



## MECANISMO DA DESAMINAÇÃO DE AMINAS ALIFÁTICAS PELO ÁCIDO NITROSO

### II – Desaminação da isobutilamina em ácido acético e em ácido acético diluído com sulfóxido dimetílico

*Fez-se o estudo da desaminação pelo ácido nitroso da isobutilamina em ácido acético e em ácido acético diluído com sulfóxido dimetílico, efectuando-se a análise das proporções relativas de produtos por cromatografia gasosa. Procurou encontrar-se um mecanismo que explicasse a variação das proporções relativas de produtos consoante o meio reaccional usado.*

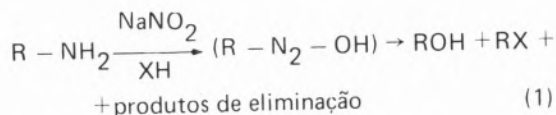
## 1 – INTRODUÇÃO

A importância relativa dos processos inter e intramoleculares de formação de produtos de substituição e de eliminação na decomposição de diazo-hidróxidos, compostos que têm sido postulados [2, 3] como intermediários na desaminação de aminas primárias pelo ácido nitroso, tem sido objecto de numerosos estudos [3, 4]. Descreve-se neste artigo<sup>1</sup> a pesquisa efectuada no Laboratório Químico da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra visando elucidar os modos de formação de produtos na desaminação da isobutilamina, mediante o estudo da variação das proporções relativas de produtos em função da composição do meio de reacção.

## 2 – SISTEMA ESCOLHIDO

A escolha do sistema baseou-se sobretudo em duas considerações:

- a) As percentagens relativas de produtos (equação 1) devem variar consoante as características do meio reaccional, nomeadamente a sua polaridade e a sua concentração em nucleófilo, XH.

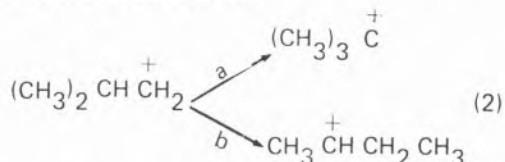


- b) Se no sistema escolhido houver possibilidade de rearranjo, a extensão desse rearranjo deverá ser função de composição do meio, nomeadamente da concentração dos nucleófilos presentes, dada a capacidade destas espécies de capturar qualquer intermediário cationico formado no processo em competição com o eventual rearranjo desse mesmo intermediário.

Não prevendo as inúmeras dificuldades experimentais que viriam a ser encontradas escolheu-se como substrato a isobutilamina, dada a possibilidade de rearranjo quer a partir do ião carbénio caso se venha a formar (vide equação 2, a e b) ou a partir de outra espécie

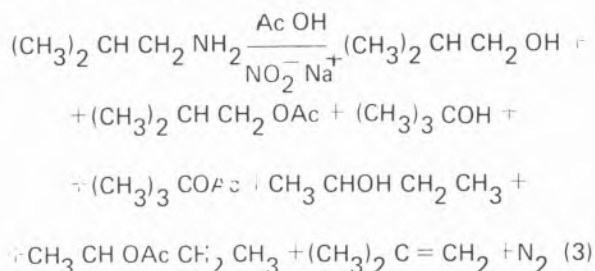
(1) O primeiro artigo desta série está referenciado em (1).

em que o carbono ainda esteja ligado ao azoto, por migração de hidreto ou de metilo concomitante com a cisão da ligação carbono azoto:



Como meio de reacção escolheu-se o ácido acético (XH, na equação 1), que, além de poder servir como nucleófilo nestas reacções [3, 5], também tem a função de originar o ácido nitroso necessário à desaminação por reacção com o nitrito de sódio, misturado em proporções variáveis com o sulfóxido dimetílico. Este solvente, em princípio incapaz de reagir com os intermediários formados na reacção de desaminação, tem uma muito mais elevada polaridade que o ácido acético e, além disso, a amina e os produtos esperados, (equação 3), são solúveis nele e nas respectivas misturas com ácido acético.

Os possíveis produtos da reacção (equação 3) são todos compostos bem conhecidos e de fácil obtenção.



Antes de conhecer os resultados, previa-se que quanto maior fosse a concentração de ácido acético no meio mais elevadas seriam as proporções relativas de acetatos e de produtos de substituição sem rearranjo.

### 3 – TÉCNICA USADA. ANÁLISE DOS PRODUTOS

As concentrações iniciais de amina estiveram compreendidas entre 0,143 e 0,162 moles por litro de solução, tendo-se utilizado um ligeiro excesso de nitrito (1,2 a 1,4 moles de nitrito por mole de amina).

Todas as reacções foram efectuadas com o balão de reacção mergulhado num banho termostático a  $23.0^\circ \pm 0.5^\circ \text{C}$  durante uma hora. A adição de nitrito foi feita lentamente e com agitação, mantendo-se o sistema fechado e deixando por vezes escapar para a atmosfera alguns vapores nitrosos para aliviar o excesso de pressão.

Após tratamento (vide Parte Experimental), que inclui a passagem dum corrente de azoto através da mistura reaccional (esta passagem da corrente de azoto destina-se a arrastar os vapores nitrosos e assim regenerar quantitativamente os álcoois formados na desaminação [1, 6, 7] e concentração final dos produtos por destilação, as soluções concentradas foram analisadas por cromatografia gasosa. Usou-se uma coluna de 3% OV-17 sobre cromosorb W e para se obter uma separação razoável dos produtos de substituição (vide equação 3) teve de se efectuar a análise à temperatura ambiente. Indicam-se a seguir os valores dos tempos de retenção numa análise típica:

Éter etílico. . . . .	3,3 minutos
Álcool t-butílico . . . . .	4,1 minutos
Álcool s-butílico . . . . .	8,8 minutos
Álcool isobutílico . . . . .	10,1 minutos
Acetato de t-butilo . . . . .	17,6 minutos
Acetato de s-butilo . . . . .	27,1 minutos
Acetato de isobutilo. . . . .	29,2 minutos

Verificou-se que devido à cauda do pico do éter, presente ainda em quantidade relativamente elevada nas amostras analisadas<sup>1</sup>, não foi possível determinar a percentagem de álcool t-butílico em nenhuma das reacções efectuadas. Por comparação com os picos dos outros componentes foi contudo possível estimar que este composto se formou numa percentagem significativamente inferior a 5% (em relação ao total de produtos de substituição) em todas as reacções efectuadas. A percentagem de isobutileno também não foi determinada devido à alta volatilidade que se traduz na sua perda no decurso da reacção e tratamento subsequente. A técnica usada foi encontrada após vários ensaios em que se verificou nomeadamente:

- a) Que efectuando as extracções (vide Parte Experimental) à temperatura ambiente se

(1) Devido ao facto de os produtos de substituição serem relativamente voláteis (pontos de ebulição compreendidos entre  $83^\circ \text{C}$  e  $118^\circ \text{C}$ ) não é possível obter por destilação amostras em que a percentagem de éter seja realmente muito pequena sob pena de se darem perdas significativas daqueles produtos.

verificava apreciável hidrólise dos acetatos. Conseguiu-se evitar esta hidrólise efectuando as extrações a baixa de temperatura ( $0^{\circ}$ – $3^{\circ}$ C).

- b) Na fase de concentração o uso duma coluna de fraccionamento traduzia-se em perda de componentes mais voláteis, nomeadamente acetatos. Usando duas colunas de fraccionamento em série e outras precauções (vide Parte Experimental) consegue-se evitar perda de componentes, com excepção do acetato de t-butilo, composto para o qual se verifica uma perda de aproximadamente 4 % nos ensaios de destilação e testes de controle efectuados de acordo com esta técnica.

A identificação dos componentes e a calibração do aparelho de cromatografia foram efectuadas com amostras autênticas de todos os produtos de substituição.

foi submetida às condições de reacção, tratamento e concentração subsequentes (vide Parte Experimental) sem que se lhe tivesse adicionado contudo nitrito de sódio. A outra porção foi submetida às condições de reacção incluindo a adição de nitrito, tratamento (incluindo passagem duma corrente de azoto para arrastar vapores nitrosos) e concentração subsequentes.

A comparação dos resultados obtidos nas análises das correspondentes soluções concentradas e na análise da mistura original revelou que as quantidades relativas dos compostos eram idênticas nos três casos, com excepção para o acetato de t-butilo, composto para o qual se verificava uma perda de aproximadamente 4 % nas soluções concentradas. Conclui-se não ter havido hidrólise de acetatos, esterificação dos álcoois ou transesterificação, ocorrendo apenas uma pequena perda de acetato de t-butilo durante a concentração, perda essa que não foi possível superar.

Também foi verificado que nas condições de reacção e tratamento subsequente o isobutileno não se transforma em álcoois e/ou acetatos (vide Parte Experimental).

#### 4 – TESTES DE CONTROLE

Preparou-se uma mistura dos três álcoois e dos três acetatos em sulfóxido dimetílico que se analisou por cromatografia gasosa e se dividiu seguidamente em duas porções após adição de ácido acético. Uma das porções

#### 5 – RESULTADOS

Os resultados obtidos constam da Tabela I e correspondentemente fig. 1.

Ao considerar estes elementos (tabela e gráfico) deve

Tabela I

Reacção n.º	Percentagem volumétrica de ácido acético (1)	Percentagens moleculares de produtos de substituição <sup>(2)</sup>				
		Sem rearranjo		Com rearranjo		
		Álcool isobutílico	Acetato de isobutilo	Álcool s-butílico	Acetato de s-butilo	Acetato de t-butilo
1	100	4,8	16,0	0,7	23,9	54,6
2	66,4	5,7	20,9	1,7	24,2	47,5
3	49,9	14,9	30,1	1,8	17,4	35,8
4,5 <sup>(3)</sup>	33,6	48,4±3,2	28,2±0,2	3,1±1,0	9,8±1,5	10,5±0,9
6	15,3	70,0	30,0	—	—	—

(1) Volume de ácido acético + volume de sulfóxido dimetílico = 100 %. Os volumes de ácido e de sulfóxido dimetílico foram calculados a partir dos respectivos pesos.

(2) Álcool isobutílico + acetato de isobutilo + álcool s-butílico + acetato de s-butilo + acetato de t-butilo = 100 %.

(3) Os valores indicados para os desvios correspondem às diferenças entre a média e os valores obtidos em cada experiência.

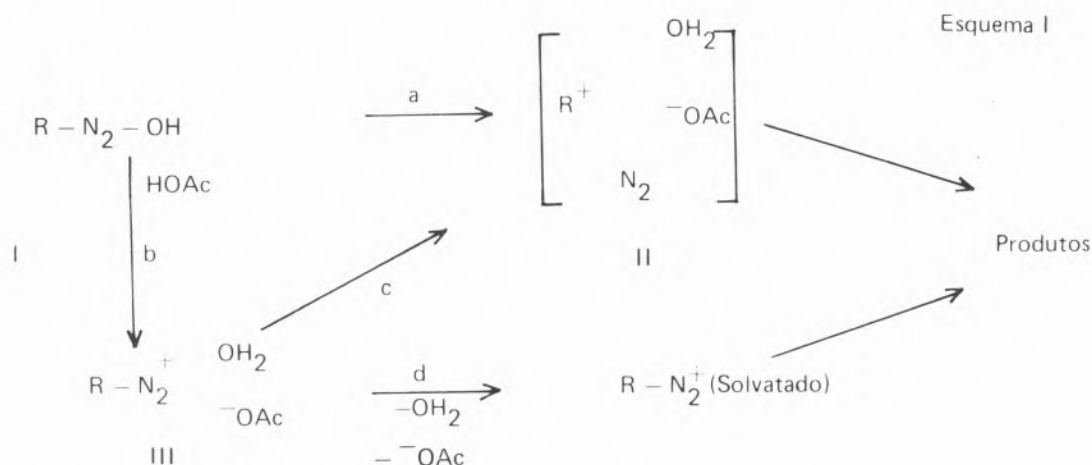
ter-se em conta que:

- Os valores apresentados para o acetato de t-butilo pecam sempre por defeito (cerca de 4 %) como se viu.
- Não é indicado qualquer valor para o álcool t-butilico, devendo contudo salientar-se que este composto se forma sempre numa percentagem significativamente inferior a 5 % do total dos restantes produtos de substituição.
- Não se faz qualquer menção ao produto de eliminação.

Estes erros sistemáticos não alteram, na nossa opinião, o significado dos resultados e, por serem sistemáticos,

ma hipótese formar-se-ia um ião diazónio associado a uma molécula de água e a um ião acetato, III, e, como os iões diazónio alifáticos são muito instáveis [2, 3], a sua decomposição pode ser tão rápida que conduza à espécie II ou equivalente<sup>2</sup>. Na opinião de outros autores [9] o que determinaria o modo de cisão, síncrono ou assíncrono, seria a estabilidade do ião carbénio resultante, propondo que a cisão seria síncrona nos casos em que se forma um ião carbénio relativamente estável, já que devido à formação duma molécula muito estável a cisão da ligação carbono-azoto é exotérmica.

Ao procurar um esquema mecanístico (vide Esquema II) que explicasse os resultados por nós obtidos ba-



não interferem com a interpretação teórica dos mesmos (vide secção seguinte).

## 6 -- INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Por considerações teóricas baseadas na maior ou menor facilidade de cisão da ligação N—O, é geralmente aceite [3, 8] que a decomposição dos diazo-hidróxidos em meio ácido se dá com adição dum protão para formar o diazo-hidróxido protonado, admitindo-se que a adição do protão e a cisão da ligação azoto-oxigénio sejam simultâneas. Também em outros estudos por nós efectuados [7] se verificou que mesmo para baixas concentrações de ácido a decomposição se dá com protonação.

É controverso contudo se as ligações azoto-carbono se cindem simultaneamente ou se primeiro se cinde a ligação azoto-oxigénio e só posteriormente sofre cisão a ligação carbono-azoto<sup>1</sup> (vide Esquema 1). Nesta últi-

seamo-nos nas seguintes considerações:

- Ao aumento da concentração de sulfóxido dimetílico no meio corresponde um desaparecimento brusco (veja-se especialmente o gráfico 1) do rearranjo, tudo se passando como se este solvente inibisse o rearranjo. Proporemos tratar-se dum fenómeno de solvatação.
- Para elevadas concentrações de sulfóxido dimetílico esperar-se-ia uma mais rápida separação das espécies (ião carbénio, água e acetato em II ou ião diazónio, acetato e água em III) dada a elevada constante dieléctrica do meio, o que deveria conduzir a uma maior percentagem de produto intermolecular. Observa-se

(1) Em artigo de revisão [3] E. White propõe uma cisão assíncrona e a formação da espécie II (via b, c, vide esquema I).

(2) A espécie II é considerada [3] como sendo de alta energia, não solvatada, intermédia entre par íntimo (XII ou XIII) e par separado por moléculas de solvente.

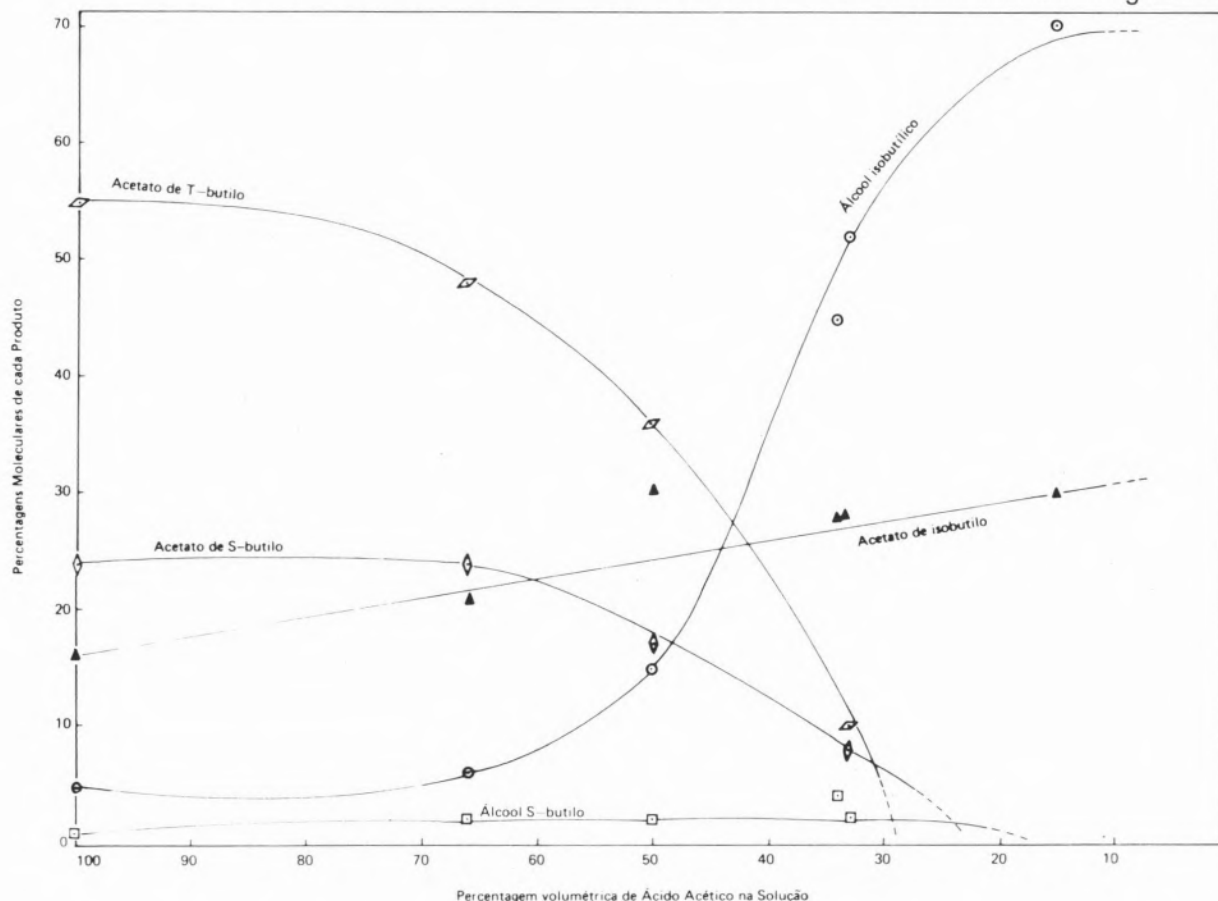


contudo que a percentagem de álcool, produto intramolecular por excelência, se torna máxima, o que na prática requer uma decomposição síncrona ou praticamente síncrona.

- c) Os resultados obtidos nas reacções com elevada concentração de ácido são também passíveis de explicação supondo que a cisão é síncrona.
- d) A tendência actual (também aceite no citado artigo de revisão [3]) consiste em admitir que

comparáveis com os tempos associados a rotações em torno de ligações simples) e determinadas pelas proximidades relativas das moléculas de solvente, do contra-íão (ou água) e dos substituintes no carbono vizinho.

"Para ter na devida conta essas posições relativas há que considerar as conformações mais notáveis do diazo-hidróxido (IV, V) e do ião carbénio (VI, VII) devendo notar-se neste último a disposição relativa do orbital  $2p$  vazio do átomo de carbono  $Sp^2$  e do orbital ligante do átomo de carbono vizinho a um grupo  $-CH_3$  (em VI) e



todos os produtos se formam via ião carbénio. O ião carbénio formado na desaminação seria uma espécie de alta energia, curto período de vida e fracamente solvatada [3, 10] (formada quer directamente, quer via III por uma dissociação não assistida pelo solvente [3]) em contraste com os iões carbénio formados na maioria das reacções de solvólise. As reacções consequentes desses iões seriam rápidas (os tempos associados com essas reacções, após a formação inicial do ião, seriam inferiores ou

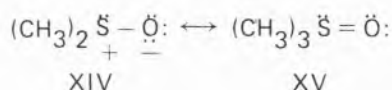
ao  $-H$  (em VII) favorável à migração destes grupos respectivamente segundo *a* e *i*).

Para não complicar desnecessariamente o esquema não se mostram processos de solvatação para a espécie VII (análogos a *b* e *c* para VI) por pensarmos ser muito rápido o processo de rearranjo do ião primário não solvatado para dar o ião terciário; pela mesma razão a interconversão conformacional VII  $\rightarrow$  VI será menos provável que VI  $\rightarrow$  VII. Não se consideram também para as espécies VIII e XI processos de solvatação análogos aos de VI ou de ataque por solvente análogo ao ataque



a IX, processo *f*. O ataque do ácido às espécies VIII e XI (para dar acetatos) poderá constituir uma razão para as baixas percentagens de álcoois formados com rearranjo; outra razão é o maior afastamento da molécula de água do centro de carga positiva nas espécies VIII e XI.

A hipótese fundamental implícita no esquema consiste em admitir que a solvatação do ião carbénio VI pelo sulfóxido dimetílico (para dar X, processo *c*) se dá muito mais rapidamente e é muito mais forte do que a correspondente solvatação por ácido acético, suprimindo praticamente o rearranjo (processos *a* e *i*) quando a concentração do meio em sulfóxido dimetílico se torna apreciável ou seja entre as percentagens volumétricas de 50 e 70 % daquele solvente. Sabe-se com efeito que o sulfóxido dimetílico é um óptimo solvente de catiões [11] devido à presença dum átomo de oxigénio com elevada carga parcial negativa, como se vê pelas respectivas estruturas de ressonância, XIV e XV:



e pelo alto momento de dipolo (4, 11D). Também devido à ausência de ligações de hidrogénio entre as moléculas de sulfóxido dimetílico é de crer que estas moléculas estejam mais disponíveis que as de ácido para solvatar um ião carbénio.

A supressão de rearranjo causada por solvatação é aceite por HARRIS<sup>1</sup> no seu artigo de revisão [12] sobre reacções de solvólise onde se faz uso da teoria generalizada do par iónico proposta originalmente por WINSTEIN [13].

Nas reacções de decomposição de nitrosoamidas, que seguem mecanismo análogo ao da desaminação, encontram-se também exemplos de participação activa do solvente.

O gradual aumento da razão álcool isobutílico/acetato de isobutílo a partir da concentração de 35 % em volume de sulfóxido dimetílico à medida que a concentração deste solvente no meio da reacção aumenta pode resultar: (a) do gradual desaparecimento de ataque do ácido ao ião carbénio (processo *f*) para dar acetato de isobutílo e (b) principalmente da intervenção simultânea do aumento da constante dieléctrica do meio e da diminuição da carga no carbono devido à solvatação pelo dimetilsulfóxido (vide espécie X), facilitando a separação de iões de sinal contrário. Devido à existência de ligações de hidrogénio entre a água e o solvente

(mas não entre o ião acetato e sulfóxido dimetílico), a molécula de água poderia ficar relativamente retida na proximidade do ião positivo, até colapso provável para dar par íntimo (espécie XIII).

Uma outra possível explicação dos resultados consiste em admitir que: (a) nas regiões de elevada concentração de sulfóxido dimetílico a cisão do diazo-hidróxido seria síncrona com participação do solvente, que facilitaria a cisão da ligação carbono-azoto, conduzindo portanto à espécie X e às consequências já consideradas; (b) nas regiões de elevada concentração de ácido a cisão seria assíncrona, formar-se-iam iões diazónio com as conformações correspondentes aos seus precursores (IV e V), não solvatados e muito susceptíveis a sofrerem rearranjo (o rearranjo pode dar-se com migração de hidreto ou metilo ajudando a cindir concomitantemente a ligação carbono-azoto) para darem espécies semelhantes a VIII e a XI. Nesta hipótese a diminuição da proporção relativa de álcool (aproximadamente 5,5 % na desaminação em ácido puro) dever-se-ia a um maior afastamento da molécula de água no tempo que medeia entre a cisão da ligação azoto-oxigénio e a cisão da ligação carbono-azoto. As baixas energias de activação associadas a todos estes processos [5] tornam realmente possível que haja mudança de mecanismo devido a alteração relativamente pequena das condições em que se efectuam as reacções, nomeadamente variações na composição do meio.

A predominante inversão de configuração (84 %) observada na desaminação da  $\alpha$ -deutero-butilamina opticamente activa em ácido acético [5], reacção que também é acompanhada de apreciável rearranjo, pode quanto a nós ser explicada por ataque do ácido ao muito pouco estável ião carbénio primário (processos análogos a *b* e *f* no esquema II) pelo lado oposto àquele onde estaria o contra-ião. Os resultados, semelhantes aos nossos, obtidos por aqueles autores ficariam assim explicados, sem necessidade de recorrer à hipótese (5) dum ataque tipo  $\text{SN}_2$  a um ião diazónio formado intermediariamente.

## 7 — PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 — Tratamento e concentração dos produtos das reacções de desaminação

(1) Este autor propõe [12] que a solvatação do ião carbénio pelo lado oposto àquele em que está o contra-ião impede o rearranjo (vide equações 38 e 39, no citado artigo).

O balão de reacção é retirado do banho termostático e faz-se passar através da solução uma corrente de azoto para arrastar os vapores nitrosos remanescentes [1, 7, 8]. A corrente gasosaída do balão atravessa um condensador arrefecido com ar líquido (para reter quaisquer produtos de reacção arrastados pelo gás). Verificou-se quando a mistura de reacção estava livre de vapores nitrosos, fazendo borbulhar a corrente gasosa numa solução a 20 % de iodeto de potássio, pela ausência da cor amarela característica do iodo.

Seguidamente juntou-se ao conteúdo do balão de reacção (cerca de 30 ml) o resultante da lavagem com 30 ml de água (a  $3^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$ ) e 30 ml de éter arrefecido do balão de reacção, condensador e outros acessórios. Neutralizou-se o excesso de ácido com uma solução de hidróxido de potássio, o que se efectua muito lentamente e mantendo a temperatura sempre vizinha de  $0^{\circ} \text{C}$ . Separa-se a fase orgânica da aquosa, sendo esta extraída com 4 ou 5 porções de 60 ml de éter etílico. A fase etérea (todas as fracções reunidas) é extraída por duas vezes com 30 ml de ácido clorídrico 0,4N a baixa temperatura (cerca de  $3^{\circ} \text{C}$ ), para retirar a amina que não reagiu. A fase ácida foi depois extraída com 40 ml de éter etílico, saturada com cloreto de sódio e de novo extraída com 40 ml de éter. A solução orgânica final (todas as fracções etéreas reunidas) é então concentrada por destilação usando duas colunas de fraccionamento em série. A destilação é feita lentamente e no topo da coluna superior colocou-se um funil de decantação com cerca de 20 ml de sulfóxido dimetílico (ponto de ebulição =  $189^{\circ} \text{C}$ ) que gotejava constantemente durante toda a destilação para ir arrastando para a solução remanescente no balão quaisquer produtos de substituição e evitar assim a sua perda.

Consegue-se assim uma solução dos produtos de substituição em sulfóxido dimetílico, na qual a percentagem de éter etílico já é relativamente baixa.

## 7.2 Testes de controle

Foram usados em todos eles o tratamento descrito em 7.1 e condições de reacção indicadas na secção 3.

Para verificar que o isobutileno não se transforma em qualquer dos produtos de substituição, aquele composto (preparado por desidratação do álcool t-butílico com ácido fosfórico) foi feito passar através de um frasco lavador com ácido fosfórico, em seguida por um frasco lavador com hidróxido de sódio, após o que foi feito borbulhar num balão contendo ácido acético

glacial a  $23^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$  durante cerca de uma hora. Após tratamento do conteúdo do balão e consequente concentração, a análise cromatográfica da solução concentrada não revelou a presença de qualquer dos álcoois e/ou acetatos.

Recebido 15 Março 1978

## BIBLIOGRAFIA

- [1] BOTELHO, A. D. C., *Rev. Port. Quím.*, **15**, 71 (1973).
- [2] ZOLLINGER, H., "Azo and Diazo Chemistry", Interscience Publishers, Inc., New York, 1961.
- [3] WHITE, E.H. e WOODCOCK, D. J., em "Chemistry of the Amino Group" Ed. S. Patai, Interscience, New York, 1968, p. 440—483.
- [4] a) BOUTLE, D. L. e BUNTON, C. A., *J. Chem. Soc.*, 761 (1961).  
b) MOSS, R. A. e LANE, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5655 (1967).  
c) WHITE, E. H. e STUBER, J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2168 (1963).
- [5] STREITWIESER, A. Jr. e SCHAEFFER, W. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2888 (1957).
- [6] JANKOWSKI, E. J., "Ph. D. Thesis", Universidade de Pittsburgh, 1966.
- [7] BOTELHO, A. D. C., "Ph. D. Thesis", University of Pittsburgh, 1970.
- [8] COHEN, T. e JANKOWSKI, E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4217 (1964).
- [9] a) MASKILL, H., SOUTHAM, R. M. e WHITING, M. C., *Chem. Commun.*, 496 (1965).  
b) WHITING, M. C., *Chemistry in Britain*, 482 (1966).
- [10] a) CRAM, D. J. e MCCARTHY, J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2866 (1957).  
b) CIERESZKO, L. S. e BURR, J. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5431 (1952).
- [11] STANLEY, W. J., ROSENBAUM, E. E. e WOOD, D. C., "Dimethyl Sulfoxide", Marcel Dekker, Inc., New York, 1971.
- [12] HARRIS, J. M., em "Progress in Physical Organic Chem.", vol. 11 (1974), p. 89—174.



- [13] WINSTEIN, S., CLIPPINGER, E., FAINBERG, A. H., HECK, R. e ROBINSON, G. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 328 (1956).
- [14] WHITE, E. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6014 (1955).

ABSTRACT

*Research was done on the deamination by nitrous acid of isobutylamine in acetic acid and in mixtures of acetic acid and dimethylsulfoxide. The relative proportions of the products were determined by gas chromatography. A mechanism is proposed to explain the variation of those proportions when the composition of the reaction media is changed.*