

**EFEITO ISOTÓPICO CINÉTICO SECUNDÁRIO DO  
α-DEUTÉRIO EM REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE IMINAS**

**AMARAL, L. do e ROSSI, M.H.**

**Instituto de Química da Universidade de São Paulo, C.P. 20.780 -  
01498 São Paulo, SP - Brasil**

Reações de adição nucleofílica a compostos carbonílicos são de grande interesse em química e bioquímica. O mecanismo de adição de nucleófilos nitrogenados a compostos carbonílicos tem sido estudado extensivamente. Foi proposto que essa reação efetua-se em duas etapas, envolvendo formação e desidratação de um intermediário carbinolamina. A formação do intermediário carbinolamina pode ocorrer por dois caminhos: o concomitante e o por etapas.

O efeito isotópico cinético secundário do α-deutério foi aplicado com sucesso no estudo do mecanismo de diversas reações relacionadas com o grupo carbonila, tais como hidrólise de acetais e ortoésteres, reações de transferência do grupo acila e adição de nucleófilos à carbonila.

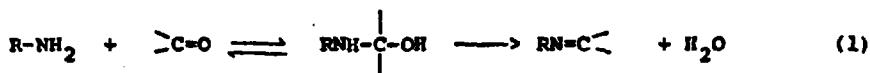
O objetivo do presente trabalho foi determinar o efeito isotópico cinético secundário do α-deutério em reações de reagentes nucleofílicos nitrogenados, tais como semicarbazida, metoxilamina e hidroxilamina, com alguns benzaldeídos substituídos, como *m*-bromobenzaldeído, *p*-nitrobenzalaldeído e *p*-metoxibenzaldeído. Mais especificamente determinar o efeito isotópico secundário, expresso pela relação  $k_D/k_H$ , em valores de pH correspondentes às várias etapas da reação de formação da carbinolamina, observando-se os mecanismos propostos, com a finalidade de se obter informações sobre a estrutura do estado de transição de cada etapa. Os valores da razão  $k_D/k_H$  assim obtidos contribuirão para o esclarecimento dos mecanismos propostos.

Perfis de velocidade de reações, de reagentes nucleofílicos nitrogenados com compostos carbonílicos, em função do pH.

A reação de reagentes nucleofílicos nitrogenados com

B R 8714899  
 INIS - B R - - 703

compostos carbonílicos efetua-se em duas etapas: a adição do reagente nucleofílico, formando um intermediário carbinolamina, e a desidratação deste, dando origem aos produtos da reação<sup>1</sup> (equação 1).



Geralmente, em valores de pH menores do que cinco, a fase lenta da reação é a formação da carbinolamina e em valores de pH maiores do que cinco, é a sua desidratação<sup>1,2</sup>.

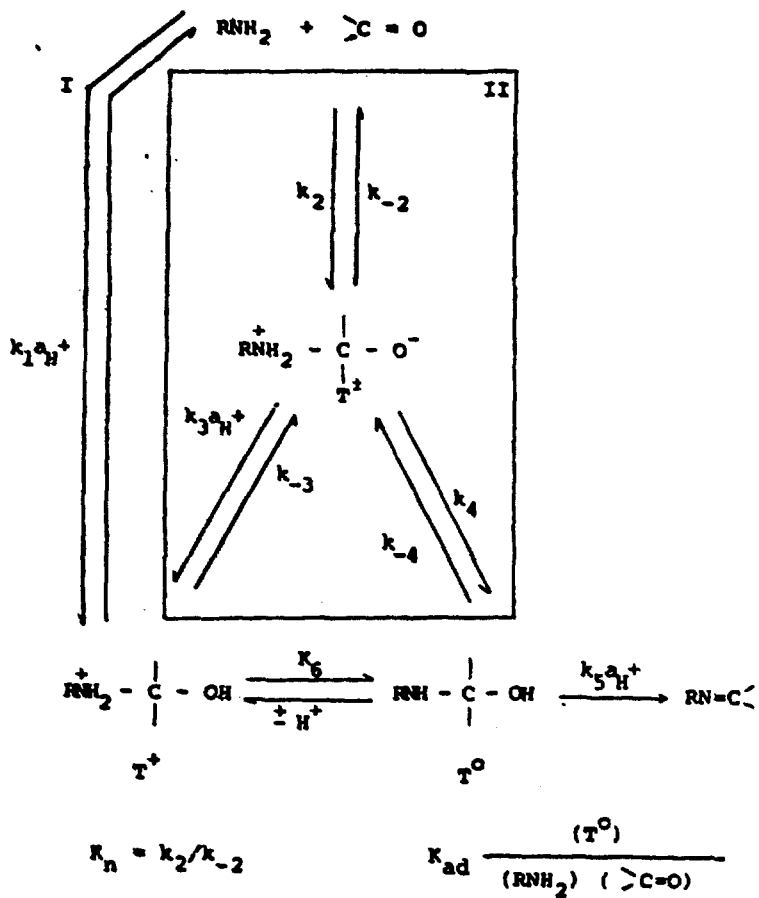
A formação do intermediário carbinolamina, conforme proposto anteriormente<sup>2,3</sup>, pode ocorrer por dois caminhos diferentes e concorrentes: o "concomitante" (I) e o "por etapas" (II) (Esquema 1).

No mecanismo "concomitante" (I), a formação da ligação C-N ocorre simultaneamente com a protonização do oxigênio carbonílico, enquanto que no mecanismo "por etapas" (II), ocorre primeiramente a formação de um intermediário zwitteriônico  $T^{\pm}$ , que posteriormente, através de processos de transferência de próton, envolvendo água ( $k_4$ ) ou ácidos ( $k_3 a_{H^+}$ ), transforma-se na carbinolamina neutra. A importância do caminho "por etapas" relativamente ao caminho "concomitante" é determinada pela estabilidade do intermediário  $T^{\pm}$ . Quanto mais estável for o intermediário  $T^{\pm}$ , mais favorecido será o caminho por etapas. A estabilidade de  $T^{\pm}$  depende da basicidade do nucleófilo e da reatividade do aldeído<sup>4,5</sup>. Para aminas fracamente básicas e/ou aldeídos para os quais o valor da constante de equilíbrio para a formação do intermediário carbinolamina neutro ( $K_{ad}$ ) é pequeno, o caminho predominante para a formação da carbinolamina catalisada por ácido é o "concomitante", (I) e o perfil de velocidade de reação em função do pH apresenta apenas uma inflexão em pH próximo da neutralidade.

Para aminas mais fortemente básicas ou aminas e aldeídos cujo valor de  $K_{ad}$  é grande, o caminho "por etapas" é favorecido, e o perfil de velocidade de reação em função do pH apresenta, além da inflexão em pH 5, outra inflexão em pH próximo de 1.

O perfil de velocidade de reação em função do pH para a reação entre *m*-bromobenzaldeído e semicarbazida (Figura 1) apre

ESQUEMA I



sentou duas inflexões: uma em  $\text{pH} \approx 5,5$  e outra em  $\text{pH} \approx 1,0$ , o que está de acordo com o mecanismo "por etapas" para a formação da carbinolamina, conforme foi proposto anteriormente por Sayer e colaboradores<sup>2,3</sup>. A mesma observação pode ser feita para a reação entre *m*-bromobenzaldeído e metoxiamina (Fig. 2). Em valores de  $\text{pH}$  próximos da neutralidade, a etapa de desidratação da carbinolamina,  $K_{ad}k_5$ , é a etapa determinante da velocidade. Quando o  $\text{pH}$  é diminuído, ocorre uma mudança na etapa determinante e, em valores de  $\text{pH}$  intermediários, as etapas  $K_n k_4$  e  $K_n k_3$ , que convertem  $T^\pm$  em  $T^0$  ou  $T^+$ , são determinantes da velocidade. Ainda em valores de  $\text{pH}$  baixos, a protonação de  $T^\pm$  controlada por difusão acontece mais rapidamente do que a formação e quebra de  $T^\pm$  não catalisada, e o perfil de velocidade em função do  $\text{pH}$  apresenta uma segunda inflexão, correspondente a uma mudança na etapa determinante de um estado de transição neutro para a formação não catalisada e quebra de  $T^\pm$  ( $k_2$ ). Se não fosse viável nenhum outro mecanismo concorrente, em  $\text{pH}$  baixo o perfil de velocidade deveria igualar-se à velocidade correspondente a  $k_2$ . O aumento observado na velocidade na região de  $\text{H}_0$  é devido à existência de um mecanismo alternativo (caminho I), que envolve apenas uma etapa cineticamente significativa na conversão dos reagentes, catalisada pelo hidrônio, a  $T^+$ . Esse caminho torna-se mais significativo em  $\text{pH}$  baixo.

Na reação entre *m*-bromobenzaldeído e hidroxilamina, o perfil de velocidade de reação em função do  $\text{pH}$  (Figura 3) apresentou apenas uma inflexão em  $\text{pH} \approx 1,0$ . Isto realmente era esperado em reações de compostos carbonílicos com nucleófilos mais básicos<sup>2</sup>. Como a basicidade da hidroxilamina é muito elevada ( $\text{p}K_a = 6,15$ ); o intermediário  $T^\pm$  formado é bastante estável, e as transferências de próton que convertem  $T^\pm$  em  $T^0$  ( $K_n k_3$  e  $K_n k_4$ ) são mais rápidas do que a desidratação de  $T^0$  catalisada pelo hidrônio. Assim os processos de transferência de próton nunca se tornam cineticamente significativos e a única mudança observada na etapa determinante da velocidade é a transição do ataque não catalisado ( $k_2$ ) para a desidratação catalisada pelo ion hidrônio ( $K_{ad}k_5$ ), com o aumento do  $\text{pH}$ .

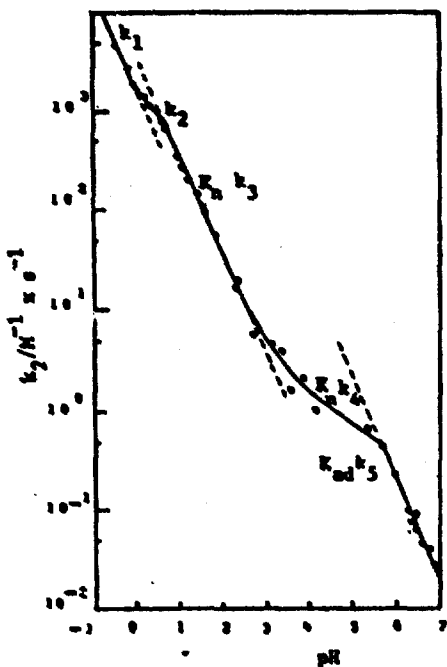


FIGURA 1 - Efeito do pH nas constantes de velocidade observadas da reação de pseudo segunda ordem, extrapoladas para concentração zero de tampão, para a reação entre semicarbazida e *m*-bromobenzaldeído, em solução aquosa a 25°C e força iônica igual a 1,0 M.

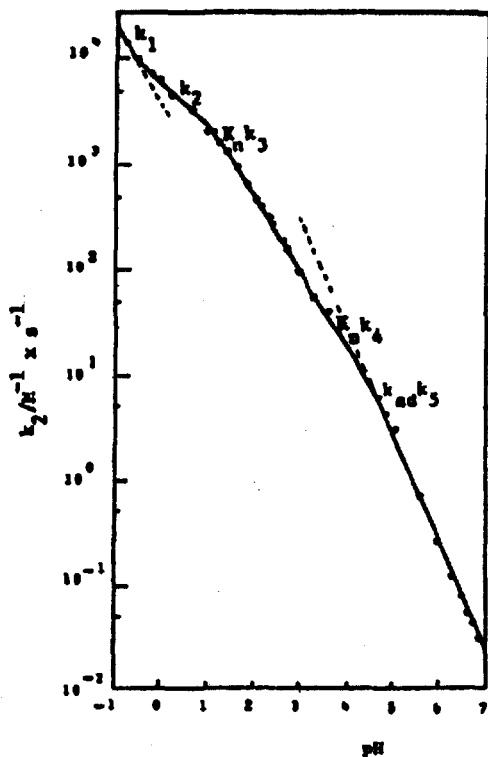


FIGURA 2 - Efeito do pH nas constantes de velocidade observadas da reação de pseudo segunda ordem, extrapoladas para a concentração zero de tampão, para a reação entre metoxiamina e m-bromobenzaldeído, em solução aquosa a 25°C e força iônica igual a 1,0 M.

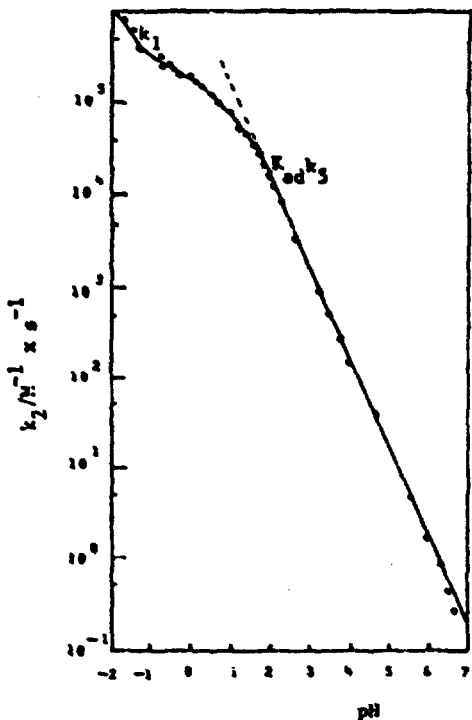


FIGURA 3 - Efeito do pH nas constantes de velocidade observadas da reação de pseudo segunda ordem, extrapoladas para a concentração zero de tampão, para a reação entre hidroxilamina e m-bromobenzaldeído, em solução aquosa a 25°C e força iônica igual a 1,0 M.

## Efeito isotópico cinético secundário do $\alpha$ -deutério

O efeito isotópico cinético secundário tem sido utilizado para auxiliar no esclarecimento do mecanismo de uma reação, no sentido de se avaliar se o estado de transição se forma mais no início ou mais no final do progresso da reação.

No presente trabalho construímos os perfis de velocidade de reação em função do pH para as reações entre m-bromobenzaldeído e os nucleófilos semicarbazida, metoxiamina e hidroxilamina (Figuras 1,2,3). Já constavam na literatura<sup>2</sup> os perfis de velocidade de reação em função do pH para a reação do p-nitrobenzaldeído e p-metoxibenzaldeído com semicarbazida (Figuras 4 e 5).

Com base nesses cinco perfis de velocidade de reação, determinamos o efeito isotópico cinético secundário do  $\alpha$ -deutério, expresso pela relação  $k_D/k_H$ , em valores de pH que correspondem às várias etapas da reação de formação da carbinolamina.

Os valores de  $k_D/k_H$  medidos para a reação de semicarbazida, metoxiamina, fenil-hidrazina e hidroxilamina com diversos benzaldeídos m/p-substituídos estão resumidos na Tabela 1.

Admito-se que o valor do efeito isotópico cinético secundário varie de 1 até o valor do efeito isotópico termodinâmico secundário (relação entre as constantes de equilíbrio  $K_D/K_H$  da mesma reação)<sup>6</sup>. O valor de  $K_D/K_H$  para a adição de reagentes nucleofílicos nitrogenados a compostos carbonílicos<sup>7</sup> foi determinado como  $1,36 \pm 0,02$ . Portanto o valor do efeito isotópico cinético secundário dessa reação deve variar de 1,00 a 1,36. O valor de 1,36 para o efeito isotópico cinético secundário corresponderia à formação completa da ligação C-N no estado de transição.

Os valores de  $k_D/k_H$  para a região correspondente a  $k_1$ , ou seja, a formação da carbinolamina catalisada pelo hidrônio através do caminho I, foram aproximadamente iguais a 1,14 ( $1,14 \pm 0,03$ ) e são independentes da natureza do nucleófilo (semicarbazida ou metoxiamina) e da natureza do composto carbonílico (m-bromobenzaldeído ou p-nitrobenzaldeído). Como a ordem de ligação carbono carbonílico-nucleófilo (B) pode ser calculada aproximadamente<sup>8</sup> através da equação 2, o valor 1,14 para o efeito isotópico secundário sugere que o estado de transição seja



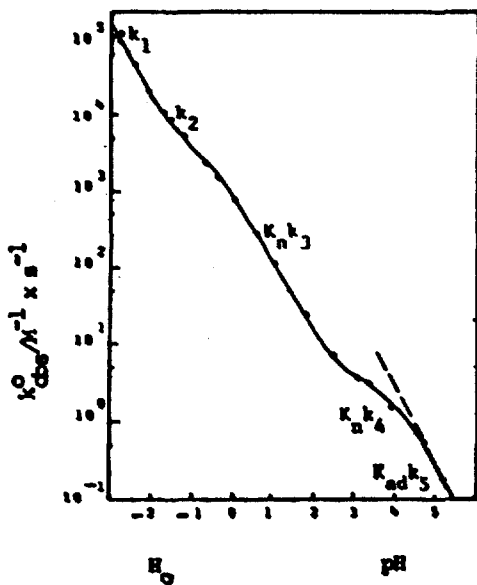


FIGURA 4 - Dependência do pH nas constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de semi carbasida com p-nitrobenzaldeído a 25°C.

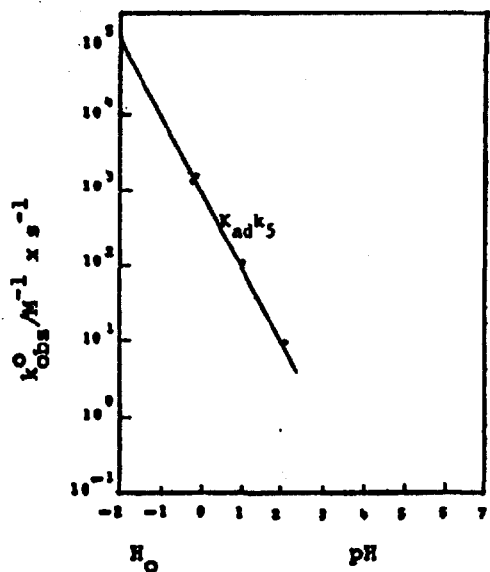


FIGURA 5 - Dependência do pH nas constantes de velocidade de segunda ordem para a reação de semicarbasida com p-metoxibenzaldeído a 25°C.

TABELA 1

Efeito isotópico cinético secundário do  $\alpha$ -deutério ( $k_D/k_H$ ) para a adição de diversos nucleófilos nitrogenados a benzaldeídos *m/p*-substituídos.

	<i>p</i> -Metoxi	Hidrogênio	<i>m</i> -Bromo	<i>p</i> -Nitro
Semicarbazida ( $pK_a = 3,85$ )				
$k_1$	-	-	1,144 $\pm$ 0,029	1,112 $\pm$ 0,014
$k_2$	-	-	1,199 $\pm$ 0,014	1,109 $\pm$ 0,022
$K_n k_3$	1,216 $\pm$ 0,006 <sup>a</sup>	1,207 $\pm$ 0,007 <sup>a</sup>	1,218 $\pm$ 0,004 <sup>a</sup>	1,185 $\pm$ 0,006
$K_n k_4$	1,310 $\pm$ 0,004 <sup>a</sup>	1,312 $\pm$ 0,004 <sup>a</sup>	1,288 $\pm$ 0,004 <sup>a</sup>	1,179 $\pm$ 0,007
Metoxiamina ( $pK_a = 4,73$ )				
$k_1$	-	-	1,172 $\pm$ 0,013	-
$k_2$	-	-	1,174 $\pm$ 0,014	-
$K_n k_3$	-	-	1,220 $\pm$ 0,019	-
$K_n k_4$	-	-	1,233 $\pm$ 0,023	-
Fenil-hidrazina ( $pK_a = 5,30$ )				
$k_1$	-	-	-	-
$k_2$	-	-	-	-
$K_n k_3$	1,208 $\pm$ 0,010 <sup>a</sup>	1,218 $\pm$ 0,007 <sup>a</sup>	-	1,126 $\pm$ 0,007 <sup>a</sup>
$K_n k_4$	1,276 $\pm$ 0,011 <sup>a</sup>	1,218 $\pm$ 0,007 <sup>a</sup>	-	1,163 $\pm$ 0,006 <sup>a</sup>
Hidroxilamina ( $pK_a = 6,17$ )				
$k_1$	-	-	1,096 $\pm$ 0,003	-
$k_2$	-	-	1,158 $\pm$ 0,011	-

Nota: <sup>a</sup> Valores constantes na referência 7.

formado mais no início do progresso da reação, ou seja, o grau de formação da ligação C-N no estado de transição é de aproximadamente 0,39 ( $0,14/0,36 = 0,39$ ).

$$B = |(k_H/k_D)^{-1}| / |(k_H/k_D)^{-1}| \quad (2)$$

O fato do valor de  $k_D/k_H$  para a etapa correspondente a  $k_1$  ser independente da natureza do nucleófilo e do aldeído pode ser interpretado utilizando-se um diagrama de contorno de coordenada de reações, de maneira semelhante a utilizada por Jencks<sup>4</sup> no estudo de mecanismos de catálise ácida básica geral de reações complexas, conforme esquematizado na Figura 6. O estado de transição para o mecanismo concomitante, cuja etapa determinante da velocidade é  $k_1$ , ocorre na região central do diagrama (Figura 6), com graus de semelhança variáveis para com a estrutura de um "possível" intermediário ( $T^\ddagger$ ), conforme mostrado pelos caminhos 1, 2 e 3 na Figura 7. As variações dos efeitos isotópicos ao redor de 1,14 estão de acordo com estas considerações.

Os valores de  $k_D/k_H$  para a região correspondente a  $k_2$  (ataque não catalisado da amina ao aldeído através do caminho II) decrescem de 1,20 a 1,16 quando o nucleófilo que ataca o *m*-bromobenzaldeído varia de semicarbazida (menos básico) a hidroxilamina (mais básico). Estes valores de  $k_D/k_H$  correspondem a um decréscimo na ordem da ligação (B) carbono-nitrogênio no estado de transição de 0,56 a 0,44. Ainda na região correspondente a  $k_2$ ,  $k_D/k_H$  decresce de 1,20 a 1,11 quando o ataque da semicarbazida se efetua respectivamente no *m*-bromobenzaldeído (menos reativo) e no *p*-nitrobenzaldeído (mais reativo), o que corresponde a um decréscimo de B de 0,56 a 0,31.

Estes resultados de  $k_D/k_H$  variando com a natureza do nucleófilo e do composto carbonílico também podem ser interpretados baseando-se no esquema da Figura 6. O estado de transição para o mecanismo por etapas, quando a etapa determinante da velocidade é  $k_2$ , pode ocorrer em posições diferentes da coordenada de reação correspondente à formação da ligação C-N. Os valores dos efeitos isotópicos  $k_D/k_H$  para as reações do *m*-bromobenzaldeído com semicarbazida, metoxilamina e hidroxilamina, refletem os diferentes graus de semelhança do estado de transição com o interme-

diário  $T^{\ddagger}$ . Quando o nucleófilo é mais básico, como a hidroxila-  
mina, o intermediário  $T^{\ddagger}$  é bastante estável e o estado de transi-  
ção será mais parecido com os reagentes, o que é refletido em um  
valor menor de  $k_D/k_H$ . Para um nucleófilo menos básico, como a  
semicarbazida, o intermediário  $T^{\ddagger}$  é menos estável, e o estado de  
transição será mais parecido com  $T^{\ddagger}$ , o que é refletido em um va-  
lor maior de  $k_D/k_H$ . As mesmas considerações podem ser feitas  
quando se varia a reatividade do aldeído, como na reação de se-  
micarbazida com o *p*-nitrobenzaldeído e *m*-bromobenzaldeído. Todos  
estes resultados estão de acordo com o previsto pelo postulado  
de Hammond<sup>9</sup>.

Os valores de  $k_D/k_H$  para a região correspondente a  
 $K_N k_3$  (transformação do intermediário  $T^{\ddagger}$  em  $T^+$  catalisada pelo  
hidrônio) são aproximadamente iguais a 1,21 ( $1,21 \pm 0,02$ ) para a  
reação de semicarbazida com *p*-metoxibenzaldeído, benzaldeído,  
*m*-bromobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído e para a reação de fe-  
nil-hidrazina com *p*-metoxibenzaldeído e benzaldeído. O valor de  
1,21 corresponde a um valor de  $B$  igual a 0,58 o que sugere que o  
estado de transição para essa etapa esteja mais avançado ao lon-  
go da coordenada de reação do que para a etapa correspondente a  
 $k_1$ . O estado de transição da etapa  $K_N k_3$  situa-se em alguma posi-  
ção da coordenada de reação (Figura 6) correspondente à formação  
da ligação O-H. Assim, a reibridação  $sp^2-sp^3$  ocorre num estado  
de transição anterior da formação da ligação C-N, a qual não é  
cineticamente significativa. Poderíamos esperar que os efeitos  
isotópicos  $k_D/k_H$  para esta etapa fossem semelhantes aos encontra-  
dos para a etapa  $k_2$ . O valor de  $k_D/k_H$  igual a 1,21 encontrado pa-  
ra  $K_N k_3$  está de acordo com estas observações, pois aproxima-se  
do valor máximo de  $k_D/k_H$  encontrado para  $k_2$  (1,20). Pode-se expli-  
car a constância dos valores de  $k_D/k_H$ , independentes da natureza  
do nucleófilo e do aldeído, baseando-se no fato de ser esta eta-  
pa correspondente a  $k_2$  bastante rápida.

Os valores de  $k_D/k_H$  para a região correspondente a  $K_N k_4$   
(transferência de próton através da água entre os átomos de ni-  
trogênio e oxigênio de  $T^{\ddagger}$  e a formação de  $T^0$ ), decrescem de 1,31  
a 1,18 quando se aumenta a reatividade do composto carbonílico  
na reação com semicarbazida e decrescem de 1,28 a 1,16 na reação  
com fenil-hidrazina. Isto corresponde a decréscimos nos valores

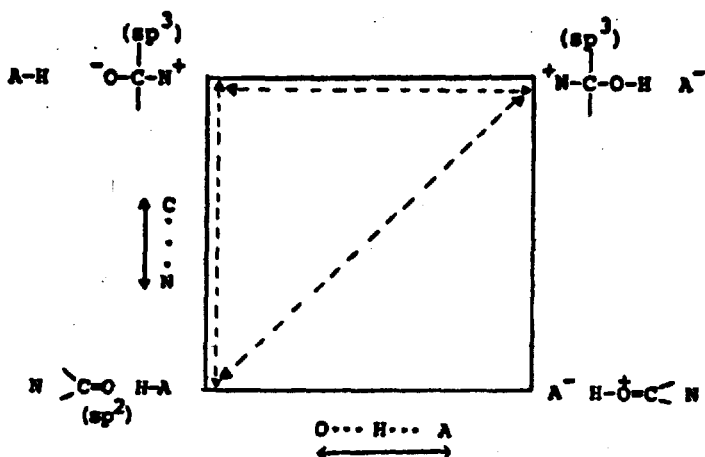


FIGURA 6 - Representação esquemática de um diagrama de contorno de coordenada de reação para catálise ácida geral complexa, onde o movimento do próton é mostrado no eixo horizontal e a formação ou ruptura da ligação C-N é mostrada no eixo vertical. Para um mecanismo de reação concomitante, o estado de transição da etapa determinante ocorre na região central do diagrama com movimentos significativos ao longo de ambas as coordenadas. Para um mecanismo de reação por etapas a reação segue o caminho ao longo das bordas do diagrama e envolve um intermediário e dois estados de transição distintos.

de 3 de 0,86 a 0,50 para a reação de semicarbazida e de 0,78 a 0,44 para a reação de fenil-hidrazina. Ainda na região correspondente a  $K_n k_4$ , os valores de  $k_n/k_H$  decrescem quando se aumenta a reatividade do reagente nucleófilo nas reações com os quatro benzenóides estudados.

Os valores determinados para as constantes de velocidade na região correspondente a  $K_n k_4$  (pH = 4,5, tampão ácido acético/acetato) foram influenciados pelas espécies catalisadoras: íon hidrônio, ácido acético e água. Portanto uma análise do efeito isotópico nesta região torna-se trabalhosa, devido as correções que necessitam ser feitas para o cálculo da constante de velocidade considerando-se apenas uma espécie (água).

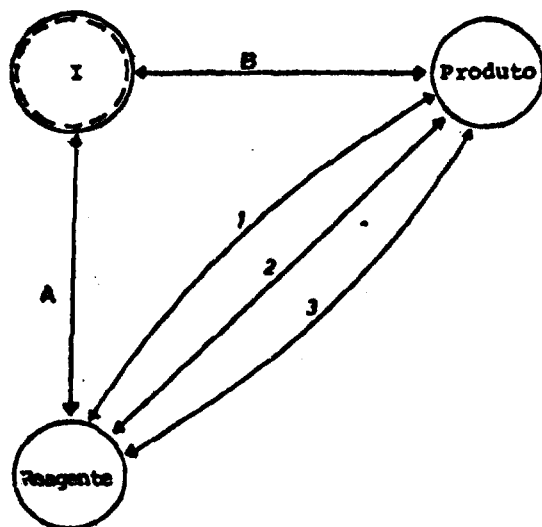


FIGURA 7 - Diagrama de energia de coordenada de reação para mostrar como uma reação que requer dois processos A e B pode ocorrer em duas etapas através de um intermediário com um tempo de duração significativo, I, ou através de mecanismos concomitantes, 1, 2, 3, nos quais os estados de transição têm graus variáveis de semelhança para com a estrutura do intermediário (ref. JENCKS, W.P. Chem.Soc.Rev., 10: 345-75, 1961).



## SUMMARY

Kinetic  $\alpha$ -deuterium isotope effects,  $k_D/k_H$ , for hydronium ion catalyzed addition of semicarbazide ( $pK_a = 3.65$ ) to *m*-bromobenzaldehyde and *p*-nitrobenzaldehyde, methoxyamine ( $pK_a = 4.73$ ) and hydroxylamine ( $pK_a = 6.17$ ) to *m*-bromobenzaldehyde,  $k_1$ , are near 1.14 and independent of the nature of the nucleophile and the nature of the benzaldehyde. Corresponding values for the uncatalyzed reaction,  $k_2$ , decrease from 1.20 to 1.16 as the nature of the nucleophile is varied from semicarbazide to hydroxylamine, and decrease from 1.14 to 1.11 from *m*-bromobenzaldehyde to *p*-nitrobenzaldehyde. Values of  $k_D/k_H$  for the hydronium ion catalyzed process by converting the zwitterionic intermediate  $T^{\ddagger}$  to  $T^+$ ,  $K_n k_3$ , are near 1.22 for the reaction of several nucleophiles with any benzaldehydes. The isotope effect observed for uncatalyzed formation of carbinolamine intermediate  $T^{\circ}$  ( $K_n k_4$ ) suggests a dependence on the nature of the nucleophile and aldehyde substituents. These results indicate that the extent of carbon-nitrogen bond formation in the transition states for addition of nucleophiles to the carbonyl group is a function of the reactivity of reagents and catalysis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JENCKS, W.F. - Mechanism and catalysis of simple carbonyl group reactions. Prog.Phys.Org.Chem., New York, 2: 63-123, 1964.
2. SAYER, J.M.; PINSKY, B.; SCHONBRUNN, A.; WASHTIEN, W. - Mechanism of carbinolamine formation. J.Am.Chem.Soc., Washington, 96: 7998-8009, 1974.
3. ROSENBERG, S.; SILVER, S.M.; SAUER, J.M.; JENCKS, W.F. - Evidence of two-concurrent mechanisms and a kinetically significant proton transfer process in acid-catalyzed O-methyl oxime formation. J.Am.Chem.Soc., Washington, 96: 7986-97, 1974.
4. JENCKS, W.F. - General base catalysis of complex reaction in water. Chem.Rev., Washington, 72: 705-18, 1978.
5. SAYER, J.M. & JENCKS, W.F. - General base catalysis of thiosemicarbazone formation. J.Am.Chem.Soc., Washington, 91: 6353-61, 1969.
6. SHINER, Jr., V.J. - Isotope effects in chemical reactions. New York, Van Nostrand Reinhold, 1970. Cap.2.
7. AMARAL, L. do; BASTOS, M.P., BULL, H.G.; CORDES, E.R. - Secondary deuterium isotope effects for addition of nitrogen nucleophiles to substituted benzaldehydes. J.Am.Chem.Soc., Washington, 95: 7369, 1973.
8. BILKADI, I.; LORIMIER, R. de; KIRSCH, J.F. - Secondary  $\alpha$ -deuterium kinetic isotope effects and transition-state structures for the hydrolysis and hydrazinolysis reactions of formate esters. J.Am.Chem.Soc., Washington, 97: 4317-22, 1975.
9. HAMMOND, G.S. - A correlation of reaction rates. J.Am.Chem.Soc., Washington, 77: 334-8, 1955.