

BR887915

INIS-BR--1191

EFEITO ISOTÓPICO CINÉTICO SECUNDÁRIO DO DEUTÉRIO  
NA ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS AO m-BROMOBENZALDEÍDO

Luciano do Amaral e Maria Helena Rossi - Instituto de  
Química da Universidade de São Paulo

Summary

Kinetic secondary deuterium isotope effects,  $k_D/k_H$ , for hydrated proton catalyzed addition of semicarbazide ( $pK_a$  3.65), 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; 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. Values of  $k_D/k_H$  for the hydrated proton catalyzed transformation of the  $T^\ddagger$  intermediate to the  $T^+$  intermediate,  $K_n k_3$ , are near 1.22 for the reaction with semicarbazide and methoxyamine; corresponding values to the uncatalyzed transformation of the intermediate  $T^\ddagger$  to the  $T^0$  intermediate,  $K_n k_4$ , decrease from 1.29 to 1.23 as the nature of the nucleophile is varied from semicarbazide to methoxyamine. 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 nucleophilic reagent and catalysis.

Atualidades de Físico-Química Orgânica, 1985.

4<sup>o</sup> Conf. de Físico-Química Orgânica  
Florianópolis, 10-12 de maio de 1985  
organizado por USC/Sup. de Química

## Introdução

A reação de reagentes nucleofílicos nitrogenados com compostos carbonílicos efetua-se em duas etapas: adição do reagente nucleofílico formando um intermediário carbinolamina e a desidratação deste, dando origem aos produtos da reação<sup>1</sup>:

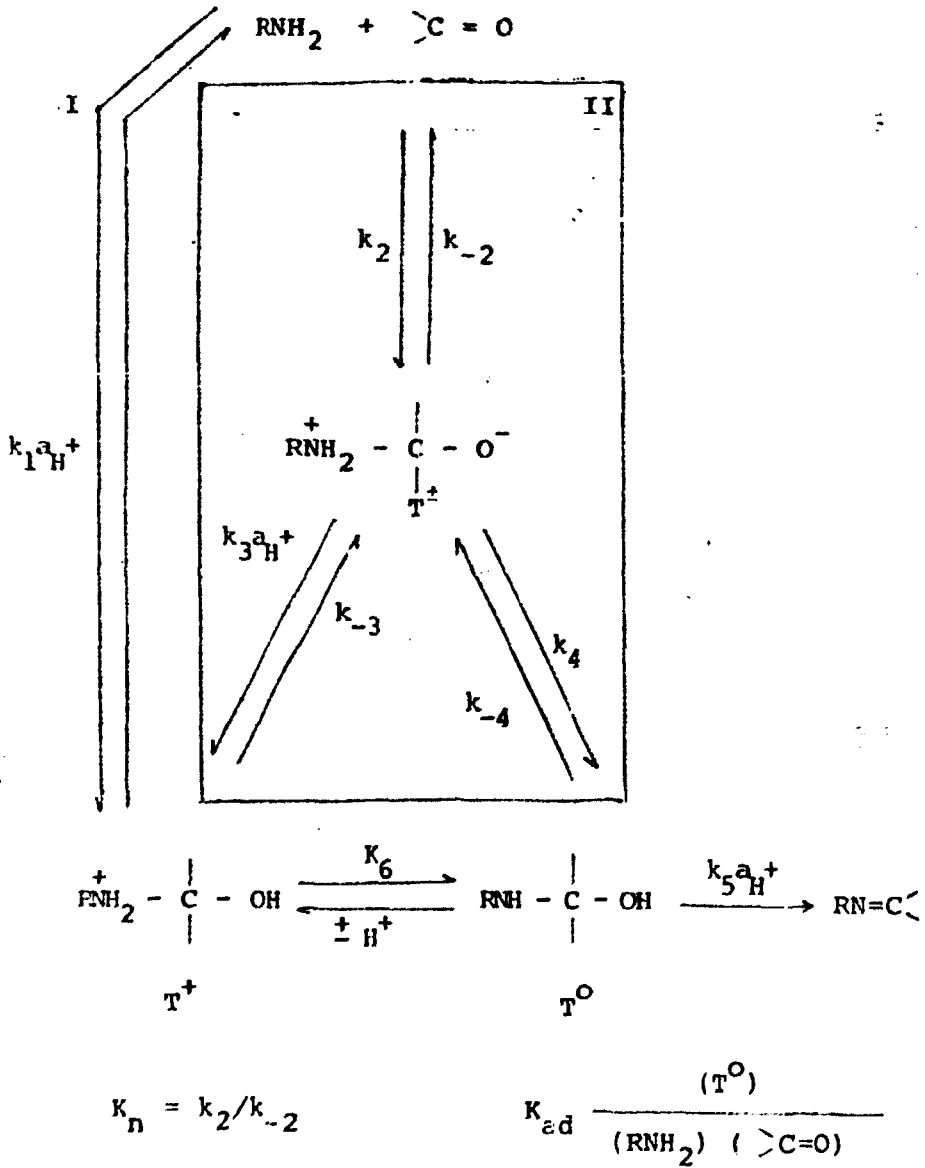


Geralmente, em valores de pH menores que cinco, a fase lenta da reação é a formação da carbinolamina e em valores de pH maiores que cinco, é a sua desidratação<sup>1,2</sup>.

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

No mecanismo "concomitante" (I), a formação da ligação C-N ocorre concomitantemente com a protonização do oxigênio carbonílico, enquanto que no mecanismo "por etapas" (II), ocorre primeiramente a formação de um intermediário zwitteriônico  $\text{T}^\ddagger$ , que posteriormente, através de processos de transferência de próton, envolvendo água ( $k_4$ ) ou ácidos ( $k_3 a_{\text{H}^+}$ ), transforma-se na carbinolamina. A importância do caminho "por etapas" relativamente ao caminho "concomitante" é determinada pela estabilidade do intermediário  $\text{T}^\ddagger$ , a qual depende da basicidade do nucleófilo e da reatividade do aldeído<sup>2,3</sup>.

ESQUEMA I



Quando se constroem perfis de velocidade de reação em função do pH, estendendo-se esse gráfico até a região de  $H_0$ , observa-se, no mecanismo por etapas, além da inflexão em pH 5, outra inflexão em pH igual aproximadamente a 1,5. No caminho concomitante, observa-se apenas a inflexão em pH 5.

O efeito isotópico cinético secundário tem sido utilizado para auxiliar no esclarecimento do mecanismo de uma reação, no sentido de avaliar se o estado de transição se forma mais no início ou mais no final do progresso da reação,<sup>4,10,11</sup>. 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. Determinamos o efeito isotópico cinético secundário do deutério, expresso pela relação  $k_D/k_H$ , em valores de pH que correspondem às várias etapas da reação de formação da carbinolamina. Os dados numéricos assim obtidos foram relacionados com as ligações entre os átomos no estado de transição de cada etapa, contribuindo para o esclarecimento dos mecanismos propostos.

### Parte experimental

Materiais: O m-bromobenzaldeído- $\alpha$ - $d_1$  utilizado foi preparado conforme método já descrito anteriormente<sup>5</sup>. A pureza isotópica foi verificada através do espectro de R.M.N. pela ausência de absorção do próton aldeídico a 0,18 $\tau$ . Os outros reagentes orgânicos foram recristalizados ou redestilados. Os reagentes inorgânicos, como o cloreto de potássio, ácidos clorídico, per

clorico, f6rmico e ac6tico, grau P.A., foram empregados sem purifica76o pr6via. Em todos os experimentos foi utilizada 6gua bidestilada. As medidas cin6ticas foram efetuadas empregando-se um espectrofot6metro Zeiss-PMQ-II. As medidas de pH foram efetuadas em um potenci6metro Micronal modelo B-275.

#### Procedimento cin6tico:

As medi76es cin6ticas foram efetuadas em solu76o aquosa, a 25,0°C, com for7a i6nica igual a 1,0M (exce to para as solu76es fortemente 6cidas), mantida com KCl. As rea76es foram efetuadas em condi76es de pseudo primeira ordem, empregando-se excesso do nucle6filo, e seguidas espectrofotometricamente de acordo com procedimentos j6 descritos anteriormente<sup>3,5,7</sup>.

Na determina76o dos efeitos isot6picos cin6ticos secund6rios, utilizou-se a mesma solu76o para a rea76o com m-bromobenzaldeido e m-bromobenzaldeido- $d_1$ . Assim se tem exatamente a mesma concentra76o do nucle6filo, a mesma for7a i6nica e o mesmo pH. A rea76o com os dois aldeidos foi feita simultaneamente, a fim de minimizar erros sistem6ticos. A rela76o  $k_D/k_H$  foi calculada utilizando-se um programa de computador adequado e os resultados analisados estatisticamente. Cada raz6o  $k_D/k_H$  6 um valor m6dio obtido de cinco pares de determina76es com a mesma solu76o.

## Resultados e discussão

Construção dos perfis de velocidade de reação em função do pH para as reações entre m-bromobenzaldeído e semicarbazida, m-bromobenzaldeído e metoxiamina e m-bromobenzaldeído e hidroxilamina.

Para obtenção desses perfis, foram traçados os gráficos das figuras I, II e III, onde os valores de pH foram colocados em abcissa e os logaritmos das constantes de velocidade da reação de pseudo segunda ordem ( $k_2$ ) em ordenadas. Os valores das constantes cinéticas determinados estão expressos na Tabela I.

Os pontos dos gráficos são experimentais e as curvas são teóricas, calculados a partir das constantes da tabela I e das equações:

$$k_{\text{obs}}^{\circ} = k_{\text{ad}}^{\circ} K_{\text{ad}} k_5 a_{\text{H}^+} / K_{\text{ad}}^{\circ} + K_{\text{ad}} k_5 a_{\text{H}^+} \quad (1)$$

$$k_{\text{ad}}^{\circ} = k_1 a_{\text{H}^+} + \frac{k_2 (K_n k_3 a_{\text{H}^+} + K_n k_4)}{K_n k_3 a_{\text{H}^+} + K_n k_4 + k_2} \quad (2)$$

$$k_{\text{ad}}^{\circ} = k_1 a_{\text{H}^+} + k_2 \quad (3)$$

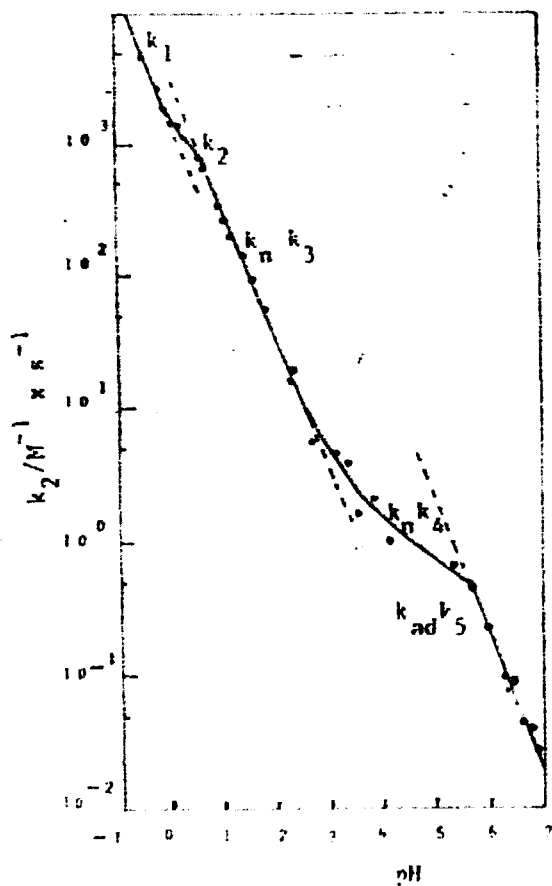


FIG. I - Logarítmos das constantes de velocidade da reação de segunda ordem em função dos pH, para a reação entre a semicarbazida e o m-bromobenzaldeído, a  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$  e força iônica igual a 1,0 M

**Tabela I** - Constantes cinéticas obtidas na reação entre m-bromobenzaldeído e semicarbazida (SC), metoxiamina ( $\text{CH}_3\text{ONH}_2$ ) e hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ), a  $25,0^\circ\text{C}$  e força iônica 1,0 M.

	SC	$\text{CH}_3\text{ONH}_2$	$\text{NH}_2\text{OH}$
$k_1, \text{M}^{-2} \times \text{s}^{-1}$	$1,7 \times 10^3$	$2,0 \times 10^3$	$1,0 \times 10^4$
$k_2, \text{M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	$9,0 \times 10^2$	$3,0 \times 10^3$	$2,0 \times 10^5$
$\text{Knk}_3, \text{M}^{-2} \times \text{s}^{-1}$	3,	$8,0 \times 10^4$	-
$\text{Knk}_4, \text{M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	1,0	10,0	-
$\text{K}_{\text{ad}}k_5, \text{M}^{-2} \times \text{s}^{-1}$	$2,0 \times 10^5$	$2,5 \times 10^5$	$1,8 \times 10^6$

O perfil de velocidade de reação em função do pH para a reação entre m-bromobenzaldeído e semicarbazida (FIG. I) apresentou 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.II).

Na reação entre m-bromobenzaldeído e hidroxilamina, o perfil de velocidade de reação em função do pH apresenta apenas uma inflexão em  $\text{pH} \approx 1,0$ , o que também está de acordo com o mecanismo "por etapas" para a formação da carbinolamina. Como a basicidade da hidroxilamina é muito alta ( $\text{pK}_a = 6,15$ ), o intermediário  $\text{T}^\ddagger$  formado é bastante estável e as transferências de próton que convertem  $\text{T}^\ddagger$  em  $\text{T}^\circ$  ( $\text{Knk}_3$  e  $\text{Knk}_4$ ) são mais rápidas do que desidratação de  $\text{T}^\circ$  catalisada pelo hi-



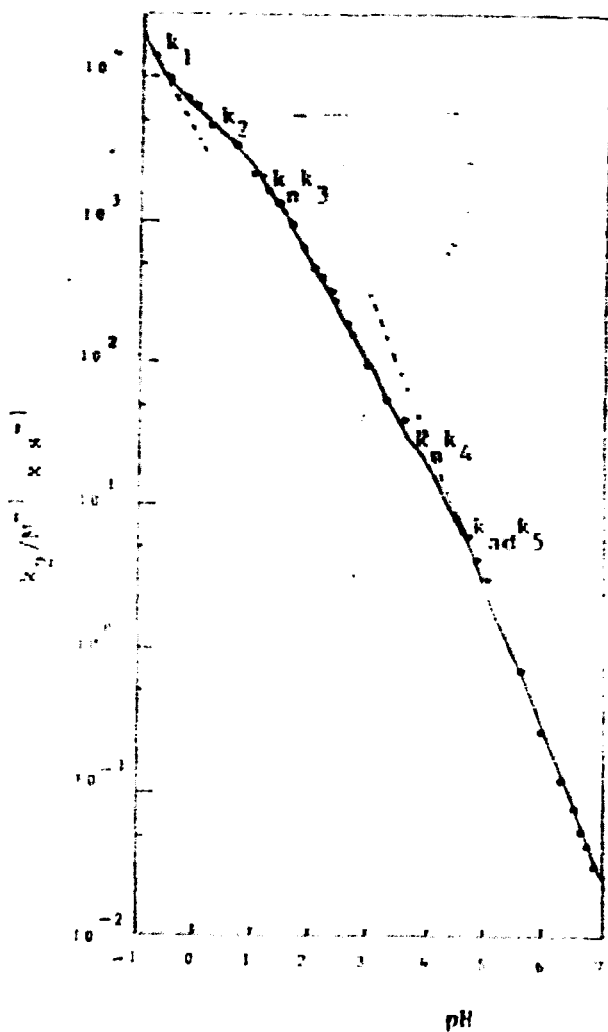


FIG. II - Logarítmos das constantes de velocidade da reação de segunda ordem em função dos pH, para a reação entre metoxiamina e o m-bromobenzaldeído.

drônio. Assim os processos de transferência de próton nunca se tornam cineticamente significantes e a única mudança na etapa determinante da velocidade observada é a transição do ataque não catalisado ( $k_2$ ) para a desidratação catalisada pelo hidrônio ( $K_{ad}k_5$ ) com o aumento de pH.

#### Determinação do efeito isotópico cinético secundário do $\alpha$ -deutério.

Os valores dos efeitos isotópicos cinéticos secundários do  $\alpha$ -deutério ( $k_D/k_H$ ) para as reações entre m-bromobenzaldeído e semicarbazida, metoxiamina e hidroxilamina, determinados nos valores de pH que correspondem às várias etapas da reação de formação da carbinolamina, estão expressos na Tabela II.

Admite-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>4</sup>. O valor de  $K_D/K_H$  para a adição de reagentes nucleofílicos nitrogenados a compostos carbonílicos foi determinado como  $1,36 \pm 0,02$ <sup>8</sup>. Portanto o valor do efeito isotópico cinético secundário dessa reação deve variar de 1,00 a 1,36.

Os valores de  $k_D/k_H$  para a região correspondente a  $k_1$ , ou seja, à formação da carbinolamina catalisada pelo íon hidrônio através do caminho I, foram próximos a 1,14 e são independentes da natureza do nucleófilo. Esse valor de 1,14 sugere que o estado de transição seja formado mais no início do progresso da rea

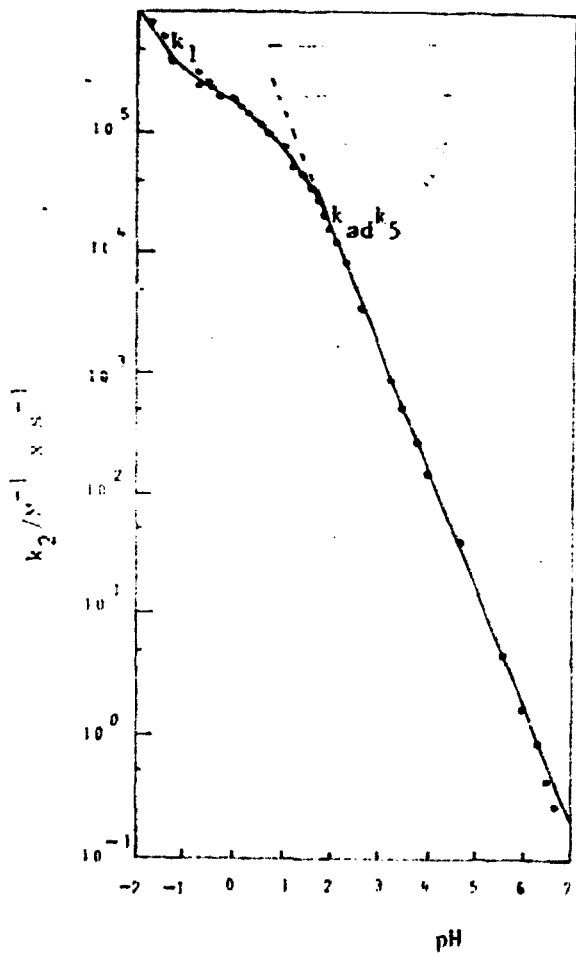


FIG. III - Logarítmos das constantes de velocidade da reação de segunda ordem em função dos pH, para a reação entre hidroxilamina e o m-bromobenzaldeído, a  $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$  e força iônica igual a 1,0 M.

**Tabela II** - Efeitos isotópicos cinéticos secundários do  $\alpha$ -deutério para a adição de semicarbazida, metoxiamina e hidroxilamina ao *m*-bromobenzaldeído, a 25,0°C e força iônica 1,0 M.

Nucleofilo	constante de veloci- dade <sup>a</sup>	H <sub>0</sub>	pH	K <sub>D</sub> /K <sub>H</sub>
Semicarba- zida.	k <sub>1</sub>	-0,47		1,144 ± 0,029
	k <sub>2</sub>	0,55		1,199 ± 0,014
	K <sub>n</sub> k <sub>3</sub>		2,10	1,218 ± 0,004
	K <sub>n</sub> k <sub>4</sub>		4,30 <sup>b</sup>	1,288 ± 0,004
Metoxiamina	k <sub>1</sub>	-1,01		1,172 ± 0,013
	k <sub>2</sub>	0,20		1,174 ± 0,014
	K <sub>n</sub> k <sub>3</sub>		2,00	1,220 ± 0,019
	K <sub>n</sub> k <sub>4</sub>		4,00 <sup>b</sup>	1,233 ± 0,028
Hidroxila- mina	k <sub>1</sub>	-1,47		1,096 ± 0,003
	k <sub>2</sub>	-0,03		1,158 ± 0,011

<sup>a</sup> Constante de velocidade para a qual o efeito isotópico foi medido.

<sup>b</sup> pH mantido pelo tampão ácido acético/acetato de sódio.

ção, ou seja, existe pouco grau de formação da ligação C-N no estado de transição. O valor de  $k_D/k_H$  independente da natureza do nucleófilo pode ser interpretado da seguinte maneira: à medida que se aumenta a concentração hidrogeniônica eleva-se o efeito catalítico, mas por outro lado diminui-se a concentração do nucleófilo como base livre. Assim, em um mesmo pH, a concentração do nucleófilo sob forma de base livre será menor para o nucleófilo que apresentar o maior valor de  $pK_a$ . Portanto a concentração hidrogênica está exercendo um efeito oposto sobre a velocidade da reação.

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 varia de semicarbazida à hidroxilamina. 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 próximos de 1,22 para a reação com semicarbazida e metoxiamina. Este valor de 1,22 sugere que o estado de transição para essa etapa esteja mais avançado ao longo da coordenada de reação do que para etapa correspondente a  $k_1$ . Podem ser feitas também as mesmas considerações feitas para  $k_1$  pelo fato do valor do efeito isotópico ser independente da natureza do nucleófilo.

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 nitrogênio e oxigênio de  $T^\ddagger$  e formação

de  $T^0$ ) decrescem de 1,29 a 1,23 quando o nucleófilo é variado de semicarbazida a metoxiamina, o que está de acordo com o previsto e discutido em relação a  $k_2$ .

#### Referências Bibliográficas

1. Jencks, W.P., Prog. Phys. Org. Chem., 2, 63 (1964).
2. Sayer, J.M., Pinsk, B., Schonbrunn, A. e Wastien, W., J. Am. Chem. Soc., 96, 7998 (1974).
3. Rosenberg, S., Silver, S.M., Sayer, J.M. e Jencks, W.P., J. Am. Chem. Soc., 96, 7986 (1974).
4. V.J. Shiner Jr., "Isotope Effects in Chemical Reactions", C.J. Xollina e N.S. Bowan Ed., Van Nostrand Reinhold, New York, 1970.
5. Pearson, D.E., Pope, H.W., Hargrove, W.W. e Stamper, W.E., J. Org. Chem., 23, 1412 (1958).
6. Sayer, J.M., Peskin, M. e Jencks, W.P., J. Am. Chem. Soc., 95, 4277 (1973).
7. Sayer, J.M. e Jencks, W.P., J. Am. Chem. Soc., 91, 6353 (1969).
8. Amaral, L. do, Bastos, M.P., Bull, H.G. e Cordes, E.H., J. Am. Chem. Soc., 95, 7369 (1973).
9. Hammond, G.S., J. Am. Chem. Soc., 77, 334 (1955).
10. Bikaldi, Z., Lorimer, R. e Kirsch, J.F., J. Am. Chem. Soc., 97, 4317 (1975).
11. Amaral, L. do, Bastos, M.P., Bull, H.C., Ortiz, J. J. e Cordes, E.H., J. Am. Chem. Soc., 101, 169, (1979).