH, com uma concentração do benzaldeído p-substituído na ordem de 10^{-2} - 10^{-3} M e de fenilhidroxilamina em torno de 10^{-5} M, de maneira que a reação ficasse sempre em condições de pseudo-primeira ordem.

Foi realizado também o perfil de $\log k_2$ (constante de velocidade de segunda ordem) versus pH em 20% etanol-água, $\mu = 0,5$ M entre benzaldeído e fenilhidroxilamina. Verificou-se uma curva similar com o experimento em 50% etanol-água (Tabela XVI).

3.1.4 - DETERMINAÇÃO DA CATÁLISE

A catálise ácida e básica geral experimental foi verificada através dos tampões ácido cacodílico-cacodilato, fosfato mono e dibásico de potássio e através do imidazol-imidazolium, trabalhando a distintos pHs, sendo um deles igual ao pKa do tampão e os outros dois com variações de mais ou menos 0,6 unidades.

O plote de suas constantes catalíticas nos diferentes pHs em função da fração molar ácida, apresentou uma reta que não passa pela origem indicando a existência de catálises ácida e básica geral experimental.

Assim as constantes catalíticas em questão foram calculadas diretamente dos seus respectivos gráficos, por uma extrapolação da reta obtida até a fração molar ácida igual a um (para a constante catalítica ácida) e por uma extrapolação da reta até a fração molar ácida igual a zero (para a constante cata

lítica básica).

Os resultados estão contidos nas Tabelas XVII a XXVI com seus respectivos gráficos conforme Figuras 18 a 25.

Já para os tampões ácido fórmico-formiato, ácido acético-acetato, na região da curva catalisada pelo íon H_3O^+ , não foi detectado qualquer indício de catálise, conforme dados encontrados nas Tabelas XXVII a XXIX.

TABELA XII - Constantes de velocidade de segunda ordem ($M^{-1}s^{-1}$),
na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina,
nos diversos pHs, em etanol-água 50%, 25°C, $\mu = 0,5$
(KCl).

pH	$k_{obs}(s^{-1})$	$k_2(M^{-1}s^{-1})$	$\log k_2$
1,16	$2,11 \times 10^{-1}$	$119,52 \times 10^0$	2,07
1,18	$2,33 \times 10^{-1}$	$127,25 \times 10^0$	2,10
1,53	$1,43 \times 10^{-1}$	$43,03 \times 10^0$	1,63
2,16	$6,52 \times 10^{-2}$	$9,77 \times 10^0$	0,98
2,47	$3,04 \times 10^{-2}$	$3,48 \times 10^0$	0,58
3,01	$9,28 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^0$	0,01
3,44	$3,60 \times 10^{-3}$	$3,81 \times 10^{-1}$	-0,42
3,53	$4,03 \times 10^{-3}$	$4,25 \times 10^{-1}$	-0,37
4,13	$3,04 \times 10^{-3}$	$3,25 \times 10^{-1}$	-0,49
4,50	$3,86 \times 10^{-4}$	$4,13 \times 10^{-2}$	-1,38
4,96	$2,28 \times 10^{-4}$	$2,44 \times 10^{-2}$	-1,61
5,03	$4,36 \times 10^{-4}$	$1,56 \times 10^{-2}$	-1,80
5,46	$1,31 \times 10^{-4}$	$7,04 \times 10^{-3}$	-2,15
6,08	$1,84 \times 10^{-4}$	$3,95 \times 10^{-3}$	-2,40
6,93	$1,88 \times 10^{-4}$	$2,01 \times 10^{-3}$	-2,69
7,06	$4,68 \times 10^{-4}$	$4,68 \times 10^{-3}$	-2,33
7,50	$6,89 \times 10^{-4}$	$7,37 \times 10^{-3}$	-2,13
7,68	$7,61 \times 10^{-4}$	$8,10 \times 10^{-3}$	-2,08
8,06	$1,99 \times 10^{-3}$	$1,99 \times 10^{-2}$	-1,70
8,55	$5,88 \times 10^{-3}$	$5,88 \times 10^{-2}$	-1,23
9,25	$2,22 \times 10^{-2}$	$2,38 \times 10^{-1}$	-0,62

TABELA XIII - Constantes de velocidade de segunda ordem ($M^{-1}s^{-1}$) para a reação entre p-clorobenzaldeído e fenilhidroxilamina, em diferentes pHs, no sistema etanol-água 50%, à 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl).

pH	$k_{obs}(s^{-1})$	$k_2(M^{-1}s^{-1})$	$\log k_2$
1,5	$8,60 \times 10^{-2}$	$27,25 \times 10^0$	1,43
1,55	$7,72 \times 10^{-2}$	$22,56 \times 10^0$	1,35
2,0	$5,60 \times 10^{-2}$	$9,60 \times 10^0$	0,98
2,15	$3,92 \times 10^{-2}$	$5,92 \times 10^0$	0,77
2,5	$2,40 \times 10^{-2}$	$3,01 \times 10^0$	0,48
2,51	$2,18 \times 10^{-2}$	$2,71 \times 10^0$	0,43
3,0	$9,88 \times 10^{-3}$	$1,09 \times 10^0$	0,04
3,07	$6,53 \times 10^{-3}$	$7,14 \times 10^{-1}$	-0,14
3,5	$3,76 \times 10^{-3}$	$3,99 \times 10^{-1}$	-0,39
3,54	$2,27 \times 10^{-3}$	$2,48 \times 10^{-1}$	-0,60
4,0	$4,46 \times 10^{-3}$	$9,29 \times 10^{-2}$	-1,03
4,5	$1,64 \times 10^{-3}$	$3,42 \times 10^{-2}$	-1,46
5,0	$5,18 \times 10^{-4}$	$1,07 \times 10^{-2}$	-1,96
7,94	$2,56 \times 10^{-4}$	$1,90 \times 10^{-3}$	-2,72
8,53	$1,13 \times 10^{-3}$	$8,41 \times 10^{-3}$	-2,07
8,99	$2,16 \times 10^{-3}$	$2,32 \times 10^{-2}$	-1,63

TABELA XIV - Constantes de velocidade de segunda ordem ($M^{-1}s^{-1}$) para a reação entre p-nitrobenzaldeído e fenilhidroxilamina, em função do pH, em etanol-água 50% , à $25^{\circ}C$, $\mu = 0,5$.

pH	$k_{obs} (s^{-1})$	$k_2 (M^{-1}s^{-1})$	$\log k_2$
1,53	$1,43 \times 10^{-1}$	$43,01 \times 10^0$	1,63
2,08	$2,29 \times 10^{-1}$	$23,71 \times 10^0$	1,37
2,47	$6,84 \times 10^{-2}$	$7,08 \times 10^0$	0,85
3,18	$1,42 \times 10^{-2}$	$1,53 \times 10^0$	0,18
3,59	$6,16 \times 10^{-3}$	$6,48 \times 10^{-1}$	-0,18
4,0	$2,49 \times 10^{-3}$	$2,57 \times 10^{-1}$	-0,58
4,48	$1,38 \times 10^{-3}$	$1,43 \times 10^{-1}$	-0,85
5,01	$2,88 \times 10^{-4}$	$2,98 \times 10^{-2}$	-1,53
6,20	$5,09 \times 10^{-4}$	$2,81 \times 10^{-2}$	-1,55

TABELA XV - Valores das constantes de velocidade de segunda ordem ($M^{-1}s^{-1}$), em diferentes pHs, na reação entre p-metoxibenzaldeído e fenilhidroxilamina, em etanol - água 50%, 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl).

pH	$k_{obs}(s^{-1})$	$k_2(M^{-1}s^{-1})$	$\log k_2$
1,51	$3,39 \times 10^{-2}$	$1,05 \times 10^1$	1,02
1,98	$1,98 \times 10^{-2}$	$3,45 \times 10^0$	0,54
2,48	$8,97 \times 10^{-3}$	$1,13 \times 10^0$	0,05
3,0	$3,05 \times 10^{-3}$	$3,37 \times 10^{-1}$	-0,47
3,57	$1,01 \times 10^{-3}$	$1,06 \times 10^{-1}$	-0,97
4,10	$7,57 \times 10^{-4}$	$1,62 \times 10^{-2}$	-1,79
4,54	$4,66 \times 10^{-4}$	$9,64 \times 10^{-3}$	-2,01
7,99	$4,38 \times 10^{-4}$	$4,84 \times 10^{-3}$	-2,31
8,52	$2,01 \times 10^{-3}$	$2,22 \times 10^{-2}$	-1,65
8,99	$3,96 \times 10^{-3}$	$4,37 \times 10^{-2}$	-1,36

TABELA XVI - Constantes de velocidade de segunda ordem ($M^{-1}s^{-1}$), na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, nos diversos pHs, em 20% de etanol-água, 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl).

pH	$k_{obs} (s^{-1})$	$k_2 (M^{-1}s^{-1})$	$\log k_2$
2,06	$2,79 \times 10^{-1}$	$10,0 \times 10^0$	1,00
2,50	$3,46 \times 10^{-2}$	$4,46 \times 10^0$	0,65
3,0	$5,39 \times 10^{-2}$	$1,18 \times 10^0$	0,07
4,0	$7,18 \times 10^{-3}$	$1,45 \times 10^{-1}$	-0,84
4,49	$4,21 \times 10^{-3}$	$5,62 \times 10^{-2}$	-1,25
5,0	$7,92 \times 10^{-4}$	$1,58 \times 10^{-2}$	-1,80
5,5	$3,75 \times 10^{-4}$	$5,01 \times 10^{-3}$	-2,30
5,99	$1,28 \times 10^{-4}$	$1,707 \times 10^{-3}$	-2,76
6,14	$1,25 \times 10^{-4}$	$1,66 \times 10^{-3}$	-2,78
7,0	$2,32 \times 10^{-4}$	$3,09 \times 10^{-3}$	-2,51
7,05	$2,99 \times 10^{-4}$	$3,98 \times 10^{-3}$	-2,40
8,0	$1,30 \times 10^{-3}$	$1,74 \times 10^{-2}$	-1,76
9,0	$5,48 \times 10^{-3}$	$1,09 \times 10^{-1}$	-0,96
10,0	$1,95 \times 10^{-2}$	$3,89 \times 10^{-1}$	-0,41

TABELA XVII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações do catalisador ácido cacodílico em 20% de etanol v/v, a pH 6,87, 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl). (a)

$[\text{Ácido cacodílico}]_{T,M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$k_2 \times 10^3 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$
0,1	0,972	0,972
0,2	1,160	1,160
0,3	1,354	1,354
0,4	1,717	1,717

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 1,66 \times 10^{-4} \text{ M}$

$y = 2,43 \times 10^{-3} x + 6,93 \times 10^{-4} \text{ (r} = 0,98\text{)}.$

TABELA XVIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão ácido cacodílico em 20% de etanol v/v, à pH 6,27, 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl). (a)

$[\text{Ácido cacodílico}]_{T,M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,1	1,35	1,35
0,2	1,72	1,72
0,3	2,29	2,29
0,4	2,70	2,70

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 1,66 \times 10^{-4} \text{ M}$

$y = 4,62 \times 10^{-3} x + 8,6 \times 10^{-4} \quad (r = 0,996).$

TABELA XIX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de imidazol à pH 7,05, 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), e em 20% de etanol v/v. (a)

$[\text{imidazol}]_{\text{T}}, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
0,1	0,995	0,995
0,25	1,59	1,59
0,35	1,88	1,88
0,5	2,06	2,06

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1,0 \times 10^{-1} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 3,33 \times 10^{-4} \text{ M}$

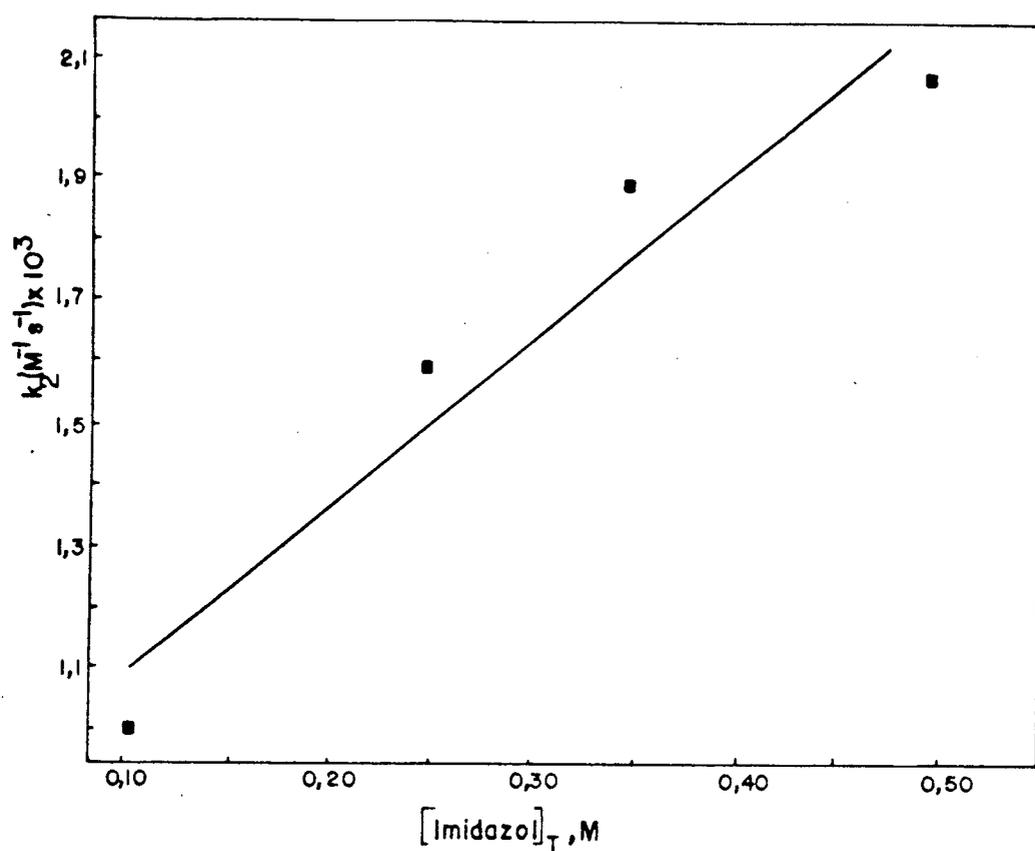


FIGURA 18 - Constantes de velocidade de reação de segunda ordem versus a concentração total de tampão imidazol à pH 7,05 para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina à 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% de etanol-água.
 $y = 2,6 \times 10^{-3} x + 8,28 \times 10^{-4}$ ($r = 0,996$)

TABELA XX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de imidazol a pH 7,65, em 20% de etanol v/v, 25°C e $\mu = 0,5$ (KCl).^(a)

$[\text{imidazol}]_T, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
0,10	1,25	1,25
0,25	1,98	1,98
0,35	2,39	2,39
0,50	2,77	2,77

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1,0 \times 10^{-1} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 3,33 \times 10^{-4} \text{ M}$

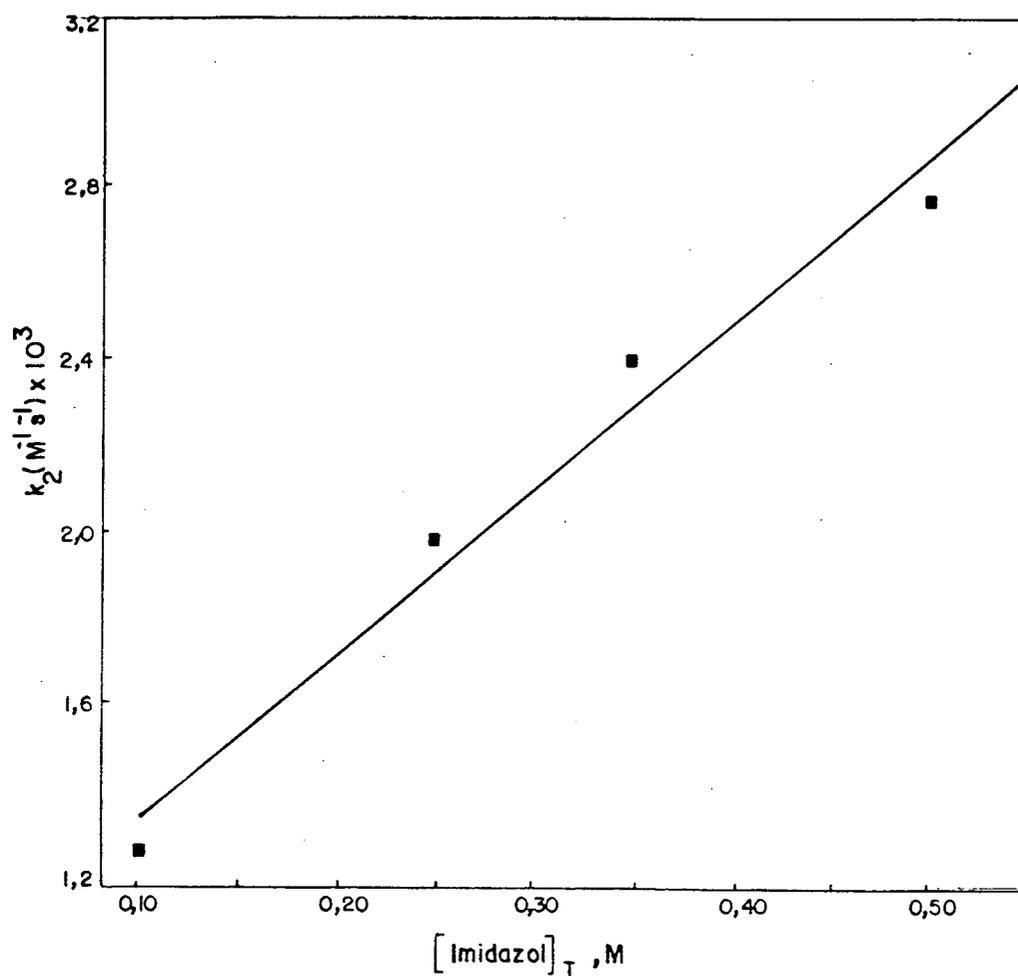


FIGURA 19 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão imidazol a pH 7,65, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% de etanol-água.

$$y = 3,8 \times 10^{-3} x + 9,0 \times 10^{-4} \quad (r = 0,987)$$

TABELA XXI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de imidazol à pH 6,45, 25°C, $\mu = 0,5$ e 20% de etanol v/v. (a)

$[\text{imidazol}]_T, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,1	1,03	1,03
0,25	1,25	1,25
0,35	1,46	1,46
0,50	1,60	1,60

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 3,33 \times 10^{-4} \text{ M}$

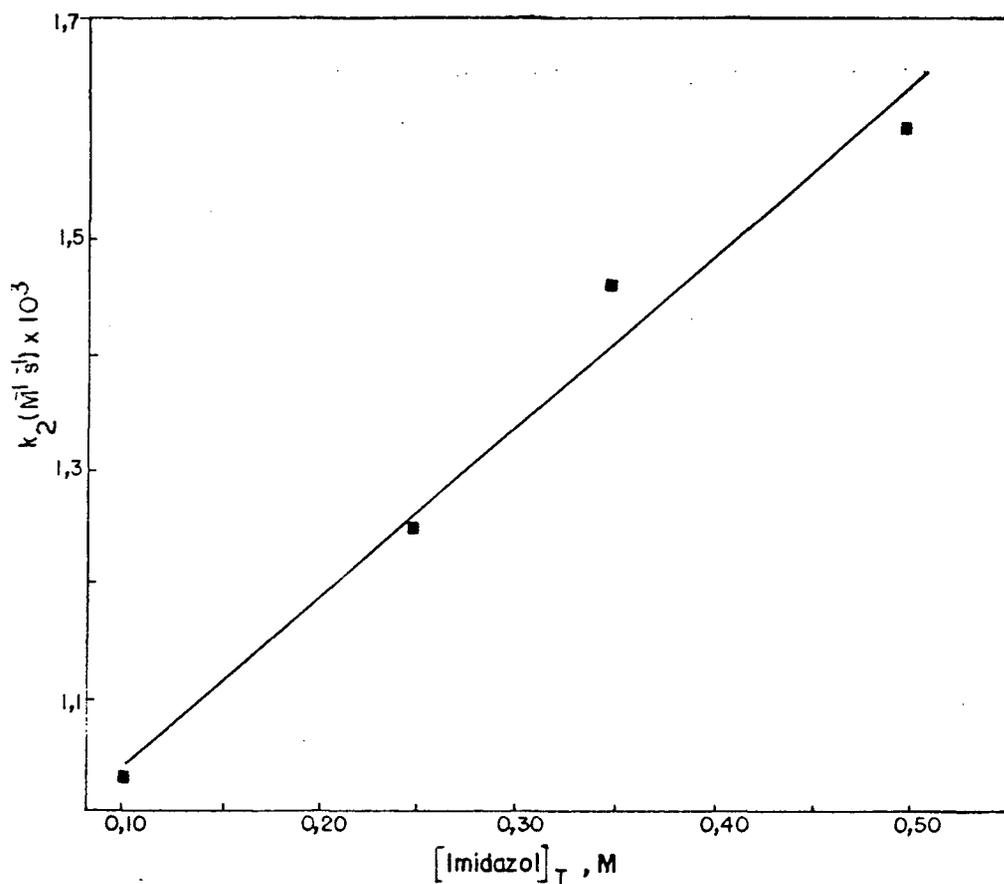


FIGURA 20 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão imidazol a pH 6,45 para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% etanol-água.

$$y = 1,46 \times 10^{-3} x + 8,9 \times 10^{-4} \quad (r = 0,988)$$

TABELA XXII - Constantes catalíticas (k_T) para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus fração molar do imidazol a pH 7,65, 7,05 e 6,45 em 20% v/v de etanol, 25°C e $\mu = 0,5$ (KCl).

pH	fração molar imidazol	$k_T \times 10^3$ (M ⁻² s ⁻¹)
6,45	0,2	1,46
7,05	0,5	2,60
7,65	0,8	3,80

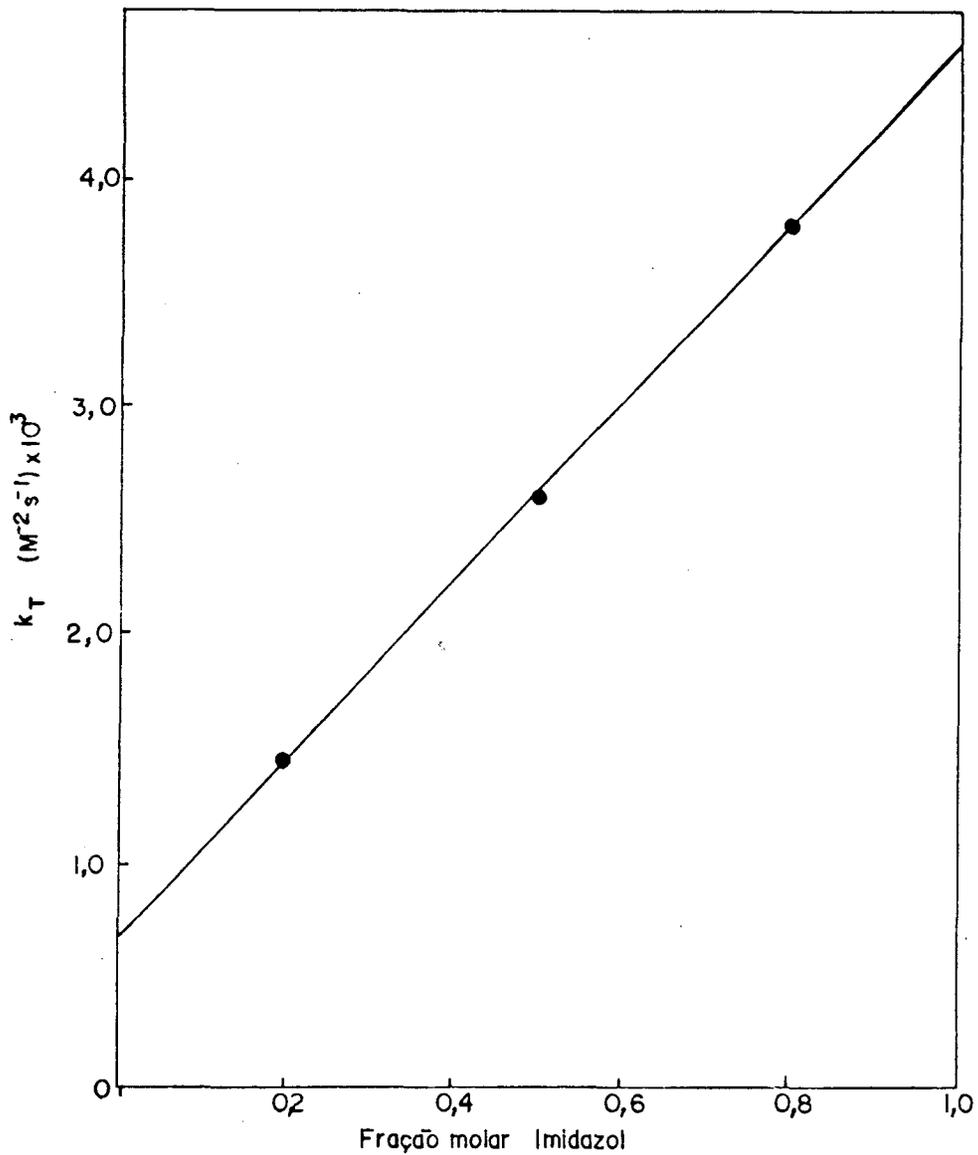


FIGURA 21 - Constantes catalíticas de velocidade para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus a fração molar de imidazol a pH 7,65, 7,05 e 6,45 em 20% de etanol v/v, 25°C e $\mu = 0,5$ (KCl).

$$y = 3,899 \times 10^{-3} x + 6,7 \times 10^{-4} \quad (r = 0,999)$$

TABELA XXIII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão fosfato diácido de potássio (KH_2PO_4), à pH 7,21, 25°C , em 20% de etanol v/v, $\mu = 0,5$ (KCl). (a)

$(\text{KH}_2\text{PO}_4)_T$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,1	1,49	1,49
0,2	1,82	1,82
0,3	2,15	2,15
0,4	2,34	2,34

(a) $(\text{Benzaldeído}) = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$
 $(\text{Fenilhidroxilamina}) = 1,66 \times 10^{-4} \text{ M}$

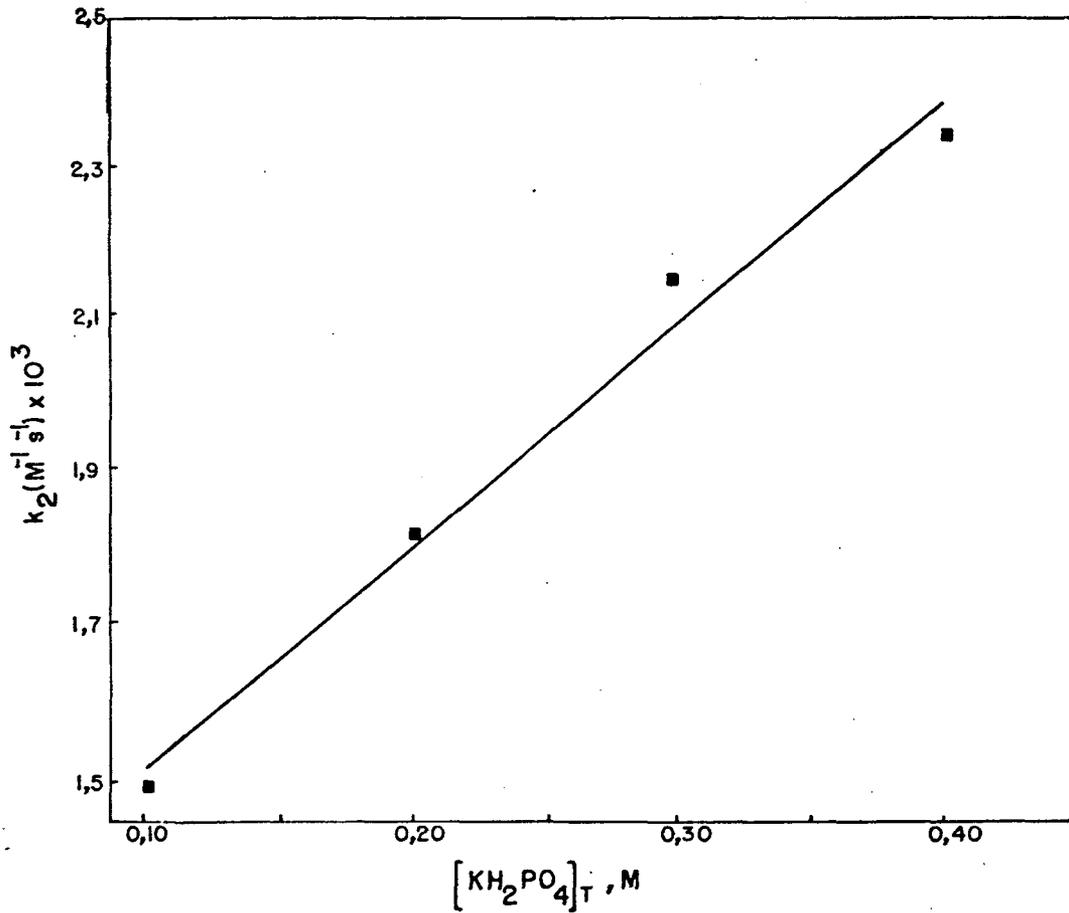


FIGURA 22 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão fosfato diácido de potássio a pH 7,21, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% v/v etanol-água.

$$y = 2,88 \times 10^{-3} x + 1,23 \times 10^{-3} \quad (r = 0,992).$$

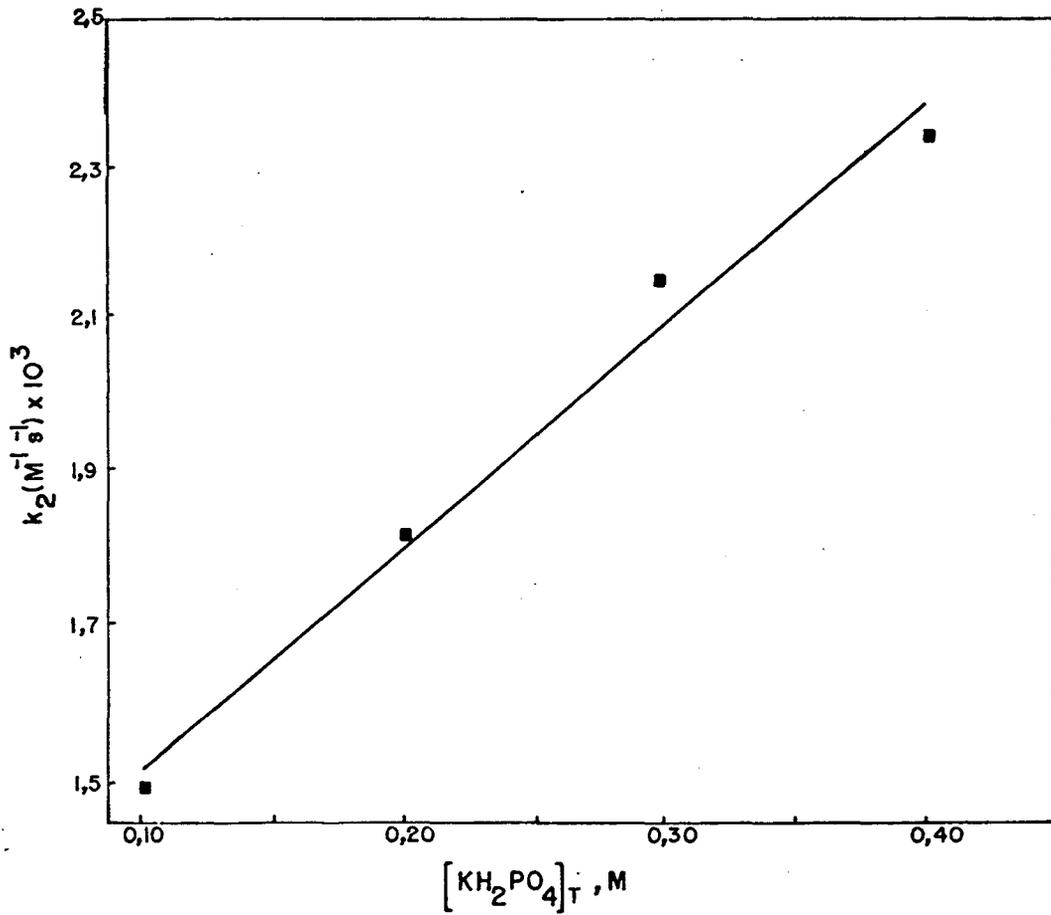


FIGURA 22 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão fosfato diácido de potássio a pH 7,21, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% v/v etanol-água.

$$y = 2,88 \times 10^{-3} x + 1,23 \times 10^{-3} \quad (r = 0,992).$$

TABELA XXIV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão fosfato diácido de potássio (KH_2PO_4), em 20% de etanol, à pH 7,81, 25°C , $\mu = 0,5$ (KCl). (a)

$[\text{KH}_2\text{PO}_4]_{\text{T}}, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,05	2,53	2,53
0,10	2,69	2,69
0,20	2,92	2,92
0,30	3,20	3,20

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 1,66 \times 10^{-4} \text{ M}$

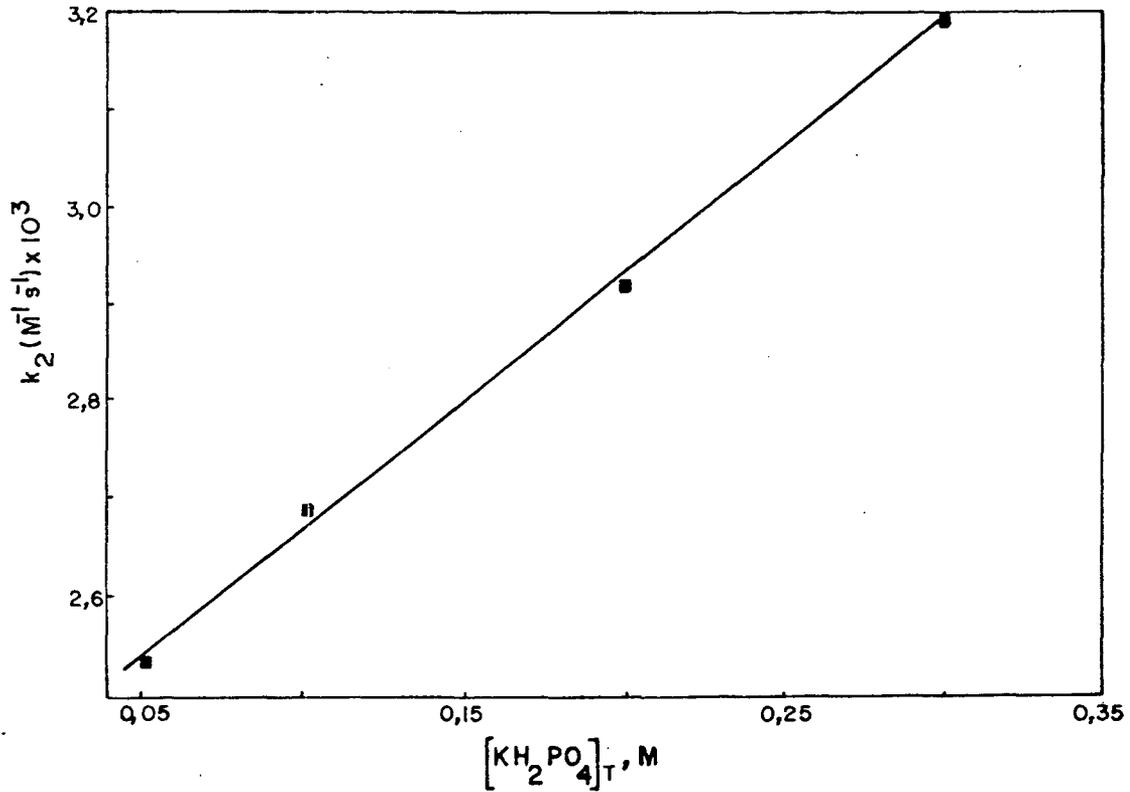


FIGURA 23 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão fosfato diácido de potássio a pH 7,81, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C , $\mu = 0,5$ (KCl), 20% etanol-água.

$$y = 2,69 \times 10^{-3} x + 2,37 \times 10^{-3} \quad (r = 0,999)$$

TABELA XXV - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações de tampão fosfato diácido de potássio (KH_2PO_4) em 20% de etanol v/v, a pH 6,61, 25°C , $\mu = 0,5$ (KCl). (a)

$[\text{KH}_2\text{PO}_4]_{\text{T}}, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,1	1,17	1,17
0,2	1,42	1,42
0,3	1,67	1,67
0,4	2,07	2,07

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$
 $[\text{Fenilhidroxilamina}] = 1,66 \times 10^{-4} \text{ M}$

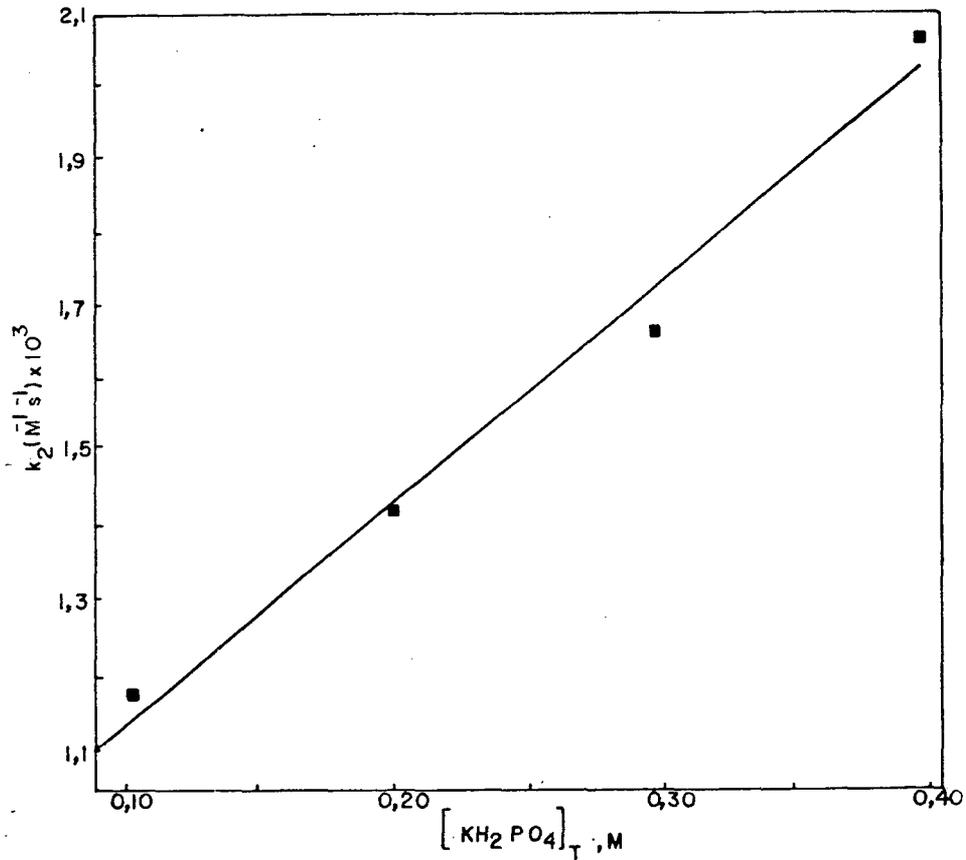


FIGURA 24 - Constantes de velocidade de segunda ordem versus a concentração total de tampão fosfato diácido de potássio a pH 6,61 para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina a 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl), 20% v/v etanol-água.

$$y = 2,95 \times 10^{-3} x + 8,95 \times 10^{-4} \quad (r = 0,992)$$

TABELA XXVI - Constantes catalíticas para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus a fração molar do fosfato diácido de potássio (KH_2PO_4) à pHs 7,81, 7,21 e 6,61 em 20% v/v de etanol-água, 25°C e $\mu = 0,5$ (KCl).

pH	fração molar KH_2PO_4	$k_T \times 10^3$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$)
6,61	0,2	2,95
7,21	0,5	2,88
7,81	0,8	2,69

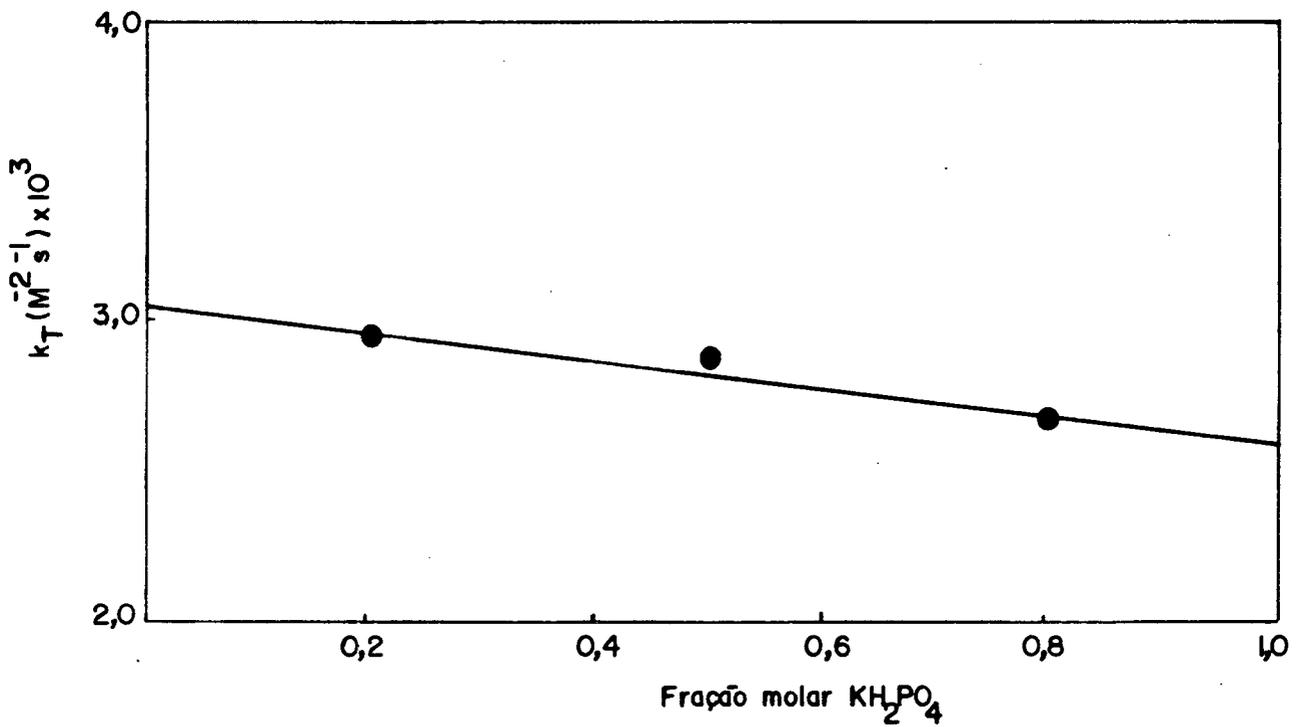


FIGURA 25 - Constantes catalíticas de velocidade para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina versus a fração molar de fosfato diácido de potássio (KH_2PO_4) a pHs 7,81, 7,21 e 6,61 em 20% de etanol v/v, 25°C e $\mu = 0,5$ (KCl).

$$y = -4,3 \times 10^{-4} x + 3,05 \times 10^{-3} \quad (r = 0,966).$$

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

$[\text{HCOOH}]_{\text{T}}, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 (\text{s}^{-1})$	$k_2 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
0,1	4,45	0,46
0,4	4,38	0,45
0,8	4,72	0,48
1,0	4,77	0,49

(a) $\left[\text{Benzaldeído} \right] = 1 \times 10^{-2} \text{ M}$
 $\left[\text{Fenilhidroxilamina} \right] = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$

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

$[\text{HCOOH}]_T, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 (\text{s}^{-1})$	$k_2 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
0,1	1,004	0,10
0,2	1,155	0,12
0,3	1,109	0,11
0,4	1,119	0,11

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-2} \text{ M}$
 $[\text{Fenilhidroxilamina}] = 4 \times 10^{-4} \text{ M}$

TABELA XXIX - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em função de diferentes concentrações de tampão Ácido Acético à pH 4,65, 25°C e com $\mu = 1,0$ (KCl). (a)

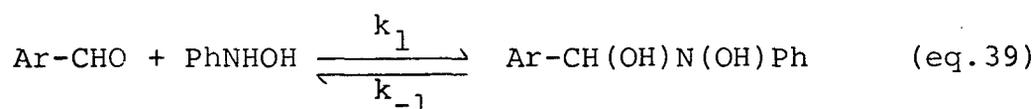
$[\text{CH}_3\text{COOH}]_{\text{T}}, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^2 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
0,2	1,15	4,6
0,3	1,09	4,4
0,4	1,19	4,8
0,5	1,19	4,7

(a) $\left[\text{Benzaldeído} \right] = 2,5 \times 10^{-2} \text{ M}$
 $\left[\text{Fenilhidroxilamina} \right] = 2 \times 10^{-4} \text{ M}$

3.2 - DISCUSSÃO

3.2.1 - ANÁLISE DA ETAPA DETERMINANTE DE VELOCIDADE DA REAÇÃO.

A reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina para produzir nitronas, pode ser representada por um mecanismo semelhante ao proposto por Jencks para a reação entre p-clorobenzaldeído e N-metilhidroxilamina¹⁷, ou seja, por uma primeira etapa de ataque da fenilhidroxilamina sobre o aldeído (equação 39) para formar um intermediário de adição dihidroxi e uma segunda etapa de desidratação do intermediário para formar a nitrona (equação 40).



A análise dos perfis de $\log k_2$ (constante de velocidade de segunda ordem) em função do pH para a reação entre fenilhidroxilamina e benzaldeídos p-substituídos (Figura 17), mostra que o p-clorobenzaldeído reage mais lentamente que o benzaldeído tanto na região ácida como básica, o que não corresponderia com a etapa de ataque como determinante da velocidade de reação.

Por outra parte, a análise das constantes catalíticas de hidrônio para a reação entre fenilhidroxilamina e ben

zaldeídos p-substituídos (Tabela XXX), comparadas com as constantes catalíticas de hidrônio para o ataque e desidratação respectivamente, na reação entre benzaldeídos e fenilhidrazina³⁰, o qual pode se observar na Tabela XXXI, e considerando que a fenilhidroxilamina é uma base muito mais fraca que a fenilhidrazina (aproximadamente 10^3 vezes menor), se o ataque fosse a etapa determinante da velocidade de reação, a diferença entre as velocidades de reação do p-nitrobenzaldeído e benzaldeído deveria ser maior que para o caso da reação com fenilhidrazina; no entanto é menor e muito semelhante a relação existente entre as constantes catalíticas de desidratação da reação de formação de fenilhidrazona.

Estes fatos sugerem fortemente que a etapa determinante de velocidade de reação, no caso da reação entre benzaldeídos e fenilhidroxilamina seria em toda a região de pH estudada, a desidratação de um intermediário de adição. Pode-se observar que na região básica, a velocidade de reação do p-clorobenzaldeído é menor que aquela do p-metoxibenzaldeído e isto somente pode ser explicado considerando a desidratação como determinante da velocidade.

É importante salientar que com todos os nucleófilos estudados até o presente, os benzaldeídos apresentam como etapa determinante da velocidade de reação, na região ácida, o ataque do nucleófilo sobre o grupo carbonila.³¹

Na Tabela XXXII podemos observar os valores de pKa e das constantes catalíticas de hidrônio para diferentes nucleófilos com p-clorobenzaldeído.

A correlação entre $\log k_H$ e pKa para os sete primeiros compostos da Tabela XXXII dá um coeficiente angular de 0,51, coordenada na origem de 1,31 e um coeficiente de correlação $r = 0,985$. Desta forma se pode expressar o $\log k_H$ pela se

TABELA XXX - Constantes catalíticas do íon Hidrônio para a reação entre fenilhidroxilamina e benzaldeídos substituídos, no sistema etanol-água 50%, $\mu = 0,5$ e 25°C .

p-x-Benzaldeídos	$k_{\text{H}_3\text{O}^+} + (\text{M}^{-2}\text{s}^{-1})$
-NO ₂	2210
-H	1290
-Cl	795
-OCH ₃	360

Hydronium catalytic rate constants for
 TABELA XXXI - Constantes catalíticas de Hidrônio para a reação
 Reaction between phenylhydrazine and
 entre fenilhidroxilamina e fenilhidrazina com ben
 phenylhydrazide with benzaldehyde
 aldeídos p-substituídos.

nitro

Substituintes	Benzaldeído com fenilhidroxilamina		Benzaldeído com fenilhidrazina	
	$k_H \times 10^{-5} (M^{-2} \text{min}^{-1})$	$k_H \times 10^{-5} (M^{-2} \text{min}^{-1})$	$k_H \times 10^{-5} (M^{-2} \text{min}^{-1})$	$k_H \times 10^{-8} (M^{-2} \text{min}^{-1})$
-NO ₂	1,32		30	4,5
-H	0,77		9	2,4
-Cl	0,47		12	3,0
-CH ₃ O	0,22		1,6	0,7

TABELA XXXII - Valores de pKa e de constantes catalíticas de Hidrônio para diferentes nucleófilos nitrogenados com p-clorobenzaldeído^(a).

Nucleófilo	pKa	k_H ($M^{-2}s^{-1}$)	log k_H
$ClCH_2SO_2NHNH_2$	0,55	43	1,63
$H_2NCSN(CH_3)NH_2$	1,20	63	1,80
$CH_3C_6H_4SO_2NHNH_2$	1,09	132	2,12
$H_2NNHCSNH_2$	1,88	156	2,19
$H_2N-NHCONH_2$	3,86	1600	3,20
$^-O_3SC_6H_4NHNH_2$	4,90	5500	3,70
$PhNHNH_2$	5,27	20.000	4,30
$PhNHOH$	1,96	795	2,90

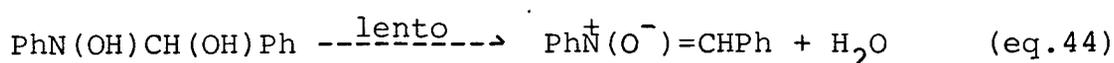
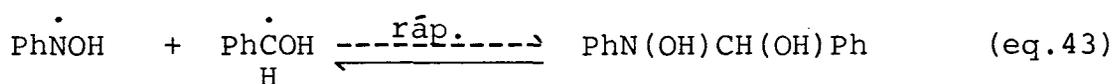
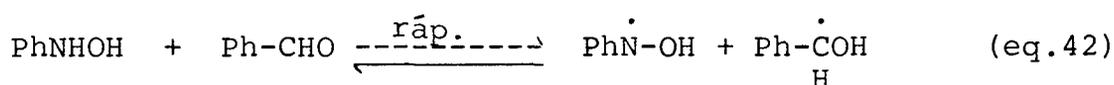
(a) Todos os valores foram tomados da referência 31, com exceção da fenilhidrazina que corresponde ao trabalho da referência 30.

guinte equação 41:

$$\log k_H = 0,51 \text{ pKa} + 1,31 \quad (\text{eq.41})$$

sendo que para o pKa da fenilhidroxilamina igual a 1,96, a constante de velocidade catalisada por hidrônio é $215 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$. O valor experimental de $795 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ é 3,7 vezes maior, e corresponde a desidratação como etapa lenta, o que significa que a velocidade de ataque é maior, isto abre uma questão sobre o mecanismo de ataque.

Este fato poderia ser explicado pelo mecanismo proposto por Kazakova e col.³², que considera um mecanismo por radicais livres:



Foram adicionados dois tipos de capturadores de radicais na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina: i) sulfato ferroso que reage com radicais doando elétrons e ii) hidroquinona que reage doando átomos de hidrogênio. Estes capturadores não interferem na reação (Tabelas XXXIII e XXXIV).

TABELA XXXIII - Constantes de velocidade de segunda ordem na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, em função da concentração de sulfato ferroso, a pH 3,80 (Tampão HCOOH 0,1 M), 25°C e $\mu = 0,5$ M (KCl). (a)

$[\text{FeSO}_4], \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^{-1} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,001	2,62	2,6
0,005	2,30	2,3
0,01	2,21	2,2
0,03	2,50	2,5

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-2} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 3 \times 10^{-4} \text{ M}$

TABELA XXXIV - Constantes de velocidade de segunda ordem na reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em função da concentração de hidroquinona à pH 3,70 com HCOOH 0,1 M como tampão, à 25°C, $\mu = 0,5$ M (KCl)^(a).

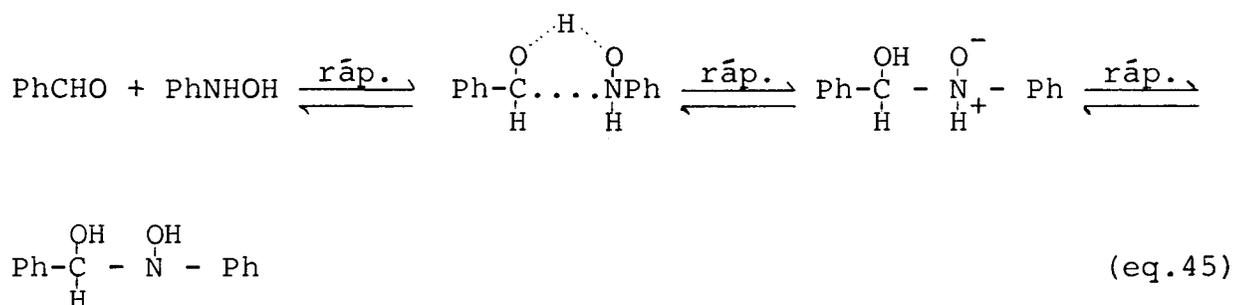
[HIDROQUINONA], M	$k_{\text{obs}} \times 10^3 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^1 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,01	3,21	3,2
0,02	3,80	3,8
0,04	3,90	3,9

(a) [Benzaldeído] = 1×10^{-2} M

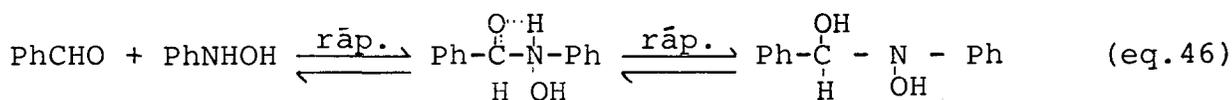
[Fenilhidroxilamina] = 3×10^{-4} M

Ainda que este resultado não seja uma prova conclusiva para dizer que a reação não procede por radicais livres, permite avaliar outras possibilidades mecanísticas.

Um mecanismo possível seria a rápida formação do intermediário dihidroxi, por uma dupla transferência de próton como a indicada na equação 45:



É mais provável, que ocorra uma formação rápida do intermediário dihidroxi por um mecanismo concertado de transferência de próton e posterior formação da ligação carbono-nitrogênio semelhante ao possível mecanismo de óxido-redução entre nitrosobenzeno e fenilhidroxilamina.³³



Qualquer que seja o mecanismo de formação do intermediário dihidroxi, é evidente que a etapa determinante da velocidade de reação em toda a extensão de pH estudada, é a desidratação do intermediário dihidroxi. Desta forma, não se confirma a mudança de etapa determinante, do ataque do nucleófilo sobre o aldeído em meio ácido, para a desidratação do intermediário dihidroxi em meio neutro e moderadamente básico, proposta por Masui e Yijima para a reação entre aldeídos alifáticos e ciclohe

xilhidroxilamina.¹⁸

3.2.2 - ESTUDO DA CATÁLISE

Como se pode observar nas Tabelas XXVII a XXIX, a reação não apresenta catálise por tampões de ácido fórmico-formiato e ácido acético-acetato.

No entanto, apresenta catálise por tampões de ácido cacodílico-cacodilato, fosfato mono e dibásico, imidazol-imidazolium (Tabelas XVII a XXVI). Quando se grafica a constante catalítica de tampão em função da fração molar de ácido, se observa que tanto na fração molar igual a 1, como na fração molar igual a zero, a reta corta as ordenadas, e não passa pela origem, indicando a existência da catálise ácida e básica geral experimental.

Os valores das constantes catalíticas estão indicados na Tabela XXXV.

3.2.2.1 - CATÁLISE ÁCIDA GERAL

Um dos problemas consiste em determinar se a catálise ácida geral experimental é verdadeira catálise ácida geral ou seja mecanisticamente ácida geral ou ao contrário, ácida específica - básica geral, que são cineticamente indistinguíveis.

Trabalhando-se com trietanolamina a $\text{pH} = 6,5$, onde a concentração de base livre é desprezível, pode-se observar que a mesma não apresenta catálise (Tabela XXXVI). Este resultado pode ser atribuído ao fato de não existir catálise ácida geral ou, que a constante catalítica de trietanolamonium é tão pe

TABELA XXXV - Constantes catalíticas de alguns catalisadores expressos em $M^{-2}s^{-1}$, para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina, em 20% de etanol, 25°C, $\mu = 0,5 M$.

CATALISADORES	$k_{AH} (M^{-2}s^{-1})$	$k_A (M^{-2}s^{-1})$	pKa
H_3O^+	$1,29 \times 10^3_{+3,11}$	-	-1,74 —
CH_3COO^-	$1,00 \times 10^{-3}_{-3,00}$	4,75
Ácido Cacodílico	$8,4 \times 10^{-3}_{-2,08}$	$1,2 \times 10^{-3}_{-2,92}$	6,27 —
Imidazol	$6,5 \times 10^{-4}_{-3,19}$	$4,60 \times 10^{-3}_{-2,34}$	7,05 —
KH_2PO_4	$3,0 \times 10^{-3}_{-2,52}$	$2,65 \times 10^{-3}_{-2,57}$	7,21 —
OH^-	-	$1,5 \times 10^4_{4,18}$	15,74

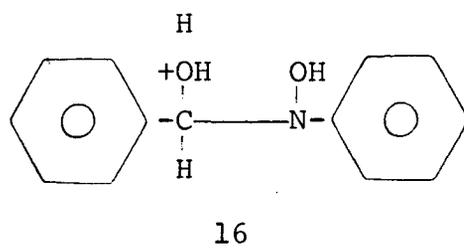
TABELA XXXVI - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações do catalisador trietanolamina, à pH 6,5 (tampão fosfato diácido de potássio), em 20% de etanol, 25°C, $\mu = 0,5$ (KCl)^(a).

$[\text{trietanolamina}]_T, \text{M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^5 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^4 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,10	9,54	9,54
0,20	9,64	9,64
0,30	9,52	9,52
0,40	9,61	9,61

(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$
 $[\text{Fenilhidroxilamina}] = 1,66 \times 10^{-4} \text{ M}$

quena que não pode ser detectada nestas condições.

Para analisar a possibilidade de existir catálise ácida específica pelo íon hidrônio, devemos considerar o pKa do intermediário (16) de reação protonado:



Ao pKa do hidrônio -1,74, devem ser diminuídos 0,62 unidades que correspondem ao incremento de acidez que produz o grupo -NHOH diretamente ligado ao carbono. O cálculo se realiza considerando o valor de $\sigma^* = 0,30$ e a equação 47.³⁴

$$\Delta pK_a = 0,06 + 0,63 \times \sigma^* \quad (\text{eq.47})$$

$$\Delta pK_a = 0,06 + 0,63 \times 0,30 = 0,249$$

Este valor seria o incremento em C alfa, mas como o grupo -NHOH está diretamente ligado ao carbono da função, devemos multiplicar pelo efeito de diminuição que produz um metileno (2,5):

$$0,249 \times 2,5 = 0,62$$

Devem ser diminuídas ainda 0,53 que correspondem ao efeito do grupo fenila ligado ao nitrogênio ($\tau^* = 0,75$) e

1,33 que corresponde ao grupo fenila ligado ao carbono.

Assim,

$$\Delta pK_a = -1,74 - 0,62 - 0,53 - 1,33 = -4,22$$

Este valor indica que a transferência de próton desde o intermediário protonado para a água, deve ser controlada por difusão e que portanto, dificilmente poderá ser um intermediário de reação. Devemos concluir assim que o mecanismo mais provavel e que também se observa em reações semelhantes como formação de nitronas de benzaldeído e N-metilhidroxilamina, formação de azoxybenzeno, etc, é de catálise ácida geral.

3.2.2.2 - CATÁLISE BÁSICA GERAL

Para determinar o mecanismo da catálise básica geral experimental, trabalhou-se com tampão imidazol e com acetato como catalisador a pH = 7 (Tabela XXXVII).

Nestas condições, a concentração de ácido acético é desprezível. O acetato mostrou catalizar a reação indicando assim a existência de catálise básica geral mecanisticamente que pode ser representada pelas equações 48 e 49.

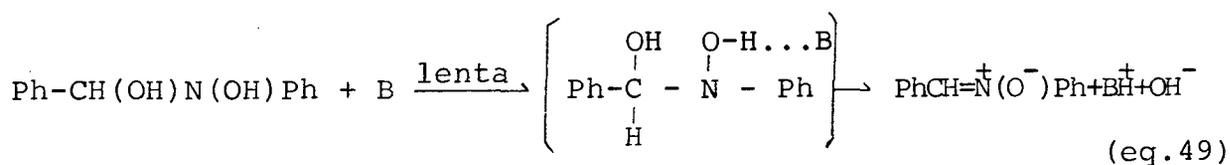
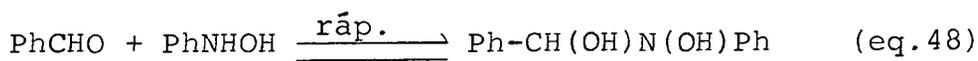


TABELA XXXVII - Constantes de velocidade de segunda ordem para a reação entre benzaldeído e fenilhidroxilamina em presença de diferentes concentrações do catalisador acetato, a pH 7,0 (tampão imidazol), em 20% de etanol, 25°C e $\mu = 0,5$ (KCl) (a).

$[\text{Acetato}]_{\text{T},\text{M}}$	$k_{\text{obs}} \times 10^4 (\text{s}^{-1})$	$k_2 \times 10^3 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
0,10	0,915	0,915
0,20	1,002	1,002
0,30	1,134	1,134
0,40	1,237	1,237

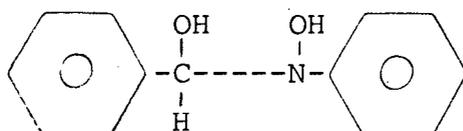
(a) $[\text{Benzaldeído}] = 1 \times 10^{-1} \text{ M}$

$[\text{Fenilhidroxilamina}] = 1,66 \times 10^{-4} \text{ M}$

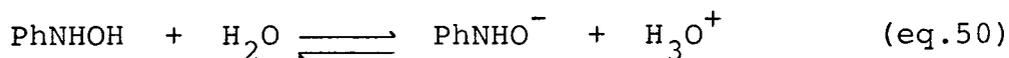
$y = 1,0 \times 10^{-3} x + 8,0 \times 10^{-4} \quad (r = 0,997)$

3.2.2.3 - CATÁLISE BÁSICA PELO HIDRÓXIDO

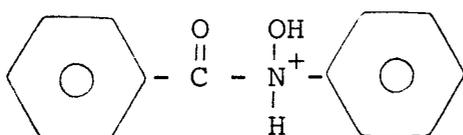
Para a análise do mecanismo de catálise básica pelo íon hidróxido (Tabela XXXVIII), devemos considerar o pKa do intermediário de reação (17) como ácido.

17

O cálculo pode ser a partir do pKa da fenilhidroxilamina como ácido, pois



O pKa da fenilhidroxilamina pode ser calculado a partir da N-fenilbenzohidroxiamônio (18) (pKa = 9,15)³⁵.

18

A este pKa devemos aumentar o ΔpKa que corresponde ao efeito de incremento de acidez do grupo Ph-C=O , e este efeito no carbono alfa pode ser calculado de seu valor de σ^* (2,21) e da equação 47, como 1,45.

TABELA XXXVIII - Constantes catalíticas do íon hidróxido para a reação entre fenilhidroxilamina e benzaldeídos substituídos, em etanol-água 50%, 25°C e $\mu = 0,5$.

p-x-benzaldeídos	k_{OH^-} ($\text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$)
-H	15.017
-OCH ₃	5747
-Cl	1778

Como o grupo está diretamente ligado a fenilhidroxilamina, temos:

$$1,45 \times 2,5 = 3,61$$

$$pK_{a_{\text{PhNHOH}}} = 9,15 + 3,61 = 12,76$$

O pKa da fenilhidroxilamina também pode ser calculado a partir do pKa de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NHOH}$ (pKa = 11,3).

O efeito do grupo CF_3 - pode ser calculado de σ^* (2,61) e da equação 47 como 1,70, onde

$$pK_{a_{\text{CH}_3\text{NHOH}}} = 11,3 + 1,70 = 13,00$$

O efeito da troca do $-\text{CH}_3$ por fenila pode ser calculado utilizando o valor de σ^* deste último grupo 0,75 e da equação 47, assim: $\Delta pK_a = 0,06 + 0,63 \times 0,75 \therefore \Delta pK_a = 0,53$ mas como o grupo fenil está diretamente ligado à função: $0,53 \times 2,5 = 1,30$.

$pK_{a_{\text{PhNHOH}}} = 13,0 - 1,30 = 11,7$, tem um valor totalmente coincidente com o anterior. Podemos considerar para o pKa da fenilhidroxilamina o valor médio 12,23.

Analisando novamente o pKa do intermediário, é evidente que devemos diminuir do pKa da fenilhidroxilamina, o que corresponde aos efeitos de aumentar a acidez do grupo fenila que é de 0,53 e do $-\text{OH}$ que apresenta um valor de ΔpK_a de 0,90 (Tabela 4.1 da referência 34).

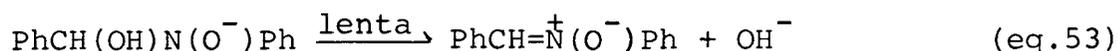
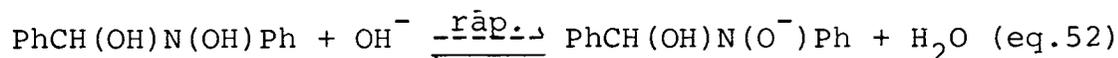
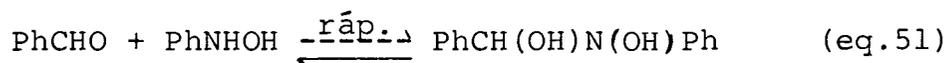
Então o pKa do intermediário seria:

$$pK_{a_I} = 12,23 - 0,53 - 0,90 = 10,80$$

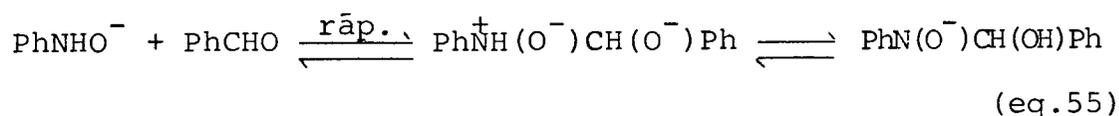
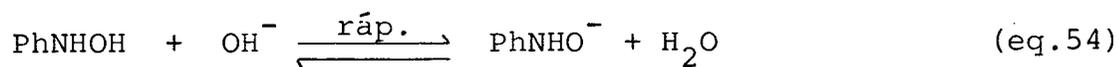
Considerando as regras de Jencks de catálise³⁷:

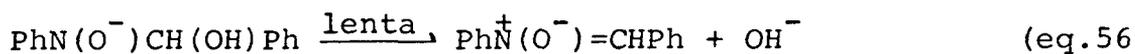
- i) a catálise geral existe, quando uma grande mudança de pK ocorre no sítio do substrato que sofre os efeitos catalíticos;
- ii) esta mudança transforma uma transferência de próton desfavorável em uma transferência favorável com respeito ao catalisador, ou seja, o pKa do catalisador fica intermediário entre os pKas do estado inicial e o estado final do sítio do substrato que sofre a catálise. Como a regra ii) não se cumpre neste caso, concluímos que o mecanismo é de catálise básica específica.

Assim o mecanismo seria:



Poderia considerar igualmente um mecanismo onde a fenilhidroxilamina atua na primeira etapa como ácido oxigenado





mas este mecanismo não pode interpretar a existência de catálise básica geral.

O mecanismo formulado pelas equações 51, 52 e 53 permitem explicar o comportamento do p-clorobenzaldeído que reage mais lentamente que o p-metoxibenzaldeído em meio básico, considerando que o efeito indutivo do cloro deve dificultar, e o efeito de ressonância do grupo metoxi deve favorecer, a saída da hidroxila na etapa determinante de velocidade de reação (53).

Considerando a dificuldade de obtenção dos dados catalíticos e os possíveis erros introduzidos pelo efeito do solvente e da catálise ácida geral na básica geral e inversamente, e os poucos tampões estudados, não foi realizado uma correlação de Bronsted que poderia em todo caso, permitir algum dado adicional para o esclarecimento dos mecanismos de reação.

3.2.3 - EFEITO DO SOLVENTE

Um resultado importante e indicado na Tabela XXXIX é de que a formação de nitrona a partir de benzaldeído e fenilhidroxilamina não ocorre quando se trabalha em dimetilsulfóxido, dimetilformamida ou tetrahydrofurano como solventes. No entanto, a reação ocorre quando se adiciona uns 10 a 20% de água.

Este fato é de difícil interpretação, mas considerando que os solventes acima mencionados não são bons solvantes de ânions, pode-se pensar que no estado de transição da desidratação do intermediário dihidroxi, que é determinante da velocidade, a solvatação do grupo hidróxido que sai é de fundamental

importância.

Este fato é confirmado porque ao adicionar água que solvata muito bem ânions como cátions, a reação ocorre com velocidades menores logicamente que em água pura.

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

Solvente	$k_{obs} (s^{-1})$	$k_2 (M^{-1}s^{-1})$
Etanol	$1,61 \times 10^{-4}$	$3,22 \times 10^{-3}$
Benzeno	$1,56 \times 10^{-4}$	$3,12 \times 10^{-3}$
THF (b)	---	---
DMF (c)	---	---
60%DMF/40%H ₂ O v/v	$8,60 \times 10^{-4}$	$1,72 \times 10^{-2}$
20%DMF/80%H ₂ O v/v	$1,35 \times 10^{-2}$	$2,70 \times 10^{-1}$
DMSO (d)	---	---
80%DMSO/20%H ₂ O v/v	$2,55 \times 10^{-4}$	$5,10 \times 10^{-3}$
60%DMSO/40%H ₂ O v/v	$3,26 \times 10^{-4}$	$6,52 \times 10^{-3}$
40%DMSO/60%H ₂ O v/v	$1,36 \times 10^{-2}$	$2,72 \times 10^{-1}$
20%DMSO/80%H ₂ O v/v	$2,36 \times 10^{-2}$	$4,72 \times 10^{-1}$

(a) [Benzaldeído] = 5×10^{-2} M

[Fenilhidroxilamina] = $3,33 \times 10^{-4}$ M

(b) THF (tetrahidrofúrano)

(c) DMF (dimetilformamida)

(d) DMSO (dimetilsulfóxido)

IV - CONCLUSÕES

Com os dados obtidos no presente trabalho, podem obter-se as seguintes conclusões:

1 - A análise dos seguintes pontos:

i) os perfis de $\log k_2$ (constante de velocidade de segunda ordem) versus pH que mostram que o p-clorobenzaldeído reage mais lentamente que o benzaldeído tanto na região ácida como básica e que reage mais lentamente que o p-metoxibenzaldeído na região básica;

ii) as constantes catalíticas de hidrônio para a reação em estudo que tem um comportamento totalmente análogo às constantes catalíticas de hidrônio para a etapa de desidratação da reação entre benzaldeídos e fenilhidrazina;

- indicam que a etapa determinante da velocidade de reação, em toda a região de pH estudada, é a desidratação de um intermediário dihidroxi formado rapidamente pela adição dos reagentes;

Este mecanismo não corresponde com o proposto por Masui e Yijima, na reação de aldeídos alifáticos com ciclohexil hidroxilamina, onde a etapa determinante na região ácida seria o ataque do nucleófilo sobre o aldeído.

2 - A reação apresenta catálise ácida e básica geral experimental.

3 - Trabalhando-se com tampões onde a concentração da forma ácida é desprezível, é uma evidência de que a catálise observada é básica geral mecanisticamente.

4 - O cálculo do pKa do intermediário dihidroxi como ácido oxigenado leva à conclusão que a catálise pelo íon

hidróxido é mecanisticamente básica específica.

5 - Da mesma forma o cálculo do pKa do intermediário dihidroxi protonado permite sugerir que a catálise ácida geral seria verdadeira catálise ácida geral.

6 - O mecanismo de desidratação com um estado de transição bastante avançado nas coordenadas de reação, desde o ponto de vista da formação do íon hidróxido que sai, é totalmente suportado pela não existência de reação em DMSO, THF e DMF. É bem conhecido que estes solventes são muito fracos para solvatar ânions.

7 - Finalmente o fato que capturadores de radicais livres não interferem na velocidade de reação, deixam aberta a questão de qual é o mecanismo para a formação do intermediário dihidroxi. Este poderia ser por radicais livres ou iônico.

V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KLIEGEL, W. Nitrone in der arzneimittel chemie.
Die Pharmazie, 32: 11, 1977.
2. BARTON, D.H.R. & BEATON, J.M. A synthesis of aldosterone acetate. J. Am. Chem. Soc., 82: 2641, 1960.
3. LEANZA, W.J. et alii. Aldehydes derived from cortisone and hydrocortisone. J. Am. Chem. Soc., 76, 1691, 1954.
4. SCHULZE, W. et alii. Schiff bases and phenylnitrones of some N-heterocyclic compounds... Arzneimittel-Forsch, 15 (10): 1235, 1965.
5. BERNHART, C. et alii. O-aminoalkylbenzaldoximes. Synthesis, structure and pharmacological properties. Eur. J. Med. Chem., 11 (4): 369-77, 1976.
6. ROSSI, S. et alii. Synthesis of β -dialkylaminoethyl derivatives of 2,6-dichloro- and 2,6-dimethylbenzaldoxime with local anesthetic properties. Farmaco, Ed. Sci., 22 (33): 172-86, 1967.
7. KIM, H.K. et alii. Nitrones. α -(5-nitro-2-furyl)-N-hydroxyalkylnitrones and their derivatives. J. Med. Chem., 14 (4): 301-4, 1971.
8. SHINSAKU, M. & KAKUJI, Y. (Dainippon pharmaceutical Co., (Ltda) Japan 7135060, 14 oct, 3 pp, 1971. Apud. C.A. 76: 3704 n.

9. CAVALLERI, B. & BALLOTA, R. 1-Alkyl-2-nitroimidazol-5-yl derivatives. II N-substituted nitronas. Arzneim. Forsch., 25 (3): 338-40, 1975.
10. BARRETT, E. & LAPWORTH, A. The influence of acids and alkalies on the velocity of formation of acetoxime. J. Chem. Soc., 93: 85, 1908. Apud Prog. Phys. Org. Chem., 2, 63, 1964.
11. JENCKS, W. P. Studies on the mechanism of oxime and semicarbazone formation. J. Am. Chem. Soc., 81: 475, 1959.
12. AMARAL, L. do, SANDSTROM, W.A. & CORDES, E.H. Some aspects of mechanism and catalysis for carbonyl addition reactions. J. Am. Chem. Soc., 88: 2225, 1960.
13. CORDES, E.H. & JENCKS, W.P. On the mechanism of Schiff base formation and hydrolysis. J. Am. Chem. Soc., 84: 832, 1962.
14. ANDERSON, B.M. & JENCKS, W.P. The effect of structure on reactivity in semicarbazone formation. J. Am. Chem. Soc., 82: 1773, 1960.
15. CORDES, E.H. & JENCKS, W.P. General acid catalysis of semicarbazone formation. J. Am. Chem. Soc., 84: 4319, 1962.
16. JENCKS, W.P. Mechanism and catalysis of simple carbonyl group reactions. Prog. Phys. Org. Chem., 2: 63, 1964.
17. REIMANN, J.E. & JENCKS, W.P. The mechanism of nitrene formation. A defense of anthropomorphic electrons. J. Am. Chem. Soc., 88: 3973, 1966.

18. MASUI, M. & YIJIMA, C. Kinetics of aliphatic nitron formation on the addition of N-alkylhydroxylamines to aliphatic aldehydes in aqueous solution.
J. Chem. Soc. (B): 56, 1966
19. SAYER, J. & JENCKS, W.P. General base catalysis of thiosemicarbazone formation. J. Am. Chem. Soc., 91: 6353, 1969.
20. CORDES, E.H. & JENCKS, W.P. The mechanism of hydrolysis of Schiff bases derived from aliphatic amines.
J. Am. Chem. Soc., 85: 2843, 1963.
21. JOHNSON, C.D. The Hammett equations. Cambridge, Univ. Press. - Great Britain, 1973.
22. TOSHIO, F. & TAKAAKI, N. The analysis of the ortho effect.
Progr. Phys. Org. Chem., 12: 49-89, 1976.
23. INGOLD, C.K. Structure and mechanism in organic chemistry. 2 ed. Cornell, University Press, 1953. p 345.
24. SMISSMAN, E.D. & CORBERTT, M.D. A facile method for N-acylation of ring activated phenylhydroxylamines.
J. Org. Chem., 37 (11): 1847-9, 1972.
25. VOGEL, A.I. Química Organica: análise orgânica qualitativa 3 ed. Rio de Janeiro, 1978. vol. 2, p. 733.
26. HAMES, J. & MACALUSO, A. Nitrones. Chem. Rev., 64: 473-95, 1964.
27. GRAMMATICAKIS, P. Spectral study of the nitrogen derivatives of some aromatic aldehydes and ketones...
Bull. Soc. Chim. Fr., 965-72, 1951.

28. PIZZOLATTI, M.G. Catálise ácido-básico e mecanismo de formação de azoxiarenos. Tese (M.Sc.). Curso de Pós-Graduação em Físico-Química, UFSC. Florianópolis, 1983.
29. ALBERT, A. & SERGEANT, E.P. Determination of ionization constants by spectrometry. In: _____ . The determination of ionization constants. 2^o ed. London, Chapman and Hall, 1971. c. 4, p. 44.
30. AMARAL, L. do & BASTOS, M.P. Kinetics and mechanism for benzaldehyde phenylhydrazone formation.
(J. Am. Chem. Soc.), 36: 3412, 1971.
J. Org. Chem.
31. SAYER, J.M. et. alii. Mechanism of carbinolamine formation.
J. Am. Chem. Soc., 96: 7998, 1974.
32. KAZAKOVA, V.M. et. alii. Formation of phenylnitroxide radicals in the reaction of phenylhydroxylamine with aldehydes. Zh. Obshch. Khim., 38 (4): 941-2, 1968.
33. PIZZOLATTI, M.G. & YUNES, R.A. Equilíbrio entre nitrosobenzos e fenilhidroxilaminas. Uma evidência experimental.
Quim. Nova, 11 (3): 303-6, 1988.
34. PERRIN, D.D., DEMPSEY, B. & SERGEANT, E.P. pKa prediction for organic acids and bases, Chapman and Hall, G. Britain, 1981. 146 p.
35. COHEN, W. & ERLANGER, B.F. Studies on the reactivation of diethylphosphorylchymotrypsm. J. Am. Chem. Soc., 82: 3928, 1960.

36. JENCKS, W.P. & REGENSTEIN, J. Handbook of biochemistry
3 rd. ed., C.D. Fasman Ed. Cleveland, Chem. Rub. Pub.,
1976.
37. JENCKS, W.P. Requirements for general acid-base catalysis
of complex reactions. J. Am. Chem. Soc., 94: 4731,
1972.