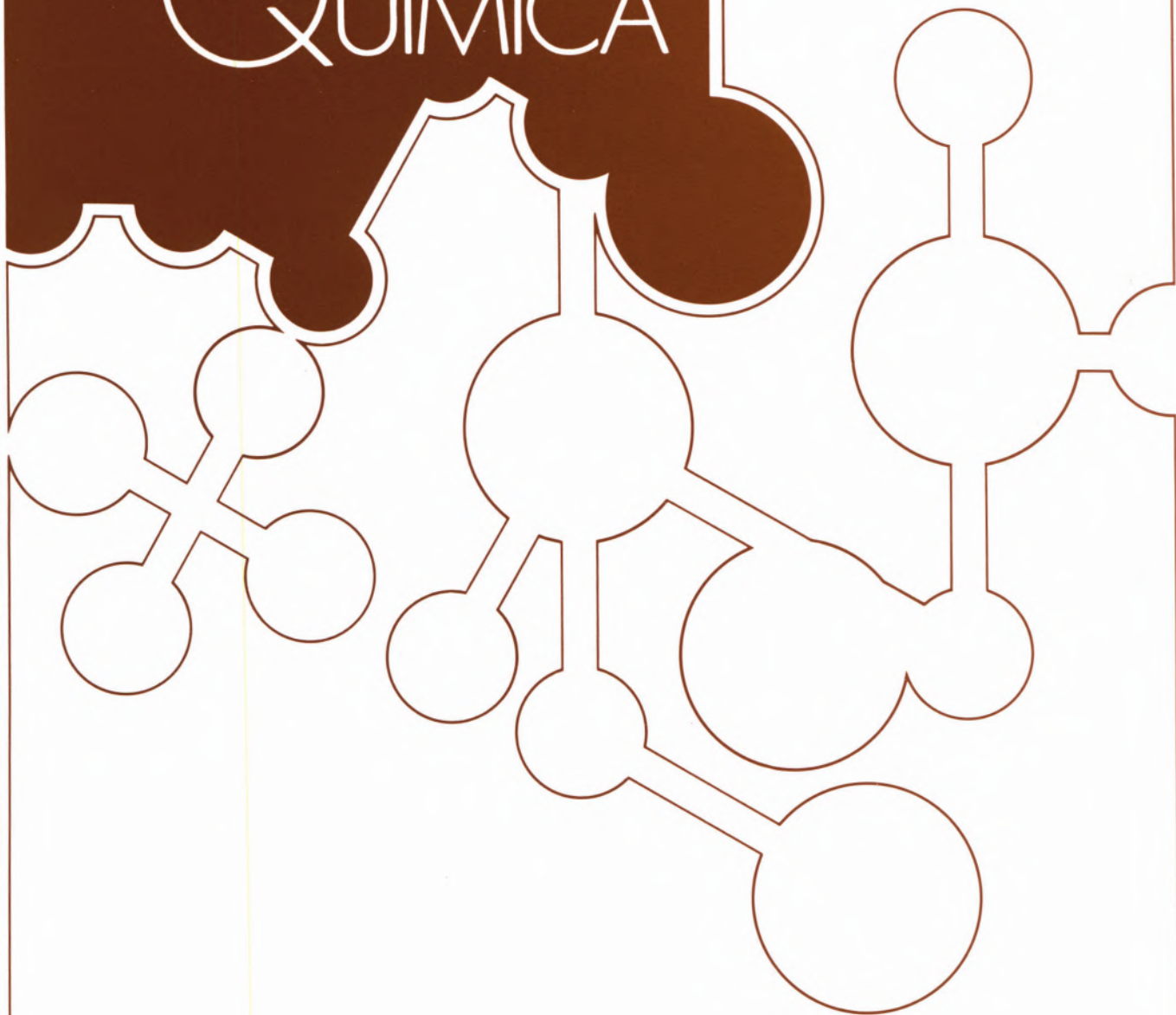
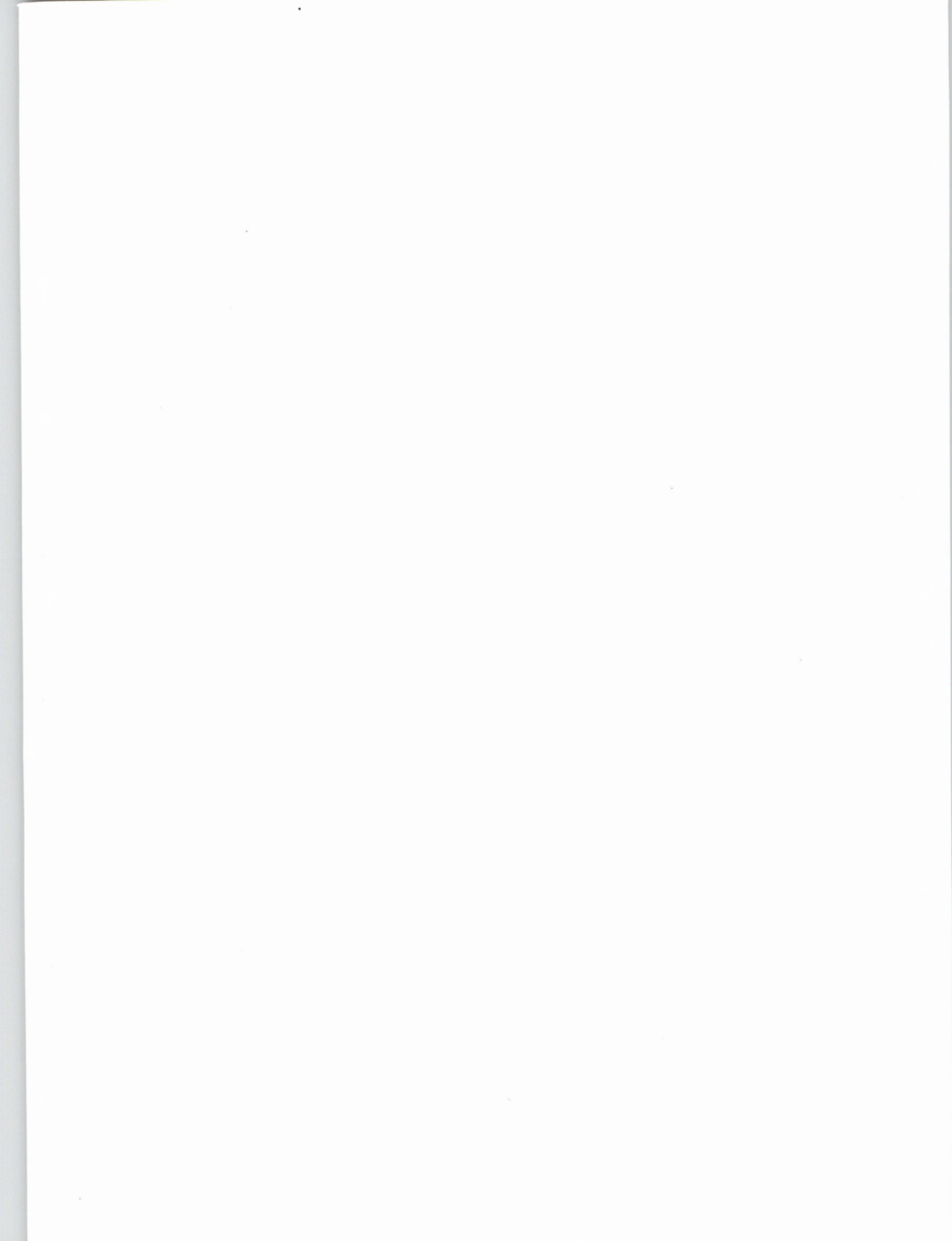


REVISTA PORTUGUESA DE QUÍMICA



RPTQAT 31 (1/4) 1-123 (1989)
ISSN 0035 - 0491





Rev. Port. Quím., Vol. 31, N.ºs 1/4
Pp. 1-123 — Porto, 1989

REVISTA PORTUGUESA DE QUÍMICA

Propriedade e edição da
SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA
em continuação da
REVISTA DE QUÍMICA PURA E APLICADA
fundada em 1905 por
Ferreira da Silva.
Subsidiada pelo
INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA

Editores M. A. V. RIBEIRO DA SILVA
Departamento de Química, Faculdade de Ciências,
Universidade do Porto, 4000 Porto

A. J. C. VARANDAS
Departamento de Química, Universidade de Coimbra,
3049 Coimbra Codex

Comissão redactorial

LUÍS ALCÁCER
ALBERTO AMARAL
J. M. PEIXOTO CABRAL
JOÃO OLIVEIRA CABRAL
JORGE C. G. CALADO
R. A. GUEDES DE CARVALHO
FERNANDA MADALENA A. COSTA
A. ROMÃO DIAS
JOSÉ TEIXEIRA DIAS
SEBASTIÃO J. FORMOSINHO
BERNARDO HEROLD
VICTOR GIL
SUNDARESAN PRABHAKAR
JOSÉ SIMÕES REDINHA
JOAQUIM J. B. ROMERO
MANUEL ALVES DA SILVA
J. J. R. FRAUSTO DA SILVA
CÉSAR A. N. VIANA
ANTÓNIO V. XAVIER

Os artigos publicados são de exclusiva responsabilidade dos seus autores

Redacção e Administração

Fotocomposição, impressão e acabamento

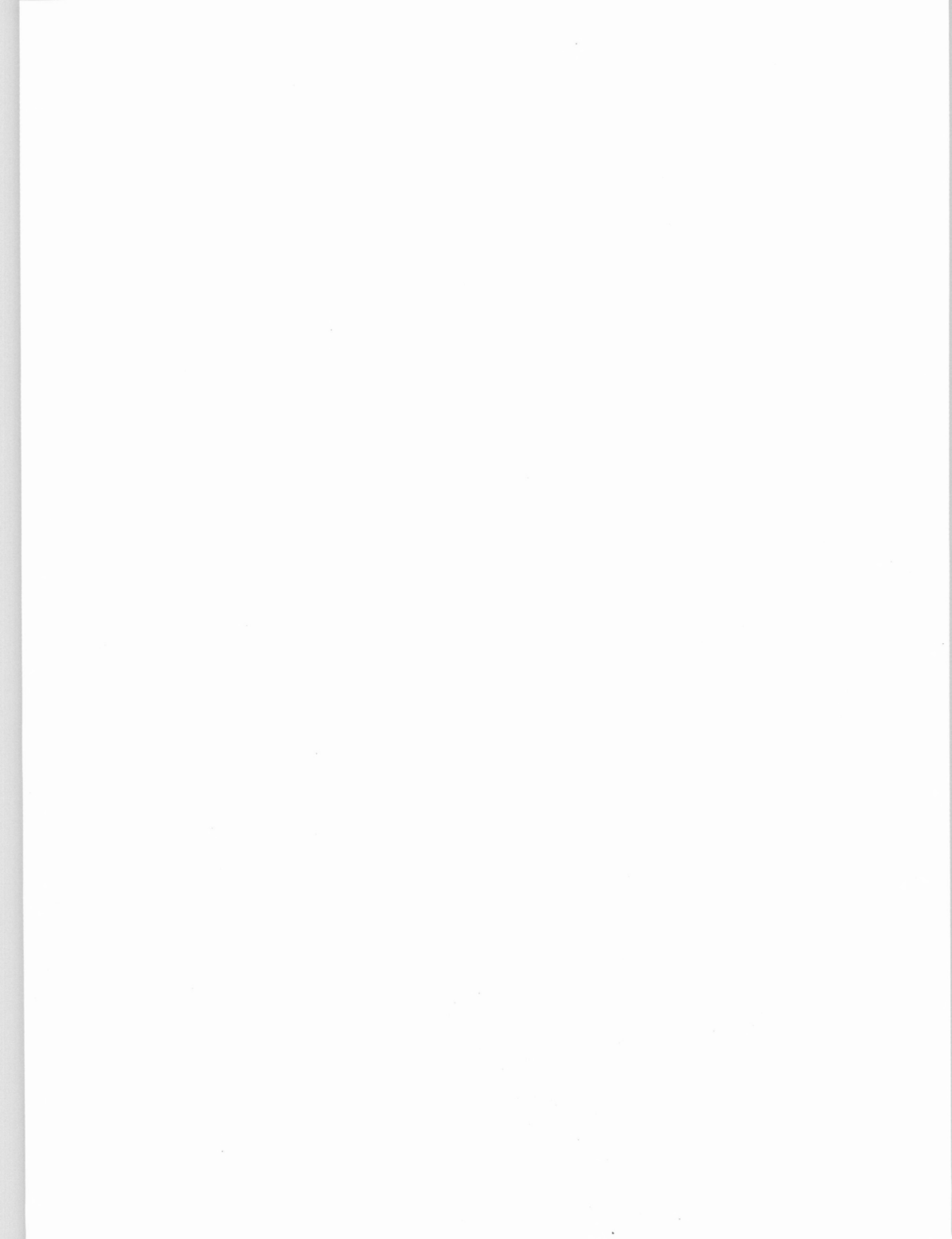
Capa

Departamento de Química - Faculdade de Ciências - Porto

Imprensa Portuguesa — Rua Formosa, 108-116 — Porto

Luís Filipe de Abreu

Publicação trimestral. Número avulso: 500\$00. Assinatura (quatro números), Portugal 1600\$00,
outros países: U.S. \$12 por número, \$40 por assinatura



Índice

- | | | |
|---|-----------|---|
| AMÉLIA P. RAUTER | 1 | D-GLUCOFURANURONO-6,3-LACTONES. STRUCTURE, REACTIVITY AND SYNTHETIC POTENTIAL |
| F. RAMÓA RIBEIRO | 17 | CATÁLISE POR SELECTIVIDADE DE FORMA DOS ZEÓLITOS |
| JOSÉ A. S. CAVALEIRO,
KEVIN M. SMITH | 29 | PORPHYRIN SYNTHESIS |
| BENILDE S. ALMEIDA
VIRGÍLIO A. M. SOARES,
JORGE C. G. CALADO
IAN A. MCLURE | 42 | APPLICATION OF MULTIPARAMETER PRINCIPLES OF CORRESPONDING STATES TO THE SURFACE TENSION OF SIMPLES FLUIDS |
| M. AMÉLIA SANTOS
ANA M. LOBO
SUNDARESAN PRABHAKAR
HENRY S. RZEPA | 48 | <i>E</i> ⇌ <i>Z</i> ROTATIONAL ISOMERIZATION IN THIOHYDROXAMIC AND HYDROXAMIC ACIDS. A ¹ H NMR AND MNDO SCF-MO STUDY |
| AFAF A. A. EL-BANNANY
SAID A. S. GHOZLAN | 54 | THE REACTIONS OF 2-PHENYLHYDRAZONOCYANOACETANILIDE WITH ISOTHIOCYANATES, ACTIVE METHYLENE REAGENTS AND ACTIVATED NITRILES |
| VALENTIM R. ALMEIDA
LUÍS SOUSA LOBO | 58 | PRODUÇÃO DE TERPINA A PARTIR DE α-PINENO: MODELAÇÃO CINÉTICA |
| HIGUINALDO J. CHAVES DAS NEVES
ANA MARIA P. VASCONCELOS | 68 | IMPORTÂNCIA DA ROTINA DE CONTROLO DE COLUNAS CAPILARES EM CROMATOGRAFIA GÁS-LÍQUIDO DE ALTA EFICIÊNCIA (HRGC): APLICAÇÃO DO TESTE DE GROB |
-

F. J. M. ANTUNES PEREIRA A. C. DUARTE J. M. SOUSA	76	POTENTIAL EM BIOGÁS DE ATERROS SANITÁRIOS NACIONAIS
MICHAEL H. ABRAHAM PRISCILLA L. GRELLIER MORTIMER J. KAMLET RUTH M. DOHERTY ROBERT W. TAFT JOSE-LOUIS M. ABBOUD	85	THE USE OF SCALES OF HYDROGEN-BOND ACIDITY AND BASICITY IN ORGANIC CHEMISTRY
M. JOAQUINA S. A. AMARAL TRIGO M. ISABEL M. R. ESTEVES BARBEDO	93	THE USE OF 2-(2,4-DINITROPHENYLTHIO) ETHYL ESTERS OF AMINOACIDS IN PEPTIDE SYNTHESIS
CARLOS M. M. S. CORRÊA MARIA DANIELA C. M. FLEMING	100	REACTIVIDADE DE ESTIRENOS E ACETILENOS SUBSTITUÍDOS FRENTE A RADICAIS TOSILO
CARLOS M. M. DA SILVA CORRÊA MARIA DANIELA C. M. FLEMING MARIA AUGUSTA B. C. S. OLIVEIRA	107	EFEITOS DE TEMPERATURA E RADICAIS ARENOSSULFONILO
RAQUEL M. C. GONÇALVES FILOMENA E. L. MARTINS ANA M. N. SIMÕES	116	NEW INFORMATION ON THE SOLVOLYSIS OF TERTIARY BUTYL HALIDES
I. M. A. FONSECA L. Q. LOBO	118	SOME THERMODYNAMIC PROPERTIES OF METHYL FLUORIDE
M. CONCEIÇÃO CRUZ COSTA A. M. D'A. ROCHA GONSALVES	122	METAL CATALYSED OXIDATION: ALLYL ACETATES FROM MONOOLEFINS VIA A ONE COMPONENT OXIDATION SYSTEM



D-GLUCOFURANURONO-6,3-LACTONES. STRUCTURE, REACTIVITY AND SYNTHETIC POTENTIAL.

Structures and nomenclature of D-glucurono-6,3-lactones are presented. Reactions in the tetrahydrofuran ring, in the lactone ring and involving both rings are discussed, demonstrating the high synthetic potential of these lactones. In the first case syntheses of O-glucuronides, biological important N-glucuronides and glucofuranosyluronolactone halides are described. Also esterification and etherification reactions of the hydroxyl group, as well as the regio-specific protection of the OH-1 and OH-2, by formation of 1,2-O-alkylidene derivatives are reported. Reduction and oxidation reactions allow L-gulono-1,4-lactones, D-mannurono-6,3-lactones and D-glucaro-1,4,6,3-lactones to be obtained. Elimination reactions, oxidation and reduction reactions involving the lactone ring are discussed, as well as nucleophilic reactions and inversion of configuration, which allow L-idurono-6,3-lactones to be attained. Syntheses of 5-deoxy sugars, amino sugars and 5-deoxy-5-C-methylenic sugars are described. L-Gulofuranurono-6,3-lactone is obtained after consecutive oxidation and reduction reactions involving both rings.

I. INTRODUCTION

D-Glucofuranurono-6,3-lactone [1] (**1**) is the cyclic form of D-glucofuranuronic acid (**4**), one of the three constitutional isomers (**2**), (**3**), and (**4**) of D-Glucuronic acid (Fig. 1), which could be expected to exist among others referred later on. This substance is biologically very important as a constituent of polysaccharides such as heparin, hyaluronic acid and hemicellulose. In animal organisms D-glucuronic acid acts a antipoisoning agent [2].

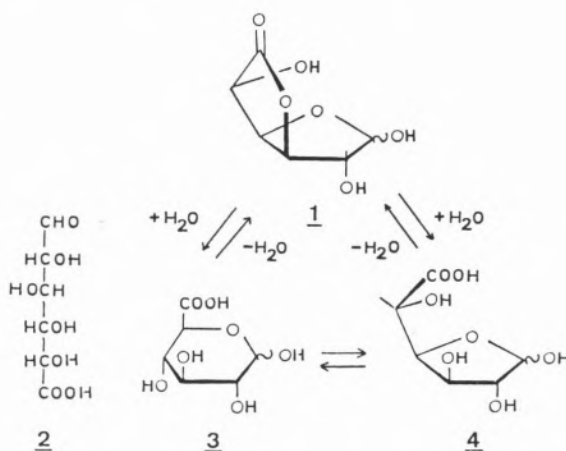


Fig. 1

Synthetic methods to obtain D-glucuronic acid by oxidation of D-glucose derivatives were compiled by March [3]. Recently a new oxidation method was developed by Isbell [4]. In aqueous solution D-glucuronic acid exists in the six membered ring form (pyranosidic form) **3**. A second ring like the lactone ring in **1** makes the five ring form (furanosidic form) thermodynamically more stable.

D-Glucuronic acid is isolated only in the form of D-glucofuranurono-6,3-lactone (**1**) in the crystalline state.

Owen, Peat and Jones [5a] synthesized the first derivatives of **1**. After reaction with acidic methanol, they obtained methyl- α -D- and methyl- β -D-glucofuran(oxid)urono-6,3-lactones (**5**) and (**6**) respectively [5b] (Fig. 2).

These compounds as well as the 1,2-O-isopropylidene derivatives [6] like 1,2-O-isopropylidene- α -D-glucofuranurono-6,3-lactone (**7**) [7] should be stable in alkaline conditions. Nevertheless they reduce the alkaline Fehling- and Benedict solutions as well as Tollens reagent. The non-stoichiometric consumption of the alkaline solutions, also observed by Osman [6] and his coworkers, was not understood during 35 years. The treatment of the derivatives **5**, **6** and **7** with bases,

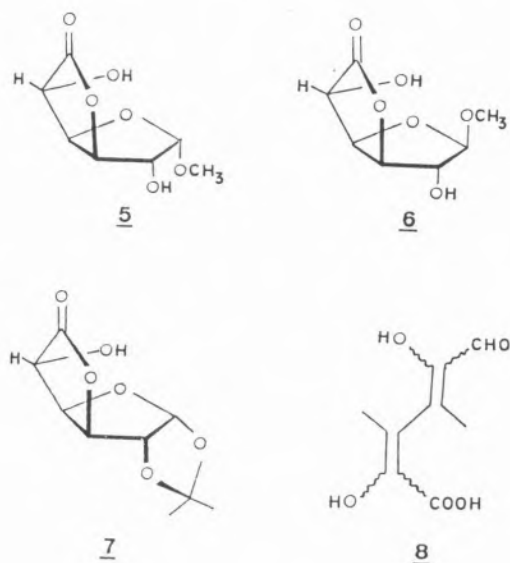


Fig. 2

for example 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-en (DBU) [8] made the isolation of reducing products such as the 2,5-dihydroxy-6-oxo-2,4-hexadienic acids **8** possible. The formation of these substances also explains the reducing behaviour of the derivatives **5**, **6** and **7** in alkaline solutions, which could never be understood when taking their structure into account, because they do not contain any reducing functional group.

The chemistry of D-glucofuranurono-6,3-lactone (**1**) and derivatives have kept organic chemists very busy demonstrating the high synthetic potential of these products for the last forty years [9].

II. STRUCTURE

D-Glucofuranurono-6,3-lactone (**1**) has the structure of a 2,6-dioxabicyclo [3, 3, 0] octane system (**9**). This projection formula for bicyclic systems is similar to the Haworth projection formula for monocycles. It shows more clearly than Fischer projections **10** bonding between atoms and proportions of the molecule (Fig. 3). The numeration of carbon atoms is made according to Fischer. The nomenclature D, L to describe the stereochemistry of the molecules is normally used, although in some special cases [10] the R, S designation of Cahn, Ingold and Prelog nomenclature will be applied to define configuration of chiral centers present in the molecule.

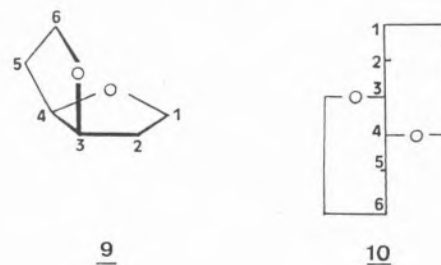


Fig. 3

16 diastereomers are possible in monosaccharides with six carbon atoms. Nevertheless only four of them have the *D-threo* configuration in the carbon atoms C-3 and C-4, which is necessary for the cyclisation 1-4 and 6-3. These four isomers have configurations *D-gluco*, *D-manno*, *L-ido* and *L-gulo*. Depending on the nature of the functional groups present in C-1 and C-6 (methylene-, carbonyl- or hydroxymethylene groups) different derivatives can be obtained with the structure of 2,6-dioxabicyclo[3,3,0]octane system, namely 1, 4; 3,6-dianhydrohexites **11**, 3,6-anhydrohexofuranoses **12**, 3,6-anhydrohexonolactones **13**, hexodialdo-1,4; 6,3-difuranoses **14** and hexaro-1,4; 6,3-dilactones **15** (Fig. 4).

The structure of the D-glucofuranurono-6,3-lactone (**1**) shows a lactone ring L fused with a tetrahydrofuran ring T in positions C-3 and

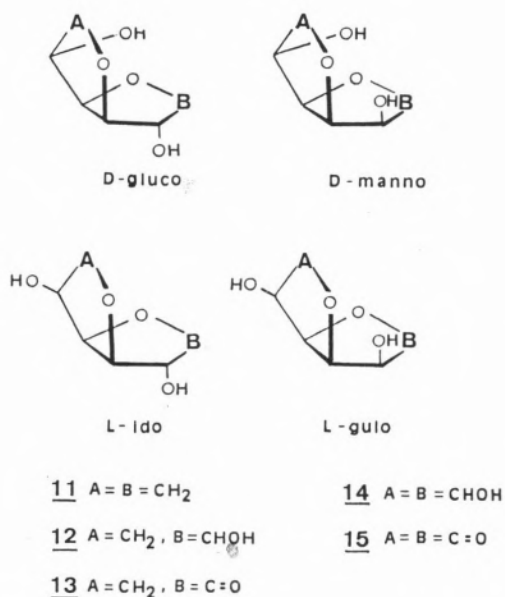


Fig. 4

C-4 (Fig. 5). The lactol group at C-1 is a hemiacetal with two possible configurations at C-1, corresponding to two diastereomers, the α - and β -anomers (α -D- and β -D-glucufuranurono-6,3-lactones). In solution an open chain form **16** (revealed by its reducing properties) and the anomers α and β are in equilibrium giving rise to mutarotation, because of the rapid opening and closing of the tetrahydrofuran ring T.

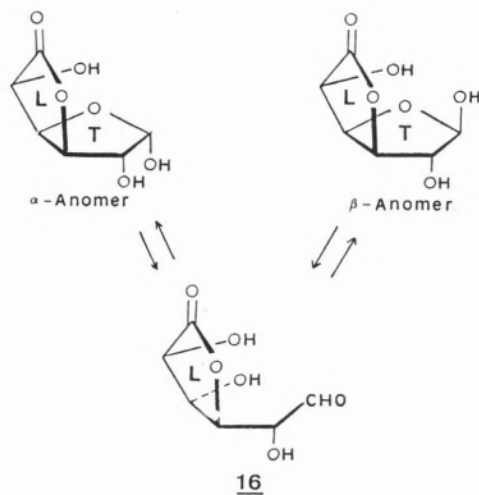


Fig. 5

III. REACTIVITY AND SYNTHETIC POTENTIAL

The reactivity of D-glucufuranurono-6,3-lactones depends on their structure and is described in the three following paragraphs, according to:

1. Reactions in the tetrahydrofuran ring
2. Reactions in the lactone ring
3. Reactions that involve both rings

1. Reactions in the Tetrahydrofuran Ring

Hydroxyl groups in this ring are bonded to the carbon atoms C-1 and C-2 and have a different nature. OH-1 (bonded to C-1) belongs to a lactol group, a hemiacetal that can be selectively protected through the formation of glucuronosides **17** by reaction with alcohols R-OH in acid conditions [5] (Fig. 6), leaving OH-2, a secondary alcohol, free for other reac-

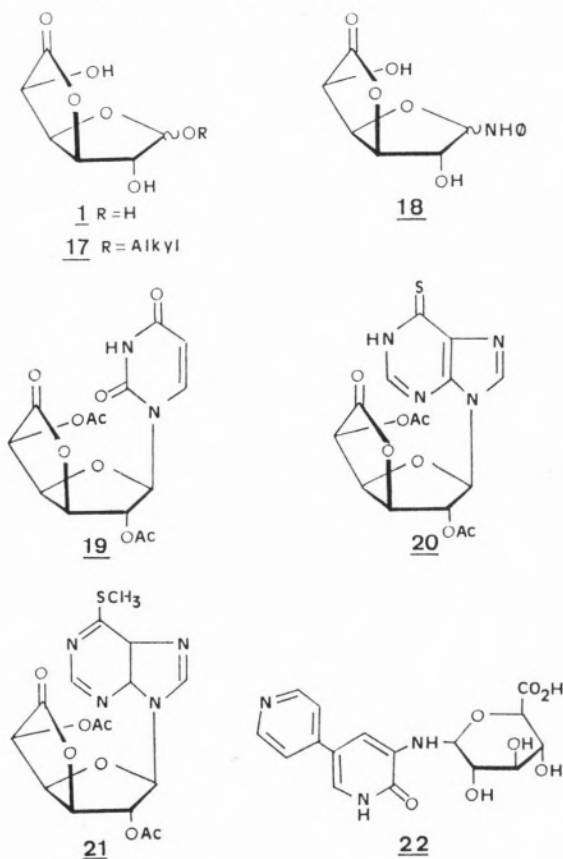


Fig. 6

tions as for example esterifications [9], etherifications [9] and oxidations [11].

The condensation of **1** with aromatic primary amines like aniline yields (D-glucufuranosylamine)urono-6,3-lactones **18** [12], which are easily transformed into the corresponding uronic acids. These are biologically interesting substances because of their similarity to some naturally occurring antibiotics containing hexuronic acid moieties like blasticidin S.

N-Glucufuranuronosides such as the uracil-**19** [13], mercaptopurinyl-**20** [14] and methylmercaptapurinyl-**21** [14] derivatives, these last two showing antitumor activity, result from reaction of the β -anomer of per-O-acylated D-glucuronolactone with silylated uracil and purines (Fig. 6).

Cardiotonic agents such as the N-glucuronide **22** and salts, were easily obtained from **1** in a sodium hydroxide/water solution by reaction with amrinone in water/acetic acid at 70-80°C during one hour [15].

D-Glucufuranosylurono-6,3-lactone halides like the bromo- [16], chloro- [17] and fluoro- [18] derivatives, respectively **23**, **24** and **25** are obtained handling per-O-acylated D-glucufuranurono-6,3-lactones with hydrogen halides or halides of aluminum or titanium (Fig. 7).

A regiospecific protection of hydroxyls OH-1 and OH-2 simultaneously can be reached by reaction with carbonyl compounds in acid conditions, obtaining 1,2-O-alkylidenes. The most 1,2-O-alkylidenes used in carbohydrate chemistry are the isopropylidene- **7** [6, 7, 19, 20], cyclohexylidene- **26** [21], cyclopentylidene- **27** [22] and benzylidene- **28** [23] derivatives.

They are particularly interesting when reacting only with the hydroxyl group OH-5, a secondary alcohol like OH-2. Smooth acid hydrolysis easily regenerates the free hydroxyl groups at C-1 and C-2, after the appropriate modifications at C-5 had been made.

Acylation of uracils is easily accomplished by acyloxonium salts like **30**. This is the intermediate product formed after treatment of 1,2-O-

benzylidene-5-O-tosyl- α -D-glucufuranurono-6,3-lactone (**29**) with tetrafluoroborotriphenylmethane ($C_6H_5)_3CBF_4$ in acetonitrile, followed by addition of 2,4-bis-O-(trimethylsilyl)uracil that permits obtaining N-benzoyl uracil **31** from uracil [24] (Fig. 7). Selective reduction of the lactol group from D-glucuronolactone **1** by

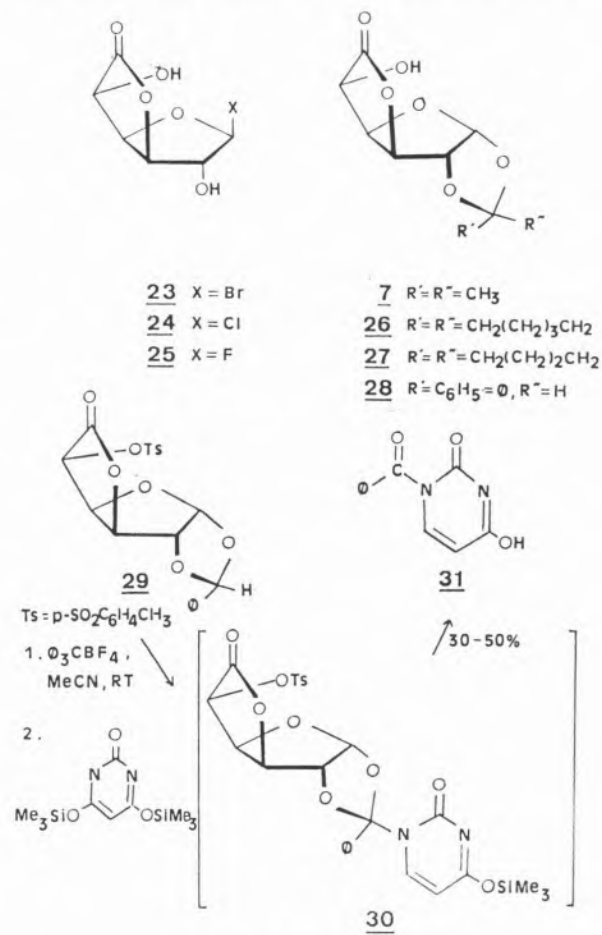


Fig. 7

ruthenium catalysed hydrogenation affords the synthesis of L-gulono-1,4-lactone **32** [25] (Fig. 8). The oxidation of lactol- to lactone function, after protection of the free hydroxyl groups OH-2 and OH-5 is easily accomplished with dimethylsulfoxide-acetic anhydride, resulting in the formation of D-glucaro-1,4;6,3-dilactones like **33** [26]. The oxidation of the hydroxyl function OH-2 with dimethylsulfoxide-phosphorous pentaoxide, after protection of OH-1 and OH-5, followed by stereospecific reduction of the 2-ulose **34** with sodium

borohydride/zinc chloride at room temperature, allows the synthesis of D-mannurono-6,3-lactone **35** [11]

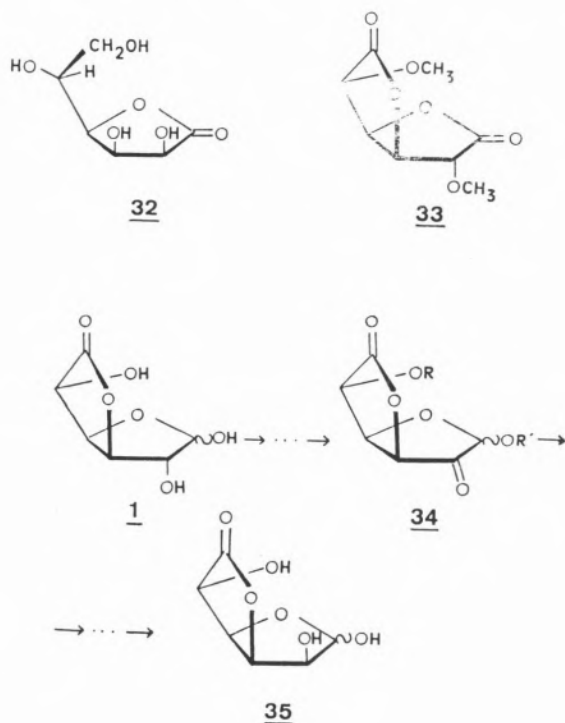


FIG. 8

2. Reactions in the Lactone Ring

2.1 ELIMINATION

D-Glucofuranurono-6,3-lactones have an acidic proton in the α -position to the carbonyl group of the lactone ring and a β -substituted hydroxyl function. This is a structure of an aldol system, that has a tendency to elimination reactions in basic conditions. 2,5-Dihydroxy-6-oxo-2,4-hexadienic acids like **8** (Fig. 9) were isolated from **7** by treatment with DBU [8]. This base abstracts the H-5 proton with the formation of the intermediary product **36**, which cannot be isolated because it also contains an acidic proton H-2 in the α -position to the aldehyde group. The double elimination leads to the formation of **8**. Using a basic reducing agent like sodium borohydride in aprotic solvents, which reduces the aldehyde

group of **36**, the isolation of **37** [27] is possible. In Purdie methylations, moist silver oxide functioning as a base originates the elimination and also oxidizes the intermediary product **36** to the carboxylic acid, which is methylated to **38** [5, 28] (Fig. 9).

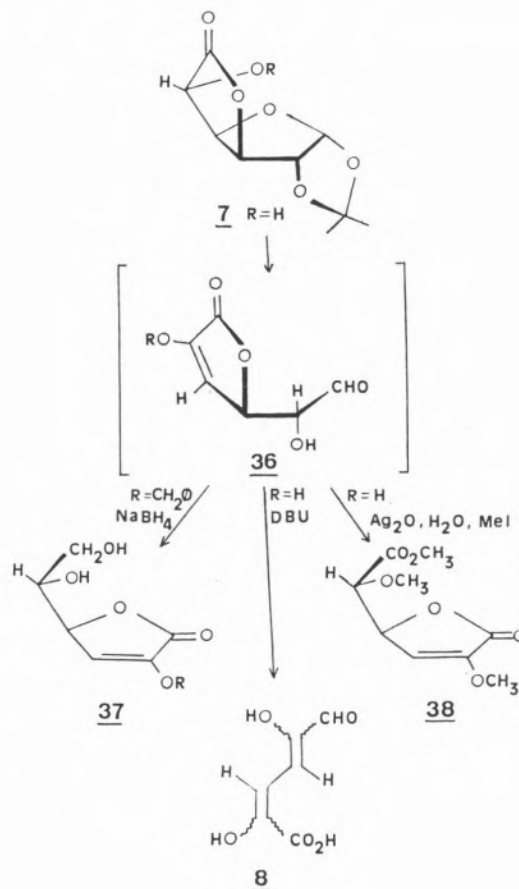


FIG. 9

More recently other products were isolated from elimination reactions of acetylated-, tosylated D-glucuronolactones and D-Glucuronolactone thioacetal [29]. 3-Acetoxy-6-diacetoxy-methylpyran-2-one (**40**) was isolated from D-glucuronolactone triacetate (**39**) by treatment with potassium acetate in acetic anhydride containing 18-crown-6 ether at 60°C in 60% yield [30] (Fig. 10). A mixture of **42** in 34% yield and the furane derivative **43** in 30% yield was obtained from 5-O-tosylglucuronolactone **41** under similar reaction conditions at 50°C. The derivative **43a** was isolated from 2,5-di-O-tosylated product

44 only in 15% yield. Treatment of **41** with acetic anhydride and triethylamine leads to the formation of **42**, **43** and γ -pyrone-2-carboxylic acid [31].

Cysteine-glucuronosalts like **45** were prepared treating L-cysteine with **1** at room temperature in the presence of sodium hydrogen carbonate or potassium carbonate [32] (Fig. 10).

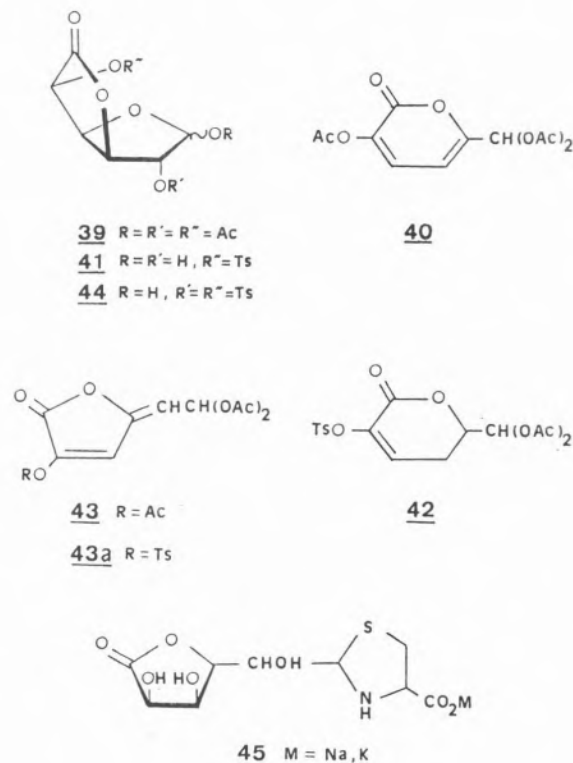


Fig. 10

2.2 NUCLEOPHILIC ATTACK. REACTIONS WITH INVERSION OF CONFIGURATION

Nucleophilic substitution reactions in carbon C-5 are quite limited due to structural reasons. On the one hand, depending on the basicity of the nucleophiles, elimination reactions can compete with substitution. On the other hand the nucleophilic attack to the carbonyl group of the lactone ring can occur, leading to a selective opening of this ring. A subsequent reduction allows the synthesis of D-glucufuranose derivatives [27, 33] and 1,5-disaccha-

rides like **46** in 72% yield, by using the reagents sodium borohydride in methanol and acetic anhydride in pyridine [34] (Fig. 11).

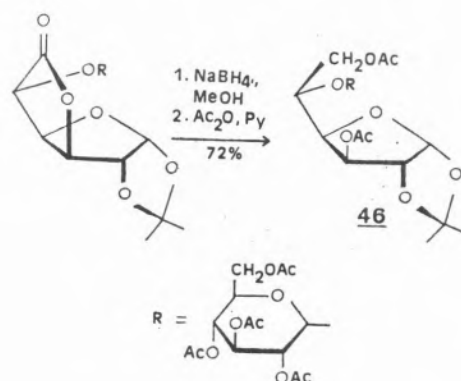


Fig. 11

Nucleophilic substitution reactions at C-5 are only possible when the nucleophile is weakly basic like chloride for example, or when there is a very easily leaving group at C-5 like chlorosulfate. In the first case nucleophilic reactions promoted by the reagent phosgenimmonium chloride are included, which transforms 1,2-O-isopropylidene- α -D-glucufuranono-6,3-lactone (**7**) into 5-chloro-5-deoxy-1,2-O-isopropylidene- β -L-idofuranurono-6,3-lactone (**47**) [35] (Fig. 12). This nucleophilic reaction occurs with the inversion of configuration in C-5, allowing an L-ido derivative to be obtained from a D-glucosyl configured substance in 92% yield [35].

Parolis [36, 37] used the reagent sulfonyl chloride in pyridine by -14°C to synthesize the chlorosulfate derivative **48**, which could not be isolated [37], leading to the formation of **47** under inversion of configuration in 80% yield. 1,2-O-Isopropylidene- β -L-idofuranurono-6,3-lactone (**50**) was easily obtained from the 5-O-trifluoromethanesulfonate **49** after treatment with trifluoroacetate and hydrolysis in 82% yield [38], or with nitrite ion in 73% overall yield from **7** [39].

Attempts to oxidize hydroxyl group OH-5 to ulose and reduce it to get the L-ido derivative (the method that allowed to obtain D-mannurono-6,3-lactone (**35**) from D-glucuronolac-

tones (Fig. 8) failed, leading to the epimeric mixture *L-ido*/*D-gluco*, in which the *D-gluco* derivative is the main constituent [40]. Nuclear magnetic resonance ^{13}C signals of both epimers were unambiguously assigned by means of 2D- ^1H - ^{13}C correlated NMR experiments [41].

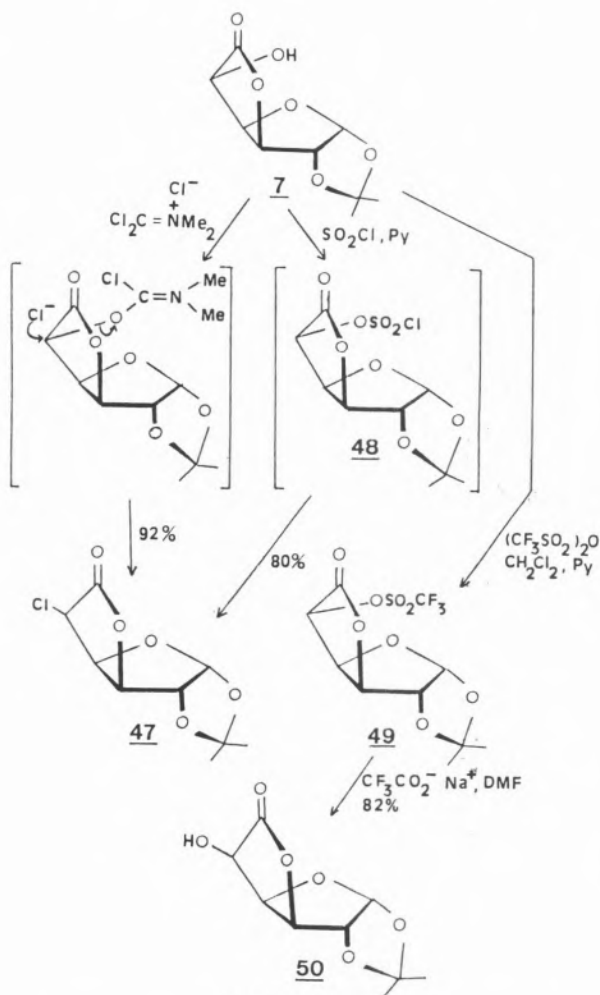


Fig. 12

Mixtures of the diastereomers with the configurations *D-gluco*/*L-ido* were also obtained after treatment of 1,2-O-isopropylidene-5-O-tosyl- α -D-glucufuranurono-6,3-lactone (51) with lithium bromide in dimethylformamide [42]. A new method using dibromotriphenylphosphane allows the stereospecific synthesis of 5-bromo-5-deoxy-1,2-O-isopropylidene- β -L-idofuranurono-6,3-lactone (52) from 7 in 75% yield [43]. Reaction of 7 with diethyl azodicar-

boxylate/triphenylphosphane/nitric acid [44] leads to formation of the epimeric mixture of the 5-azide derivatives 54 and 55. Diethyl azodicarboxylate/triphenylphosphane/trifluoroacetic acid was used to obtain 1,2-O-isopropylidene- β -L-iduronolactone 50 from the α -D-glucuronolactone derivative 7 in 50% yield [45] (Fig. 13). More recently β -L-ido-

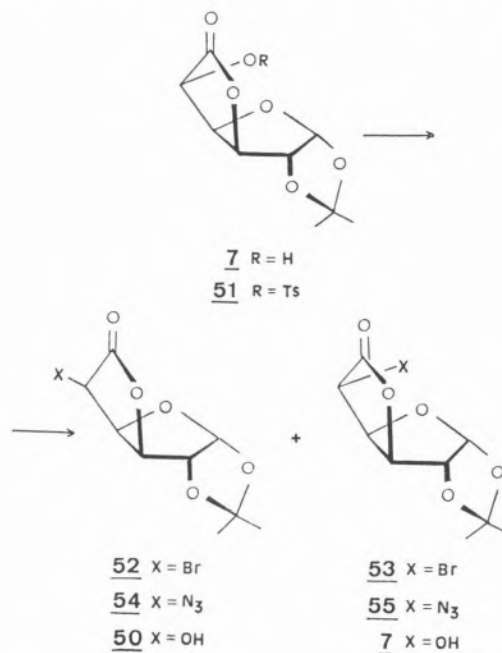
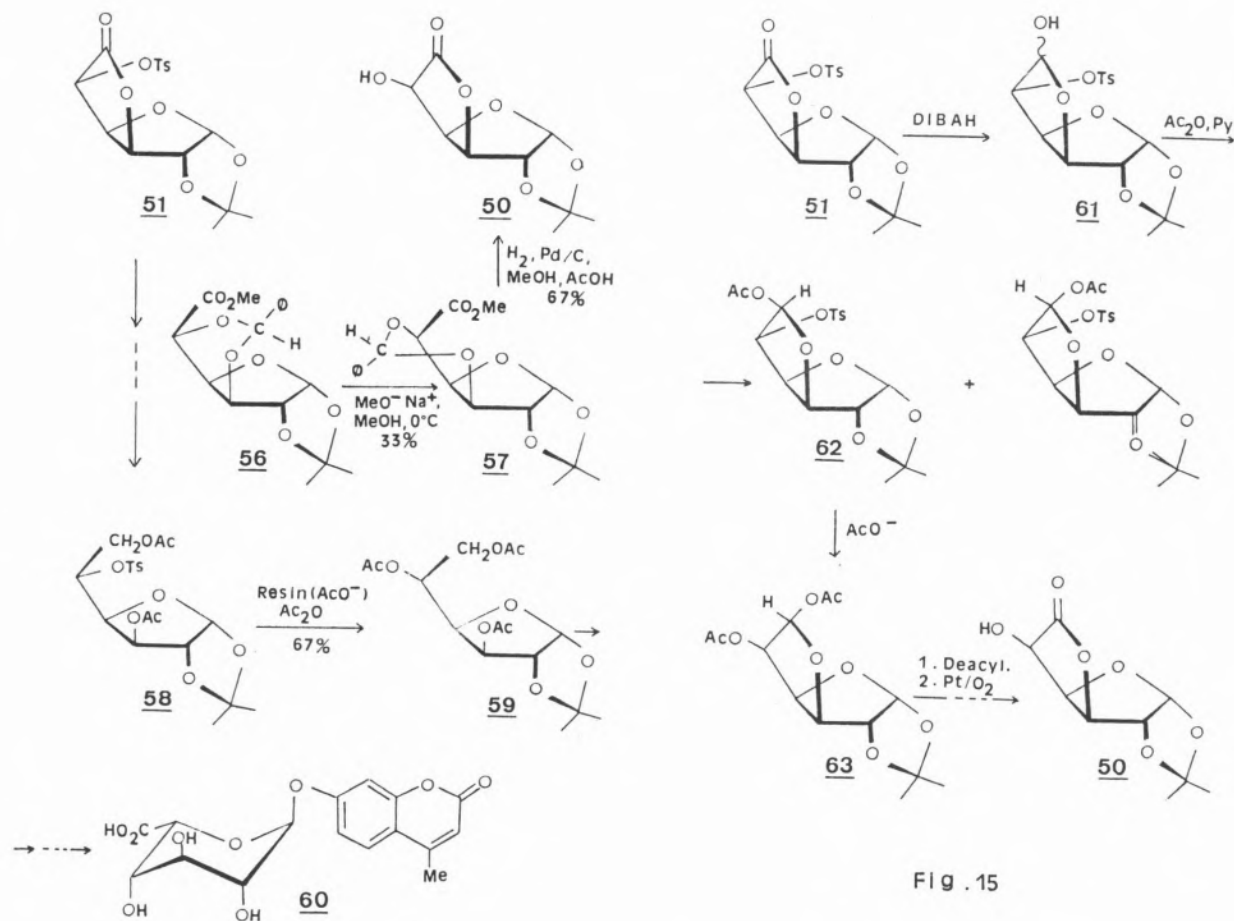


Fig. 13

furanuronates like 57 were obtained by epimerization of the corresponding α -D-*gluco* derivative 56 by treatment with dry methanol containing sodium methoxide at 0° C, but only in 33% yield, being the starting material recovered also in 33% yield. The isolation of the lactone 50 was possible after catalytic hydrogenolysis of 57 with palladium on charcoal in acidic methanol [46] (Fig. 14). The global yield of 50 from 7 is 5%. Baggett [47] used 5-O-tosylglucuronolactone (51) as a substrate to synthesize 4-methylcoumarin-7-yl- α -L-idopyranosiduronic acid 60, a fluorogenic substrate for α -L-iduronidase. The inversion of configuration was achieved from 58, the acetylated reduction product of 51, with an anion-exchange (AcO^-) resin in acetic anhydride in 67% yield (Fig. 14).



β -L-Iduronolactone derivatives can also be synthesized from α -D-glucuronolactones without epimerization on C-5. This method involves partial reduction of the lactone- to the lactol group with diisobutylaluminum hydride (DIBAH), obtaining the dialdodifuranose **61**. After acylation, neighbouring group effect of the 6-acetyl (or benzoyl) group of the 6-*exo*-anomer **62** in the presence of acetate ions in a S_Ni reaction, allows the L-idodialdodifuranose derivative **63** to be formed. With the 6-*endo* anomer no reaction occurs, because the mentioned effect is not possible. L-Iduronolactone **50** is obtained after cleavage of protecting groups and oxidation on C-6 with Pt/O_2 at room temperature (Fig. 15) [48].

2.3 OXIDATION REACTIONS

A large variety of reagents has been used to oxidize the hydroxyl group OH-5. Synthesis of 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylo-5-hexulofuranurono-6,3-lactone (**65**) could be accomplished by oxidation of **7** with chromium trioxide in glacial acetic acid [49], activated manganese dioxide [50, 51] oxygen in the presence of platinum [52], dimethylsulfoxide-phosphorous pentaoxide [53], ruthenium tetroxide [54], dimethylsulfide-N-chlorosuccinimide [55]. Another method in which very pure 5-uloses like **65** in very good yields are obtained consists of a two step reaction (Fig. 16). **7** is first transformed into the 5-nitrate derivative **64** with acetic anhydride/nitric acid at -20°C . The ulose **65** is isolated after treatment of **64** with piperidine in diethyl ether [54]. The high yields observed in this elimination confirm that the 5-hydroxyl function of **7** has a pro-

Fig. 15

nounced reactivity due to the neighbourhood of the carbonyl group.

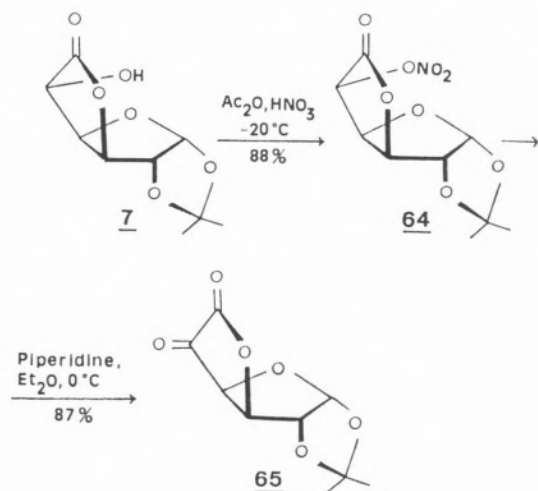


Fig. 16

2.4. REDUCTION REACTIONS

The lactone function can be partially reduced to the lactol group by using DIBAH and subsequent formation of dialdodifuranoses such as **66** [48]. Full reduction to the primary alcohol with lithium aluminum hydride or sodium borohydride results in the formation of D-glucofuranoses such as **67** [11, 27, 33] (Fig. 17).

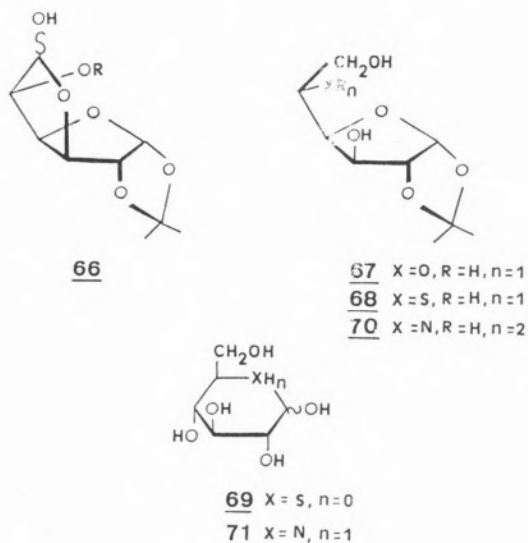


Fig. 17

Using D-glucuronolactone **1** as starting material, substances like 5-thio-D-glucose **69** [56] as well as the antibiotic nojirimycin **71** [57] were obtained in several steps via the reduction products **68** and **70** respectively.

2.5. SYNTHESIS OF AMINO SUGARS

D-Glucurono-6,3-lactones are also appropriate substrates for the introduction of terminal amino groups. After ammonolysis [58, 59] of lactones like **72** to the amide **73**, protection of the hydroxyl group OH-3 and dehydration to the nitrile **74**, a final hydrogenation makes the formation of 6-amino-6-deoxy-D-glucofuranoses like **75** in good yields possible [60, 61] (Fig. 18).

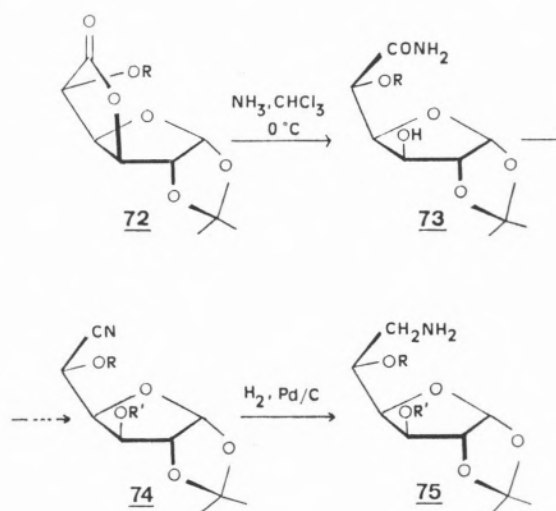


Fig. 18

The synthesis of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucofuranurono-6,3-lactone (**76**) was recently developed using the glycol ester **77** as starting material [62]. 1,5-Dideoxy-1,5-imino-L-gulitol is formed on borohydride reduction of 2-amino-2-deoxy-D-glucofuranurono-6,3-lactone (**78**) [63] (Fig. 19).

2.6 FORMATION OF 5-DEOXY COMPOUNDS

Deoxy compounds are quite common in nature and some of them have important antimicrobial activity, among others. Paulsen and Stoye [21] obtained 5-deoxyhexuronolactones after a fragmentation reaction [64] of α -mesyloxyhydrazides. Treatment of 1,2-O-cyclohexylidene-5-O-mesyl- α -D-glucofuranurono-6,3-lactone (**79**) with dry hydrazine results in obtaining 5-O-mesylhydrazide **80**, which is fragmented

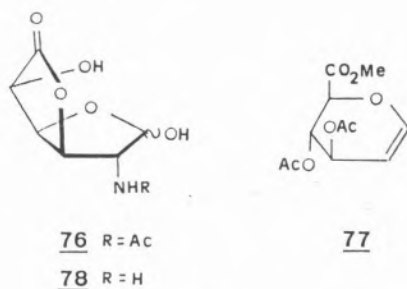


Fig. 19

in the presence of alkali to the ketene **81** (Fig. 20). After intramolecular ring closure the 5-deoxylactone **82** is formed in 30% yield. With hydrazine in excess the 5-deoxyhydrazide **83** will be isolated. Hydrogenation in the presence of Raney Nickel to form the amide **84** and acid hydrolysis transforms it into the 5-deoxy- α -D-xylo-hexofuranurono-6,3-lactone (**85**).

The modification of this method using hydrazine hydrate (much easier to handle than dry hydrazine) and N-bromosuccinimide to oxidize 5-deoxyhydrazide **83** directly to 5-deoxylactone **82** succeeded in overall yield of 50% [43]. This method simplified the synthesis of 5-deoxyhexurono-6,3-lactones and enhanced considerably the yields compared to those of the Paulsen method. Nevertheless the reagents dibromotriphenylphosphorane and

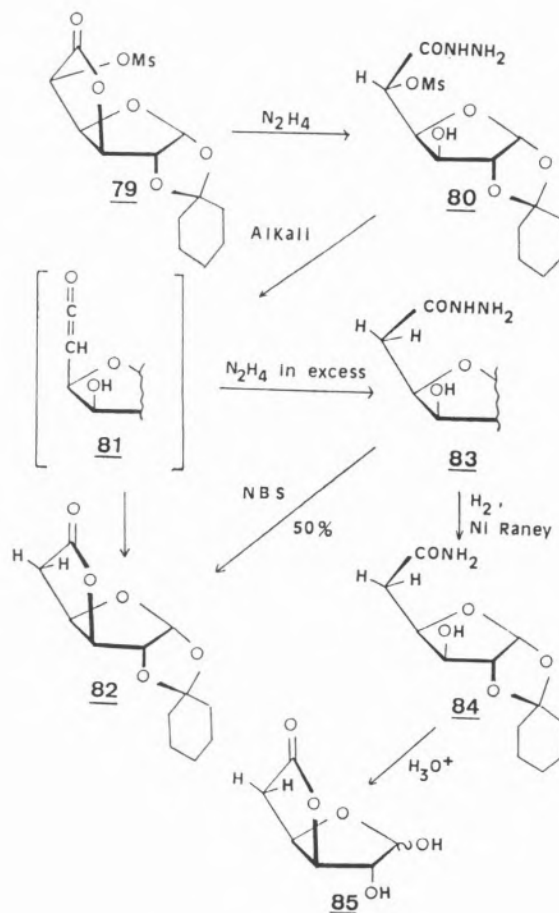


Fig. 20

triphenylphosphane were shown to be the best method to obtain the 5-deoxyhexuronolactones [43]. In the first step of this synthesis 1,2-O-isopropylidene- α -D-glucofuranurono-6,3-lactone (**7**) is transformed into the 5-bromo-5-deoxy derivative **52** after treatment with dibromotriphenylphosphorane — Horner reaction [65]. This 5-bromolactone is the intermediate product to obtain 5-deoxylactones and for that purpose does not need to be isolated. It reacts with the hydrobromic acid formed in the first step, and triphenylphosphane to give 5-deoxyhexuronolactones like **86**, which was isolated directly from **7** in 50% yield (Fig. 21). The use of pyridinium chlorochromate (PCC), which is known to oxidize enol ethers to esters and lactones [66], made the synthesis of **86** from **87** possible, but only in 30% yield [43].

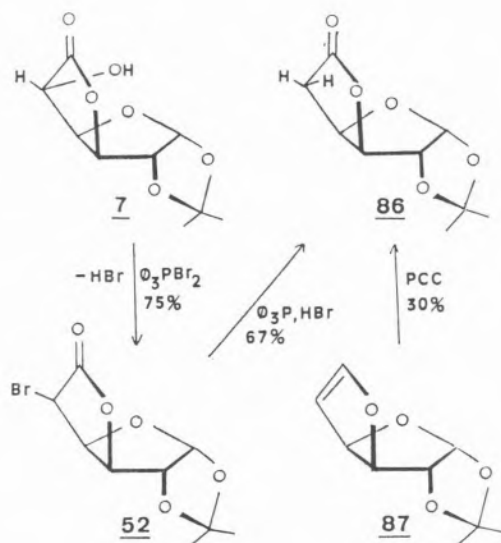


Fig. 21

2.7 METHYLENATION ON C-5

The synthesis of 5-deoxy-5-C-methylenehexuronolactones was accomplished in good yields via Wittig reactions of 5-hexulolactone **65** using resonance stabilized phosphoranes (Fig. 22). The hemiacetal **88**, which is in solution in equilibrium with the 5-ulose **65**, was used as a substrate to obtain (E)- and (Z)-5-deoxy-5-C-(ethoxycarbonyl)methylene-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylo-hexuronolactones (**89**) and (**90**) respectively in 51% and 27% yields after reaction at room temperature in chloroform [67] with ethoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane [68] (Fig. 22). Treatment of **88** with carbamoylmethylenetriphenylphosphorane [69] under the same reaction conditions only leads to the formation of the *E* isomer **91** in 70% yield [67].

Of great biological importance is the synthesis of 5-deoxy-5-C-methylene-hexuronolactones, which contain the α -methylene- γ -lactone unit responsible for cytostatic, insecticidal, antifeedant and plant growth regulating activities [70, 71]. The mechanism of its action consists of an irreversible inhibition of sulfhydryl enzymes by a Michael type reaction, in which the electrophilic methylene group is

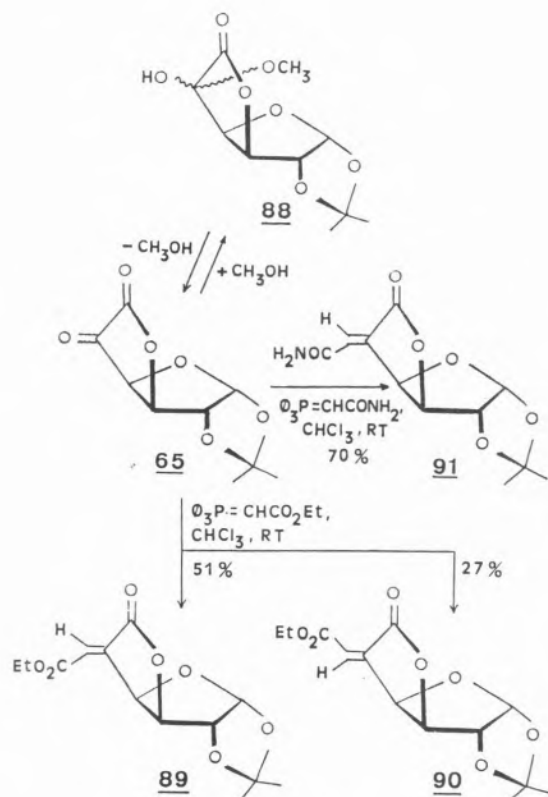


Fig. 22

added to the sulfhydryl group of the enzyme. Sugar derivatives containing this unit are already known [72, 73, 74, 75]. The synthesis of 5-deoxy-1,2-O-isopropylidene-5-C-methylene- α -D-xylo-hexuronolactone (**92**) has also been successfully performed [67]. Due to the tendency of D-glucuronolactones to elimination reactions, most of the known methods to transform α -deoxylactones into α -methylene-lactones [76, 77] that involve basic conditions, cannot be used in these substrates. Wittig reactions with methylenetriphenylphosphorane and 5-hexulolactones like **65** to produce **92** did not succeed [78], also because of the extremely basic conditions of the reagent (Fig. 23). The synthesis of the sugar phosphorane **93**, to react with paraformaldehyde as the carbonyl partner [79] could not be performed. Treating 5-bromo-5-deoxy-1,2-O-isopropylidene- β -L-ido- and/or α -D-glucuronolactones (**52**) and/or (**53**) respectively, with triphenylphosphane, an instable phosphonium salt **94** and 5-deoxy- α -D-xylo-hexuronolactone **86** were obtained. The elimi-

nation of HBr to get the sugar phosphorane **93** did not succeed using several basic reagents such as sodium carbonate in water/methanol solution [80], and also using epoxides, known to produce dehydrohalogenation [81] such as ethylene oxide, propylene oxide and epichlorohydrine. The only product isolated was **86** [78] (Fig. 23). The presence of triphenylphosphane and HBr, spontaneously obtained as a result of the acidity of proton H-5 from the phosphonium salt, which is abstracted from its own anion bromide, generates the necessary conditions to synthesize **86** from **52** and **53**.

Other mild reagents known to transform α -deoxy- γ -butyrolactones into α -methylene- γ -butyrolactones like methylmethoxymagnesium carbonate ($\text{H}_3\text{C-O-CO}_2\text{-Mg-O-CH}_3$) with subsequent Mannich reaction [82] and also the reagents trioxymethylene and methylanilinium trifluoroacetate [83] ($\text{CF}_3\text{CO}_2^- \text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$), used to synthesize

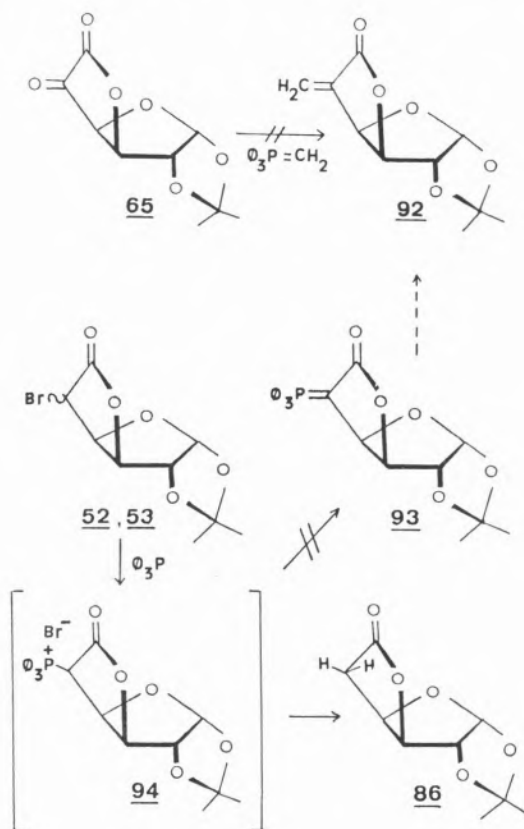


Fig. 23

α -methylene- γ -ketones, could not transform **86** into **92** successfully [78]. Vinyl carbamates are known to be easily transformed into α -methylene lactones by treatment with DIBALH and then with ammonium chloride solution in good yields [84]. The synthesis of the vinyl carbamate **95** from **86** with Brederick reagent (formaminal methyl ester — $\text{HC}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)(\text{OCH}_3)$) is only possible in very low yield (3%) (Fig. 24). The main product isolated was **96** [78], similar to other products known in the literature, which result from amidation produced by Brederick reagents [85].

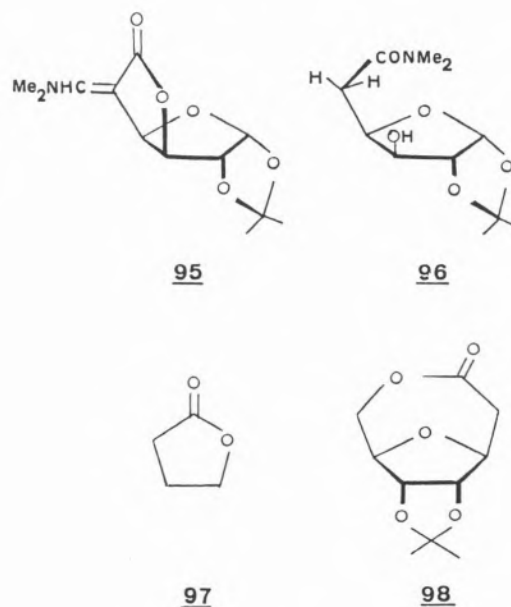


Fig. 24

These experiments show clearly that these bicyclic lactones have a reactivity quite different from that of γ -butyrolactones like **97**, and also lactones of other bicyclic systems like **98**, where a seven ring fused lactone is present [87]. These compounds are easily transformed with Brederick reagents into vinyl carbamates and then into α -methylene lactones in good yields.

Due to all the structural limitations of D-gluco-, L-ido and D-xyllo-hexurono-6,3-lactones, the synthesis of **92** was only possible when developing a strategic concept using 3,6-anhydro-1,2-O-isopropylidene- α -D-xyllo-5-

hexulofuranose (**99**) as the substrate [67] (Fig. 25), where instead of the carbonyl-, a methylene group $-\text{CH}_2$ in carbon C-6 is present. A Wittig reaction with methylenetriphenylphosphane in tetrahydrofuran at 0°C succeeded in obtaining **100** in 68% yield, an allyl ether which is easily oxidized with selenium dioxide/acetic acid in dioxane by 65°C to the 5-deoxy-5-C-methylene-hexodialdofuranose (1,4) (**101**) in 65% yield. Final oxidation with silver carbonate/celite by 80°C in toluene made the synthesis of **92** possible [67] (Fig. 25).

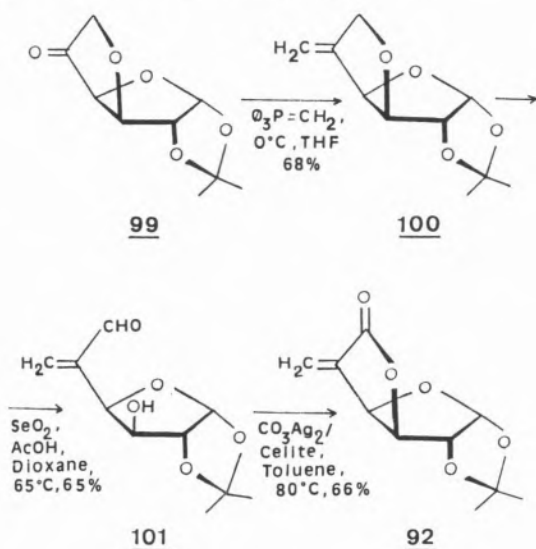


Fig. 25

Introduction of fluorine atoms into the methylenic carbon from α -methylene- γ -lactones produces substances which are also reactive against nucleophiles [88]. Synthesis of 5-deoxy-5-C-difluoromethylene-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylo-hexofuranurono-6,3-lactone (**102**) was possible from **65** with dibromodifluoromethane-triphenylphosphane-zinc [89] in acetonitrile [78] (Fig. 26).

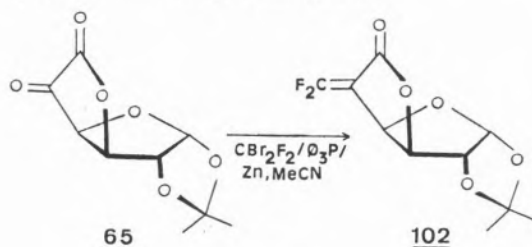


Fig. 26

3. Reactions on both Tetrahydrofuran- and Lactone Rings

The hydroxyl function OH-5 can be selectively protected in transesterifications [90] and etherifications [50, 91] in the presence of OH-2 because of its pronounced reactivity due to the neighbourhood of the carbonyl group. Nevertheless the tosylation of D-glucuronolactone **1** with p-toluenesulfonyl chloride in pyridine yields directly 5-O-tosyl-D-glucuronolactone and 2,5-di-O-tosyl-D-glucuronolactone [92].

Oxidation of OH-5 can be made in the presence of free OH-2 by catalytic dehydrogenation [93] because hydroxyl functions of bicyclic systems in positions *exo* do not react in such conditions [94].

Consecutive reduction and oxidation reactions on the positions C-1 and/or C-6 are also possible and enhance the already too large synthetic importance of D-glucurono-6,3-lactones. By a similar strategy L-gulofuranurono-6,3-lactone (**103**) can be synthesized from D-glucuronolactone **1** (Fig. 27). After reduction of the lactone group on C-6 from **1** to lactol and oxidation of the lactol group on C-1 from **1** to lactone, using the necessary intermediary steps for protection of hydroxyl functions and

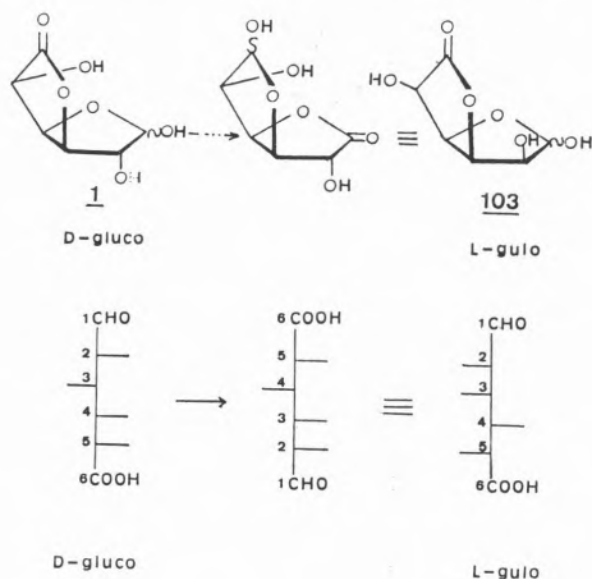


Fig. 27

cleavage of protecting groups, *L-gulo-* is obtained from the *D-gluco* configured compound [95]. This is called pseudo-inversion. The exchange between the positions of the lactone- and of the lactol functions does not modify the configuration of the chiral carbon atoms. Obtaining *L-gulo-* from *D-glucofuranurono-6,3-lactone* (**1**) by this method is the consequence of the convention used to enumerate the carbon atoms of the main chain. The new numeration begins on the carbon atom with the lower oxidation number, which implies the inversion of configuration on C-2 and C-5 (Fig. 27).

IV CONCLUSION

The reactivity of *D-glucono-6,3-lactones* makes them very valuable in organic synthesis. They are excellent substrates to the synthesis of the epimers in C-2 and/or C-5, with the formation of products with *D-manno-*, *L-ido-* and *L-gulo* configurations.

Nucleophilic substitution reactions at C-5 originate inversion of configuration or epimeric mixtures of *D-gluco-* and *L-ido* compounds, depending on the reagents used. The occurrence of these epimeric mixtures is due to the structure of these bicyclic systems having C-5 on the position α to the lactone group. Nucleophilic reactions on C-5 of dialdodifuranoses or furanoses, partially and fully reduced products, where the lactone group is not present anymore, do not originate epimeric mixtures.

Another very important structural characteristic of these substances is their high tendency to elimination reactions. Responsible for it is the presence of the acidic proton H-5 in α -position to the lactone group and the β -substituted hydroxyl function. The discovery of the elimination products allowed the understanding of the reducing behaviour of apparently non-reducing sugars.

The high synthetic potential of *D-glucono-6,3-lactones* has been demonstrated. They are used to obtain deoxy sugars, amino sugars and other substances of great biological

importance such as antibiotics, fluorogenic substrates for α -L-iduronidase, α -methylated- γ -lactones, cardiotoxic agents and anti-tumor glucofuranuronosides. *D-Glucofuranurono-6,3-lactone* (**1**) is also one of the substrates transformed into vitamin C by enzymic synthesis in the liver of the rat [96].

ACKNOWLEDGMENTS

I thank Prof. Dr. Hans Weidmann very much for his kindness on sending me some literature necessary to the elaboration of this review article; Prof. Dr. Bernardo Jerrosch Herold for his support, JNICT and INIC for the partial financing of this work.

(Received, 16th April, 1986 in revised form, 26th June 1987)

REFERENCES

- [1] O. SCHMIEDEBERG, H. MEYER, *Z. Physiol. Chem.*, **3**, 422 (1879).
- [2] P. DESNOYERS, *Ther. Pharmacol. Clin.*, **2**(17), 3 (1984).
- [3] C. A. MARCH, Ch. 1 in «*Glucuronic Acid*», Academic Press 1966.
- [4] A. M. SALAM, H. S. ISBELL, *Carbohydr. Res.*, **101**, 255 (1982).
- [5] a) L. N. OWEN, S. PEAT, W. J. G. JONES, *J. Chem. Soc.*, 339 (1941).
b) N. W. H. CHEETHAM, P. SIRIMANNE, *Carbohydr. Res.*, **112**, 1 (1983).
- [6] E. M. OSMAN, K. C. HOBBS, W. E. WALTSON, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2726 (1951).
- [7] B. SHELDRIK, W. MACKIE, D. AKRIGG, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, C39, 1257 (1983).
- [8] K. DAX, N. A. GASSNER, H. WEIDMANN, *Liebigs Ann. Chemie*, 169 (1977).
- [9] K. DAX, H. WEIDMANN, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **33**, 189 (1976).
- [10] —«Rules of Carbohydrate Nomenclature», *Chem. Eng. News.*, **26**, 1623 (1948).
— «Tentative Rules for Carbohydrate Nomenclature», *Biochem. J.*, **125**, 673 (1971).
- [11] K. DAX, I. MACHER, H. WEIDMANN, *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.*, **1**, 323 (1974).
- [12] S. TAKITANI, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 222 (1961).
- [13] M. KILEVIKA, J. MAURINS, R. PAEGLE, E. LIEPINS, A. ZIDERMANE, M. LIDAK, *Khim. Geterotsikl Soedin*, **11**, 1532 (1981).
- [14] J. MAURINS, R. PAEGLE, A. ZIDERMANE, M. LIDAKS, E. I. KVASYUK, I. A. MIKHAILOPULO, *Nucleosides nucleotides*, **3**, 147 (1984).

- [15] J. F. BAKER, B. W. CHALECKI, Jr., U.S. US 4, 335, 131 (Cl. 424-263; A61K31/44) 15 Jun 1982, Appl. 209, 393, 24 Nov 1980.
- [16] A. MOMOSE, K. KAMEI, Y. NITTA, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 199 (1966).
- [17] I. GOODMAN, L. SALCE, G. H. HITCHINGS, *J. Med. Chem.*, **11**, 516 (1968).
- [18] L. D. HALL, P. R. STEINER, *Can. J. Chem.*, **48**, 2439 (1970).
- [19] H. WEIDMANN, *Ann.*, **679**, 178 (1964).
- [20] Takeda Chemical Industries, Ltd., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59, 181, 296 (84, 181, 296) (Cl. C07H7/O2), 15 Oct. 1984, Appl. 83/53, 345 28 Mar 1983.
- [21] H. PAULSEN, D. STOYE, *Chem. Ber.*, **99**, 908 (1966).
- [22] W. A. R. VAN HEESWIJK, J. B. GOEDHARZ, J. F. G. VLIEGENTHART, *Carbohydr. Res.*, **58**, 337 (1977).
- [23] R. H. SHAH, *Carbohydr. Res.*, **12**, 43 (1970).
- [24] L. N. KULINKOVICH, V. A. TIMOSHCHUK, *Zh. Obshch. Khim.*, **53**, 1439 (1983).
- [25] W. M. KRUSE, M. H. MESHREKI, U.S. US 4, 326, 072 (Cl. 562-587, Co7 C59/105) 20 Apr 1982, Appl. 165, 210, 1 Jul 1980.
- [26] K. DAX, N. GASSNER, H. WEIDMANN, unpublished results.
- [27] H. WEIDMANN, W. TIMPE, N. WOLF, *Carbohydr. Res.*, **25**, 67 (1972).
- [28] J. PRYDE, R. T. WILLIAMS, *J. Biochem.*, **27**, 1205 (1933).
- [29] H. ITOH, *Noguchi Kenkyusho Jiho*, **26**, 53 (1983).
- [30] K. TAJIMA, H. ITOH, *Noguchi Kenkyusho Jiho*, **24**, 63 (1981).
- [31] H. ITOH, *Noguchi Kenkyusho Jiho*, **25**, 44 (1982).
- [32] Senju Pharmaceutical Co, Ltd., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 57, 175, 197 (82, 175, 197) (Cl. C07H9/O6), 28 Oct 1982, Appl. 81/60,007, 20 Apr 1981.
- [33] K. DAX, A. P. RAUTER, H. WEIDMANN, unpublished results.
- [34] H. WEIDMANN, M. APPENROTH, R. LEIPERT-KLUG, K. DAX, P. STOECKL, *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.*, **3**, 235 (1976).
- [35] A. KLEMER, U. HOFMEISTER, R. LEMMES, *Carbohydr. Res.*, **68**, 391 (1979).
- [36] H. PAROLIS, *Carbohydr. Res.*, **43**, C1 (1975).
- [37] H. PAROLIS, *Carbohydr. Res.*, **114**, 21 (1983).
- [38] R. CSUK, H. HOENIG, J. NIMPF, H. WEIDMANN, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2135 (1980).
- [39] R. ALBERT, K. DAX, R. W. LINK, A. E. STUETZ, *Carbohydr. Res.*, **118**, C5-C6 (1983).
- [40] K. DAX, H. WEIDMANN, unpublished results.
- [41] R. CSUK, N. MUELLER, *Congr. AMPERE Magn. Reson. Relat. Phenom.*, Proc., 22nd 345 (1984).
- R. CSUK, N. MUELLER, H. WEIDMANN, *Monatsh. Chem.*, **115**, 93 (1984).
- [42] T. IRIMAYIRI, H. YOSHIDA, T. OGATA, S. INOKAWA, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 3242 (1970).
- [43] K. DAX, A. P. RAUTER, A. E. STUETZ, H. WEIDMANN, *Liebigs Ann. Chem.*, **1768** (1981).
- [44] J. SCHWENG, E. ZBIRAL, *Tetrahedron Lett.*, **119** (1968).
- [45] R. ALBERT, K. DAX, A. STUETZ, H. WEIDMANN, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2645 (1982).
- [46] N. BAGGETT, A. SMITHSON, *Carbohydr. Res.*, **108**, 59 (1982).
- [47] N. BAGGETT, A. K. SAMRA, A. SMITHSON, *Carbohydr. Res.*, **124**, 63 (1983).
- [48] I. MACHER, *Dissertation*, Techn. Universitaet Graz, (1979).
- [49] D. W. MACKIE, A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, **43**, 2921 (1965).
- [50] H. WEIDMANN, *Monatsh. Chem.*, **96**, 766 (1965).
- [51] H. WEIDMANN, G. OLBRICH, *Tetrahedron Lett.*, 725 (1965).
- [52] K. HEYNS, E. ALPERS, J. WEYER, *Chem. Ber.*, **101**, 4209 (1968).
- [53] K. ONODERA, S. HIRANO, N. KASHIMURA, *Carbohydr. Res.*, **6**, 276 (1968).
- [54] K. DAX, H. WEIDMANN, *Carbohydr. Res.*, **25**, 363 (1972).
- [55] K. DAX, H. WEIDMANN, unpublished results.
- [56] H. DRIGUEZ, B. HENRISSAT, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5061 (1981).
- [57] A. VASELLA, R. VOEFFRAY, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1134 (1982).
- [58] M. FIESER, L. F. FIESER, E. TOROMANOFF, Y. HIRATA, H. HEYMAN, M. TEFFT, S. BHATTACHARYA, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2825 (1956).
- [59] J. IDE, *Yakugaku Zasshi*, **85**, 220 (1965).
- [60] H. WEIDMANN, D. WEWERKA, N. WOLF, *Monatsh. Chem.*, **99**, 509 (1968).
- [61] H. WEIDMANN, D. WEWERKA, N. WOLF, *Monatsh. Chem.*, **101**, 871 (1970).
- [62] E. DARAKAS, H. HULTBERG, K. LEONTEIN, J. LOENNGREN, *Carbohydr. Res.*, **103**, 176 (1982).
- [63] K. LEONTEIN, B. LINDBERG, J. LOENNGREN, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **B36**, 515 (1982).
- [64] — C. A. GROB, *Experientia (Basel)*, **13**, 126 (1960).
- C. A. GROB, *Bull. Soc. Chim. France*, 1360 (1960).
- [65] L. HORNER, H. OEDINGER, H. HOFFMANN, *Liebigs Ann. Chem.*, **626**, 26 (1959).
- [66] G. PIANCATELLI, A. SCETTRI, M. D'AURIA, *Tetrahedron Lett.*, 3483 (1977).
- [67] A. P. RAUTER, H. WEIDMANN, *Liebigs Ann. Chem.*, 2231 (1982).
- [68] G. AKSNES, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 438 (1961).
- [69] S. TRIPETT, D. W. WALKER, *J. Chem. Soc.*, 3874 (1959).
- [70] D. GROSS, *Phytochemistry*, **14**, 2105 (1975).
- [71] H. M. R. HOFFMANN, J. RUBE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 94 (1985).
- [72] V. NAIR, A. K. SINHABABU, *J. Org. Chem.*, **45**, 1893 (1980).
- [73] S. HANESSIAN, T. J. LIAK, D. M. DIXIT, *Carbohydr. Res.*, **88**, C14-C19 (1981).
- [74] C. PAPAGEORGIOU, C. BENEZRA, *J. Org. Chem.*, **50**, 157 (1985).
- [75] A. P. RAUTER, J. A. FIGUEIREDO, I. ISMAEL, M. S. PAIS, A. G. GONZALEZ, J. B. BERMEJO, *J. Carbohydr. Chem.*, **6**, 259 (1987).
- [76] R. B. GAMMILL, C. A. WILSON, T. A. BRYSON, *Synth. Commun.*, **5**, 245 (1975).
- [77] P. A. GRIECO, *Synthesis*, **67**, (1975).
- [78] A. P. RAUTER, *Dissertation*, Techn. Universitaet Graz (1982).
- [79] P. A. GRIECO, C. S. POGONOWSKY, *J. Org. Chem.*, **39**, 1958 (1974).
- [80] S. FLISZAR, R. F. HUDSON, G. SALVADORI, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 1580 (1963).

- [81] — J. BUDDRUS, W. KIMPENHAUS, *Chem. Ber.*, **107**, 2062 (1974).
 — J. BUDDRUS, *Chem. Ber.*, **107**, 2050 (1974).
 — J. BUDDRUS, *Angew. Chem.*, **84**, 1137 (1972).
 — J. BUDDRUS, *Angew. Chem.*, **80**, 535 (1968).
 [82] W. L. PARKER, F. JOHNSON, *J. Org. Chem.*, **38**, 2489 (1973).
 [83] — J. -L. GRAS, *Tetrahedron Lett.*, **211**, (1978).
 — J. -L. GRAS, *Tetrahedron Lett.*, **2955**, (1978).
 [84] E. F. ZIEGLER, *J. Org. Chem.*, **46**, 827 (1981).
 [85] H. BREDERECK, G. SIMCHEN, P. HORN, *Chem Ber.*, **103**, 210 (1970).
 [86] H. BREDERECK, G. SIMCHEN, B. FUNKE, *Chem Ber.*, **104**, 2709 (1971).
 [87] R. NOYORI, T. SATO, Y. HAYAKAWA, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2561 (1978).
 [88] M. SUDA, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1421 (1981).
 [89] D. J. BURTON, P. E. GREELIMB, *J. Org. Chem.*, **40**, 2796 (1975).
 [90] H. WEIDMANN, K. DAX, D. WEWERKA, *Monatsh. Chem.*, **101**, 1831 (1970).
 [91] W. TIMPE, K. DAX, N. WOLF, H. WEIDMANN, *Carbohydr. Res.*, **39**, 53 (1975).
 [92] H. ITOH, K. TAJIMA, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1253 (1983).
 [93] K. DAX, H. WEIDMANN, *Carbohydr. Res.*, **25**, 363 (1972).
 [94] K. HEYNS, H. PAULSEN, G. RUEDIGER, J. WEYER, *Fortschr. Chem. Forsch.*, **11**, 285 (1969).
 [95] I. MACHER, K. DAX, H. INSELSBACHER, H. WEIDMANN, *Carbohydr. Res.*, **77**, 225 (1979).
 [96] M. J. HSU, J. C. SMITH JR., A. A. YUNICE, G. KEPFORD, *J. Nutr.*, **113**, 2041 (1983).

RESUMO

D-glucofuranurono-6,3-lactonas.
Sua estrutura, reactividade
e potencial sintético

Após a apresentação da estrutura e da nomenclatura das D-glucofuranurono-6,3-lactonas, é ilustrada a sua elevada reactividade através de reacções que envolvem o anel tetra-hidrofurano, o anel lactona ou ambos os anéis. As sínteses de O-glucofuranósidos, de N-glucofuranósidos biologicamente activos e de halogenetos de glucofuranosiluronolactonas são exemplos de reacções no anel tetra-hidrofurano. São também mencionadas reacções de esterificação e de eterificação do grupo hidroxilo bem como a protecção regioespecifica de OH-1 e de OH-2 através da formação de grupos 1,2-O-alquilideno. É apresentada a preparação de L-gulonono-1,4-lactonas, de D-gluco-1,4,6,3-lactonas e de D-manurono-6,3-lactonas, por meio de reacções de redução e/ou de oxidação do grupo lactol ou de OH-2, conforme o caso.

Em relação às reacções que envolvem o anel lactona são discutidas a eliminação, a oxidação, a redução e a substituição nucleófila e inversão de configuração, que permite a obtenção de L-idurono-6,3-lactonas. É também ilustrada a síntese de aminoaçúcares, de 5-desoxi- e de 5-desoxi-5-C-metilenoaçúcares.

A preparação da L-gulofuranurono-6,3-lactona é realizada por reacções consecutivas de oxidação e de redução nos anéis tetra-hidrofurano e lactona.

F. RAMÓA RIBEIRO

Grupo de Estudos de Catálise Heterogénea
Instituto Superior Técnico
Av. Rovisco Pais
1096 Lisboa Codex
PORTUGAL



CATÁLISE POR SELECTIVIDADE DE FORMA DOS ZEÓLITOS

Descrevem-se os vários tipos de catálise por selectividade de forma dos zeólitos, bem como as aplicações em processos catalíticos de refinação do petróleo e petroquímica, nomeadamente o cracking selectivo (selectoforming e m-forming), isomerização de xilenos, alquilação do tolueno pelo metanol e a produção de gasolina a partir do metanol.

Refere-se um método de medida quantitativa de selectividade de forma através da determinação do índice de impedimento, comparando as velocidades de cracking do n-hexano e do 3-metil-pentano. Apresentam-se outros métodos de caracterização da estrutura porosa dos zeólitos com reacções modelo. Através da transformação do n-heptano, mostra-se que as velocidades de formação de coque e de desactivação dos zeólitos dependem da estrutura porosa dos zeólitos, podendo-se considerar reacções espacialmente exigentes.

1 — INTRODUÇÃO

A história dos zeólitos começou em 1756 quando um mineralogista sueco Cronsted [1] recolheu cristais de um novo tipo numa mina de cobre e constatou que libertavam gases por aquecimento, parecendo ferver. Chamou-lhe então zeólitos: composição das palavras gregas lithos (pedra) e zein (ferver).

Durante muitos anos somente geólogos e mineralogistas se interessaram por estes minerais. Numa edição de A. Jamar em 1860, numa obra intitulada «Mineralogie» foi então afirmado: «a família dos zeólitos é notável pela sua tendência a apresentar belos cristais, que todavia não têm outra utilização senão a de contribuir para ornamentar as colecções de mineralogia».

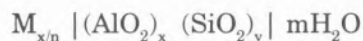
Nos princípios do século XX surgiram as primeiras aplicações dos zeólitos em permuta iónica e em adsorção, nomeadamente na separação e secagem de misturas gasosas. No entanto, só no princípio da década de 60, investigadores americanos das sociedades Mobil e Linde combinando as propriedades de adsorção dos zeólitos com a sua aptidão para permutar os seus catiões de compensação com protões, utilizaram pela primeira vez os zeólitos num processo catalítico industrial [2-4], o cracking catalítico de hidrocarbonetos. O seu impacto na indústria de refinação de petróleo e petroquímica foi enorme, comparável aos dos catalisadores Ziegler Natta na indústria dos polímeros, ou ao do processo Haber da síntese do amoníaco com catalisadores de ferro na indústria química do princípio do século XX. Um grande número de investigadores lançaram-se então na tarefa de reproduzir por síntese, zeólitos naturais em formas mais puras e também sintetizar novos zeólitos com estruturas cristalinas que não têm equivalente na natureza. A síntese efectua-se por aquecimento em autoclave de soluções de silicatos e aluminatos alcalinos em determinadas condições de temperatura, composição e pressão. A primeira síntese de zeólitos denominados P e Q foi efectuada por Barrer e, desde

então mais de uma centena de zeólitos foram obtidos, embora só alguns tenham aplicações industriais

2 — ESTRUTURA CRISTALINA E PROPRIEDADES

Os zeólitos são silico-aluminatos cristalinos [5, 6] com uma estrutura muito porosa com aberturas de poros de dimensões bem definidas (3 a 10 Å) que limitam o tamanho e a forma das moléculas que podem penetrar no seu interior.

A sua fórmula química é



sendo M os catiões de compensação de valência n que neutralizam as cargas negativas dos tetraedros $[AlO_4^-]$ que constituem um dos elementos estruturais de base, juntamente com os tetraedros $[SiO_4]$. Esses tetraedros estão ligados entre si pelos vértices de oxigênio, originando uma estrutura microporosa que pode apresentar as mais variadas formas conforme o arranjo dos tetraedros. O zeólito Y, a mordenite e o ZSM-5 são os zeólitos mais utilizados em catálise heterogênea.

A estrutura porosa do zeólito Y (Figura 1) é descrita como um empilhamento de três tipos de poliedros: poliedros de 26 faces

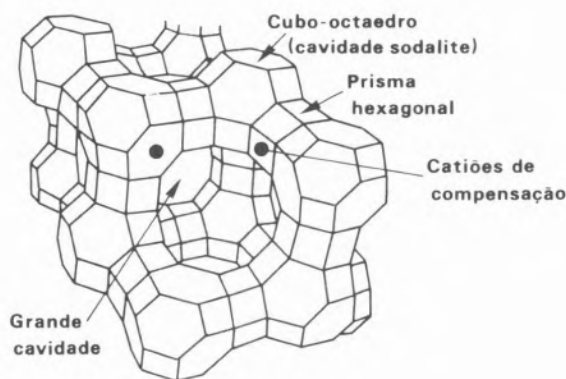


Figura 1

Estrutura do zeólito Y

(supercavidades α), cubooctaedros truncados e prismas hexagonais. A sucessão das supercavidades ligadas umas às outras nas três dimensões do espaço pelas suas aberturas dodecagonais constitui a microporosidade destes zeólitos. O diâmetro das supercavidades é de 13 Å e a abertura dos poros de 7,5 Å.

A mordenite apresenta uma estrutura porosa sem cavidades (Figura 2), com dois tipos de canais paralelos de abertura elíptica $6,7 \times 7$ Å ligados por pequenos canais paralelos perpendiculares aos primeiros e de aberturas $2,9 \times 5,7$ Å. As moléculas orgânicas não podem penetrar nos pequenos canais e por isso a sua circulação é monodimensional. Pelo contrário, moléculas de numerosos gases como o azoto, amoníaco, etc., são suficientemente pequenas para circular nos pequenos canais o que origina uma circulação tridimensional.

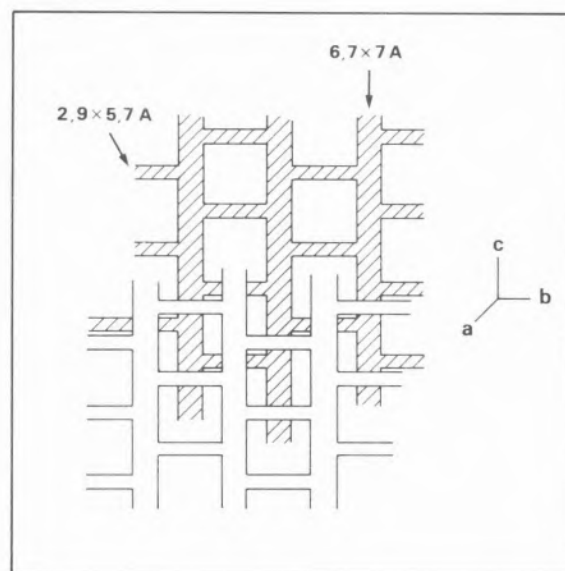
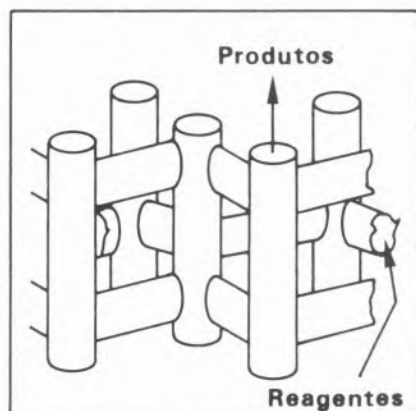


Figura 2

Estrutura da mordenite

A estrutura porosa do zeólito ZSM-5 (Figura 3) apresenta dois tipos de canais de dimensões vizinhas ($5,2 \times 5,7$ Å e $5,4 \times 5,6$ Å) o que lhe confere uma estrutura tridimensional. Não apresenta cavidades mas a circulação é tridimensional. Existem, no entanto, moléculas como diaromáticos e moléculas benzêni-

cas muito ramificadas como hexametilbenzeno que não penetram nos poros destes zeólitos.



ZSM 5

Figura 3

Estrutura do ZSM-5

A actividade e a selectividade dos zeólitos podem ser orientadas de modo a catalizar reacções específicas desejadas como consequência das suas propriedades muito particulares de que podemos salientar:

- área específica elevada
- acidez
- possibilidade de variar a razão Si/Al
- resistência térmica elevada
- selectividade de forma

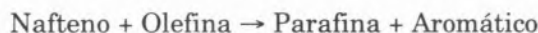
A acidez é uma propriedade muito importante dos zeólitos com aplicações em numerosos processos catalíticos industriais: cracking de alcanos, isomerização e dismutação de aromáticos, alquilação de aromáticos, etc..

Para reacções como o cracking, a actividade dos zeólitos na forma ácida pode ser cerca de 10000 vezes superior à dos catalisadores clássicos de sílica-alumina amorfa o que pode ser explicado pela:

- a) maior densidade e força dos centros ácidos
- b) maior concentração dos reagentes na vizinhança dos centros activos devido à adsorção muito forte.

- c) criação de campos eléctricos nos poros dos zeólitos, os quais por polarização das ligações C-H das moléculas reagentes de hidrocarbonetos aumentam a velocidade de formação dos carbocátions intermediários.

No caso particular do cracking, a presença de zeólitos favorece as reacções de transferência do hidrogénio, como por exemplo:



o que vai aumentar o teor em aromáticos e portanto o índice de octano das gasolinas. A reacção de transferência de hidrogénio é uma reacção bimolecular, sendo favorecida pela elevada densidade dos centros ácidos do zeólito e, por outro lado sendo uma reacção de 2.^a ordem é favorecida também pela maior concentração de reagentes.

A propriedade que permite fazer variar a razão Si/Al, mantendo a estrutura cristalina é também da maior importância. De facto, por ataques ácidos e por tratamentos térmicos em presença de vapor de água pode-se fazer a extracção de átomos de alumínio tetracoordenados de posições não estratégicas. Como principais consequências, pode-se referir uma maior estabilidade térmica, a criação de centros ácidos mais fortes embora menor densidade de centros ácidos. Esta diminuição da densidade de centros pode ser extremamente importante para melhorar a selectividade, por exemplo para isomerização de aromáticos em que há paralelamente a reacção de dismutação. Esta reacção é desfavorecida pois sendo bimolecular exige uma maior densidade de centros [7].

Os zeólitos possuem uma selectividade particular denominada selectividade de forma [8, 9] e que resulta da forma e tamanhos das moléculas reagentes, produtos de reacção e produtos intermediários serem da mesma ordem de grandeza do tamanho e forma das cavidades e poros dos zeólitos no interior dos quais se localizam os centros activos.

Existem fundamentalmente três grandes tipos de selectividade de forma:

- a) para os reagentes: as aberturas de poros de alguns zeólitos permitem somente a uma parte das moléculas reagentes difundir-se e atingir os centros activos.
- b) para os produtos: alguns dos produtos formados dentro dos poros são demasiado volumosos para se difundirem para o exterior. Esses produtos são convertidos em moléculas mais pequenas ou então desactivam o catalisador por bloqueamento da saída dos poros.
- c) para os produtos intermediários: determinadas reacções são impedidas, pois os produtos intermediários são demasiado volumosos para o espaço existente nas cavidades e poros da estrutura zeolítica.

Outras expressões menos comuns para selectividade de forma têm sido referidas:

- d) controlo de tráfico molecular[10]: pode ocorrer em zeólitos (ZSM-5) com mais do que um tipo de poros. As moléculas reagentes podem penetrar preferencialmente por um tipo de poros, enquanto os produtos de reacção se difundem através de poros com outras dimensões, minimizando-se a contra-difusão.
- e) efeito de concentração [11, 12]: descreve o aumento de concentração de hidrocarbonetos em zeólitos por exemplo tipo faujasítico, favorecendo reacções bimoleculares em detrimento de reacções monomoleculares. Um caso especial deste efeito é o chamado efeito cavidade, que se manifesta em zeólitos contendo cavidades erionite (erionite, zeólito T). A mobilidade de moléculas como o n-heptano e n-octano é reduzida drasticamente pois estes alcanos adaptam-se perfeitamente às cavidades erionite. Como consequência, a difusividade das n-parafinas com este número de átomos de carbono é mínima enquanto que a sua reactividade é máxima.

A difusão das moléculas desempenha no caso dos zeólitos um papel extremamente importante. Nos sólidos porosos existem dois regimes de difusão: difusão molecular, em que o livre percurso médio das moléculas é pequeno comparado com o diâmetro dos poros, fazendo-se a difusão por choques entre as moléculas e a difusão de Knudsen que se faz por choques com as paredes, sendo a difusividade inversamente proporcional ao diâmetro dos poros. Nos zeólitos existe um novo tipo de difusão a que Weisz [13] chamou configuracional, que é afectada pelo tamanho e configuração das moléculas.

3 — SELECTIVIDADE DE FORMA E APLICAÇÕES EM PROCESSOS CATALÍTICOS INDUSTRIAIS

Vamos então analisar os diferentes tipos de selectividade de forma e aplicações em processos catalíticos industriais, nomeadamente da indústria de refinação de petróleo e petroquímica.

Selectividade de forma para os reagentes

P. Weisz e Frilette [14] foram não só os pioneiros da catálise por selectividade de forma, mas também os seus ensaios em laboratório originaram muitas aplicações catalíticas industriais. Os primeiros resultados por eles obtidos sobre hidrogenação de olefinas [14] em zeólitos A (abertura de poros 4 Å) estão representados na Tabela 1.

Tabela 1

Selectividade para os reagentes, na hidrogenação de olefinas sobre zeólitos CaA com 0,3% Pt ($T = 25^{\circ}\text{C}$, 1 atm, $H_2/HC = 3$ e tempo de contacto = 0,3 s)

Olefina	Conversão (%)
Propileno	52
Buteno-1	70
Iso-butileno	3

A análise dos resultados permite constatar que embora o isopropileno seja mais fácil de hidrogenar do que o propileno e o buteno-1, a sua conversão é quase nula. De facto, devido ao seu diâmetro cinético (5,3 Å) não consegue penetrar nos poros do zeólito A, transformando-se somente sobre os centros activos externos, dependendo a sua conversão do tamanho das cristalites. Quanto mais pequenas elas forem, maior será a sua área externa por unidade de massa de zeólito e, portanto, maior o número de centros activos externos por unidade de massa e consequentemente maior será a conversão.

Uma grande parte das aplicações industriais dos zeólitos envolve reacções de catálise ácida, nomeadamente o cracking e a isomerização. Um processo industrial importante é o selectoforming [15-17] sobre zeólito NiH erionite com poros de dimensões 3,5 × 5,2 Å. Como se pode observar na figura 4, as isoparafinas (5,3 Å) embora mais fáceis de craquear do que as n-parafinas (4,3 Å) não conseguem penetrar nos poros, não sendo craqueadas ao contrário das n-parafinas. Aumenta-se assim o índice de octano das gasolinas pelo aumento da percentagem em iso-parafinas, embora com maior produção de produtos leves. Também as cicloparafinas e aromáticos não são craqueados, o que é vantajoso pois são hidrocarbonetos com índices de octano elevados.

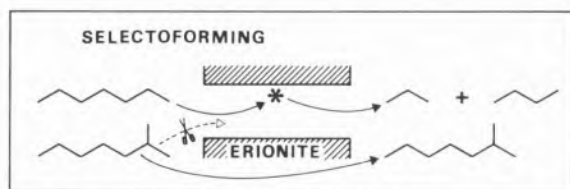


Figura 4

Selectoforming (cracking selectivo) de n-parafinas sobre zeólito NiH erionite

Outra aplicação de grande futuro da selectividade de forma para os reagentes é o processo M-forming [18], atendendo às normas muito severas que vêm sendo impostas pela CEE no que se refere à proibição de adicionar compos-

tos de alquil-chumbo para melhorar o índice de octano das gasolinas.

Como se pode observar pela figura 5, neste processo que utiliza o zeólito ZSM-5 como um dos catalisadores, faz-se a combinação de uma reacção de cracking «inteligente» com a alquilação de aromáticos. As n-parafinas e parafinas monoramificadas que têm baixos índices de octano, penetram nos poros do zeólito, sendo craqueadas. Os produtos mais leves resultantes vão alquilar as moléculas benzénicas, originando alquil-aromáticos com elevado índice de octano. Como consequência, em recentes formulações de catalisadores industriais de cracking, utiliza-se uma mistura de 5% de H ZSM-5 com 95% de REHY (zeólito HY permutado com terras raras).

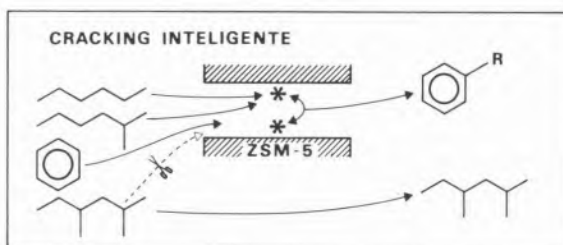


Figura 5

M-forming (cracking inteligente e alquilação) sobre ZSM-5

Selectividade de forma para os produtos e produtos intermediários

A sua aplicação de maior impacto na indústria petroquímica, é no processo de isomerização selectiva dos xilenos. Estes aromáticos são produzidos pelo reforming e após destilação, a sua distribuição é correspondente à do equilíbrio termodinâmico (25% o-xileno; 50% m-xileno; 25% p-xileno). Atendendo a que o p-xileno é o isómero de maior valor comercial (matéria-prima básica para a produção de plastificantes, fibras e resinas sintéticas) tornava-se imperioso obtê-lo de forma mais selectiva. Um dos processos mais correntes utiliza o ZSM-5 como catalisador [19] que apresenta inúmeras vantagens de que podemos destacar:

- a) elevada acidez e, portanto, elevada actividade para reacções de isomerização.
 b) uma estrutura porosa com aberturas de poros ($5,4 \times 5,6 \leftrightarrow 5,2 \times 5,8 \text{ \AA}$) que favorece a difusão do p-xileno ($5,7 \text{ \AA}$) (Figura 6).

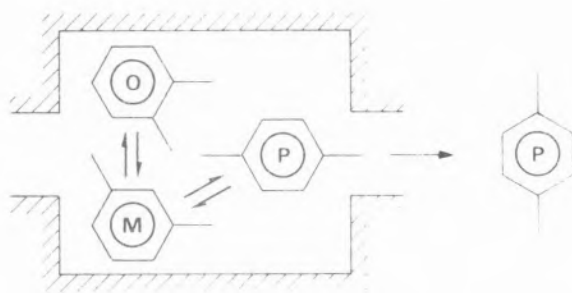


Figura 6

Isomerização selectiva do p-xileno sobre ZSM-5

- c) as dimensões dos poros e da sua intersecção (9 \AA) dificultam reacções secundárias como a dismutação em tolueno e trimetil-benzenos (Figura 7), bem como as reacções conducentes à formação de compostos carbonáceos.

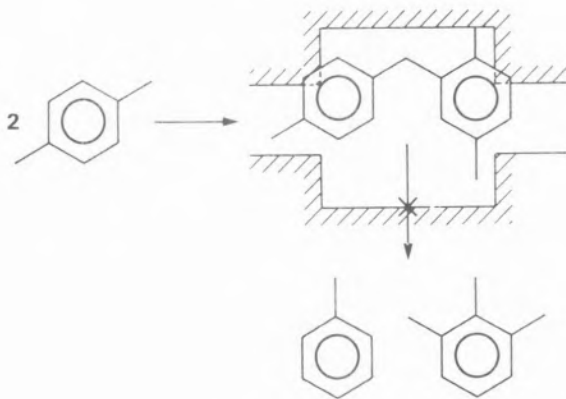


Figura 7

Impedimento da reacção de dismutação dos xilenos sobre ZSM-5

A influência da estrutura dos zeólitos na isomerização selectiva dos xilenos, dificultando a reacção de dismutação por impedimentos estereoquímicos na formação dos intermediários reaccionais foi posta em evidência por P.

Weisz [20]. Os valores relativos da razão das constantes de velocidade de isomerização e dismutação são: 15 para o zeólito Y, 70 para a mordenite e 1000 para o ZSM-5.

Uma outra aplicação importante na indústria petroquímica da selectividade para os produtos da reacção é o processo de alquilação do tolueno pelo metanol sobre ZSM-5 [19-21], cujo objectivo é obter selectivamente o p-xileno aumentando as limitações difusionais para os outros dois isómeros de duas formas: **a)** geometricamente, pelo aumento do tamanho dos cristais de ZSM-5 e, conseqüentemente, tornando os caminhos difusionais mais longos; **b)** quimicamente, pela redução da abertura dos poros por deposição de sais de fósforo [22] e desactivação parcial dos centros activos superficiais. Neste segundo caso conseguem-se obter selectividades de 97% para o p-xileno, embora com diminuição da conversão.

Um tipo especial de selectividade de forma que já referimos é o controle do tráfico molecular [10] que pode ocorrer em zeólitos com mais do que um tipo de canais, como acontece com o ZSM-5 que apresenta poros lineares de abertura elíptica e poros sinusoidais de abertura quase circular (Figura 3). Segundo Derouane [10], as parafinas lineares circulam preferencialmente pelos canais sinusoidais e as iso-parafinas e aromáticos pelos canais lineares, minimizando-se os fenómenos de contradifusão.

Uma aplicação catalítica industrial é na produção da gasolina a partir do metanol sobre ZSM-5: os reagentes leves entram pelos canais sinusoidais e os produtos da reacção que são essencialmente iso-parafinas e aromáticos difundem-se pelos canais lineares.

Este processo [23-24] foi lançado pela Mobil, em consequência do choque petrolífero de 1973, como alternativa à produção de gasolina a partir do petróleo. Posteriormente, com a baixa do preço do barril de petróleo bruto, este processo tornou-se menos atractivo devido aos seus elevados custos, existindo actualmente uma única unidade industrial em laboração na Nova Zelândia.

4 — CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA POROSA DOS ZEÓLITOS

Os zeólitos podem classificar-se segundo as dimensões dos seus poros em três categorias conforme representado na Tabela 2.

Tabela 2

Classificação dos zeólitos segundo as dimensões dos poros

Zeólitos	Parafinas adsorvidas	Exemplos
Poros estreitos 4,5 Å	parafinas lineares	erionite zeólito A
Poros intermédios 5-6 Å	parafinas monoramificadas aromáticos monocíclicos	ZSM-5 ZSM-48 Ofretite
Poros largos 6,5-7,5 Å	aromáticos multiramificados	mordenite zeólito Y ZSM-20

Mais de uma centena de zeólitos foi já sintetizada e todos os meses aparecem na literatura de patentes novos zeólitos. Tornava-se, pois, imperioso caracterizar a sua estrutura porosa (dimensões dos poros, cavidades, etc.) de modo a se poder seleccionar aqueles que possuem selectividade de forma para um determinado processo catalítico.

Um dos métodos mais utilizados é a determinação do índice de impedimento (CI — constraint index) [25], que se define como o cociente das constantes de velocidade de cracking a 350°C do n-hexano e do 3-metil-pentano.

Na Tabela 3 estão representados os índices de impedimento para cinco zeólitos de três tipos anteriormente indicados.

Tabela 3

Índice de impedimento de diferentes zeólitos

Zeólito (forma protónica)	Abertura dos poros (Å)	CI
Y	7,5	0,3
Mordenite	6,7 × 7,0	0,4
Ofretite	6,4	6
ZSM-5	5,4 × 5,6 ↔ 5,2 × 5,8	8
Erionite	3,6 × 5,2	40

A análise dos valores dos índices de impedimento apresentados na Tabela 3, permite explicar as diferenças de estrutura encontradas para os diferentes tipos de zeólitos. Assim, o zeólito Y e a mordenite apresentam valores inferiores a 1 para o índice de impedimento, análogos ao da sílica-alumina amorfa, o que corresponde à selectividade intrínseca dos centros ácidos. De facto, sendo o n-hexano mais difícil de craquear do que o 3-metil-pentano e não havendo limitações difusionais, pois ambos os zeólitos têm poros grandes, é de esperar que as razões das suas constantes de velocidade de cracking sejam inferiores a 1.

A ofretite e o ZSM-5 que têm poros do tamanho intermédio apresentam também valores de índice de impedimento intermédio. As diferenças de reactividade dos dois alcanos não são devidas a limitações difusionais na entrada dos poros (os diâmetros cinéticos das moléculas são inferiores às dimensões das aberturas dos poros) mas a impedimentos estereoquímicos na formação de intermediários reacionais. Segundo Haag [26], a formação dos carbocatiões intermediários ocorre por um mecanismo bimolecular, com transferência de hidreto da parafina para um carbocatião pré-adsorvido. Os impedimentos estereoquímicos são maiores para o 3-metil-pentano (maior diâmetro cinético) do que para o n-hexano e por isso o índice de impedimento é maior do que 1 para ambos os zeólitos.

A ofretite que tem uma estrutura porosa com cavidades grandes, bem como pequenos canais formados pela sucessão das cavidades gmelinite, apresenta menores impedimentos estereoquímicos do que o ZSM-5 que não tem cavidades. Por consequência, a ofretite tem um índice de impedimento inferior ao do ZSM-5.

A erionite que é um zeólito de poros estreitos apresenta valores muito elevados para o índice de impedimento, pois o 3-metil-pentano é uma molécula demasiado grande para entrar nos poros deste zeólito, reagindo somente sobre os centros activos localizados na superfície externa. Envenenando esses centros activos com uma base de grandes dimensões que não possa penetrar nos poros,

obtêm-se valores muito elevados para o índice de impedimento da erionite.

Este método para caracterizar a estrutura porosa dos zeólitos, permite-nos classificá-los segundo a Tabela 2 anteriormente apresentada. Os zeólitos com índice de impedimento inferior a 1 são de poros grandes, entre 1 e 12 são de poros intermédios e maior do que 12 são de poros estreitos.

A caracterização da estrutura porosa dos zeólitos pela determinação do índice de impedimento apresenta no entanto alguns inconvenientes pois é influenciada por vários parâmetros, nomeadamente a acidez dos zeólitos, a temperatura das reacções de cracking do n-heptano e 3-metil-pentano, o tempo de reacção, etc. Por exemplo, o índice de impedimento do ZSM-5 medido a 500°C é de 1,5 enquanto a 350°C vimos que era igual a 8. Segundo Haag [27], a temperaturas mais elevadas há mudança do mecanismo de cracking que passa a ser monomolecular, deixando de haver impedimentos estereoquímicos na formação dos intermediários reaccionais, sobretudo para o 3-metil-pentano. A figura 8 elucida como o índice de impedimento da ofretite aumenta com o tempo da reacção [28]. Essa variação explica-se pela rápida deposição de coque nas grandes cavidades da ofretite impedindo o acesso do 3-metil-pentano aos pequenos canais, onde só pode circular o n-hexano.

Estes exemplos mostram ser pois imprescindível para caracterizar a estrutura porosa dum zeólito utilizar outras técnicas como a adsorção de moléculas ou reacções modelo em que sejam bem conhecidos os diâmetros cinéticos das moléculas reagentes, dos produtos e dos intermediários reaccionais [29]. Para catalisadores zeolíticos bifuncionais, P. Jacobs [30] utiliza a hidroconversão do n-decano, reacção que foi testada para zeólitos com diferentes estruturas porosas bem conhecidas e depois aplicada a materiais zeolíticos de estrutura cristalina ainda não determinada.

Para zeólitos na forma ácida, uma reacção muito utilizada para caracterizar as dimensões das aberturas dos poros é a isomerização do m-xileno [29], pois ao contrário do índice de impedimento não depende nem da força dos centros, nem do espaço na vizinhança desses

centros. A dismutação dos xilenos [29] permite caracterizar as dimensões das cavidades das estruturas zeolíticas, embora apresente inconvenientes pois é afectada pelas limitações difusionais e pelas características dos centros ácidos.

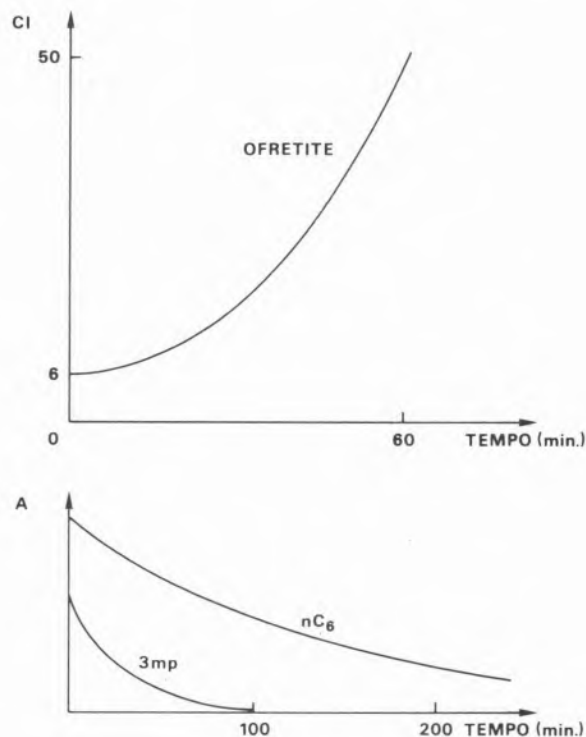


Figura 8

Variação do índice de impedimento da ofretite e das actividades para o n-hexano e 3-metil-pentano com o tempo de reacção

Em síntese, podemos pois afirmar que a selectividade de reacções em zeólitos depende de vários factores:

- a) características dos centros activos
- b) limitações difusionais dos reagentes e produtos de reacção
- c) impedimentos estereoquímicos na formação de intermediários reaccionais
- d) deposição de coque, impurezas dos reagentes, etc.

A estrutura porosa de zeólitos pode ser caracterizada com reacções modelo se conhecermos o factor determinante.

Para caracterizar a abertura dos poros, o factor **b**) (limitações difusionais) é determinante, devendo usar-se reacções como a isomerização do m-xileno que envolvam intermediários reaccionais monomoleculares de modo a não haver impedimentos estereoquímicos à sua formação.

Para caracterizar as dimensões das cavidades e canais da estrutura dum zeólito, a reacção ideal seria aquela em que as moléculas reagentes e produtos de reacção sejam pequenas de modo a evitar limitações difusionais e os intermediários reaccionais sejam bimoleculares e de dimensões conhecidas, com a sua formação independente das características dos centros activos.

5 — INFLUÊNCIA DA SELECTIVIDADE DE FORMA NA VELOCIDADE DE FORMAÇÃO DE COQUE E NA DESACTIVAÇÃO DOS CATALISADORES ZEOLÍTICOS

Um último aspecto importante da selectividade de forma e, portanto, da estrutura porosa dos zeólitos é a sua influência na velocidade

de formação de compostos carbonáceos e na consequente desactivação dos catalisadores zeolíticos em reacções com hidrocarbonetos.

A velocidade de formação de coque depende das condições operatórias (temperatura, presença de hidrogénio ou de metais no zeólito, etc.) e também da estrutura porosa do zeólito pois é uma reacção espacialmente exigente [31].

Na figura 9 estão representadas de forma esquemática as várias reacções conducentes à formação de coque, partindo de uma parafina. Em zeólitos de poros pequenos só são possíveis reacções de desidrogenação e oligomerização, enquanto em zeólitos de poros intermédios como o ZSM-5 dão-se reacções de ciclização que conduzem à formação de naftenos e por desidrogenação a aromáticos. No entanto, para estes zeólitos a razão C/H dos compostos carbonáceos não ultrapassa normalmente o valor de 2. Para um zeólito de poros grandes há formação de alquilaromáticos e anéis poliaromáticos que por reacções de desidrogenação originam o coque, podendo-se obter compostos com razões C/H de 0,5.

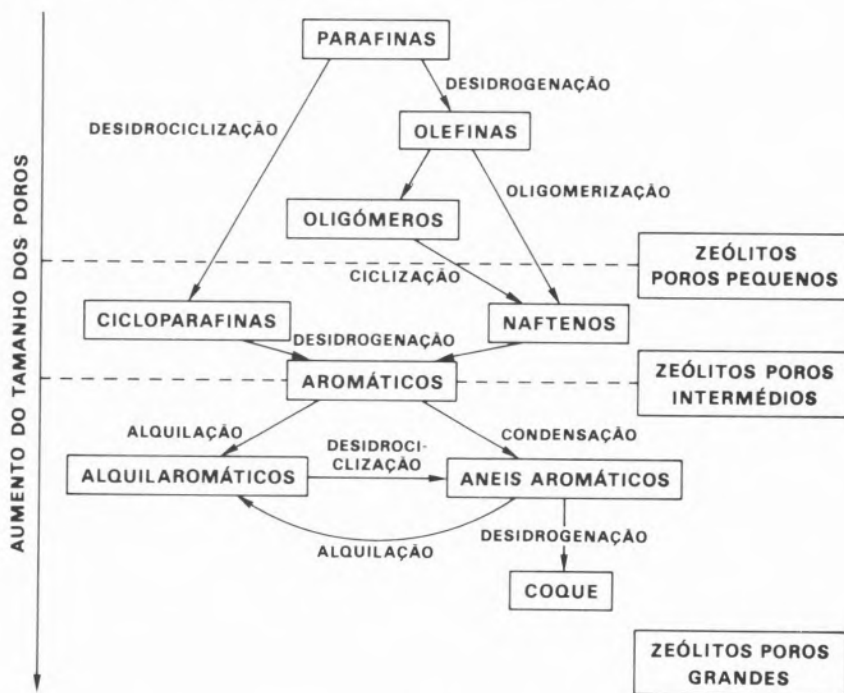


Figura 9

Representação esquemática da formação de coque em zeólitos

D. Rollmann [32] estabeleceu uma correlação entre a percentagem de coque formado e o índice de impedimento dos zeólitos: para as mesmas condições operatórias, o teor em coque formado pode atingir valores de 1% (em peso) para zeólitos de poros largos (índice de impedimento 0,4), enquanto para zeólitos de poros intermédios (índice de impedimento 8) o teor em coque formado não ultrapassa 0,05% (em peso).

A desactivação dos catalisadores zeolíticos pelo coque pode produzir-se por envenenamento dos centros activos ou por bloqueamento do acesso dos reagentes aos centros activos localizados no interior dos poros e cavidades. A desactivação é mais rápida na segunda hipótese e depende essencialmente da estrutura porosa do zeólito, como se pode constatar pela observação da figura 10 obtida por Guisnet [33], que estudou a variação da actividade de quatro zeólitos com diferentes estruturas em função do tempo de reacção, na transformação do n-heptano.

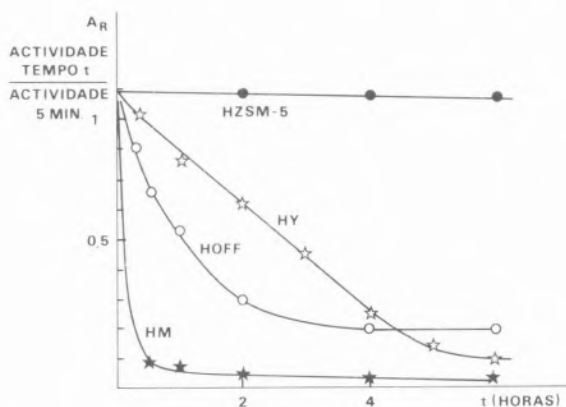


Figura 10

Variação de A_R (actividade para o tempo t / actividade após 5 min.) em função do tempo de reacção, com a reacção de transformação do n-heptano (Temperatura = 450°C, $pN_2 = 0,7$ bar, $pnC_7 = 0,3$ bar) em quatro zeólitos de estruturas porosas diferentes

A velocidade de formação de coque é elevada quando o espaço na vizinhança dos centros é grande, não havendo impedimentos estereoquímicos à sua formação. É o caso do zeólito Y

e da ofretite que apresentam grandes cavidades e da mordenite que embora não tenha cavidades, possui canais de grande diâmetro. Pelo contrário, essa velocidade de formação de coque é lenta no ZSM-5 que somente possui canais de pequeno diâmetro.

No que concerne à velocidade de desactivação (figura 10), é muito elevada na mordenite pois há um rápido bloqueamento dos poros devido à circulação monodimensional das moléculas. Essa velocidade de desactivação é média no zeólito Y e na ofretite, pois embora haja uma grande formação de coque, continua a haver acesso das moléculas aos centros activos pois a circulação é tridimensional. A ofretite, no entanto, como se pode observar pela figura 10,

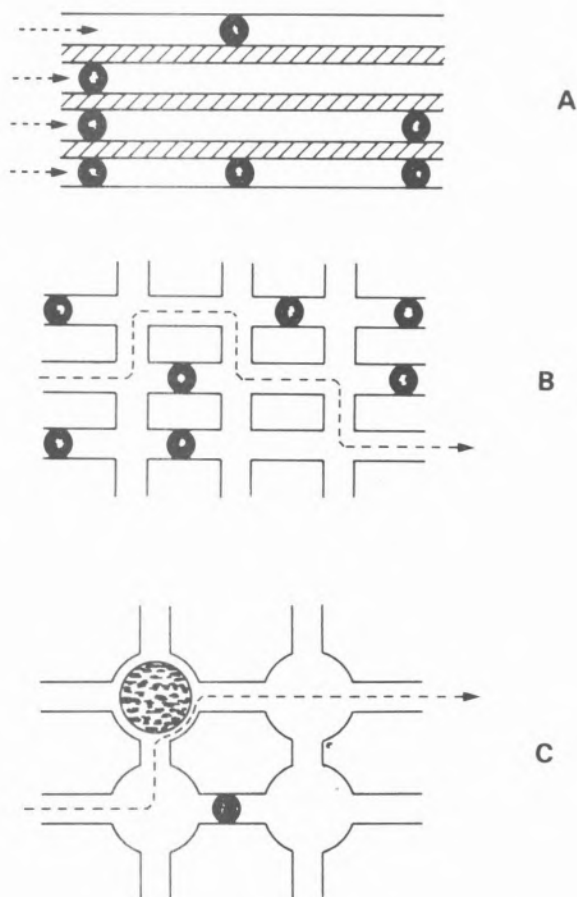


Figura 11

Bloqueamento dos poros e cavidades por formação de coque em três tipos de zeólitos: A-mordenite, B-ZSM-5 e C-zeólito Y

apresenta no fim de 2 horas de reacção uma velocidade de formação de coque e uma velocidade de desactivação lentas pois devido à sua estrutura porosa, a circulação das moléculas faz-se somente nas pequenas cavidades gmelinite, devido ao bloqueamento do acesso às grandes cavidades.

O ZSM-5 apresenta uma velocidade de desactivação muito lenta, pois além da baixa formação de coque, a circulação das moléculas é tridimensional.

Estas considerações sobre a influência da estrutura porosa dos zeólitos na velocidade de formação de coque e de desactivação são melhor visualizadas na figura 11, em que são representadas esquematicamente as estruturas porosas da mordenite, do ZSM-5 e do zeólito Y, o tipo de circulação das moléculas e a localização de compostos carbonáceos formados durante as reacções com hidrocarbonetos. A observação da figura 11 permite compreender que a mordenite tem velocidades de formação de coque e de desactivação elevadas, o ZSM-5 apresenta ambas as velocidades muito lentas e o zeólito Y possui uma velocidade elevada de formação de coque devido às suas grandes cavidades e uma velocidade de desactivação média.

CONCLUSÕES

Os zeólitos podem ser considerados reactores catalíticos microscópicos de canais e cavidades cujas dimensões diferem conforme a sua estrutura porosa, no interior da qual se localizam os seus centros activos.

A sua selectividade muito particular denominada selectividade de forma é a base da aplicação dos zeólitos em importantes processos catalíticos da indústria de refinação de petróleo e petroquímica nomeadamente o selectoforming e o m-forming, a isomerização selectiva dos xilenos, a alquilação do tolueno pelo metanol, a produção de gasolina a partir do metanol, etc.

Dado que todos os meses aparecem na literatura de patentes novos zeólitos é fundamental

caracterizar a sua estrutura porosa de modo a podermos escolher aqueles que possuem selectividade de forma para um determinado processo catalítico. Os métodos mais usuais são a determinação do índice de impedimento e a caracterização por reacções modelo, em que os diâmetros cinéticos dos reagentes, produtos e produtos intermediários sejam bem conhecidos.

A estrutura porosa e a selectividade de forma têm também uma grande influência nas velocidades de formação de coque e desactivação dos catalisadores zeolíticos nas reacções com hidrocarbonetos. A reacção de formação de coque é pois uma reacção espacialmente exigente, sendo a sua velocidade baixa quando o zeólito não apresenta espaços significativos na vizinhança dos centros activos, o que origina impedimentos estereoquímicos à formação desses compostos carbonáceos. A velocidade de desactivação está dependente do tipo de circulação das moléculas, sendo elevada quando a estrutura é monodimensional, por bloqueamento do acesso aos centros activos localizados no interior dos poros.

(Recebido em 6 de Julho de 1988)

REFERÊNCIA

- [1] D. BARTHOMEUF, *La Recherche*, **11**, 908, 1980.
- [2] F. RAMÓA RIBEIRO, *Rev. Port. Quím.*, **26**, 212, 1984.
- [3] D. E. W. VAUGHAN, *Properties and Applications of Zeolites*, (Ed. R. P. Townsend), The Chemical Society, London, p. 294, 1980.
- [4] M. POUTSUMA, *Zeolite Chemistry and Catalysis* (Ed. J. A. Rabo), ACS Monograph 171, American Chemistry Society, Washington, p. 437, 1976.
- [5] D. W. BRECK, *Zeolite Molecular Sieves. Structure Chemistry and Uses*, John Wiley and Sons, New York, 1974.
- [6] R. M. BARRER, *Zeolites and Clay Minerals as Sorbents and Molecular Sieves*, Academic Press, 1978.
- [7] M. GUISET, N. S. GNEP, *Zeolites: Science and Technology* (Eds. F. Ramóá Ribeiro et al.), Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, p. 571, 1984.
- [8] E. DEROUANE, *Catalysis by Zeolites* (Eds. B. Imelik et al.), Elsevier Science Publishing Company, Amsterdam, p. 5, 1980.
- [9] E. DEROUANE, *Zeolites: Science and Technology* (Eds. F. Ramóá Ribeiro et al.), Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, p. 437, 1984.
- [10] E. DEROUANE, Z. GABELICA, *J. Catal.*, **65**, 486, 1980.

- [11] R. L. GORRING, *J. Catal.*, **31**, 13, 1973.
- [12] N. Y. CHEN, S. J. LUCKI, E. B. MOWER, *J. Catal.*, **52**, 453, 1978.
- [13] P. WEISZ, *Chem. Tech.*, **3**, 498, 1973.
- [14] P. WEISZ, J. V. FRILETTE, *J. Phys. Chem.*, **64**, 382, 1960.
- [15] N. Y. CHEN, J. MAZIUK, A. B. SCHWARTZ, P. WEISZ, *Oil and Gas J.*, **66**, 154, 1968.
- [16] N. Y. CHEN, W. E. GARWOOD, *Ind. Eng. Process Res. Devel.*, **17**, 513, 1978.
- [17] N. Y. CHEN, W. E. GARWOOD, *J. Catal.*, **53**, 284, 1978.
- [18] N. Y. CHEN, W. E. GARWOOD, comunicação apresentada Simpósio Amer. Chem. Soc., Houston, Março 1980.
- [19] N. Y. CHEN, W. W. KAEDING, F. G. DWYER, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 6793, 1979.
- [20] S. L. MEISEL, J. P. McCULLOUGH, C. H. LECCHTHALER, P. WEISZ, *Lleo Friend Symposium, American Chemical Society, Chicago, 1977*.
- [21] S. A. BUTER, U. S. Patent 4007231, 1977.
- [22] S. A. BUTTER, W. W. KAEDING, U. S. Patent 3965208, 1976.
- [23] C. D. CHANG, J. C. KUO, W. H. LANG, S. M. JACOB, J. J. WISE, A. J. SILVESTAI, *Ind. Eng. Chem. Proc. Res. Dev.*, **17**, 255, 1978.
- [24] S. L. MEISEL, J. P. McCULLOUGH, C. H. LECCHTHALER, P. WEISZ, *Chemtech*, **6**, 86, 1976.
- [25] J. V. FRILETTE, W. O. HAAG, R. M. LAGO, *J. Catal.*, **67**, 223, 1981.
- [26] W. O. HAAG, LAGO, P. WEISZ, *Faraday Discuss Chem. Soc.*, **72**, 317, 1981.
- [27] W. O. HAAG, R. M. DESSAU, *Proc. 8th Intern. Congress Catal.*, **III**, 305, 1984.
- [28] G. BOURDILLON, *Tese Universidade Poitiers*, 1985.
- [29] F. RAMÓA RIBEIRO F. LEMOS, G. PEROT, M. GUISET, *Chemical Reactions in Organic and Inorganic Constrained Systems* (Ed. R. Setton) Reidel Publishing Company, Dordrecht, p. 141, 1986.
- [30] J. MARTENS, M. TIELEN, P. JACOBS, J. WEITKAMP, *Zeolites*, **4**, 98, 1984.
- [31] L. D. ROLLMANN, D. E. WALSH, *Progress in Catalyst Deactivation* (Ed. J. L. Figueiredo), Martinus Publishers, The Hague, p. 81, 1982.
- [32] L. D. ROLLMANN, D. E. WALSH, *J. Catal.*, **56**, 139, 1979.
- [33] M. GUISET, P. MAGNOUX, C. CANAFF, *Chemical Reactions in Organic and Inorganic Constrained Systems* (Ed. R. Setton), Reidel Publishing Company, Dordrecht, p. 131, 1986.

ABSTRACT

Shape selectivity catalysis by zeolites

Several types of selective catalysis by zeolites are described and the applications in catalytic process of petroleum refining and petrochemistry, namely the selective cracking (selectoforming and m-forming), isomerization of xylenes, alkylation of toluene by the methanol and the methanol-to-gasoline conversion,

We report a quantitative measure of shape selectivity (called constraint index) through the comparison of the cracking rates of n-hexane and 3-methylpentane. We also present with examples the characterization of the porous structure of zeolites by means of model reactions.

Through the transformation of n-heptane, we show that the coking and the aging rates of the zeolites depend on their porous structure, which allows us to consider these reactions as shape selective processes.

JOSÉ A. S. CAVALEIRO

Department of Chemistry
University of Aveiro
3800 Aveiro
PORTUGAL

KEVIN M. SMITH

Department of Chemistry
University of California
Davis, CA 95616
U.S.A.



PORPHYRIN SYNTHESIS

Methods for chemical syntheses of porphyrins from monopyrroles are critically evaluated. Details of the most successful approaches are presented and compared. The procedures described vary from tetramerization of suitably substituted monopyrroles to produce symmetrical porphyrins, through dipyrrole (pyrromethane, pyrromethene) condensations which afford products with some symmetry limitations, to syntheses and cyclizations of open-chain tetrapyrroles (bilanes, bilenes, biladienes) which yield truly unsymmetrical porphyrins. Strategy employed in choice of a particular synthetic approach is outlined, and historical perspective is used to demonstrate the value and versatility of recent developments in the synthesis of porphyrin macrocycles.

1. Introduction

The porphyrin macrocycle, in its various reduced, oxidized, and metallated forms, is involved in a large variety of vital functions essential to living organisms. These include oxygen transport and storage, respiration, photosynthesis, electron transport, drug detoxification, hydrogen peroxide biochemistry, to name but a few. The biological significance of the various derivatives of the porphyrin macrocycle has, in the fairly recent past, become the focus of a multitude of studies by chemists, biochemists, and physicians. In the past decade, porphyrin systems have also become probably the most popular model with which to mimic many biological phenomena, as well as being targets for commercial exploitation of several catalytic processes of a type which are efficiently performed in Nature, for example in the chemical functionalization of hydrocarbons, transportation of oxygen, etc. The porphyrin macrocycle also provides an excellent chelating ligand for a variety of metal ions which can be studied in detail in order to reveal new features of inorganic and organometallic chemistry, as well as a wealth of molecules for theoretical, physical, and spectroscopic investigations.

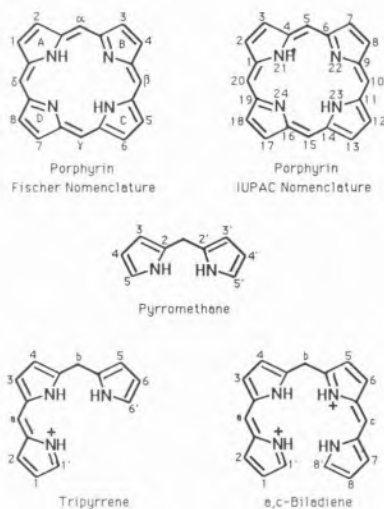
2. Nomenclature

The Fischer system of nomenclature for porphyrins, and the more cumbersome IUPAC corrin system, are shown in Figure 1, along with the corresponding numbering for pyrromethanes, tripyrrenes, and α,c -biladiene systems. We shall use the Fischer system throughout this review.

3. Porphyrin Syntheses

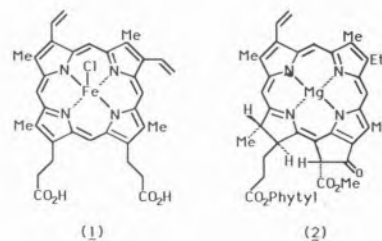
During the earlier part of this century, and particularly during the 1920-1930s, synthetic studies of porphyrins were in their hey-day. Hans Fischer and his school in Munich

carried out seminal work on the structure and synthesis of almost all of the pyrrole pigments. A highlight of these accomplishments was the total synthesis in 1929, [1], of the prosthetic group of the heme proteins, protohemin (1); this achievement not only demonstrated the prowess of organic chemistry in the 1920s, but also established beyond doubt the structure of protohemin and thereby resulted in the award, in 1930, of a Nobel prize to Fischer.



Though Fischer's accomplishments rank high in the overall achievements of porphyrin chemistry, his synthetic procedures were often drastic, and mixtures of products often resulted because of the limited number of known routes at that time. It was recognized, though not until the late 1960s, that it would be necessary to develop new, milder procedures for porphyrin synthesis if new strides forward were going to be made in this field of natural products chemistry. It was hoped that planned developments would improved yields of porphyrins, be available to synthesis of porphyrins bearing labile side chains, and be overall efficient enough to permit syntheses of carbon-13, carbon-14, deuterium, and tritium labeled porphyrins to service the expanding field of biosynthetic studies of porphyrins and chlorophylls. Investigators who began their work in the 1960s were encouraged in their efforts by the truly elegant and ground-breaking work of Woodward's group in Harvard,

which accomplished a remarkable synthesis of chlorophyll-*a* (2) to begin the decade.



To this day, and all over the world, biosynthetic and chemical reactivity studies on porphyrins are being carried out with great enthusiasm. Such studies include organic, inorganic, organometallic, physical, and theoretical aspects of porphyrins, metalloporphyrins, and various ligands bound to the central metal ions of metalloporphyrins. Several publications appearing every month in many of the world's top rank journals attest to this interest. Most recently, work has been started on practical applications of porphyrins for a variety of uses ranging from catalytic functionalization of petroleum hydrocarbons, to model systems of enzymic catalysis, constituents of inks, photovoltaic cells, photosynthetic mimics, blood substitutes, non-biological oxygen carriers, and perhaps most promising of all, to use of porphyrins in photodynamic therapy for treatment of tumors.

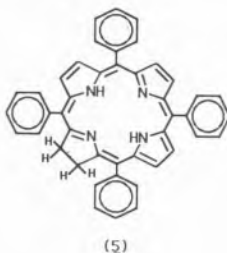
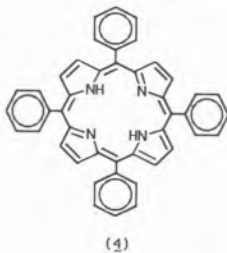
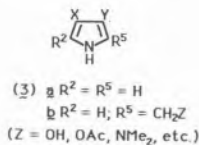
3.1. Symmetry Considerations

Because of the large number of diverse porphyrins required for different investigations, a number of quite different routes to them have been developed over the years. The fundamental consideration in deciding which route to employ is based heavily upon symmetry. With very few exceptions, practically any porphyrin can be synthesized using methods currently at hand. However, it would be foolish to use a lengthy stepwise total synthesis to obtain completely symmetrical porphyrins such as octaethylporphyrin or tetraphenylporphyrin. Such simple porphy-

rins are best prepared by monopyrrole tetramerization («4x1»). Similarly, porphyrins related to hemin (1) possess an element of pseudo symmetry («synthetic symmetry») in the lower half of the molecule, and such compounds are well suited to dipyrrole condensations («2+2»); centrosymmetric porphyrins, likewise, can be efficiently prepared by self-condensation of a suitable dipyrrole. Totally unsymmetrical porphyrins, for example of a type obtained by chlorophyll degradation, must be fashioned by application of methods involving open-chain tetrapyrroles. It is our intention, in the paragraphs which follow, to delineate the methods currently available for porphyrin synthesis, and to discuss their application to various target porphyrins of varying symmetry.

3.2. Tetramerization of Monopyrroles

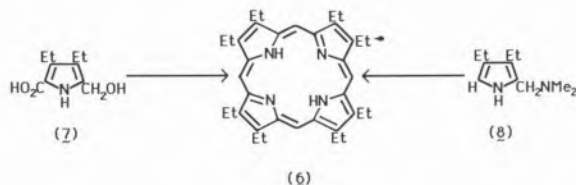
Elegant porphyrin synthesis usually requires formation of only one porphyrin in a cyclization sequence. Thus, the monopyrrole (3) undergoing tetramerization must be symmetrically substituted at the β -positions (X and Y) or else a mixture of all four porphyrin type-isomers will result. The pyrrole (3) can be of two types, (i) unsubstituted at the 2-, and 5-positions (the so called α -positions) (e. g. 3a), therefore requiring the presence of separate additional bridging (future α , β , γ , δ) carbons, or (ii) mono-substituted at either position 2- or 5- with a one carbon unit bearing a good or potentially good leaving group (e. g. 3b).



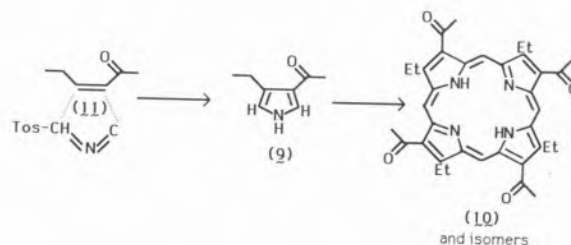
3.2.1. Tetramerization of 2,5-Di-unsubstituted pyrroles. — The classical example of this approach is due to Rothmund, [2]. The method requires heating of pyrrole with aldehydes in pyridine in the absence of air. Rothmund was able to prepare more than 30 porphyrins, tetraphenylporphyrin (4, TPP) being one of them, although only in low yields (usually <5%). This procedure was modified later by Adler and co-workers, [3], such that a 20% yield of TPP (4) can be obtained by refluxing pyrrole and benzaldehyde in boiling propionic acid for about 30 minutes. The porphyrin product seems always to be isolated together with a minor chlorin (5) contaminant (5-10%), and this mixture is difficult to separate chromatographically on scales larger than a few milligrams. However, the porphyrin/chlorin mixture can be treated with dichloro-dicyanobenzoquinone, which accomplishes transformation of chlorin into porphyrin, thereby eliminating the need for a separation procedure, [4]. Many tetra-aryl and tetra-alkyl porphyrins have been synthesized by this method, and many of these have been used in studies of acid/base, redox, complexation, and other phenomena.

The mechanism of the condensation reaction has been the subject of several studies, and a number of intermediates have apparently been isolated, [5]. Recent work claims that stable porphyrinogens are formed, [6], in high yields, [7], in the condensation involving pyrrole and aldehydes. The condensation can be extended to use of more than one aldehyde, or to compounds bearing more than one aldehyde function. Thus, several mixed meso-substituted porphyrins have been prepared for studies on solar energy conversion, [8], and a variety of mono-, di-, and tri-functionalized tetrapyrroles have been synthesized, [9]. The oppositely di-functionalized porphyrins have been used in a rational route for the synthesis of «tailed porphyrins». «Capped porphyrins» have been synthesized by way for monopyrrole tetramerization, and have been used in model studies of hemoglobin oxygenation cooperativity, [10].

3.2.2. Tetramerization of 2- or 5-monosubstituted pyrroles — This route results in formation of peripherally substituted but meso-unsubstituted porphyrins. Octaethylporphyrin (**6**) is perhaps the most famous, and useful, of all model porphyrins, and has featured in countless model studies of porphyrin systems, [11], because of its availability, solubility, symmetry, and stability. It can be synthesized in either of two common ways: (i) heating of a monopyrrole (**7**) in acetic acid containing ferricyanide, [12], or heating the dimethylaminomethylpyrrole (**8**) in refluxing acetic acid, [13]. These syntheses are lengthier than they appear because the monopyrroles (**7**) and (**8**) are only available via multi-step syntheses. An improved synthesis of OEP, employing the latter route, was recently described by Paine *et al.* [14].

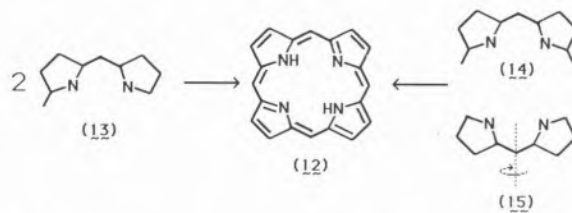


It has been reported, [15], that 3, 4-disubstituted pyrroles (e. g. **9**), when refluxed in ethanol for several hours with formaldehyde and HCl or HBr, and then exposed to air for a few days to several weeks give porphyrins (**10**) unsubstituted at the meso-positions. In this way, 3,4-dimethylpyrrole gave a 76% yield of octamethylporphyrin, and 3-acetyl-4-ethylpyrrole (**9**) gave a mixture of tetraacetyltetraethylporphyrin isomers, which can be converted into OEP by diborane reduction. This work led to a general synthesis of octa-alkylporphyrins in overall yields of 11-40%, [16]. Treatment of α , β -unsaturated ketones (e. g. **11**) with tosylmethylisocyanide gives pyrroles (e. g. **9**) which undergo cyclocondensation with formaldehyde in ethanol, in presence of air, to give the required porphyrin.



3.3. From Dipyrroles

This method uses two dipyrrolic units which are condensed to give the porphyrin compound. Such approaches have obvious symmetry restrictions with regard to the nature of the peripheral substituents. Thus, it is limited to synthesis of porphyrins (**12**) which are centrosymmetrically substituted [i. e. produced by self-condensation of dipyrroles bearing one attached bridging carbon, such as (**13**)], or to porphyrins which have symmetry in one or both of the starting dipyrroles (e. g. **14**, **15**). Most natural porphyrins derived from heme possess precisely these symmetry elements, and can therefore be synthesized from dipyrroles. Chlorophyll derivatives, however, which are much less symmetrical in the lower (ring C, D) half of the molecule, must be synthesized by more elaborate and general methods (see later).

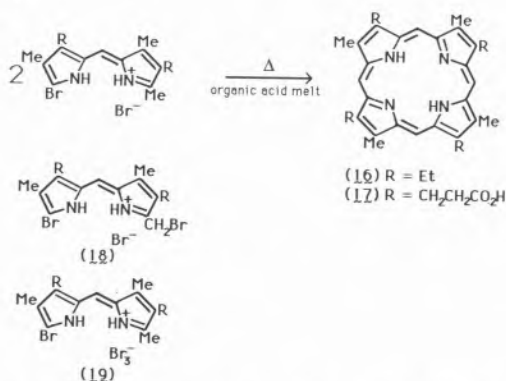


3.3.1. From Pyrromethenes — It can be said that the classical history of porphyrin synthesis started here. The pyrromethene approaches to porphyrin synthesis began in Munich with Hans Fischer and his group. The procedures developed at this time are of great historical interest, and with hindsight one can only admire the great achievements of the Fischer School at a time when neither

chromatographic methods for purification nor spectroscopic techniques for analysis were available.

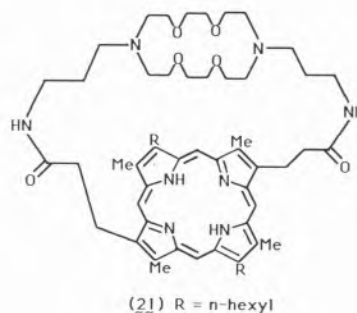
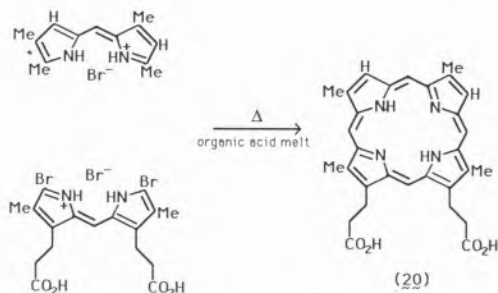
The cyclization conditions devised by Fischer, [17], were certainly drastic, involving organic acid melts above 200°C, and yields of porphyrin were often very low and erratic. Moreover, many sensitive peripheral substituents could not survive the cyclization conditions. Nevertheless, Fischer's work was a true landmark in the chemistry of pyrrole compounds.

The pyrromethenes were generally activated towards self-condensation by bromination, and then coupled by heating in succinic, tartaric, or other organic acid melts, [18], as illustrated for the synthesis of etioporphyrin-I (16) and coproporphyrin-I (17). Alternatively, 5-bromo-5'-bromo-methylpyrromethene hydrobromides (18), 5-bromo-5'-methylpyrromethene perbromides (19), or a mixture of both, can be heated in anhydrous formic acid to give about 50% yields of centrosymmetrically substituted porphyrins (16, 17), [19].



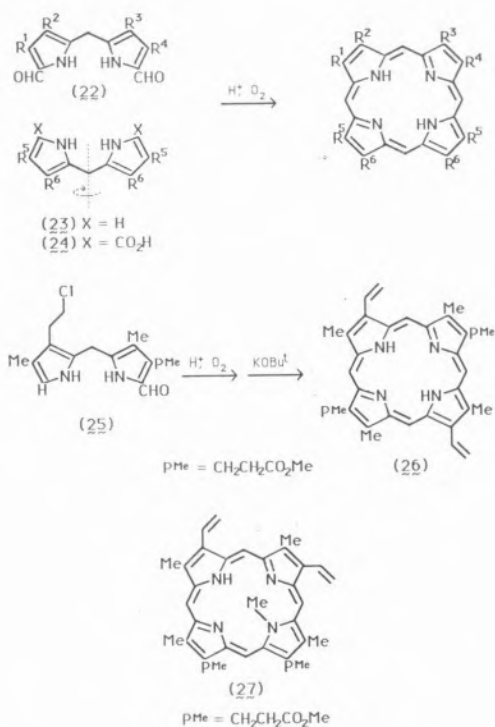
This method remains as one of the most efficient porphyrin syntheses, and it can be modified to give more diversely substituted porphyrins, as shown in Fischer's synthesis of deuteroporphyrin-IX (20), [20]. Recent work, building on the perbromide approach, [19], has shown that these last condensations give porphyrins in yields approaching 40% if they are carried out in refluxing anhydrous formic acid in the presence of one equivalent of bromine, [21]. A crowned porphyrin (21) has been synthesized by this route, and its iron(II) complex in the presence of 1-triphenylmeth-

ylimidazole forms stable dioxygen adducts, [22]. A general synthesis of hydrocarbon soluble porphyrins, involving self-condensation of appropriate pyrromethenes, has also been described, [23].



3.3.2. From Pyrromethanes — It was thought for a long time that pyrromethanes were unstable in acidic media due to pyrrole ring jumbling reactions, and would therefore be useless as intermediates in porphyrin syntheses because a mixture of porphyrins would ultimately result. This caused several groups of researchers to investigate milder conditions for porphyrin synthesis, using pyrromethanes as the key building blocks. The first general breakthrough came with MacDonald's work, [24], in which 5,5'-diformylpyrromethanes (22) are condensed with 5, 5'-di-unsubstituted (23) or 5, 5'-dicarboxylic (24) pyrromethanes in the presence of an acid catalyst, usually hydriodic acid. The same symmetry restrictions as mentioned for pyrromethenes apply equally here. In certain instances, particularly uroporphyrin syntheses using HI, yields are greater than 60%, but in other cases the yields are disappointingly low. In such cases a better procedure was developed in

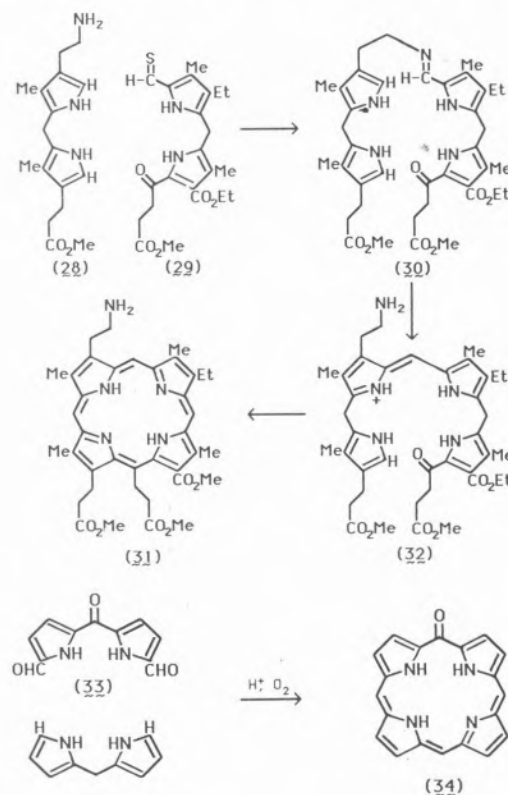
which toluene *p*-sulfonic acid is used, and a zinc(II) template is added, [25]. The method can be modified by using 5-formyl-5'-unsubstituted pyrromethanes (**25**); in this way, protoporphyrin-II dimethyl ester (**26**) was recently synthesized, [26]. *N*-Alkyl substituted porphyrins can also be synthesized by this route, [27,28], though an *a,c*-biladiene approach is more satisfactory for unsymmetrical cases such as the *N*-Methylprotoporphyrins (e. g. **27**), [28].



Perhaps the most famous application of the MacDonald generic route was used by Woodward and coworkers, [29], in their total synthesis of chlorophyll-*a*; Woodward independently developed this kind of approach, but adapted it in a truly unique way such that the symmetry restrictions normally experienced in such MacDonald-type condensations (of **28** with **29**) were eliminated by prior formation of an imine adduct (**30**). Subsequent cyclization gave uniquely one porphyrin (**31**) via the *b*-bilene (**32**).

Diformylpyrroketones (**33**), or hydroxymethylpyrroketones can be condensed with pyrrome-

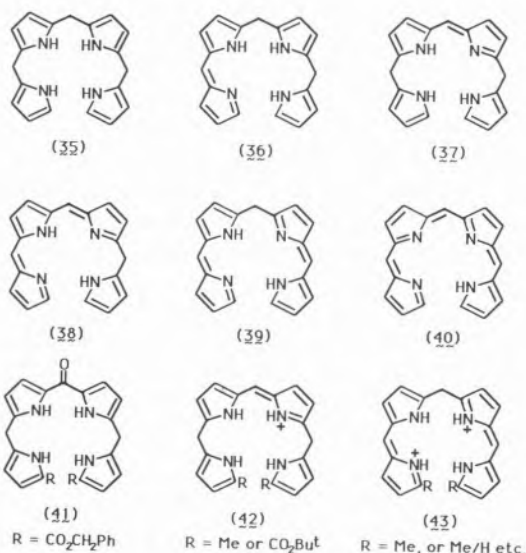
thanes to give access to oxophlorins (**34**), [30]. This route provides an approach to porphyrins by reduction of the oxophlorin carbonyl.



3.4. From Open-Chain Tetrapyrroles

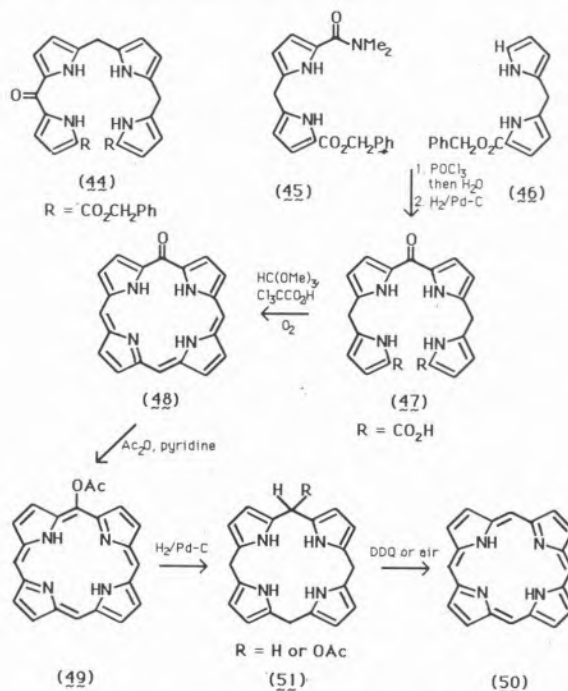
Symmetry limitations, as discussed above, in the use of the «2+2» Fischer (pyrromethene) and MacDonald (pyrromethane) approaches were circumvented by Woodward in his synthesis of chlorophyll-*a* (**2**), but not in any general way. What should be noted however, is that his synthesis actually proceeded through a fleeting tetrapyrrolic species (**32**). The ideal *general* solution to the problem of synthesis of unsymmetrically substituted porphyrins must involve linking monopyrroles in a stepwise and controlled manner to obtain a characterizable open-chain tetrapyrrole; these tetrapyrroles must, of course, be amenable to cyclization to give porphyrin under controlled, relatively mild conditions, which avoid troublesome ring redistribution reactions and resulting porphyrin mixtures.

Open-chain tetrapyrroles can exist in a variety of different forms. Examples are bilanes (35), *a*- (36) and *b*-bilenes (37), *a*, *b*- (38) and *a*, *c*- (39) biladienes, and *a,b,c*-bilatrienes (40). Synthetic methods using most of these tetrapyrroles have already been devised, [31]. It is, however, known that some tetrapyrroles, particularly those not protected by electron-withdrawing moieties (carbonyl or protonated methene), are liable to redistribution reactions which afford porphyrin mixtures. It is clearly inelegant, to say the least, to embark upon a multistage total synthesis which yields a mixture of products in the last step, and all the more so when the same mixture could have been obtained more easily! The most useful tetrapyrroles for unambiguous porphyrin synthesis are *b*-oxobilanes (41), *b*-bilenes (42), and *a*, *c*-biladienes (43).



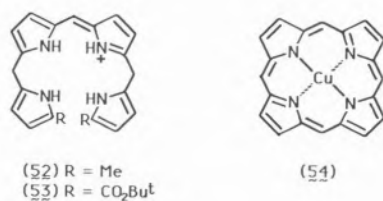
3.4.1. From *b*-Oxobilanes — Placement of an oxo (vinylogous amide carbonyl) group at the interpyrrolic carbon of a bilane has a stabilizing influence on the molecule. On account of its strong electron-withdrawing tendencies, such oxo-functions stabilize the rings either side of it. *a*-Oxobilane esters (44) are still unprotected in one portion of the molecule, and so cannot be cyclized without extensive and laborious experimental modification, [32]. On the other hand, *b*-oxobilane esters (41) have

been used in a variety of unsymmetrical synthetic applications, [33]. The *b*-oxo functionality protects the center of the molecule against acid-catalyzed pyrrole ring redistribution, while the 1' and 8' esters in (41) protect the terminal rings. The *b*-oxobilane (41) can be synthesized in good yield by Vilsmeier-type condensation of the pyrromethane amide (45) with a 5-unsubstituted pyrromethane (46). Catalytic hydrogenolysis cleaves the terminal benzyl esters to give (47), which can be cyclized by addition of an electrophilic one carbon unit (trimethyl orthoformate) under acidic (trichloroacetic acid) conditions in dichloromethane. The resulting oxophlorin (48), a compound of interest in its own right in connection with heme catabolism, can be converted to porphyrin under a variety of conditions, the most efficient being acetylation [to give (49)] followed by catalytic hydrogenation to give (50) via the porphyrinogen (51) by DDQ or aerial oxidation, [34].

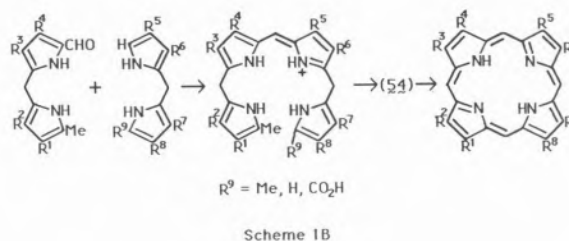
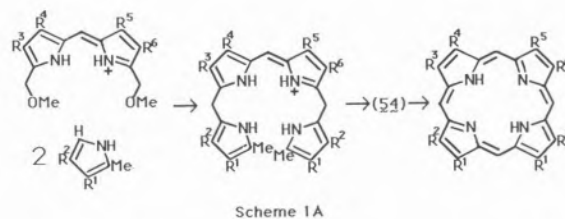


The main disadvantage of the *b*-oxobilane route is the large number of steps, but in its favor it does have wide applicability to a large number of unsymmetrically substituted porphyrins.

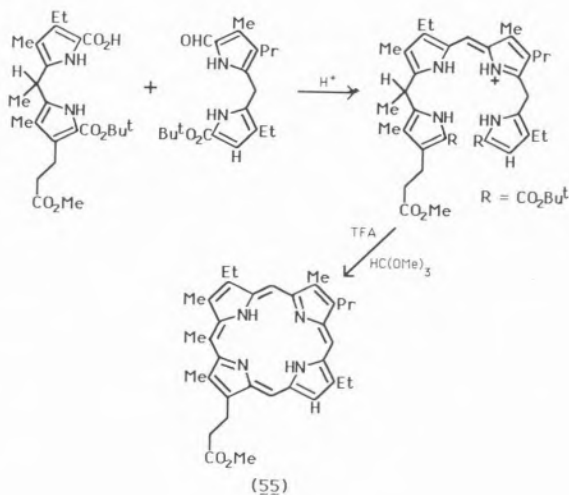
3.4.2. From *b*-Bilenes — Since the early observation, [35], that *a*-bilenes afford a mixture of porphyrins upon cyclization, bilene-based approaches to porphyrins have been limited to the use of *b*-bilenes. Several variations of the route have been developed, [11,31]. These mainly include the use of 1',8'-dimethyl-*b*-bilene salts (**52**), and *b*-bilene 1',8'-dicarboxylates (**53**); planning of potential *b*-bilene syntheses must take into account the stability limitations of the reaction intermediates.



3.4.2.1. From 1',8'-dimethyl-*b*-bilenes. The title *b*-bilenes (**52**) can be cyclized to give porphyrins by heating them with copper(II) salts in pyridine or dimethylformamide. The resulting copper(II) porphyrins (**54**) can be demetallated with concentrated sulfuric/trifluoroacetic acids (see refs 45, 46) or with 1,2-ethanedithiol in trifluoroacetic acid, [36]. The following schemes illustrate the generic application of this approach, [37]. Clezy and coworkers have studied the mechanism by which the synthesis proceeds, and the way in which one of the two terminal methyls is lost. Scheme 1A is particularly suited to the synthesis of fully alkylated bilenes, whereas *b*-bilenes bearing electron-withdrawing groups can be approached as shown in Scheme 1B; the latter approach has no symmetry restrictions and opens up the possibility of using other *b*-bilenes (where R⁹ is Me, H, or CO₂H). It seems to be advisable to place electron-withdrawing groups on the terminal rings in *b*-bilenes in order to eliminate the possibility of redistribution reactions taking place during cyclization to porphyrin, [32,38].

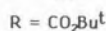
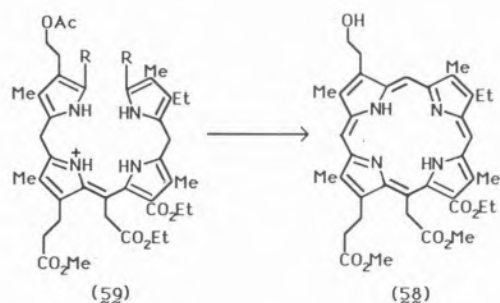
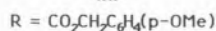
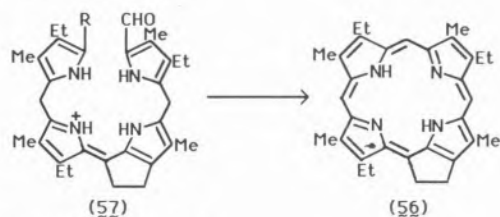


3.4.2.2. From *b*-Bilene-1',8'-dicarboxylates. The ester functions of *b*-bilene-1',8'-di-*t*-butyl esters can be readily cleaved in trifluoroacetic acid. The product, after cyclization in dichloromethane containing trichloroacetic acid and trimethyl orthoformate, gives porphyrin in good yield, [39], though mixtures have occasionally been obtained. Scheme 2 shows the typical synthesis, [40], of a γ -phytylporphyrin (**55**) derived by degradation of the *Chlorobium* chlorophylls. On occasions, this route can yield mixtures of porphyrins when electron-withdrawing substituents are present in the bilene.



Scheme 2

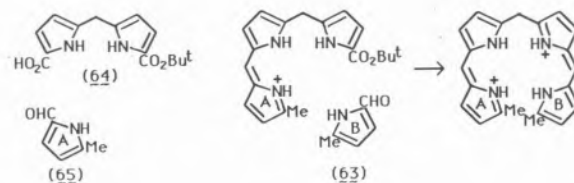
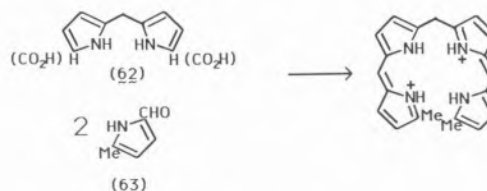
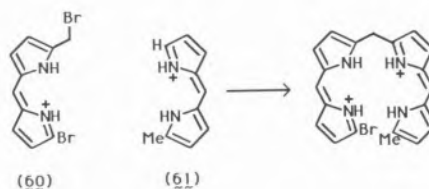
On some occasions, *b*-bilenes with unusual *b*-substituents and/or different 1',8'-substituents than those discussed above have been used, as for example in the synthesis of deoxyphylloerythroetioporphyrin (**56**) from (**57**), [41], and the synthesis of the meso-acetate porphyrin (**58**) from (**59**), [42]. It might also be added here that Woodward's synthesis of chlorophyll-a proceeded by way of a transient *b*-bilene (**32**), [29].



3.4.3 From *a,c*-Biladienes. The *a,c*-biladiene route, in its various forms, is clearly the best approach for rational synthesis of unsymmetrically substituted porphyrins. Research groups all over the world have made significant contributions to this approach.

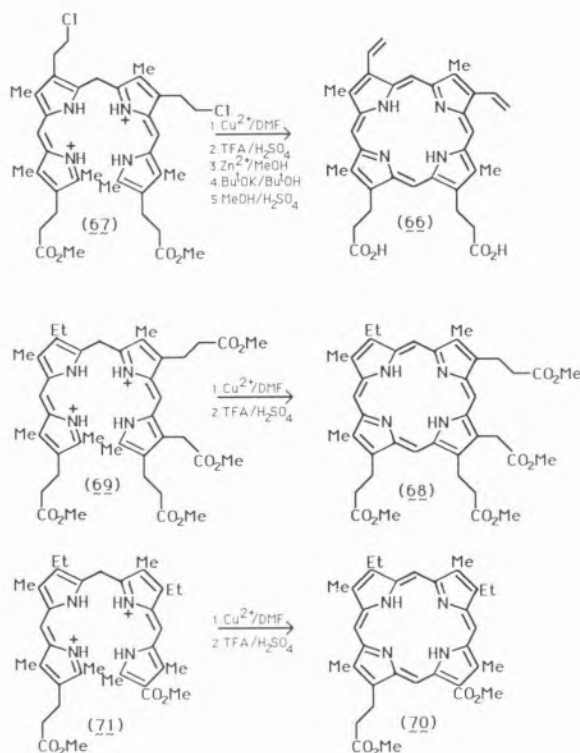
a,c-Biladiene salts can be obtained from the «2+2» condensation of two pyrromethenes [e. g. (**60**)-(61)], [43], from simultaneous condensation of a pyrromethane with two moles of a formylpyrrole [(62)-(63)], [44], or from stepwise condensation of two different formylpyrroles with a pyrromethane [(63)-(65)], [45,46]. This last, so called «2+1+1» method now being widely used since it offers true generality and an unambiguous way of linking four pyrroles in a stepwise manner. Since the two different formylpyrroles are condensed with a single pyrromethane, the terminal (1',8') positions of

the pyrromethane must be differentially protected. Most commonly, *t*-butyl and benzyl esters provide the required differentiation, since *t*-butyl esters can be removed very cleanly with acid, whereas benzyl esters can be cleaved either by hydrogenolysis or by strong acid treatment. Several examples will be shown which illustrate the synthesis of biologically important porphyrin compounds.



Protoporphyrin-IX (**66**), the prosthetic group of most heme proteins, has been synthesized, [45], by cyclization of the 1',8'-dimethyl-*a,c*-biladiene salt (**67**). The same approach has been extended to the synthesis of isocoproprophyrin tetramethyl ester (**68**), [47], [from (**69**)], and rhodoporphyrin XV dimethyl ester (**70**) [from (**71**)].

Truly unsymmetrically substituted porphyrins can be synthesized via 1',8'-dimethyl-*a,c*-biladienes produced by the «2+1+1» route, and the key intermediates are tripyrrenes [e. g. (**72**) and (**73**)]. As shown in Scheme 3, the pyrromethane (**74**) can be extended either in a «counterclockwise» direction, [45], by catalytic hydrogenation to give the pyrromethane-5-carboxylic acid, which is then condensed with

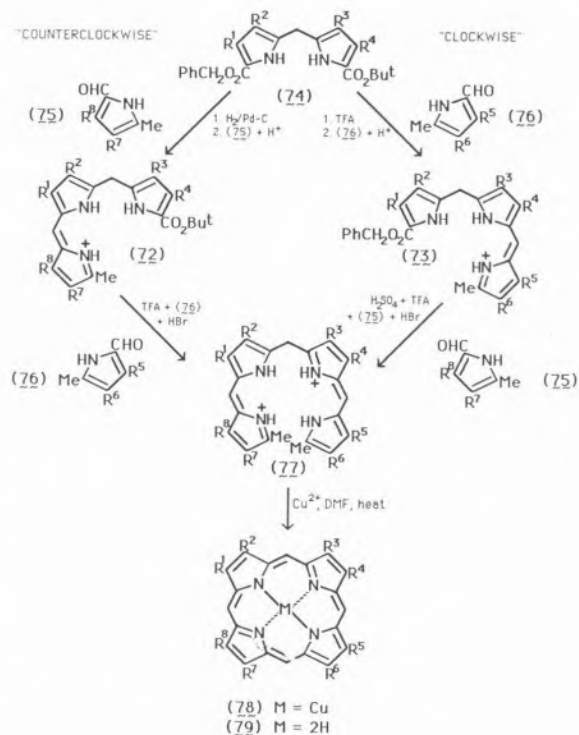


a formylpyrrole (**75**) in presence of acid to give the tripyrrene *t*-butyl ester (**72**), or in a «clockwise» fashion, [46], (scheme 3) by cleavage of the *t*-butyl ester with acid, followed by condensation with formylpyrrole (**76**) to give the alternative tripyrrene benzyl ester (**73**).

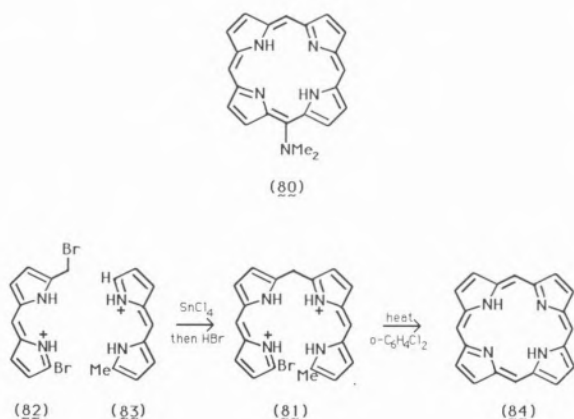
Treatment of (**72**) with trifluoroacetic acid and the second formylpyrrole (**76**) gives the *a,c*-biladiene (**77**), which can similarly be obtained by prolonged treatment of (**73**) with sulfuric/trifluoroacetic acids, followed by the formylpyrrole (**75**). Cyclization with copper (II) salts affords the copper (II) porphyrin (**78**), which can be demetallated with acid to give the required metal free derivative (**79**).

Milder versions of the copper (II) cyclization have been worked out, and can either involve use of other oxidants, or low temperature cyclization with copper (II) salts, [48]. Using carbon-13 labeling and determination of the structure of a variety of anomalous products, [49,50], a fairly detailed mechanistic pathway for the cyclization has been proposed. One of the anomalous products was shown to be a meso-dimethylamino-porphyrin (**80**) in which the bridging carbon and the dimethylamino

group were derived from the dimethylformamide solvent, [51]. Engel and Gossauer, [52], have also described a similar, independently developed version of the «2+1+1» route, while Russian workers have likewise published a series of papers employing a comparable, but possibly less general, method along these lines, [53].



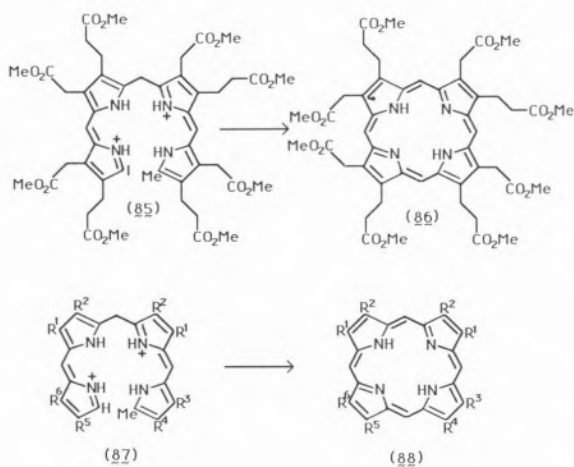
Not only 1',8'-dimethyl-*a,c*-biladienes are excellent intermediates for porphyrin synthesis; other terminally substituted *a,c*-biladienes are equally useful. 1'-Bromo-8'-methyl-*a,c*-biladienes (**81**) are also excellent intermediates. These compounds can be obtained by condensation of two pyrromethenes [(**82**) and (**83**)] in the presence of a tin (IV) template, followed by removal of the tin with HBr. Heating of the *a,c*-biladiene (**81**) in *o*-dichlorobenzene then affords excellent yields of porphyrin (**84**), [43]. A room temperature modification involving cyclization in dimethylsulfoxide and pyridine has also been described, [54]. Alternative methods of cyclization, which appear to have



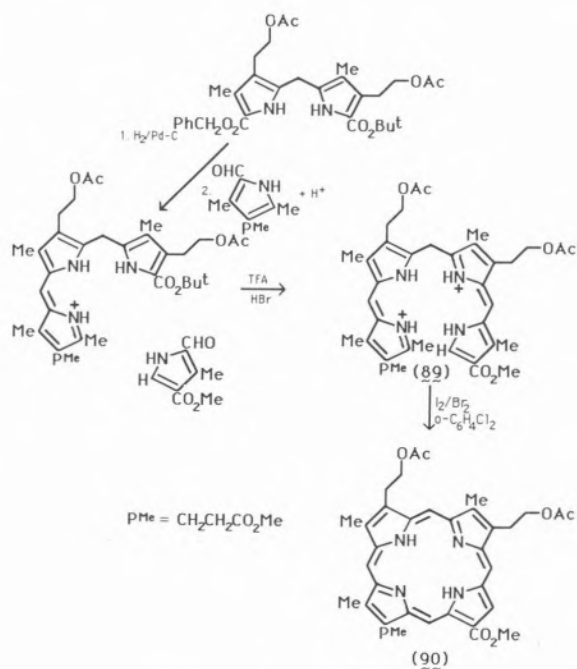
received little attention, involve cyclization at room temperature in dimethylsulfoxide and pyridine, [55], or copper (II) (or other metal ion) catalyzed oxidative cyclization, [56].

1'-Iodo-8'-methyl-*a,c*-biladienes (85) have also been used in the synthesis of porphyrins, and in a useful application, uroporphyrin-III octamethyl ester (86) was prepared in this manner, [52].

Cyclization of 1'-unsubstituted-8'-methyl-*a,c*-biladienes (87) also yields porphyrins (88), but in this approach there are certain symmetry limitations in the upper (pyrromethane derived) part of the biladiene which limit the generality of the approach, [57].

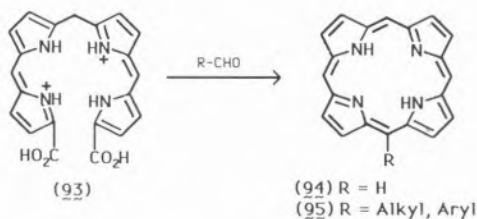
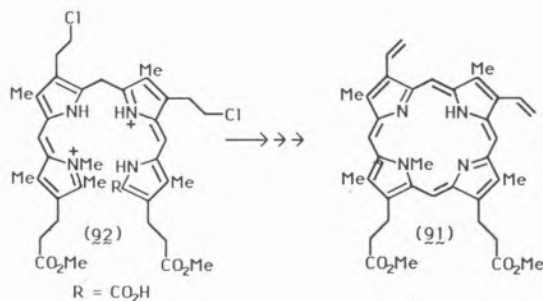


1'-Unsubstituted-8'-methyl-*a,c*-biladiene salts (89), with completely unsymmetrical substitution patterns can be synthesized as shown in Scheme 4, [58]; these compounds can be readily cyclized to porphyrin (90) by treatment with bromine or a mixture of bromine and iodine in *o*-dichlorobenzene, [59]. Unsymmetrically substituted N-methylporphyrins [e. g. (27,91)] can also be synthesized under these mild conditions from the corresponding N-substituted *a,c*-biladiene [e. g. (92)], [28]. This route appears to be particularly suited to synthesis of rhodoporphyrins bearing the electron-withdrawing ester on one of the terminal rings of the biladiene.



Scheme 4

Yet another useful modification of the *a,c*-biladiene approach employs *a,c*-biladiene-1',8'-dicarboxylic acids (93). In this case, because the usual terminal methyl group is absent, it is necessary to add an additional one carbon (future meso) unit. This can either be formaldehyde, which yields, [56c], a porphyrin (94), or else a variety of aliphatic or aromatic aldehydes, in which case the product (95) is meso substituted, [60].



ACKNOWLEDGMENTS

Support from the National Science Foundation (CHE-86-19034), the National Institutes of Health (HL 22252) and the Calouste Gulbenkian Foundation (Portugal) during the preparation of this manuscript is greatly appreciated.

(Received, 23 rd May 1988)

REFERENCES

- [1] H. FISCHER, K. ZEILE, *Liebigs Ann. Chem.*, **468**, 114 (1929)
- [2] P. ROTHMUND, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 625 (1936); **61**, 2912 (1939); P. ROTHMUND, A. R. MENNOTTI, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 267 (1941).
- [3] A. D. ADLER, F. R. LONGO, J. D. FINARELLI, J. GOLDMACHER, J. ASSOUR, L. KORSKOFF, *J. Org. Chem.*, **32**, 476 (1967).
- [4] G. H. BARNETT, M. F. HUDSON, K. M. SMITH, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1401.
- [5] G. M. BADGER, R. A. JONES, R. L. LASLETT, *Aust. J. Chem.* **17**, 1208 (1964); C. L. HILL, M. M. WILLIAMSON, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1228; J. C. MARCHON, R. RAMASSEUL, J. ULRICH, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1037 (1987); J. A. S. CAVALEIRO, M. F. P. CONDES-SO, M. M. OLMSTEAD, D. E. ORAM, K. M. SMITH, K. M. SNOW, *J. Org. Chem.*, **53**, 5847 (1988).
- [6] D. DOLPHIN, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 275 (1970); B. EVANS, K. M. SMITH, J. H. FUHRHOP, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 443.
- [7] A. M. d'A. ROCHA GONSALVES, M. M. PEREIRA, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 931 (1985); J. L. LINDSEY, I. C. SCHREIMAN, H. C. HSU, P. C. KEARNEY, A. M. MARGUERETTAZ, *J. Org. Chem.*, **52**, 827 (1987).
- [8] L. R. MILGROM, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1483.
- [9] R. G. LITTLE, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 129 (1981); **15**, 203 (1978); J. A. ANTON, P. A. LOACH, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 573, (1975).
- [10] M. MOMENTEAU, J. MISPELTER, B. LOOCK, E. BISAGNI, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 189; J. ALMOG, J. E. BALDWIN, L. ROBERTS, M. PETERS, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 226 (1975); J. ALMOG, J. E. BALDWIN, M. J. CROSSLEY, J. F. DEBERNARDIS, J. R. HUFF, M. K. PETERS, *Tetrahedron*, **37**, 3589 (1981); J. R. BUDGE, P. E. ELLIS, R. D. JONES, J. E. LINARD, T. SZYMANSKI, F. BASOLO, J. E. BALDWIN, R. L. DYER, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4762 (1979).
- [11] K. M. SMITH, In «Porphyrins and Metalloporphyrins», K. M. SMITH, ed., Elsevier, Amsterdam, **1975**, Chapter 2.
- [12] H. H. INHOFFEN, J.-H. FUHRHOP, H. VOIGT, H. BROCKMAN, *Liebigs Ann. Chem.*, **695**, 133 (1966).
- [13] H. W. WHITLOCK, R. HANAUER, *J. Org. Chem.*, **33**, 2169 (1968); U. EISNER, A. LICHTAROWICZ, R. P. LINSTAD, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 733.
- [14] J. B. PAINE, W. B. KIRSCHNER, D. W. MOSKOWITZ, D. DOLPHIN, *J. Org. Chem.*, **41**, 3857 (1976).
- [15] D. O. CHENG, E. Le GOFF, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1469.
- [16] K. S. CHAMBERLIN, E. Le GOFF, *Synth. Commun.*, **8**, 579 (1978); *Heterocycles*, **12**, 1567 (1979).
- [17] H. FISCHER, H. ORTH «Die Chemie des Pyrrols», Akademische Verlag., Leipzig, Vol. II, part. 1, **1937**.
- [18] H. FISCHER, J. KLARER, *Liebigs Ann. Chem.*, **448**, 178 (1926).
- [19] K. M. SMITH, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1471.
- [20] H. FISCHER, K. ZEILE, *Liebigs Ann. Chem.*, **468**, 98 (1929).
- [21] J. B. PAINE, C. K. CHANG, D. DOLPHIN, *Heterocycles*, **7**, 831 (1977).
- [22] C. K. CHANG, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2819 (1977).
- [23] K. M. SMITH, G. M. F. BISSET, *J. Org. Chem.*, **44**, 2077 (1979).
- [24] G. P. ARSENAULT, E. BULLOCK S. F. MACDONALD, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4384 (1960).
- [25] J. A. S. CAVALEIRO, A. M. d'A. ROCHA GONSALVES, G. W. KENNER, K. M. SMITH, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1771; J. A. S. CAVALEIRO, G. W. KENNER, K. M. SMITH, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1188, D. E. GAMES, A. H. JACKSON, P. J. O'HANLON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 2501; P. S. CLEZY, C. J. R. FOOKES, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 707; G. M. ISAEVA, V. M. BAIRAMOV, A. F. MIRONOV, R. P. EVSTIGNEEVA, *Bio-org. Khim.*, **5**, 1544 (1979).
- [26] J. A. S. CAVALEIRO, A. H. JACKSON, M. G. P. M. S. NEVES, K. R. N. RAO, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 776.
- [27] A. H. JACKSON, R. K. PANDEY, E. ROBERTS, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 470.

- [28] K. M. SMITH, R. K. PANDEY, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2717 (1986).
- [29] R. B. WOODWARD, *Angew. Chem.*, **72**, 651 (1960); *Pure Appl. Chem.*, **2**, 383 (1961).
- [30] P. S. CLEZY, A. W. NICHOL, *Aust. J. Chem.*, **18**, 1835 (1965); P. S. CLEZY, F. D. LOONEY, A. W. NICHOL, G. A. SMYTHE, *Aust. J. Chem.*, **19**, 1481 (1966); P. S. CLEZY, A. J. LIEPA, G. A. SMYTHE, *Aust. J. Chem.*, **23**, 603 (1970); R. BONNETT, M. J. DIMSDALE, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 731.
- [31] K. M. SMITH, *Quart. Rev.* **25**, 31 (1971); A. H. JACKSON, K. M. SMITH. In «Total Synthesis of Natural Products», J. W. ApSimon, ed., Wiley, New York, **1973**, Vol. 1, p. 143; **1984**, Vol. 6, p. 237. See also ref. 11.
- [32] A. H. JACKSON, G. W. KENNER, G. MCGILLIVRAY, G. S. SACH, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 676 (1965); A. H. JACKSON, G. W. KENNER, G. S. SACH, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 2045.
- [33] A. H. JACKSON, G. W. KENNER, G. MCGILLIVRAY, K. M. SMITH, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 294. See also ref. 31.
- [34] J. A. S. CAVALEIRO, G. W. KENNER, K. M. SMITH, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2478.
- [35] J. ELLIS, A. H. JACKSON, A. C. JAIN, G. W. KENNER, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1935.
- [36] A. R. BATTERSBY, K. JONES, R. J. SNOW, *Angew. Chem.*, **95**, 742 (1983); N. J. LEWIS, A. ESCHENMOSER, *Angew. Chem.*, **95**, 743 (1983).
- [37] I. D. DICKER, R. GRIGG, A. W. JOHNSON, H. PINNOCK, K. RICHARDSON, P. van den BROEK, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 536; G. M. BADGER, R. L. N. HARRIS, R. A. JONES, *Aust. J. Chem.*, **17**, 1013 (1969); P. S. CLEZY, A. J. LIEPA, *Aust. J. Chem.* **24**, 1027 (1971); P. S. CLEZY, A. J. LIEPA, N. W. WEBB, *Aust. J. Chem.*, **25**, 1991 (1972); P. S. CLEZY, C. R. J. FOOKES, *Aust. J. Chem.*, **27**, 371 (1974); **33**, 545 (1980).
- [38] J. M. CONLON, J. A. ELIX, G. I. FEUTRIL, A. W. JOHNSON, M. W. ROOMI, J. WHELAN, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 713.
- [39] A. H. JACKSON, G. W. KENNER, K. M. SMITH, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 502.
- [40] M. T. COX, A. H. JACKSON, G. W. KENNER, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1974.
- [41] M. E. FLAUGH, H. RAPOPORT, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6877 (1968).
- [42] I. N. REZZANO, G. BULDAIN, B. FRYDMAN, *J. Org. Chem.*, **51**, 3968 (1986).
- [43] R. L. N. HARRIS, A. W. JOHNSON, I. T. KAY, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 22.
- [44] A. W. JOHNSON, I. T. KAY, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2418.
- [45] J. A. P. B. de ALMEIDA, G. W. KENNER, J. RIMMER, K. M. SMITH, *Tetrahedron*, **32**, 1793 (1976).
- [46] K. M. SMITH, G. W. CRAIG, *J. Org. Chem.*, **48**, 4302 (1983).
- [47] A. H. JACKSON, T. D. LASH, D. J. RYDER, *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1*, **1987**, 287.
- [48] K. M. SMITH, O. M. MINNETIAN, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 277.
- [49] K. M. SMITH, O. M. MINNETIAN, *J. Org. Chem.*, **50**, 2073 (1985).
- [50] K. M. SMITH, L. A. KEHRES, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 2329.
- [51] K. M. SMITH, O. M. MINNETIAN, *Synth. Commun.*, **15**, 75 (1985). See also ref. 49.
- [52] J. ENGEL, A. GOSSAUER, *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 1637.
- [53] A. F. MIRONOV, V. D. RUMYANTESEVA, B. V. ROZYNOV, R. P. EVSTIGNEEVA, *Zh. Org. Khim.*, **7**, 165 (1971); A. F. MIRONOV, M. A. KULISH, V. V. KOBAK, B. V. ROZYNOV, R. P. EVSTIGNEEVA, *Zh. Obshch. Khim.*, **44**, 1407 (1974); M. A. KULISH, D. T. KOZHICH, A. F. MIRONOV, R. P. EVSTIGNEEVA, *Bio-org. Khim.*, **4**, 1237 (1978).
- [54] P. BAMFIELD, R. L. N. HARRIS, A. W. JOHNSON, I. T. KAY, K. W. SHELTON, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1436.
- [55] D. DOLPHIN, A. W. JOHNSON, J. LENG, P. BROEK, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 880.
- [56] (a) R. GRIGG, A. W. JOHNSON, R. KENYON, V. B. MATH, K. RICHARDSON, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 176; (b) S. M. NASR-ALA, A. G. BUBNOVA, G. V. PONOMAREV, R. P. EVSTIGNEEVA, *Uch. Zap. Mosk. Inst. Tonkoi Khim. Tekhnol.*, **1971**, **1**, 81, (c) A. R. BATTERSBY, G. L. HODGSON, M. IHARA, E. McDONALD, J. SAUNDERS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2923.
- [57] R. P. EVSTIGNEEVA, A. F. MIRONOV, L. I. FLEIDERMAN, *Dokl. Acad. Nauk. S.S.R.*, **210**, 1090 (1973).
- [58] K. M. SMITH, D. A. GOFF, *J. Org. Chem.*, **51**, 657 (1986).
- [59] A. F. MIRONOV, V. P. RUMYANTSEVA, L. I. FLEIDERMAN, R. P. EVSTIGNEEVA, *Zh. Obshch. Khim.*, **45**, 1150 (1975); V. M. BARAIMOV, A. S. KALIEDIN, G. M. ISAEVA, A. F. MIRONOV, *Zh. Org. Khim.*, **14**, 857 (1978).
- [60] D. HARRIS, A. W. JOHNSON, R. G. HOLMES, *Bio-org. Chem.*, **9**, 63 (1980).

RESUMO

Síntese de porfirinas

Apresentam-se diversos métodos de síntese química de porfirinas, referindo-se as vantagens e limitações de cada um, as quais determinam a estratégia a seguir na escolha de um desses métodos. É ainda posta em relevo a importância de estudos recentes de síntese de macrociclos porfirínicos.

BENILDE S. ALMEIDA, VIRGÍLIO A. M. SOARES
and JORGE C. G. CALADO

Centro de Química Estrutural, Complexo I,
Avenida Rovisco Pais,
1096 Lisboa Codex
PORTUGAL

IAN A. MCLURE

Department of Chemistry, Sheffield University
Sheffield S3 7HF,
U. K.



APPLICATION OF MULTIPARAMETER PRINCIPLES OF CORRESPONDING STATES TO THE SURFACE TENSION OF SIMPLE FLUIDS

In this work the application of the corresponding states principle (C. S. P.) to the surface tension of some not-so-simple fluids is described.

If the molecules are not spherical and if they exhibit multipolar moments a simple two-parameter corresponding states theory is not adequate. However, it can be improved through the consideration of a three-parameter or a four-parameter form.

In the present paper both forms of C. S. P. are applied to the surface tension of several pure substances and the predicted values are compared to experimental results.

INTRODUCTION

The principle of corresponding states provides one of the most successful descriptions of both the surface and the bulk thermodynamics of simple fluids although its applicability is restricted to conformal substances, i. e. substances whose intermolecular energies are of the same form. Although the conditions which define conformality are strictly obeyed only by the noble gases, for surfaces in particular the simple principle of corresponding states (CSP) may be generalized to nonconformal fluids through the consideration of a three-parameter form (by Brock and Bird [1]) or a four-parameter form (by Murad [2]). In this paper both approaches are applied to the surface tension of some not-so-simple fluids and the results are compared to experimental data for several pure substances.

THEORY

The simplest form of expressing the corresponding states principle applied to surface tension γ was presented by van der Waals:

$$\gamma_R = \gamma/\gamma^* = (1-T/T_c)^\mu \quad (1)$$

where γ_R is the reduced surface tension, T_c is the critical temperature and μ is a critical exponent. On dimensional grounds the reducing factor γ^* for the surface tension of simple substances can be taken as proportional to the characteristic energy and distance parameters, ϵ^* and r^* , of a two-parameter intermolecular potential function i. e.

$$\gamma^* \propto \frac{\epsilon^*}{(r^*)^2} \quad (2)$$

For such substances ϵ^* is proportional to the gas-liquid critical temperature. Therefore expression (1) is a statement of a two-parameter principle of corresponding states. Once the critical constants T_c , P_c and V_c are proportional to the molecular parameters, it is possible

to find a reduction factor for the surface tension through a proper combination of those constants. From the three possible choices $T_c V_c^{-2/3}$, $P_c V_c^{1/3}$ and $T_c^{1/3} P_c^{2/3}$ the last one is usually chosen since V_c is least easily determined experimentally. Several authors have proposed different values for the critical exponent μ . In particular, Guggenheim [3] used the value 11/9 for the rare gases but more recently the Renormalization Group theory suggests the optimum value 1.26 [4].

Expression (1) represents an universal dependence of the reduced surface tension on the reduced temperature. This behaviour has been observed for conformal substances satisfying the following conditions;

- classical statistical mechanics is valid,
- the potential energy of all molecules is the sum of the potential energies of all possible molecular pairs,
- the molecules interact with a spherically symmetric two-parameter potential.

If the molecules are non-spherical or if they exhibit multipolar moments these conditions are not fulfilled. In this case it is possible to extend the simple two-parameter corresponding states theory through the introduction of new parameters which take into account the shape of the molecules.

BROCK AND BIRD APPROACH

The original form of CSP proposed by van der Waals, eq. (1), was modified by Brock and Bird [1] who considered the reduction factor γ^* to be a function of the critical temperature and pressure as well as of the Riedel parameter [1] $\alpha_c = (d \ln P / d \ln T)_{T_c}$. From surface tension data for a large number of nonpolar fluids, these authors developed the following empirical relationship:

$$\gamma_R = \gamma / (P_c^{2/3} T_c^{1/3}) = (-0.281 + 0.133 \alpha_c) (1 - T/T_c)^{11/9} \quad (3)$$

This equation reproduces surface tensions for nonpolar fluids with an average deviation of 3.0%.

The Riedel parameter may be expressed as a function of Pitzer's accentric factor $\omega = \log [P_c / 10P(T=0.7 T_c)]$ [5] and its substitution in expression (3) leads to the following equation:

$$\begin{aligned} \gamma_R &= (\gamma / \text{mN m}^{-1}) (P_c / \text{atm})^{-2/3} (T_c / \text{K})^{-1/3} \\ &= (0.4915 + 0.6529 \omega) (1 - T/T_c)^{11/9}. \end{aligned} \quad (4)$$

MURAD APPROACH

According to the simple principle of corresponding states, the reduced surface tensions of two conformal fluids at the same reduced temperature are equal. Then we may relate the surface tension of fluid α , γ_α , at temperature T to that of a reference fluid o , γ_o , at temperature T T_c^o / T_c^α via [9]

$$\gamma_\alpha(T) = (T_c^\alpha / T_c^o) (V_c^o / V_c^\alpha)^{2/3} \gamma_o(T T_c^o / T_c^\alpha) \quad (5)$$

where T_c^α , V_c^α are the critical temperature and critical volume of fluid α and T_c^o , V_c^o refer to the reference fluid o . For nonconformal fluids the two-parameter corresponding states formalism may be maintained through the introduction of the molecular shape factor [6]. These correcting factors $\theta_{\alpha,o}$ and $\phi_{\alpha,o}$ of fluid α relatively to fluid o are functions of the ω 's and the critical compressibilities of fluids α and o as well as of the reduced temperature and volume of fluid α , thus implying that Murad's approach is a four-parameter corresponding states treatment. The reducing parameters of fluid α , T_c^α and V_c^α , are then substituted by the products $\theta_{\alpha,o} T_c^\alpha$ and $\phi_{\alpha,o} V_c^\alpha$, respectively, and eq. (5) takes the form:

$$\begin{aligned} \gamma_\alpha(T) &= \\ &= (\theta_{\alpha,o} T_c^\alpha / T_c^o) [V_c^o / (\phi_{\alpha,o} V_c^\alpha)]^{2/3} \gamma_o [T T_c^o / (\theta_{\alpha,o} T_c^\alpha)]. \end{aligned} \quad (6)$$

Several methods may be used to evaluate the shape factors [7,8]. In particular we employ here Murad's procedure in which the shape

factors for the surface tension $\theta_{\alpha,o}$ and $\phi_{\alpha,o}$ are obtained for several fluids from experimental surface tensions. These values are then compared to the shape factors for the saturated phase $\theta_{\alpha,o}^L$ and $\phi_{\alpha,o}^L$ and the saturated vapor phase $\theta_{\alpha,o}^V$ obtained through the analytical equations of Leach et al. [6]. From this comparison Murad derived the following correlations:

$$\theta_{\alpha,o} = \sqrt{\theta_{\alpha,o}^L \theta_{\alpha,o}^V} + (\rho^V/\rho^L) (1 - \sqrt{\theta_{\alpha,o}^L \theta_{\alpha,o}^V}) \quad (7)$$

$$\phi_{\alpha,o} = \phi_{\alpha,o}^L \quad (8)$$

where ρ^V and ρ^L are the molar densities for the vapor and liquid phase.

Leach et al. calculated the shape factors of fluid α relative to a reference fluid o by solving analytical equations which correlate the Helmholtz functions and the compressibility factors $Z_c = p_c V_c / RT_c$ of each fluid. With methane as the reference substance, the following equations are obtained:

$$\theta_{\alpha,o} = 1 + (\omega_\alpha - \omega_o) [0.0892 - 0.8493 \ln T_R^\alpha + (0.3063 - 0.4506/T_R^\alpha) (V_R^\alpha - 0.5)] \quad (9)$$

$$\phi_{\alpha,o} = \{1 + (\omega_\alpha - \omega_o) [0.3903(V_R^\alpha - 1.0177) - 0.9462(V_R^\alpha - 0.7663) \ln T_R^\alpha]\} (Z_c^o/Z_c^\alpha) \quad (10)$$

where T_R^α and V_R^α are the reduced temperature and reduced volume of fluid α ; Z_c^α and Z_c^o are the critical compressibility factors of fluid α and fluid o ; ω_α and ω_o are the acentric factors of fluid α and fluid o . Equations (9) and (10) are valid for $0.5 \leq V_R^\alpha \leq 2.0$ and $0.5 \leq T_R^\alpha \leq 2.0$. If the value of V_R^α is greater than 2.0 or smaller than 0.5, the shape factors become completely independent of density and V_R^α is set equal to the respective limiting value. In the same way T_R^α is set equal to 2.0 for all T_R^α values ≥ 2.0 . For low values of temperature the applicability of these equations is not well established. According to Leach et al. the lower limiting value for the reduced temperature is 0.6 whereas Hanley et al. [7] proposed the value 0.5. Methane was chosen as the reference fluid because not only it is

conformal to simple fluids due to its approximately spherical shape but also it is an appropriate reference fluid for light hydrocarbons. In addition, the experimental surface tensions of methane from 91 K to 190 K were fitted by Murad [2] to the following empirical equation:

$$\gamma_o / \text{mN m}^{-1} = 40.52(1 - T/190.55)^{1.287} \quad (11)$$

In practice, this expression introduces some uncertainty when applied to fluids for which the reduced freezing temperature is smaller than that of methane, 0.48. In these cases eq. (11) has to be extrapolated slightly behind its range of validity.

Equations (9) and (10) relate to methane as reference, however, Leach et al. [6] demonstrated a procedure for changing the reference. The resulting expressions for the shape factors of fluid α relative to reference fluid o , $\theta_{\alpha,o}$ and $\phi_{\alpha,o}$, with $\theta_{\alpha,1}$ and $\phi_{\alpha,1}$ relative to the reference fluid 1 are

$$\theta_{\alpha,1}(T_R^\alpha, V_R^\alpha) = \theta_{\alpha,o}(T_R^\alpha, V_R^\alpha) / \theta_{1,o}(T_R^1, V_R^1) \quad (12)$$

$$\phi_{\alpha,1}(T_R^\alpha, V_R^\alpha) = \phi_{\alpha,o}(T_R^\alpha, V_R^\alpha) / \phi_{1,o}(T_R^1, V_R^1) \quad (13)$$

where $\theta_{1,o}(T_R^1, V_R^1)$ and $\phi_{1,o}(T_R^1, V_R^1)$ are the shape factors of fluid 1 taking fluid o as the reference. The reduced temperature and volume of fluid 1, T_R^1 and V_R^1 , depend on the reduced temperature and volume of fluid α , T_R^α and V_R^α , through the expressions:

$$T_R^1 = T_R^\alpha \theta_{1,o}(T_R^1, V_R^1) / \theta_{\alpha,o}(T_R^\alpha, V_R^\alpha) \quad (14)$$

$$V_R^1 = V_R^\alpha \phi_{1,o}(T_R^1, V_R^1) / \phi_{\alpha,o}(T_R^\alpha, V_R^\alpha) \quad (15)$$

which must be solved by iteration.

RESULTS

The two parameter expression of corresponding states treatment eq. (1) was used to fit our results. The values obtained for the reduced surface tension of several pure substances at the same reduced temperature

($T_R=0.5$) through a reducing parameter γ^* proportional to $P_c^{2/3} T_c^{1/3}$ and $\mu=11/9$ are presented in Table 1.

Table 1

Reduced surface tension γ (mN m⁻¹) / [$P_c^{2/3}$ (atm) $T_c^{1/3}$ (K)] of several pure substances in corresponding states at $T_R=0.5$

	CF ₄	Kr	C ₂ H ₄	C ₂ H ₆	(CH ₃) ₂ O
$\gamma / (P_c^{2/3} T_c^{1/3})$	0.2684	0.2207	0.2374	0.2369	0.2477

Were this simple treatment to apply $\gamma / (P_c^{2/3} T_c^{1/3})$ would be a constant, however, evidently it is not. As an improvement we turn to more complex forms of CSP including three or more reducing parameters.

To test the applicability of Brock and Bird approach to our data we plot the quantity $\gamma / [P_c^{2/3} T_c^{1/3} (0.4915 + 0.6539 \omega)]$ against T/T_c for krypton, ethane, ethene, tetrafluoromethane and dimethyl ether including results for other simple substances reported by others [10,11]. The experimental points shown in fig. 1 follow an universal curve with the exception of dimethyl ether and, to a lesser extent, carbon monoxide(*). The behaviour of the latter substances may be due to the existence of dipole moments — $\mu_{C_2H_6O} = 1.3 \times 10^{-18}$ esu cm and $\mu_{CO} = 0.12$ esu cm, whose effects are not fully taken into account by ω . The straight line represents the dependence of reduced surface tension from reduced temperature described by eq. (4) of Brock and Bird. This equation may be expanded in a Taylor series. If $T_R \ll 1$ the expansion takes the form of a linear equation in T_R . Fig. 1 confirms that the Brock and Bird correlation fairly describes the surface tensions of relatively simple nonpolar molecules. As a matter of fact, the deviations between the experimental results and the calculated straight line are within experimental error.

Finally we analyse our results in the light of Murad's approach to C.S.P. Following the

method described in the last section we calculated the surface tension through eq. (6) taking methane as the reference fluid. The

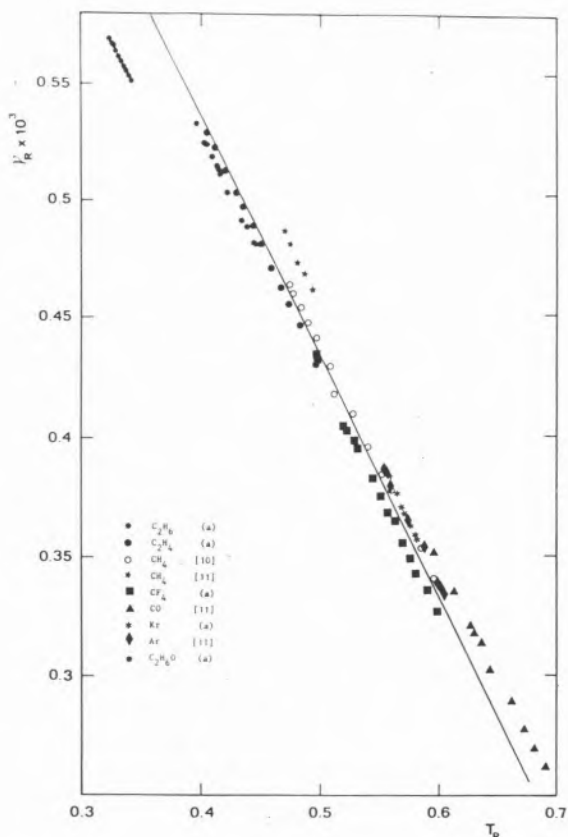


Fig. 1

Reduced surface tension versus reduced temperature, after Brock and Bird treatment. (a) Results obtained in this work

agreement with the experimental points is reasonable for krypton and tetrafluoromethane which are almost spherical molecules but becomes poor for ethane, ethene and dimethyl ether. We switched to another reference fluid according to the procedure previously presented. Krypton was chosen due to the absence of multipolar moments and the following equation, obtained through the fitting of our data [13] from 117 K to 122 K, was used for the surface tension γ_0 :

$$\gamma_0 / \text{mN m}^{-1} = 44.35 (1 - T/209.4)^{1.234}$$

(*) The deviation for CH₄ results [10] is due to a systematic error in the densities [12].

In fig. 2 we compare the experimental points with the predicted straight lines using both reference fluids. Krypton gives a better description of the results obtained for ethane, ethene and dimethyl ether but fails for tetrafluoromethane.

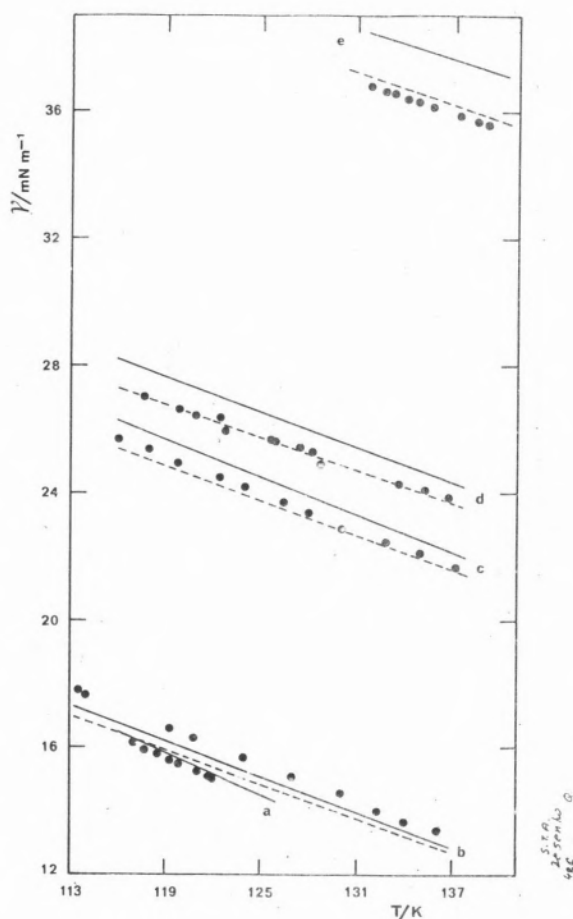


Fig. 2

Experimental values for surface tension (\bullet) and calculated values according to the method of Murad using methane (—) and krypton (---) as reference fluids for: (a) krypton, (b) tetrafluoromethane, (c) ethene, (d) ethane and (e) dimethyl ether

In order to compare the two versions of corresponding states principle, we plot in fig. 3 the reduced surface tension $\gamma/[\theta T_c^\alpha (\phi V_c^\alpha)^{-2/3}]$ versus reduced temperature $T/(\theta T_c^\alpha)$ accord-

ing to Murad's definition for some of the substances that were considered in Brock and Bird treatment. We chose krypton as the reference fluid. The scattering of experimental data relatively to the predicted straight line is similar to that found in Brock and Bird

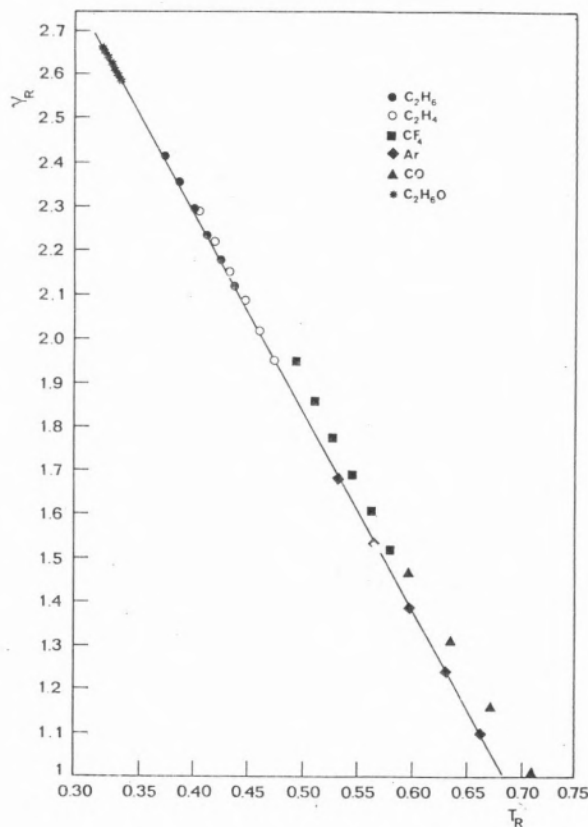


Fig. 3

Reduced surface tension versus reduced temperature, after Murad's treatment

treatment. In particular, we notice the good agreement obtained for dimethyl ether.

We may conclude that both treatments are adequate for the prediction of the surface tension of simple, pure substances. The Brock and Bird expression has the advantage of involving only three parameters instead of four. However, the Murad approach is more flexible once the reference fluid may be chosen according to the characteristics of the molecules under study.

ACKNOWLEDGMENTS

Support for this work by grant N.o 194.80 from NATO is gratefully acknowledged.

(Received 8th September 1987; in revised version 14th March 1988).

REFERENCES

- [1] J. A. BROCK, R. B. BIRD, A. I. Ch. E. Journal, **1**, 174 (1955).
- [2] S. MURAD, Chem. Eng. Commun., **24**, 353 (1983).
- [3] E. A. GUGGENHEIM, J. Chem. Phys., **13**, 253 (1945).
- [4] J. S. ROWLINSON, B. WIDOM, The Molecular Theory of Capillarity, Clarendon Press, Oxford (1982).
- [5] R. C. REID, J. M. PRAUSNITZ, T. K. SHERWOOD, The Properties of Gases and Liquids, 3rd Ed., McGraw-Hill, New York (1977).
- [6] J. W. LEACH, P. S. CHAPPELEAR, T. W. LELAND, A. I. Ch. E. Journal, **14**, 568 (1968).
- [7] J. F. ELY, H. J. M. HANLEY, Ind. Eng. Chem., Fundamentals, **20**, 373 (1981).
- [8] S. MURAD, Chem. Eng. Sci., **36**, 1867 (1981).
- [9] J. O. HIRSCHFELDER, C. F. CURTISS, R. B. BIRD, Molecular Theory of Gases and Liquids, Wiley, New York (1954).
- [10] S. FUKS, A. BELLEMANS, Physica, **32**, 594 (1966).
- [11] F. B. SPROW, J. M. PRAUSNITZ, Trans. Faraday Soc., **62**, 1097 (1966).
- [12] J. M. PRAUSNITZ, Private communication.
- [13] V. A. M. SOARES, B. J. V. S. ALMEIDA, I. A. McLURE, R. A. HIGGINS, Fluid Phase Equilibria, **32**, 9, (1986).

RESUMO

Aplicação de princípios de estados correspondentes com vários parâmetros à tensão superficial de fluidos simples

Neste trabalho descreve-se a aplicação do princípio de estados correspondentes (PEC) à tensão superficial de alguns fluidos menos simples.

Se as moléculas não forem esféricas ou se exibirem momentos multipolares, uma teoria simples de estados correspondentes a dois parâmetros não é adequada. Contudo podem obter-se formas melhoradas introduzindo três ou quatro parâmetros.

Neste artigo aplicam-se estas versões do PEC à tensão superficial de várias substâncias puras e comparam-se as previsões teóricas com resultados experimentais.

M. AMÉLIA SANTOS
ANA M. LOBO
SUNDARESAN PRABHAKAR
Centro de Química Estrutural, Complexo I,
Avenida Rovisco Pais,
1096 Lisboa Codex
PORTUGAL

HENRY S. RZEPA
Department of Chemistry,
Imperial College of Science and Technology
London SW7 2AY
U. K.



$E \rightleftharpoons Z$ ROTATIONAL ISOMERIZATION IN THIOHYDROXAMIC AND HYDROXAMIC ACIDS. A ^1H NMR AND MNDO SCF-MO STUDY

The $E \rightleftharpoons Z$ isomerization of several hydroxamic and thiohydroxamic acids has been studied in CDCl_3 and in d_6 -DMSO by ^1H NMR spectroscopy. The differences observed in the rotational barriers obtained for some thiohydroxamic and hydroxamic acids are explained in terms of solvent, steric and electronic effects. Higher rotational barriers have been found for the thiocompounds. Theoretical calculations give support to the experimental results.

INTRODUCTION

Although the $E \rightleftharpoons Z$ isomerisation of amides [1] and thioamides [2] has been the subject of extensive investigation, little work has been done on the related hydroxamic and thiohydroxamic acids [3], which are compounds of biological and analytical importance [4]. Recently, results have been reported for the corresponding hydroxamate cations generated by protonation in strong media [5]. The aim of the present work is to extend the study of the $E \rightleftharpoons Z$ equilibrium to a set of N - and C -substituted hydroxamic and thiohydroxamic acids in solution, to enable a more complete understanding of the factors that govern the $C(X) - N$ ($X = O, S$) restricted rotation in these compounds.

The energy barriers to internal rotation measured using ^1H NMR spectroscopy are reported together with MNDO and *ab initio* SCF-MO calculations for the rotation around the $C - N$ bond in hydroxamic and thiohydroxamic acids.

EXPERIMENTAL

Details of the preparation of the substrates have been reported elsewhere [6].

^1H NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-PS-100 (100 MHz) or a Bruker CXP 300 (300 MHz) spectrometer using *ca* 0.02M solutions, and tetramethylsilane as an internal reference.

Free energies of activation, ΔG^\ddagger , for the $E \rightleftharpoons Z$ interconversion were obtained by the well known approximate method [7] which involves the measurement of the coalescence temperature of the corresponding resonances in each pair of isomeric species E , Z . In cases of unequal populations the equations of Shanon-Atidi and Bar-Eli [8] were used.

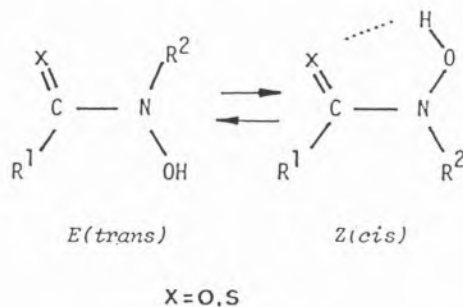
Rotational barriers around the $C - N$ bond were investigated using MNDO [9] and *ab initio* [10] SCF-MO methods on the model (thio) formohydroxamic acid. *Ab initio* calculations were carried out by using STO-3G

or 4-31G basis set on MNDO optimised geometries (the corresponding nomenclature is STO-3G//MNDO or 4-31G//MNDO). The E ⇌ Z isomerization reaction path calculations were carried out by varying the dihedral angle [ONCX], (X = O,S), with full geometry optimisation of the remaining variables for each increment.

RESULTS AND DISCUSSION

Spectral Analysis

The ¹H NMR results for thiohydroxamic and hydroxamic acids are summarised respectively in Tables 1 and 2. At room temperatures and in CDCl₃ solution almost all the compounds showed only one set of signals for the N-substituted proton groups, while in d₆-DMSO solution two sets of signals were observed for the same groups. The occurrence of separate signals is attributed to the presence of the two isomers E and Z, characterized by a rotation around the C-N bond which is slow on the NMR time scale.



The differences between the chemical shifts of the two isomers E and Z must be mainly due to the magnetic anisotropy of the carbonyl or thiocarbonyl [11] for the C(X)-alkyl compounds, coupled with the anisotropy created by the benzene ring for the C(X)-aryl (X = O,S) derivatives.

The assignment to the two NMR signals, corresponding to the geometrical isomers, was based on the following:

- (1) Comparison of the spectra in CDCl₃ and in d₆-DMSO. In CDCl₃ the Z isomer should be more stabilized by intramolecular hydrogen bonds, while in d₆-DMSO the E isomer must be more stabilized by intermolecular bonds.
- (2) Comparison of the magnetic anisotropy created by the carbonyl and thiocarbonyl groups. It has been shown that the carbonyl group of amides and the thiocarbonyl group of thioamides have opposite effects [11] on the chemical shift of the N-substituents. Therefore, if the analogy holds for (thio)hydroxamic acids, the N-alkyl protons in the E-isomer of the C-alkyl hydroxamic acids should resonate at higher field, while the corresponding protons in the Z isomer of the analogous thiohydroxamic acids should appear at higher field.
- (3) Magnetic anisotropy created by the benzene ring. For R¹ = o-substituted phenyl, the strong shielding effect of this ring on the R² substituent should be opposite to the anisotropic effect of the carbonyl group and cumulative to the anisotropic effect of the thiocarbonyl group.

E ⇌ Z Equilibrium and Rotational Barriers

A detailed analysis of Table 1 shows that, whereas in CDCl₃ all the thiohydroxamic acids present only one set of ¹H NMR signals, in d₆-DMSO they present two sets of signals indicating the presence of two isomeric species in solution. This feature could be rationalised in terms of a greater stabilising effect in intramolecular hydrogen bonds over intermolecular hydrogen bonds in solvents of low polarity. Thus the lower polarity of CDCl₃ relative to d₆-DMSO should favour the Z form, which is disrupted by the more polar d₆-DMSO.

The hydroxamic acids show a similar behaviour (Table 2). However there are some exceptions, namely the C-nonsubstituted

Table 1

¹H NMR data for the C-N rotation in thiohydroxamic acids, R¹C(S)N(OH)R²

N.º	Compound		Solvent	δ_{NCH_3} (R ²) ^{a)}		δ_{CH_3} (R ¹) ^{a)}		E (%)	$\Delta\nu$ (Hz)	T (K)	ΔG_C^* (kJ.mol ⁻¹)		Coalescent group
	R ¹	R ²		E	Z	E	Z				E	Z	
1	CH ₃	CH ₃	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	3.61 (s) 3.68(s) 3.58(s)	2.57(s) 2.44(s) 2.49(s)	—	—	87	3	374	86.5 ^{b)}	— N-CH ₃	
2	CH ₃	CH ₂ Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	5.07(s) 5.39(s) 5.17(s)	2.61(s) 2.52(s) 2.60(s)	—	—	89	22.5 8.3	413 373	95.3 88.6 89.0 82.8	— N-CH ₂ C-CH ₃	
3	CH ₃	Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	— —	2.49(s) 2.37(s) 2.66(s)	—	—	69	29	353	76.1 74.8	— C-CH ₃	
4	Ph	CH ₃	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	3.54(s) 3.58(s) 3.45(s)	— —	—	—	60	33.2	363	77.0 75.7	— NCH ₃	
5	Ph	CH ₂ Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	5.04(s) 5.45(s) 4.97(s)	— —	—	—	67	48	353	81.1 79.0	— N-CH ₂	
6	<i>o</i> -Br-Ph	CH ₂ Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	4.85(s) 5.51(q) 4.77(s) (J=-14.7Hz)	— —	—	—	76	222.9	410	>89.0 > 84.9	— N-CH ₂	
7	<i>m</i> -MeO-Ph	CH ₂ Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	5.00(s) 5.54(s) 4.95(s)	3.76(s) 3.76(s)	—	—	73	59	373	79.4 76.9	— N-CH ₂	
8	<i>o</i> -MeO-Ph	CH ₃	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	3.42(s) 3.76(s) 3.31(s)	3.87(s) 3.73(s) 3.82(s)	—	—	45	9	407	90.7	— C-OCH ₃	
9	<i>o</i> -MeO-Ph	CH ₂ Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	4.81(s) 5.53(q) 4.79(s) (J=-15.7Hz)	3.73(s) 3.77(s)	—	—	63	74	>405	>84.9 > 83.2	— N-CH ₂	
9	<i>o</i> -MeO-Ph	Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	— —	3.46(s) 3.82(s) 3.47(s)	—	—	30	35.2	373	78.6	— C-OCH ₃	

a) s = singlet, q = quartet; b) reference 3

Table 2

¹H NMR data for the C-N rotation in hydroxamic acids, R¹C(O)N(OH)R²

N.º	Compound		Solvent	δ_{NCH_3} (R ²) ^{a)}		E (%)	$\Delta\nu$ (Hz)	T (K)	ΔG_C^* (kJ.mol ⁻¹)		Coalescent group
	R ¹	R ²		E	Z				E	Z	
11	<i>o</i> -MeO-Ph	CH ₃	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	3.23(s) 3.22(s) 2.99 (s)	—	62	69	321	66.8 65.6	—	N-CH ₃
12	<i>o</i> -MeO-Ph	CH ₂ Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	4.67(s) 4.87(s) 4.47(s)	—	56	123	328	66.0 65.5	—	N-CH ₂
13	<i>o</i> -Br-Ph	CH ₂ Ph	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	4.99(s) 4.64(s) 4.88(s) 4.46(s)	13 69	140 29	335 335	66.4 71.7 71.8 66.8	—	N-CH ₂ C-CH ₃	
14	<i>o</i> -Br-Ph	CH ₃	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	3.22(s) 3.27(s) 3.02(s)	—	75	25	318	70.3 67.4	—	N-CH ₃
15 ^{b)}	H	CH ₃	CDCl ₃ d ₆ -DMSO	3.35(d) 3.34 (s) (J=0.4Hz)	32	5.5	306	68.8 ^{b)}	—	N-CH ₃	
16 ^{b)}	H	CH ₂ Ph	CDCl ₃	4.66(s) 4.50 (s)	34	9.5	309	67.7 ^{b)}	—	N-CH ₂	

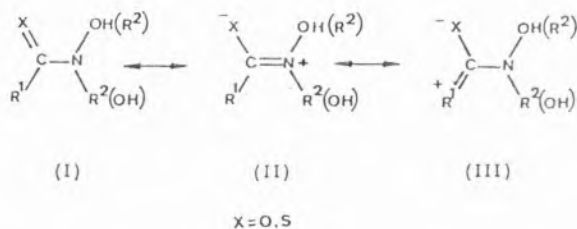
a) s = singlet, d = duplet; b) reference 3

hydroxamic acids (compounds 15 and 16), and the *N*-benzyl-*o*-bromo-benzohydroxamic acid, 13, that present two sets of signals in $CDCl_3$. We also found hydroxamic acids that present only one set of signals in both solvents (cf. 17 to 23)



R^1	R^2
17 CH_3	$CH(CH_3)_2$
18 $C(CH_3)_3$	CH_3
19 $CH(CH_2)_5$	CH_3
20 CH_3	CH_3
21 <i>Ph</i>	CH_2Ph
22 <i>o,m</i> -Me,Me- <i>Ph</i>	CH_3
23 <i>o</i> -Me <i>OPh</i>	<i>Ph</i>

The rotational barriers calculated for the thiohydroxamic acids ($\Delta G^\ddagger = 75-95 \text{ kJmol}^{-1}$) and hydroxamic acids ($\Delta G^\ddagger = 66-72 \text{ kJmol}^{-1}$) are attributed to the partial double bond character of the *C* - *N* bond that is conferred by electronic donation of the nitrogen lone pair to the electrophilic carbon of the (thio)carbonyl group (structure II).



The difference between the rotational barriers in the oxo- and the sulfur-compounds is consistent with the previous results obtained for amides and thioamides [12] and it has been attributed to the higher double bond character of the *C* - *N* bond in thiohydroxamic acids relative to the corresponding hydroxamic acids.

The effect of the solvents on the rotational barrier (higher values were found with d_6 -DMSO than with $CDCl_3$) could equally

be rationalized in terms of the higher polarity of d_6 -DMSO relative to $CDCl_3$ and consequently greater stabilization of the more polar resonance structure (II).

The general decrease in the rotational barriers with the bulk of the *C*-substituents (cf. compounds 2 and 7-Table 1; compounds 11 and 15-Table 2) could be explained by unstabilization of the expected nearly planar ground state. The bulk of the *N*-substituents must have similar effect on the rotational barriers. However we were not able to confirm this from our results, because both the *N*-substituents that have been used (methyl and benzyl) have similar bulky effects. The existence of a lower rotational barrier for the *C*-phenyl compounds than for the corresponding *C*-alkyl compounds (compounds 1 and 4) and for the *N*-phenyl relative to the corresponding *N*-alkyl (compounds 1 and 3) should be attributed respectively to the conjugation between the phenyl and the *C* = *X* group (major contribution of the resonance structure III) and between the *N*-phenyl and the *C* = $\overset{+}{N}$ group (resonance structure II). However an opposite effect was observed in *ortho*-substituted benzo(thio)hydroxamic acids (compounds: 4 and 8; 5 and 9), where the inhibition of this conjugation is certainly due to the orthogonality of the aryl and the (thio)carbonyl groups as a consequence of steric interactions [13]. This effect was proved to increase with the bulk of the *ortho*-substituents (compounds: 5 and 6; 12 and 13). The *m*-Me*O*-substituent does not seem to affect the conjugation between the phenyl and the *C* = *X* group [13], and so an effect of increasing of the bulk of the *C*-substituents is observed (cf. compounds 5 and 7).

Theoretical Calculations

Analysis of *MNDO* and *STO-3G//MNDO* potential energy curves, describing the internal rotation around the *C* - *N* bond in the models formohydroxamic and formothiohydroxamic acids, correctly predicts the

existence of two energy minima (see Fig. 1a and Fig. 1b), corresponding to configurations where the nitrogen lone pair is approximately orthogonal to the mean plane of the (thio)amide group [XCN]. For these configurations there should be an increase on the efficiency of the stabilizing interaction between the nitrogen lone pair orbital and the empty anti-bonding orbital (π^*) of the (thio)carbonyl group.

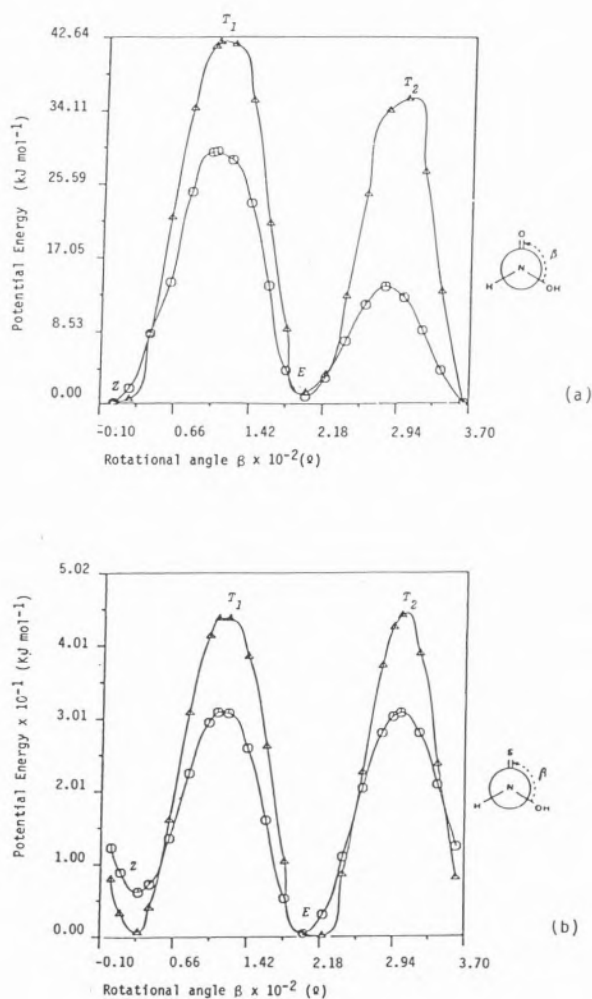


Figure 1

Potential energy curves for the C — N rotation in: a) formhydroxamic acid; b) formthiohydroxamic acid

○ — MNDO Calculations
 △ — STO - 3G / MNDO Calculations

The energy barriers to internal rotation through the different transition states are collected on Tables 3 and 4. As was shown in preliminary studies undertaken by us on (thio)formamide [14], the mixed method 4-31G//MNDO predicted rotational barriers (formhydroxamic acid $\Delta H_Z^\ddagger = 56.6 \text{ kJmol}^{-1}$ and $\Delta H_E^\ddagger = 62.1 \text{ kJmol}^{-1}$; formthiohydroxamic acid $\Delta H_Z^\ddagger = 73.7 \text{ kJmol}^{-1}$ and $\Delta H_E^\ddagger = 79.9 \text{ kJmol}^{-1}$) which are reasonably close to the ^1H NMR experimental values obtained by us (conf. Tables 1 and 2).

Table 3

Calculated barriers to internal C — N rotation in formhydroxamic acid (kJmol^{-1})

Method	Via*			
	ZT ₁	ZT ₂	ET ₁	ET ₂
MNDO	28.76	13.25	27.96	12.46
STO-3G//MNDO	41.38	33.52	40.34	32.48
4-31G//MNDO	87.03	56.60	92.55	62.11

* — For instance, via ZT₁ means rotation from the ground state Z through the transition state T₁

Table 4

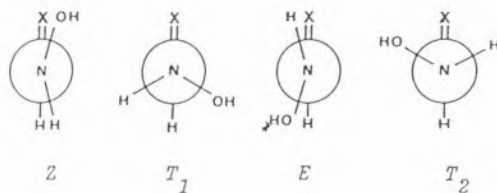
Calculated barriers to internal C — N rotation in formthiohydroxamic acid (kJmol^{-1})

Method	Via*			
	ZT ₁	ZT ₂	ET ₁	ET ₂
MNDO	24.87	24.70	30.64	30.47
STO-3G//MNDO	43.26	43.51	43.51	43.81
4-31G//MNDO	75.99	73.65	82.26	79.92

* — For instance, via ZT₁ means rotation from the ground state Z through the transition state T₁

The higher rotational barriers that have been calculated for the thiohydroxamic acid, relative to the corresponding oxo-compound ($\Delta\Delta H_Z = 17.1 \text{ kJmol}^{-1}$ and $\Delta\Delta H_E = 17.8 \text{ kJmol}^{-1}$) are in accordance with the experimental results. This is due to the greater preference for resonance form II, in which the C = S double bond character is greatly reduced.

Particularly noteworthy is the calculated lengthening of the C - N bond ($\sim 0.04 - 0.05\text{\AA}$) in the theoretical models with rotation from the ground state (*E* or *Z*) to the transition state (T_1 or T_2). This feature is in accordance with the expected lack of delocalization of the nitrogen lone pair in the C = Z system in both orthogonal conformers (T_1 and T_2).



CONCLUSIONS

The results presented here show that the energy barriers to rotation about the C - N bond are higher in thiohydroxamic acids than in the corresponding hydroxamic acids, being strongly dependent on both the electronic and the steric characteristics of the substituent present.

The observed differences of the rotational barriers on the solvent used probably reflect the different degrees of stabilization of the ground and/or the excited state, with the consequent competition between the intramolecular and intermolecular hydrogen bond.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Junta Nacional de Investigação Científica, Gulbenkian Foundation and NATO for partial financial support.

(Received, 22nd April 1988).

REFERENCES

- [1] W. E. STEWART and T. H. SIDALL, *Chem. Rev.*, **70**, 517 (1970).
- [2] A. H. LEWIN and M. FRUCHT, *Org. Mag. Reson.*, **17**, 206 (1975).
- [3] W. WALTER and E. SHAUMANN, *Liebigs. Ann. Chem.*, **743**, 154 (1971).
- [4] (a) J. B. NEILANDS, *Science*, **156**, 3781 (1967).
(b) W. WALTER and E. SHAUMANN, *Synthesis*, 111 (1971).
- (c) D. J. BROCKWAY, K. S. MURRAY and P. J. NEWMAN, *J. C. S. Dalton*, 112 (1980).
- (d) M. S. MITCHEL, D. WALKER, J. WHELAN and B. BOSNICH, *Inorg. Chem.*, **26**, 356 (1987).
- [5] A. M. LOBO, S. PRABHAKAR and M. R. TAVARES, *Tetrahedron Letters*, 3087 (1981).
- [6] S. PRABHAKAR, A. M. LOBO and M. A. SANTOS, *Synthesis*, 829 (1984).
- [7] A. ALLERHAND, H. S. GUTOWSKY, J. JOMAS and R. A. MEINZER, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3185 (1966).
- [8] H. SHANAN - ATIDI and K. H. BAR - ELI, *J. Phys. Chem.*, **74**, 961 (1970).
- [9] M. J. DEWAR and W. THIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899, 4907 (1977); M. J. DEWAR and M. L. MCKEE, *ibid*, **99**, 5841 (1977); M. J. DEWAR and H. S. RZEPA, *J. Comput. Chem.*, **2**, 433 (1981); M. J. DEWAR and H. S. RZEPA, *ibid*, **4**, 158 (1983); M. J. DEWAR and M. L. MCKEE, *ibid*, **4**, 83 (1983).
- [10] J. A. BINKLEY, P. C. HARIHARAN, R. SEEGER, J. A. POPLE and M. D. NEWTON, *Quantum Chemistry Program Exchange*, **11**, 368 (1978).
- [11] H. PAULSEN and K. TODT, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **5**, 899 (1966).
- [12] R. F. HOBSON, L. W. REEVES and K. N. SHAW, *J. Phys. Chem.*, **77**, 1228 (1973).
- [13] A. M. LOBO, S. PRABHAKAR, M. A. SANTOS, H. S. RZEPA and D. J. WILLIAMS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1511 (1984).
- [14] M. A. SANTOS, *Tese de Doutoramento*, Lisboa (1985).

SUMÁRIO

Isomerização Rotacional E-Z em Ácidos Hidroxâmicos e Tio-hidroxâmicos. Um estudo de ^1H RMN e de SCF-MO

A isomerização E-Z de vários hidroxâmicos e tio-hidroxâmicos foi estudada por espectroscopia de RMN protónica. As barreiras rotacionais que foram obtidas para vários ácidos tiohidroxâmicos e hidroxâmicos são explicadas em termos de efeitos de solvente, efeitos estereoquímicos e electrónicos. As barreiras encontradas para os tiocompostos foram mais elevadas do que as dos correspondentes oxo-compostos. Os cálculos teóricos efectuados dão suporte a alguns resultados experimentais.



THE REACTIONS OF 2-PHENYLHYDRAZONOCYA- NOACETANILIDE WITH ISOTHIOCYANATES, ACTIVE METHYLENE REAGENTS AND ACTIVATED NITRILES

The 1,2,4-triazin-3-thione II was synthesized via reaction of phenylisothiocyanate with I. Also I reacts with benzoyl- or ethoxycarbonyl isothiocyanate in dioxan to give IIIa and IIIb respectively. On the other hand, I reacted with benzoyl isothiocyanate in pyridine to give the 1,2,4-triazin-3-one IV. When I was treated with acetylacetone, ethyl acetoacetate or 3-chloroacetylacetone the acyclic derivatives Va, Vb and VII were obtained. The pyridazine VIII was obtained upon treatment of I with either malononitrile or ethyl cyanoacetate.

1 — INTRODUCTION

Arylhydrazone derivatives of functionalized nitriles have been utilized for the synthesis of several new heterocyclic compounds. For example arylhydrazonomesoxalonitriles were considered as starting material for the synthesis of isoxazole, pyrazole, pyrimidine, triazine, pyridazine and pyrimidine derivatives [1,2]. Also 2-arylhydrazono-3-alkanenitriles were utilized for the synthesis of aminoisoxazoles [3]. This paper reports the use of 2-phenylhydrazonocycanoacetanilide (I) [4] to obtain triazines and pyridazines.

Treatment of I with phenylisothiocyanate gave the 1,2,4-triazin-3-thione derivative. Structure II was suggested for the reaction product based on spectral and elemental data (cf. the experimental). The formation of II might be assumed to proceed via addition of reagent on the hydrazo moiety followed by cyclization to give the isolable product II. The behaviour of I towards phenylisothiocyanate is analogous to the reaction of arylhydrazonomesoxalonitrile with the same reagent [5].

Also compound I reacted with benzoyl isothiocyanate to yield IIIa. On treatment of IIIa with ethanolic sodium ethoxide solution the 1,2,4-triazin-3-one IV was obtained. The formation of IV might be assumed to proceed via hydrolysis of sulphur in compound III under the reaction conditions to give the oxygen analogue which then cyclizes via addition on the cyano function to give IV. Compound IV was obtained directly when the reaction of I with benzoyl isothiocyanate was conducted in pyridine.

Similarly compound I reacted with ethoxycarbonyl isothiocyanate to afford the acyclic structure IIIb. Trials to effect cyclization of IIIb were unsuccessful.

Compound I reacts with acetylacetone and ethyl acetoacetate to give Va and Vb respectively. Structure Va and Vb seemed most likely based on both elemental and spectral data (cf. the experimental). On the other hand, the pyridazine derivative VI was obtained upon reaction of I with ethyl acetoacetate in pyridine. Compound VI was formed via condensation of ethyl acetoacetate with I to form the

inferred from correct analytical and spectral data (cf. the experimental).

EXPERIMENTAL

All melting points are uncorrected, i.r. spectra were measured (KBr) on a Pye-Unicam SP 1000. ^1H -n.m.r. were measured in DMSO on a Varian A 60 MHz using TMS as internal standard and chemical shifts are expressed as δ ppm. The elemental analyses were performed in the Microanalytical Data Unit, Cairo University.

2,4-Diphenyl-6-(N-phenylcarbamoyl-5-imino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-thione (II).

A solution of I [4] (0.01 mol) in pyridine (30 ml) was treated with phenylisothiocyanate (0.01 mol). The reaction mixture was refluxed for 6 hours. The solvent was then evaporated in vacuo. The residue was then triturated with methanol and the resulting solid product was collected by filtration.

Compound II formed yellow crystals from ethanol, m.p. 90°C , yield 85%, ν_{max} : $3290\text{--}3060\text{ cm}^{-1}$ (NH), 1600 cm^{-1} (amide CO); ^1H -n.m.r. 12.0 (br s, ^1H , NH, D_2O exchangeable), 9.0 (br s, ^1H , NH, D_2O exchangeable), 7.2–7.55 (m, 15H, 3Ph) (Found: C, 66.1; H, 4.5; S, 8.3 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$ requires C, 66.2; H, 4.3; S, 8.0%).

Reaction of I with benzoyl isothiocyanate and ethoxycarbonyl isothiocyanate in dioxan (IIIa,b).

To a suspension of ammonium thiocyanate (0.01 mol) in dry dioxan (30 ml), either benzoyl chloride or ethyl chloroformate (0.01 mol) was added [6]. The reaction mixture was refluxed for 5 minutes then compound I (0.01 mol) was added. The reaction mixture was refluxed for 5 hours, the solvent was evaporated in vacuo and the resulting oily

product was triturated with water. The solid product, so formed, was collected by filtration and identified as IIIa and IIIb respectively.

Compound IIIa formed orange crystals from ethanol, m.p. 202°C , yield 70%, ν_{max} : $3150\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (NH), 2200 cm^{-1} (CN); 1645 cm^{-1} (CO), 1610 cm^{-1} (amide CO); ^1H -n.m.r. 11.6 (br s, ^1H , NH, D_2O exchangeable), 10.3 (br s, ^1H , NH, D_2O exchangeable), 7.2–7.7 (m, 15H, 3Ph) (Found: C, 65.0; H, 4.3; S, 7.4. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ requires C, 64.7; H, 4.0; S, 7.5%).

Compound IIIb formed orange crystals from ethanol, m.p. 198° , yield 65%, ν_{max} : $3200\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (NH), 2210 cm^{-1} (CN); 1610 cm^{-1} (amide CO) (Found: C, 59.8; H, 4.3. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ requires C, 60.2; H, 4.5%).

4-Benzoyl-2-phenyl-6-(N-phenylcarbamoyl)-5-imino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-one (IV).

The same procedure described above for the synthesis of IIIa was followed but pyridine was used as solvent instead of dioxan. The reaction mixture was refluxed for 6 hours, cooled and poured on ice. The resulting solid product was collected by filtration, washed well with water.

Compound IV forms colourless crystals from dioxan m.p. 240°C , yield 67%. ν_{max} : $3500\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ (NH), 1700 cm^{-1} (CO); 1610 cm^{-1} (amide CO); ^1H -n.m.r. 12.0 (br s, ^1H , NH), 9.9 (br s, ^1H , NH), 7.4–8.1 (m, 15H, 3Ph) (Found: C, 67.0; H, 4.3. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ requires C, 67.2; H, 4.2%).

A solution of compound IIIa (0.3 g) in absolute ethanol (10 ml) was added to a solution of sodium ethoxide (prepared from 0.2 g of Na and 20 ml of absolute ethanol). The reaction mixture was refluxed for 4 hours, evaporated in vacuo and water was added. To the cold solution acetic acid was added till the solution was acidic to litmus and the solid product, so formed, was filtered off, crystallized from dioxan and identified as IV (m.p. and mixed m.p.).

Reaction of I with acetylacetone and ethyl acetoacetate (Va and Vb).

A solution of I (0.01 mol) in ethanol (50 ml) was treated with either acetylacetone or ethyl acetoacetate (0.01 mol) and few drops of piperidine. The reaction mixture was refluxed for 5 hours, concentrated by evaporation in vacuo and cooled. The resulting solid product was collected by filtration. The products were identified as Va and Vb respectively.

Compound Va formed page crystals from ethanol, m.p. 185°C, yield 70%, ν_{\max} : 2210 cm^{-1} (CN); 1660 cm^{-1} (CO), 1610 cm^{-1} (amide CO); $^1\text{H-n.m.r.}$ 9.9 (br s, 1H, NH, D_2O exchangeable), 7.1–7.9 (m, 10H, 2Ph and =CH), 3.4 (s, 3H, CH_3); 3.8 (s, 3H, CH_3) (Found: C, 69.3; H, 5.1. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ requires C, 69.4; H, 5.2%). Compound Vb formed page crystals from ethanol, m.p. 190°C; yield 65%, ν_{\max} : 2210 cm^{-1} (CN), 1660 cm^{-1} (CO); 1610 cm^{-1} (amide CO) (Found: C, 67.3; H, 4.9. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ requires C, 67.0; H, 5.3%).

5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-1-phenyl-3-(N-phenylcarbamoyl)-4-imino-pyridazine (VI).

The same procedure described above for the synthesis of Vb was followed but pyridine was used as solvent instead of ethanol/piperidine.

Compound VI formed colourless crystals from dioxan m.p. 250°C, yield 66%, ν_{\max} : 3320–3030 cm^{-1} (NH), 1670 cm^{-1} (ester CO); 1640 cm^{-1} (amide CO) (Found: C, 67.1; H, 5.0; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ requires C, 67.0; H, 5.0%).

Reaction of I with 3-chloroacetylacetone (VII).

To a solution of I (0.01 mol) in ethanol (30 ml) was added 3-chloroacetylacetone (0.01 mol) and triethylamine (1 ml). The reaction mixture was refluxed for 3 hours, concentrated by evaporation in vacuo and then cooled. The resulting solid product was collected by filtration.

Compound VII forms page crystals from ethanol, m.p. 169°C, yield 75%, ν_{\max} : 3420–3300 (NH_2), 1630 cm^{-1} (amide CO); $^1\text{H-n.m.r.}$ 10.3 (br s, 1H, NH), 7.1–7.8 (m, 13H, 2Ph, NH_2 and CH), 3.3 (m, 6H, 2 CH_3) (Found: C, 63.5; H, 5.3; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ requires C, 63.2; H, 5.3%).

4-Amino-5-cyano-(N-phenylcarbamoyl)-pyridazin-6-one (VIII)

A solution of I (0.01 mol) in ethanol (30 ml) was treated with either malononitrite or ethyl cyanoacetate (0.01 mol) and triethylamine (1 ml) was added. The reaction mixture was refluxed for 3 hours and then evaporated in vacuo. The solid, product, so formed, was collected by filtration and crystallized from ethanol. The products obtained were found to be identical (m.p. and mixed m.p.)

Compound VIII was colourless crystals, m.p. 200°C, yield 83% ν_{\max} : 3340 ~ 3310 cm^{-1} (NH_2) 2210 cm^{-1} (CN), 1670 cm^{-1} (CO), 1640 cm^{-1} (amide CO). $^1\text{H-n.m.r.}$ 10.5 (br s, 1H, NH), 6.95 ~ 7.7. (m, 10H, 2 Ph), 4.16 (s, 2H, NH_2) (Found: C, 65.1; H, 4.2 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ requires C, 65.3; H, 4.0%).

(Received, 2nd April 1987; in revised version 3rd August 1987).

REFERENCES

- [1] E. M. ZAYED, S. A. S. GHOZLAN, Z. NATURFORSCH. **40b**, 1727 (1985).
- [2] F. FREEMAN, SYNTHESIS, 949 (1981).
- [3] M. H. ELNAGDI, M. R. H. ELMOGHAYAR, E.A.A. HAFEZ, H. H. ELNIMA, J. Org. Chem. **40**, 2604 (1975).
- [4] M. A. E. KHALIFA, A. A. ELBANNANY, G. H. TAMMAM, Curr. Sci. **51**, 1112 (1982).
- [5] P. WENTERNITZ, Helv. Chim. Acta **61**, 1175 (1978).
- [6] I. B. DOUGLAS and F. B. DAINS, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 1408 (1934).

RESUMO

Reações da 2-fenilhidrazonocianoacetanilina com isotiocianatos, reagentes com metileno activo e nitrilos activados

Sintetizou-se a 1,2,4-triazina-3-tiona II por reacção do fenilisotiocianato com I. O composto I também reage em dioxano com o isotiocianato de benzoilo ou etoxicarbonilo para dar origem a IIIa e IIIb respectivamente. Por outro lado, I reage com o isotiocianato de benzoilo em piridina para originar a 1,2,4-triazina-3-ona IV. Por tratamento de I com acetilacetona ou 3-cloroacetilacetona obtiveram-se os derivados acíclicos Va, Vb, e VII. A piridazina VIII obteve-se através do tratamento de I tanto com malonitrilo como com cianoacetato.



PRODUÇÃO DE TERPINA A PARTIR DE α -PINENO: MODELAÇÃO CINÉTICA

Apresenta-se um estudo cinético da produção de terpina a partir de α -pineno, usando H_2SO_4 como catalisador e isobutanol como solvente e dispersante. Desenvolveu-se um modelo cinético por redução do sistema complexo de reacções a um sistema muito simples, por agrupamento de espécies químicas. O estudo experimental utilizou GLC e GC/MS. Foi feita a avaliação inicial dos parâmetros cinéticos e depois o ajustamento por iteração, usando integração numérica (método de Runge-Kutta de 4.ª ordem). O ajustamento da previsão do modelo aos dados experimentais é excelente, tornando possível a simulação, optimização e projecto de reactores com boa segurança.

1. INTRODUÇÃO

A aguarrás do pinheiro é composta, sobretudo por pinenos. A obtenção de alguns dos seus derivados tem bastante interesse comercial. Pode obter-se hidrato de terpina por hidratação do α -pineno em presença de ácidos ou catalisadores sólidos vários. Obtém-se uma variedade grande de produtos, pois a reacção não é selectiva e ocorrem variadas isomerizações. O esquema reaccional é já bastante conhecido e está representado na Figura 1. O α -terpineol é um intermediário, e para a sua preparação com rendimento elevado é de toda a conveniência conhecer o comportamento cinético do sistema, a fim de otimizar a selectividade. Contudo, se a mira é obter α -terpineol puro, pode haver vantagem em conduzir a reacção no sentido da máxima produção de hidrato de terpina, que é sólido e se separa bem. A partir deste, obtém-se por desidratação o α -terpineol puro. Tudo isto é bem conhecido e tem sido estudado por vários investigadores [1-6]. No presente trabalho faz-se a modelação cinética do sistema.

O projecto de reactores químicos, bem como a simulação e optimização dos processos, requer o conhecimento dos fenómenos de transferência de momento, massa e calor, bem como da cinética dos processos. Os fenómenos de transferência podem muitas vezes ser estimados a partir de dados e correlações disponíveis. A cinética, contudo tem sempre que ser estudada caso a caso. A hidratação e isomerização do α -pineno apresenta uma cinética complexa. O estudo de sistemas cinéticos complexos exige metodologia especial.

Na Tabela 1 apresenta-se uma listagem dos principais métodos disponíveis, com alguns comentários. No presente estudo optou-se pela integração numérica, após redução do sistema complexo a um sistema mais simples, equivalente ao sistema completo para a finalidade aqui pretendida: a produção de hidrato de terpina.

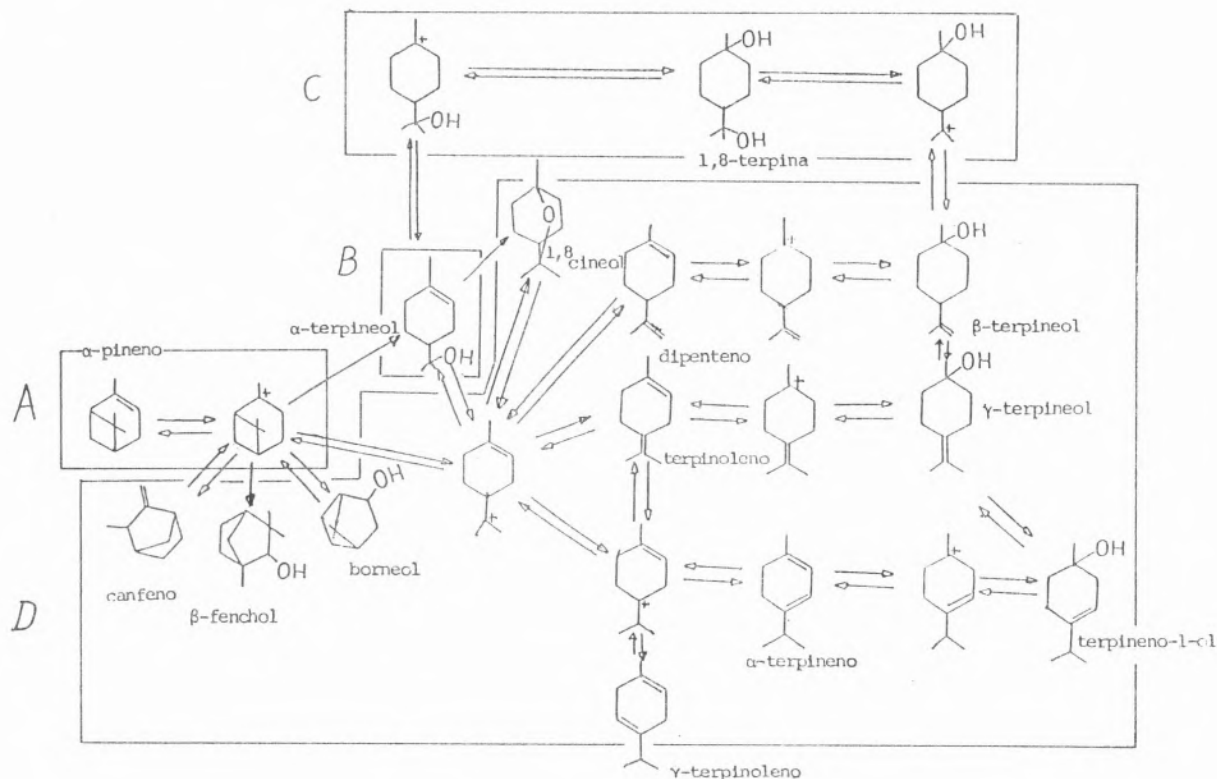


Figura 1

Esquema das reacções de hidratação e isomerização do α -pineno, estando assinalados os agrupamentos de espécies químicas utilizados na discussão dos resultados

Tabela 1

Métodos para a determinação de parâmetros cinéticos em sistemas complexos

	MÉTODO	Referências de base	Características
1	Integração analítica das equações diferenciais. Ajustamento dos parâmetros por regressão não linear (mínimos quadrados).	[13] Levenspiel (1962)	Só se aplica a sistemas simples. Por aplicação de transformadas de Laplace é possível tratar sistemas de complexidade média com limitação a ordem um.
2	Diferenciação numérica dos dados experimentais. Regressão linear para estimar os parâmetros.	[13] Levenspiel (1962) [14] Bak (1963)	A diferenciação numérica é sujeita a grandes erros em particular com dados cinéticos.
3	Integração numérica das equações diferenciais usando parâmetros iniciais estimados. Procedimento iterativo para otimizar os parâmetros (mínimos quadrados), por regressão não linear.	[15] Peterson (1962) [14] Bak (1963)	Aplica-se a reacções de qualquer ordem. Iterativo. Pode abordar-se o esquema reaccional de maneira sequencial, começando por um esquema simplificado. Inspeção visual do ajustamento pode acompanhar o método.
4	Mudança de coordenadas para o espaço próprio do sistema, depois de escrever as equações em linguagem matricial (só 1.ª ordem). Procura das direcções de avanço linear das reacções.	[7] Wei e Prater (1962) [16] Gényuan Li (1985)	Muito elegante. Apresenta problemas com sistemas mais complexos ou contendo reacções irreversíveis. Só se aplica a reacções da 1.ª ordem. A análise da curvatura dos caminhos de reacção de Li, abre perspectivas.
5	Integração numérica com base nos dados experimentais, testando o ajustamento dos dados ao modelo escolhido. Determinação dos parâmetros por regressão linear.	[8] Himmelblau, Jones, Bischoff (1967)	Usa apenas regressão linear, como em 2, mas sem dificuldades da diferenciação numérica. Requer no final a aplicação de 3 para inspeção visual do ajustamento.

A reactividade do α -pineno provém dos dois seguintes aspectos:

- a) Tratando-se de uma olefina, sofre reacções de hidratação e isomerização, que são catalisadas por ácidos, e se processam essencialmente via carbocatião.
- b) Contendo um anel ciclobutano em tensão, tal anel pode sofrer expansão segundo rearranjos do tipo Wagner-Meerwein, ou rotura. Neste último caso obtêm-se derivados do p-mentano, que são os que prevalecem neste caso, dada a presença do meio aquoso [1].

Da combinação destes tipos de reacções, surgem essencialmente 4 grupos de produtos, a saber:

Hidrocarbonetos bicíclicos, hidrocarbonetos monicíclicos (p-mentadienos), álcoois bicíclicos e álcoois monocíclicos.

O esquema reaccional completo, apresentado na Figura 1 é passível de simplificação, agrupando espécies químicas afins, por exemplo. Nestas condições, a recolha e tratamento dos dados cinéticos pode simplificar-se bastante.

2. CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

2.1. Equipamento

As reacções foram efectuadas em reactor de vidro de 1000 cm³ com agitador de aço inox (900 r.p.m.) e mergulhado em banho termostático com mistura anticongelante. Foi usado um sistema criostático externo com recirculação do banho. Para análise dos produtos utilizou-se um cromatógrafo Pye Unicam (GCD), com colunas de empacotamento e detector F.I.D., trabalhando com temperatura escalonada, e acoplado a um integrador Shimadzu C-R3A.

2.2. Reagentes

α -pineno, β -pineno, dipenteno, ácido sulfúrico e isobutanol foram obtidos no mercado nacio-

nal, determinando-se, para o α -pineno uma pureza de 98%. Em GLC, utilizou-se como padrão interno o n-nonano (Merck), com 98% de pureza, e como amostras autênticas, hidrato de terpina, α -pineno, β -fenchol e α -terpineol de grau de pureza superior a 99% (Aldrich).

2.3. Selecção do Solvente/Dispersante

Começou por operar-se na ausência de solvente/dispersante obtendo um produto sólido que foi analisado por IV e RMN. Nestas condições, porém, o processo é mais lento e controlado pela transferência de massa entre as fases e pela nucleação do sólido formado, tornando-se difícil acompanhar a evolução do sistema [5]. Operou-se pois em presença de solvente/dispersante. Foram consideradas várias alternativas. O etanol, isopropanol e dioxano, são bons solventes da terpina, e pouco retidos nas colunas cromatográficas, mas foram rejeitados por serem miscíveis com a água. O clorofórmio, éter etílico, acetato de etilo e metil-etil-cetona, não são tão bons solventes da terpina o que obrigaria à utilização de grandes quantidades, com o conseqüente aumento de volume do reactor. O n-butanol é bom solvente, mas muito retido na fase estacionária utilizada, dificultando assim a análise dos produtos. O tetracloreto de etilo redundaria no aparecimento de mais uma fase líquida por ser imiscível com as duas fases já presentes. Optou-se pois pelo isobutanol, que aliás já foi utilizado [21]. A adequação deste solvente pode ser confirmada usando o parâmetro de solubilidade δ de Hildebrand, como se mostra noutra publicação [24].

2.4. Cromatografia

A fase estacionária utilizada foi FFAP, impregnado em cromosorb a 3%.

Na análise qualitativa, para os principais compostos dos quais estavam disponíveis amostras autênticas, utilizou-se o método da coinjecção. Para identificação mais

completa dos componentes do sistema, usou-se GC/MS (GLMS QP 1000-Shimadzu, coluna capilar WCOT e fase estacionária OV-1).

O estudo do ionograma obtido (Fig. 2B) atra-

vés dos diversos espectros de massa (Tabela 2) e a comparação com o cromatograma (Fig. 2A), referentes à mesma amostra, permitiram a identificação de quase totalidade dos componentes do sistema [11-12]. Operando

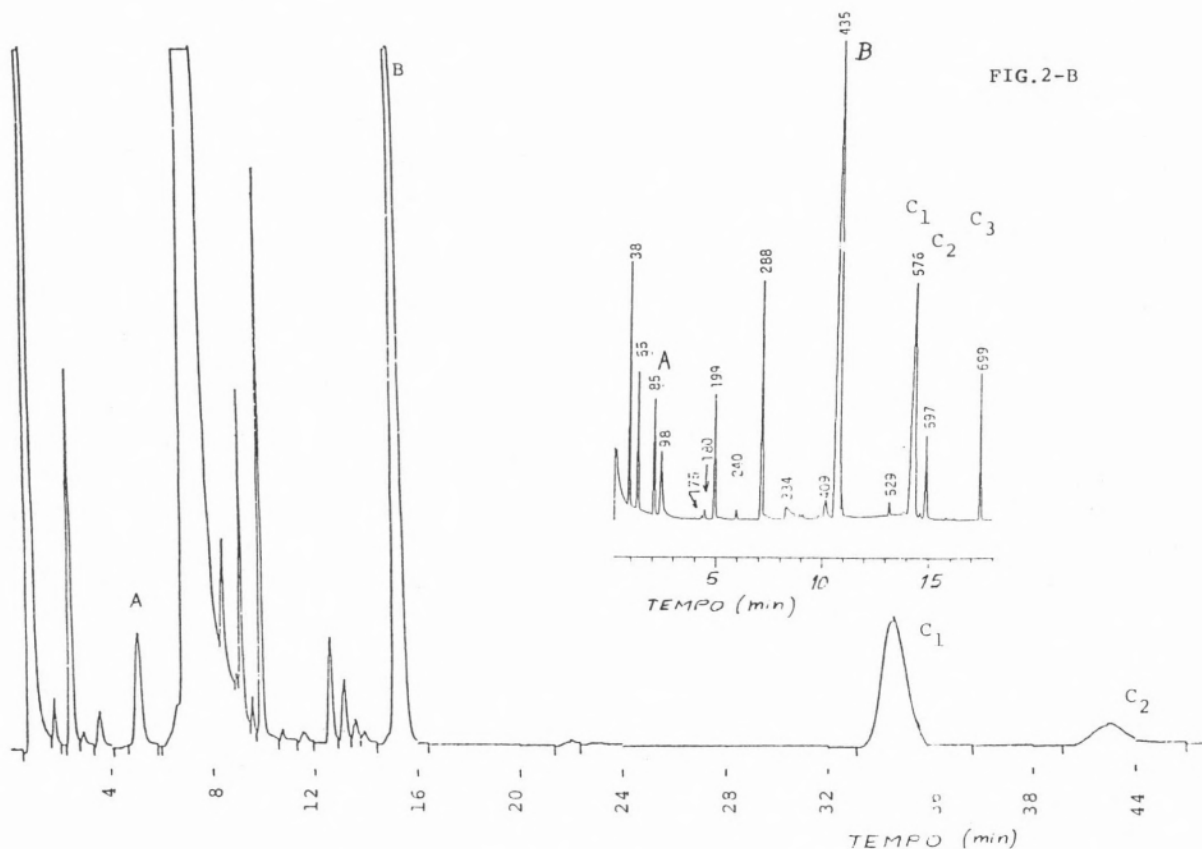


Figura 2

Exemplo de um cromatograma (GLC) e um ionograma (GC/MS) obtidos para a mesma amostra

Tabela 2

Identificação por GC/MS dos principais componentes das reacções de hidratação e isomerização do α -pineno

N.º de Varimento	Composto	M+	Ião base	Outros iões Intensidade decrescente
85	α -pineno	136	93	92,91,77,79
98	canfeno	136	93	121,79,67,107
180	α -terpineno	136	121	93,136,91,77
199	dipenteno	136	68	67,93,79,94
288	terpinoleno	136	93	121,136,91,79
334	p-fenchol		81	67,80,69,55
409	borneol	154	95	67,71,55,69
435	α -terpineol		59	93,121,136,81
576	cis-1,8 terpina		81	59,96,55,67

com coluna capilar a identificação melhora ainda [25].

Na análise quantitativa foi utilizado o método do padrão interno. O n-nonano foi preferido a outros padrões, teoricamente mais adequados, como o n-dodecanol, pelo facto de aquele hidrocarboneto ser inerte, podendo acrescentar-se no início da experiência.

Os factores de resposta determinados a partir das curvas de calibração foram transformados por forma a que o processador de dados apresentasse directamente a % molar de cada componente, utilizada na modelação cinética. Assim, determinaram-se os seguintes factores de resposta F: hidrocarbonetos 0,85; monoálcoois 1,06; terpineois 1,145.

3. RESULTADOS CINÉTICOS

Foram realizadas experiências exploratórias com condições variáveis entre os limites seguintes, que correspondem aos intervalos de utilização citados correntemente: temperatura

273 a 303 K; concentração H_2SO_4 20 a 65%; tempo 3 a 250 horas; volume da fase aquosa/volume da fase orgânica 2:1 a 3:1; volume de dispersante/volume da fase orgânica 1:1 a 1,5:1.

Os resultados de um estudo cinético completo a 284 K estão apresentados na Tabela 3. As condições experimentais estão indicadas. Na Figura 3 apresentam-se os resultados cinéticos sob a forma gráfica em várias condições experimentais seleccionadas para o estudo final. Nesta figura, apresentam-se agrupados os sub-produtos não desejados da reacção (p-mentadienos e álcoois bicíclicos), com exclusão do intermediário α -terpineol, por razões que serão discutidas adiante. Na Figura 3-A as curvas foram traçadas manualmente. Nas Figuras 3-B, 3-C e 3-D, as curvas correspondem ao melhor ajuste do modelo cinético IV, estabelecido conforme discutido adiante, e traçadas por computador.

Do ponto de vista da produção de terpinina, obtém-se um rendimento de 50% em cerca de 30 horas, a temperaturas da ordem dos 15°C.

Tabela 3

Resultados da determinação por GLC da evolução das fracções molares no tempo para todos os componentes, a 284°K

N° ENSAIO	TEMPO (h)	α -PIN	α -TERP	DIP	γ -TERP	TERPLIN	SOMA p-mentad.	FENCHO	ISO-F	β -F/L α -P/O/L	ISO-B/O/L B-P/O/L	SOMA ALCOOIS	-ment +álcoois +acetona	A-T/O/L	TERPIN Cis/Trans	TERPIN (SOMA)	TOTAL
01	0,67	85,0	a)	0,6	a)	1,0	1,6	—	0,08	1,6/0,9	0,29	2,8	4,5	8,3	1,4/0,0	1,4	99,2
02	1,3	72,9	a)	1,6	a)	1,7	3,3	0,04	0,22	1,3/0,7	0,45	2,5	6,1	15,6	2,47/—	2,5	97,1
03	1,8	64,0	a)	2,2	0,32	2,6	5,1	0,06	0,19	1,3/0,7	0,54	2,6	7,9	25,1	2,0/0,8	2,8	99,8
04	3,3	50,2	a)	3,6	a)	5,4	9,0	0,10	0,28	2,1/1,1	0,76	4,0	13,4	29,6	3,9/1,0	4,9	98,1
05	4,67	40,0	a)	2,5	0,19	5,4	8,1	0,15	0,23	2,6/3,3	0,85	4,7	14,2	39,1	8,0/1,0	9,0	102,7
06	6,00	32,8	a)	4,4	0,50	6,1	11,0	0,16	0,35	2,9/1,5	0,90	5,3	16,8	40,3	7,7/0,9	8,6	98,5
07	7,17	26,1	a)	4,2	0,60	8,3	13,1	0,18	0,54	3,6/2,3	1,40	7,3	21,1	45,0	9,5/1,0	10,5	102,3
08	24,5	3,0	a)	4,0	a)	9,0	13,0	0,31	0,53	5,0/2,9	1,90	9,9	23,7	37,4	28,2/7,9	36,0	100,1
09	24,57	—	0,02	4,4	0,34	8,1	13,0	0,37	0,51	5,4/3,1	1,90	10,4	24,3	36,0	31,6/8,0	39,6	99,9
10	29,00	—	0,23	4,0	0,36	7,9	12,5	0,30	0,50	5,4/3,3	1,90	10,6	23,9	36,4	28,1/10,2	38,3	98,6
11	30,38	—	0,24	3,9	0,37	7,7	12,3	0,35	0,36	4,8/3,3	1,60	9,7	22,7	32,4	36,7/8,8	44,5	99,6
12	47,50	—	0,57	3,7	0,45	7,7	12,4	0,60	0,70	5,5/4,2	1,70	11,4	25,1	25,0	42,4/9,6	52,0	102,1
13	49,67	—	0,54	3,3	0,43	6,8	11,1	0,40	0,60	5,4/3,8	1,70	10,9	23,0	21,6	43,4/12,5	55,9	100,5
14	52,25	—	0,38	3,5	0,36	6,0	10,2	0,44	0,61	5,2/4,8	1,80	11,8	23,5	21,8	43,7/11,5	55,2	100,5

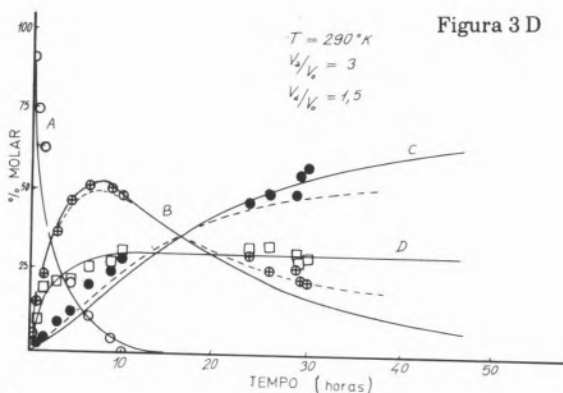
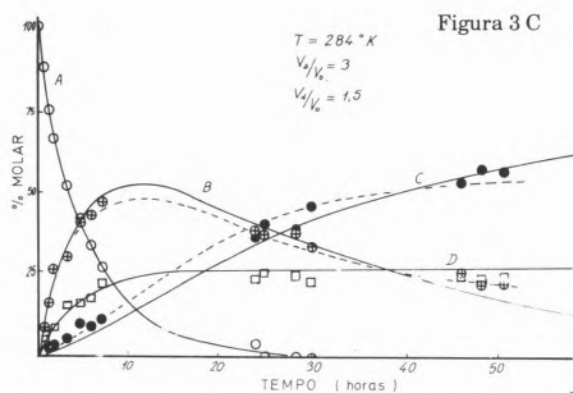
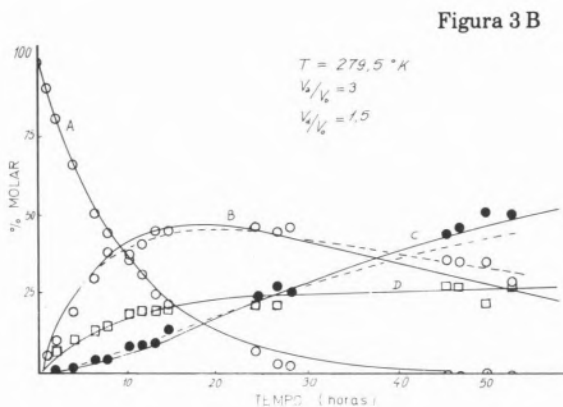
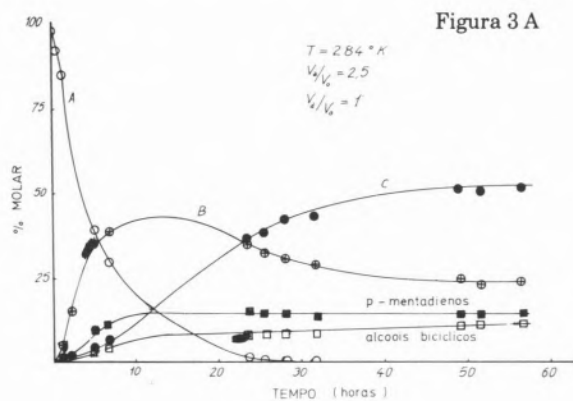


Figura 3

Dados experimentais e previsão teórica para a hidratação e isomerização do α -pineno em várias condições:
 A — α pineno; B — α terpineol; C — terpina; D — outros derivados

4. DISCUSSÃO

O sistema cinético completo, apresentado na Fig. 1, é bastante complexo, incluindo cerca de 15 espécies químicas e várias dezenas de reacções. É óbvio que para determinadas condições experimentais não poderão as reacções ter igual importância cinética. De facto, é possível agrupar espécies químicas e tratar cada grupo como única espécie, somando as fracções molares respectivas. As seguintes regras são intuitivas:

1) Nas reacções em série, os passos lentos controlam a cinética. As espécies químicas ligadas por reacções comparativamente muito rápidas podem, portanto, agrupar-se. No caso de reacções reversíveis rápidas, é evidente que estarão sempre em

equilíbrio, não interessando a cinética. No caso de reacções irreversíveis rápidas a conversão é praticamente imediata, na escala de tempos do estudo experimental, e para efeitos quantitativos podem também agrupar-se, pois a espécie muito reactiva tem concentração sempre próximo de zero.

2) Nos sistemas em paralelo, as reacções muito rápidas dominam, sendo as reacções muito lentas desprezáveis na prática.

Considere-se pois que num sistema complexo como o que está em estudo, só algumas reacções são importantes para a modelação. De facto, entre 30 ou 40 reacções, só alguns passos em série serão comparativamente lentos. Por outro lado, nas reacções em paralelo, algumas reacções mais rápidas dominarão. Tenha-se

em conta que as constantes de velocidade dependem exponencialmente da temperatura e podem ter no conjunto valores que cobrem várias ordens de grandeza. A produção do hidrato de terpina leva bastantes horas, o que mostra que há passos muito lentos, em série, que limitam o processo. Para a gama de temperaturas em estudo (0 a 20°C), não são de esperar grandes variações na ordem de grandeza relativa das velocidades das várias reacções, o que depende das respectivas energias de activação. Assim, o sistema complexo de partida pode reduzir-se a um sistema equivalente muito mais simples.

Por outro lado, para efeitos de otimizar e modelar a produção de terpina, todos os subprodutos não intermediários podem ser agrupados. Assim, para este objectivo específico, é legítimo supor que se possa modelar o sistema tomando o esquema cinético IV da Tabela 4. Esta é a redução mais radical. Trata-se de um esquema muito simples cujo tratamento é relativamente expedito se as reacções forem

Tabela 4

Quatro sistemas cinéticos reduzidos, com agrupamentos de espécies químicas. O reagente α -pineno (A) e o produto desejado, hidrato de terpina (C) estão assinalados

SÍMBOLOS :		
A - α -pineno	I	
B - α -terpineol		
C - terpina		
D1 - Hid. bicíclicos		
D2 - α -fenchol	II	
D3 - borneol		
D4 - Hid. monocíclicos		
D5 - cineóis	III	
D6 - alcoóis monocíclicos		
D - D1 a D6	IV	

todas de 1.^a ordem. As equações diferenciais escrevem-se, neste caso, com $\alpha_1 = k_1 + k_3$:

$$\frac{dC_A}{dt} = -\alpha_1 C_A \quad (1); \quad \frac{dC_B}{dt} = k_1 C_A - k_2 C_B \quad (2)$$

$$\frac{dC_C}{dt} = k_2 C_B \quad (3); \quad \frac{dC_D}{dt} = k_3 C_A \quad (4)$$

Este sistema de equações diferenciais pode integrar-se usando álgebra linear (método de Wei e Prater, [7]) ou simplesmente recorrendo a transformadas de Laplace, o que transforma o sistema de equações diferenciais num sistema algébrico de solução simples. As expressões integradas para a evolução das concentrações no tempo são:

$$C_A/C_{A_0} = X_A = e^{-\alpha_1 t} \quad (5)$$

$$C_B/C_{A_0} = X_B = \frac{k_1}{\alpha_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-\alpha_1 t}) \quad (6)$$

$$C_C/C_{A_0} = X_C = 1 - X_A - X_B - X_D \quad (7)$$

$$C_D/C_{A_0} = X_D = k_3/\alpha_1 (1 - e^{-\alpha_1 t}) \quad (8)$$

notando-se que todas as reacções são unimoleculares e o número total de moles se conserva constante.

Podem estimar-se os valores dos k do seguinte modo. Da equação (5) verifica-se que a concentração de α -pineno decai exponencialmente com $\alpha_1 = k_1 + k_3$. A representação logarítmica da Figura 4 permite estimar α_1 às três tempe-

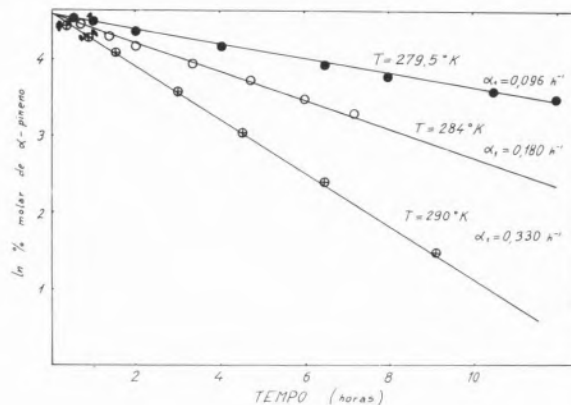


Figura 4

Determinação da constante de velocidade de 1.^a ordem para a decomposição do α -pineno (α_1)

raturas consideradas. Fica assim também demonstrado que a reacção é de 1.^a ordem. Por outro lado, quando a concentração do α -terpineol (C_B) passa pelo máximo, temos $\frac{dC_B}{dt} = 0$, donde a partir das equações (2) e (6), as relações:

$$k_1 X_A = k_2 X_B \text{ ou } k_2/k_1 = X_A/X_B \quad (9)$$

$$t_{\text{máx}} = \frac{\ln(\alpha_1/k_2)}{\alpha_1 - k_2} \quad (10)$$

Sendo conhecido já α_1 , calcula-se k_2 a partir do conhecimento do tempo a que ocorre o máximo, $t_{\text{máx}}$, através da equação (10) e depois k_1 a partir da razão entre as fracções molares de α -pineno (X_A) e α -terpineol (X_B) nesse instante pela equação (9). Ficam assim determinados k_1 , k_2 e k_3 . Estes valores são, portanto, obtidos com base em observações nos instantes iniciais e na vizinhança da ocorrência do máximo de C_B . O modelo pode ser testado substituindo estes valores nas equações (5 a 8), fazendo a representação gráfica e verificando, para toda a duração da experiência, o ajustamento aos dados experimentais.

Alternativamente, a integração das equações diferenciais (1 a 4) pode fazer-se numericamente, o que tem a vantagem de não limitar necessariamente o estudo ao caso das reacções serem de primeira ordem. Para o presente trabalho desenvolveu-se um programa de

computador para integração numérica de sistemas de equações cinéticas diferenciais, com qualquer número de reacções e de componentes e qualquer expressão cinética. Utilizou-se o método de Runge-Kutta de 4.^a ordem.

Feita a integração, usando os valores estimados inicialmente pelo método indicado, verificaram-se desvios, tendo-se, então, por iteração, feito a busca dos valores que corresponderam a um melhor ajustamento aos dados experimentais. Na Tabela 5 estão apresentados os valores de k obtidos. As curvas das Figuras 3-B, 3-C e 3-D correspondem ao modelo cinético IV da Tabela 4, aqui utilizado, com estes valores de k. O ajustamento do modelo aos valores experimentais é muito bom para as temperaturas até 284°K, notando-se acima dessa temperatura certos desvios sistemáticos. A natureza destes desvios leva a supor que um modelo ligeiramente mais desenvolvido deva ser explorado. O carácter reversível da reacção de conversão de α -terpineol a terpina deverá ser considerado, usando-se o modelo III da Tabela 4 para temperaturas mais elevadas. O ajustamento melhora então bastante, em particular para as temperaturas superiores. Na Tabela 4 são dados os valores de k obtidos por optimização, por regressão não linear, para os dois modelos. São indicados também os valores do somatório dos quadrados dos desvios (Q) e do desvio padrão (S) nos dois casos. O Modelo III aparece como apenas ligeiramente superior, a

Tabela 5

Valores das constantes de velocidade $k(x 10^9 \text{ em }^{-1})$, das energias de activação aparentes E_a (kcal) e factores pre-exponenciais K_o (h^{-1}) para o modelos III e IV, após optimização. Os valores dos somatórios dos quadrados dos desvios (Q) ou do desvio padrão (S) mostram a superioridade do modelo III.

T(°K)	Modelo III						Modelo IV				
	k1	k2	k2	k3	Q	S	k1	k2	k3	Q	S
279,5	75,8	29,2	10,1	26,5	281,7	2,03	74,7	23,7	26,6	326,3	2,19
284,0	148,8	44,0	14,4	48,6	241,5	2,00	146,1	31,5	49,6	422,3	2,65
290,0	247,6	67,1	18,9	102,4	297,1	2,87	240,8	47,4	106,1	903,7	3,38
E_a	18,0	12,7	9,5	20,7			17,8	10,6	21,2		
K_o	$9,6 \times 10^{12}$	$2,6 \times 10^8$	$2,9 \times 10^6$	$4,0 \times 10^{14}$			$6,4 \times 10^{12}$	$4,5 \times 10^7$	$1,0 \times 10^{15}$		

279°C, com menor S, mas a temperaturas mais elevadas a superioridade acentua-se. A comparação pode ser feita também graficamente na Figura 3 entre as curvas a tracejado (Modelo III) e as curvas a cheio (Modelo IV). Note-se a superioridade da comparação gráfica em identificar a região de desajustamentos sistemáticos (temperaturas elevadas, tempos elevados), abrindo a pista para a reformulação do modelo cinético). A discriminação de modelos pode ser feita com maior segurança no caso de realizarem experiências repetidas, usando análise de variância [23]. O bom ajustamento do modelo confirma a ordem 1 adoptada para todas as reacções. As energias de activação aparentes estão incluídas na Tabela 5, calculadas a partir da representação de Arrhenius apresentada na Figura 5. Torna-se óbvio da confrontação de

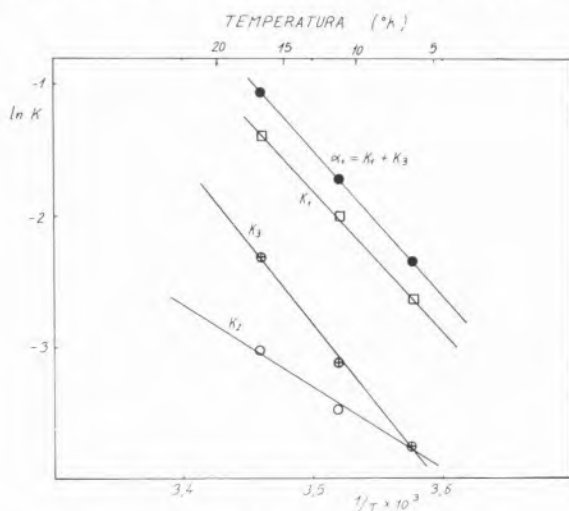


Figura 5

Representação de arrhenius para a variação das constantes de velocidade com a temperatura. (Modelo III e Modelo II)

k_1 , k_2 e k_3 que do ponto de vista da selectividade a produção de terpina é favorecida pelas baixas temperaturas, mas o processo é então obviamente mais lento. Torna-se, pois, necessário considerar uma temperatura de trabalho de compromisso, ditada por factores económicos. Poderá ter interesse operar em condições não isotérmicas.

É importante realçar os erros de 10 a 30% que se verificou existirem entre a estimativa inicial de parâmetros cinéticos e a optimização final. Isto mostra a grande vantagem em estabelecer o ajustamento do modelo à totalidade dos dados experimentais, do ponto de vista da precisão da determinação das constantes cinéticas.

É bastante notável que um sistema cinético tão complexo possa ser tratado com rigor, com vista à simulação e optimização da produção de terpina, por um modelo tão simples. Obviamente, ao considerar um tal modelo por agrupamento de espécies, perde-se informação, mas ganha-se muito tempo e poupam-se grandes esforços. Perde-se informação porque muitas reacções laterais não são estudadas. Mas há grande ganho porque se atinge o objectivo com notável economia de tempo e trabalho e porque se tem uma visão mais clara do comportamento do sistema com vista aos objectivos pretendidos.

O agrupamento de espécies químicas («lumping») no tratamento de sistemas cinéticos complexos tem sido usado por alguns autores [9], sobretudo no estudo de reacções de refinação do petróleo [19-20]. Wei e Kuo [17-18], em particular, fizeram uma análise da utilização de «lumping» em sistemas monomoleculares com grande elegância, usando álgebra linear. No entanto, as vantagens de utilizar álgebra linear em reacções essencialmente irreversíveis, são reduzidas.

Resta fazer uma referência ao problema da transferência de massa entre as fases orgânica e aquosa. A questão das limitações difusivas foi contornada no presente trabalho pela selecção de agitação suficiente (900 r.p.m.) para não haver limitações dessa natureza, o que foi facilitado pela utilização adequada de dispersante. Contudo, importa referir que não está bem estabelecido em que fase tem lugar, predominantemente, a reacção. Em qualquer caso, deve ter-se presente que as constantes cinéticas determinadas neste estudo são constantes aparentes, relacionadas com as constantes cinéticas reais pela constante de equilíbrio de repartição da espécie química relevante pelas duas fases.

CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um modelo cinético simples que permite o projecto de reator e optimização da produção de hidrato de terpina nas condições aqui utilizadas. A natureza expedita do método permite o estudo cinético rápido com quaisquer outras condições, designadamente com outros catalisadores e dispersantes ou solventes.

A utilização do agrupamento de espécies («lumping») parece ter um largo potencial em estudos cinéticos de reacções múltiplas em química orgânica.

A análise de sistemas complexos por regressão não linear com representação gráfica, permite a todo o tempo aferir visualmente o ajustamento aos dados experimentais, confirmando o modelo ou sugerindo outro, de acordo com a natureza dos desvios observados. Por outro lado, a integração numérica, pode aplicar-se com qualquer tipo de expressão cinética, incluindo expressões do tipo Langmuir-Hinshelwood ou Michaelis-Menten, se for caso disso.

(Recebido em 29 de Abril de 1987; em versão final em 21 de Março de 1988)

NOTA DOS AUTORES

No tempo que decorreu desde a aceitação deste artigo verificaram-se os seguintes progressos importantes, já publicados ou em via de publicação.

- 1) Foi desenvolvido um programa de regressão não linear, ROK, que não requer usualmente estimativa inicial de parâmetros, e é bastante rápido [22].
- 2) Foi desenvolvido um modelo cinético mais elaborado que inclui a possibilidade de variação do volume das fases durante a reacção, observada em certas condições [23]. Esse estudo parece confirmar que a reacção se verifica na fase aquosa.
- 3) Foram feitos estudos usando surfactantes não-iónicos, observando-se elevados rendimentos em terpina em apenas 3 ou 4 horas [24, 25].

BIBLIOGRAFIA

- [1] C. M. WILLIAMS, D. WHITTAKER, *J. Chem. Soc. (B)*, 668 (1971).
- [2] J. SIMONSEN, *The Terpenes*, 2nd ed. Vol. I e II; London (1957).
- [3] S. GEYER, W. ZIEGER, R. MAYER, *Plant Components (XII). Acid Catalysed Conversion of Monoterpenes*; *Z. Chem.*, 6 (4), 1966, 138-46.
- [4] *Chemistry of Terpenes and Terpenoids*; edited by Newman, A. A.; Ac. Press, London (1972).
- [5] M. O. MAIA, Tese de Doutoramento, Univ. do Minho, 1984.
- [6] H. J. C. NEVES, J. S. M. VITAL, *Rev. Port. Química*, 24, 205 (1982); *Rev. Port. Química*, 26, 183 (1984).
- [7] J. WEI and C. D. PRATER, *Advances in Catalysis*, 13 (1962); Ac. Press.
- [8] D. M. HIMMELBLAU, C. R. JONES and K. B. BISCHOFF, *Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Devel.*, 6, 539 (1967).
- [9] H. HOFMANN, in «Chemical Reactor Design and Technology», ed. H. de Lasa, Ed. Nijhoff (1986).
- [10] H. J. C. NEVES, *Introdução à Prática da Cromatografia Gás-Líquido*. Ed. U. N. L., Lisboa (1980).
- [11] *Eight Peak Index of Mass Spectra*. Published by Mass Spectrometry data centre; the University, Nottingham, N. G. 7, 2 RDUK (1983).
- [12] Grasselli, J. Co and W. M. RITCHEY, «Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds», CRC Press.
- [13] O. LEVENSPIEL, «Chemical Reaction Engineering», Wiley, New York (1962).
- [14] K. BAK, *Acta Chem. Scand.*, 17, 985 (1963).
- [15] PETERSON, T. I., *Chem. Eng. Sci.*, 17, 203 (1962).
- [16] LI GENYAN, *Chem. Eng. Sci.*, 40, 939 (1985).
- [17] J. WEI and J. C. W. KUO, *I e E C F.*, 8, 114 (1969).
- [18] J. C. W. KUO and J. WEI, *I e E C F.*, 8, 124 (1969).
- [19] H. H. LU, *A.I.Ch.E. Journal*, 24, 116 (1978).
- [20] S. M. JACOB, *A.I.Ch.E. Journal*, 22, 701 (1976).
- [21] T. AMEMIYA, Reports of the Fuel Research Institute, Japan (1950).
- [22] L. S. LOBO, M. S. LOBO, *Computers and Chem. Eng.*, 15, 141 (1991)
- [23] J. VITAL, V. ALMEIDA e L. S. LOBO, «Kinetic Modelling with Phase Equilibria of the α -Pinene Hydration to Terpene in Isobutanol-water», submetido
- [24] V. R. ALMEIDA e L. S. LOBO, «Kinetic Studies on Terpene Production from α -Pinene», submetido
- [25] V. R. ALMEIDA, Tese de Doutoramento, UNL (1991)

ABSTRACT

Terpene production from α -Pinene: Kinetic modelling

A kinetic study is presented of terpyne hydrate production by hydration of α -pinene with H_2SO_4 . Isobutanol was used as emulsifier and solvent. GLC and GC/MS were used to follow the kinetics. A simple model is developed for this complex kinetic system by lumping chemical species. An estimate of the kinetic parameters is made from the experimental data, followed by search of the best fit of the model by iteration. Runge-Kutta 4th order numerical integration is used. The fitting is found to be very good. the model and the methodology developed can be used to quickly study the reaction under other conditions. It offers an excelent basis for reactor design and for simulation and optimization studies.

HIGUINALDO J. CHAVES DAS NEVES

Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia
Universidade Nova de Lisboa
2825 Monte da Caparica
PORTUGAL

ANA MARIA P. VASCONCELOS

Departamento de Fitotecnia
Universidade de Évora
7000 Évora
PORTUGAL



IMPORTÂNCIA DA ROTINA DE CONTROLO DE COLUNAS CAPILARES EM CROMATOGRAFIA GÁS-LÍQUIDO DE ALTA EFICIÊNCIA (HRGC): APLICAÇÃO DO TESTE DE GROB

A cromatografia gás-líquido em colunas capilares conhece, presentemente, uma popularidade crescente, como técnica analítica de aceitação cada vez mais geral. Analistas experimentados em cromatografia gás líquido em colunas de empacotamento, ao iniciarem-se no campo da técnica capilar, frequentemente são postos perante dificuldades, para eles, inesperadas e difíceis de explicar. A cromatografia capilar não é, de facto, apenas mais uma técnica cromatográfica. O seu domínio exige do analista, uma compreensão profunda dos detalhes mais íntimos das colunas capilares. Em muitos casos, mesmo uma mudança da maneira de encarar todo o sistema cromatográfico é inevitável. A qualidade dos resultados obtidos, depende fortemente destes factores. O teste regular dos capilares é essencial ao trabalho de rotina. Por estranho que pareça, este aspecto é, frequentemente, negligenciado. O teste de Grob é de execução rápida e fácil e, com ele, o analista tem acesso simples a uma informação completa sobre as capacidades das colunas e suas alterações. O teste de Grob é um indispensável instrumento no controlo da qualidade dos capilares, detecção de anomalias e sua correlação com as causas que as determinam. Não raramente, permite salvar uma coluna preciosa de ser prematuramente descartada. São mostrados alguns exemplos retirados da rotina diária.

INTRODUÇÃO

Após um longo período de desenvolvimento gradual e difícil implementação, a cromatografia gás-líquido em colunas capilares, igualmente designada como Cromatografia Gasosa de Alta Resolução (HRGC), conhece, actualmente, um crescendo de popularidade como técnica analítica de aceitação cada vez mais geral. No entanto, analistas experimentados no campo da cromatografia gás-líquido com colunas de empacotamento, ao iniciarem-se na cromatografia com capilares, não raro experimentam alguma perplexidade, face a novos problemas, até então, para eles, desconhecidos.

A passagem de colunas de empacotamento para colunas capilares não se limita a uma mudança de coluna, ou mesmo de instrumento, de que se espera, um pouco por artes mágicas, a resolução eficiente dos problemas analíticos. Frequentemente, há que passar por um processo de reaprendizagem de técnicas e conceitos. É indispensável um conhecimento profundo da intimidade das colunas capilares. Tirar partido de todo o fascinante potencial analítico da cromatografia capilar, obriga a uma atitude de profundo envolvimento em todos os fenómenos subjacentes ao processo cromatográfico. Um elevado grau de percepção dos problemas inerentes à introdução da amostra e uma compreensão profunda da identidade das colunas capilares, são pressupostos fundamentais. Uma atitude menos comprometida, frequentemente surpreende o iniciado com um sem número de fenómenos «inexplicáveis», demasiado facilmente atribuíveis à má qualidade da coluna ou deficiências de equipamento.

Uma coluna capilar é uma entidade complexa, sensível, na qual assenta o coração do sistema cromatográfico. Informações preciosas sobre a sua condição, só podem ser obtidas através de testes adequados, periodicamente efectuados. Um diagnóstico atempado das anomalias, evita erros e pode mesmo permitir, com operações simples, salvar da inutilização uma coluna, cuja «performance» se apresenta degradada.

No presente trabalho, principalmente dedicado aos que agora se iniciam na técnica capilar, procura mostrar-se, com exemplos retirados da rotina diária, a importância do teste de Grob no controlo periódico de colunas capilares e algumas das suas consequências práticas reais.

CAPILARES DE VIDRO E CAPILARES DE SÍLICA

A actual crescente popularidade das colunas capilares em cromatografia gás-líquido, deve-se ao seu superior poder de resolução, rapidez de análise e alta eficiência, assim como à sua versatilidade e aplicabilidade a técnicas hífenadas (GC-MS, GC-FTIR, etc.). Não estranhos ao facto, são os significativos progressos conseguidos no desenvolvimento de técnicas de injeção e os avanços alcançados na moderna tecnologia de fabrico de colunas.

Durante largos anos, os problemas de introdução de amostra (sampling) inerentes à necessidade de limitar a quantidade de substâncias injectadas nos facilmente saturáveis capilares, constituíram uma das maiores dificuldades à generalização da técnica. Apesar dos grandes progressos feitos, ainda hoje, os aspectos científicos e técnicos do «sampling» são objecto de intensa investigação. Esta área de trabalho constitui, sem dúvida, um dos centros de gravidade da investigação em cromatografia gás-líquido. Cada vez mais os analistas se dão conta da fundamental importância prática destes estudos. A leitura de uma excelente revisão recentemente publicada [1] é aqui fortemente recomendada.

Entre nós, tem vindo a implantar-se a ideia de que as colunas de sílica apresentam incomparáveis vantagens sobre as colunas capilares de vidro. Esta ideia assenta, fundamentalmente, em razões de carácter comercial e industrial. De facto, as colunas capilares de sílica são bem mais adequadas a uma produção industrial, que não depende de inspecção visual. São igualmente de embalagem mais fácil e transporte mais seguro. O iniciado tem tendência para, de imediato, aderir a tal tipo

de argumentos por duas razões principais: em primeiro lugar, a decisão de passar das colunas de empacotamento a capilares é frequentemente apenas ditada pelo desejo de acompanhar uma tendência inspirada pelo conceito de que tal mudança, só por si, produz automaticamente uma importante melhoria de resultados analíticos. Em segundo lugar, a sensação de que o capilar de vidro é demasiado frágil e só mãos extremamente cuidadosas podem atrever-se a manipulá-lo sem causar danos irremediáveis. Estes factores tendem a limitar fortemente o analista na sua iniciativa e julgamento. Passa-se, assim, de uma técnica bem conhecida e dominada em detalhe pelo analista, para a utilização de um objecto (a coluna capilar) precioso, de preferência montado no cromatógrafo pelo técnico da assistência ao cliente («com a recomendação de não lhe tocar!»), e cujas particularidades são mal compreendidas, mesmo até ignoradas. Todo o cuidado é pouco, afinal, quando a sua substituição é cara e envolve meses de espera.

Uma exacta comparação entre os dois tipos de materiais, debate-se, necessariamente com opiniões de carácter subjectivo em muitos pontos. Pode, porém, afirmar-se com segurança, que não existem diferenças entre uma boa coluna de sílica e uma boa coluna de vidro.

A flexibilidade das colunas de sílica é conseguida por revestimento com um polímero de poliimida. Este revestimento traz consigo dois inconvenientes. Tem uma resistência limitada ao calor/oxigénio, por um lado, tornando as colunas de sílica pouco adequadas ao trabalho a altas temperaturas (300-350°), tal como, por exemplo, é necessário na análise de triglicéridos. Por outro lado, a flexibilidade tende a ser confundida com resistência mecânica. Tal não é definitivamente o caso. Basta uma relativamente ligeira pressão para provocar na coluna roturas internas dando origem a fugas difíceis de detectar. Também a qualidade do revestimento polimérico é determinante na resistência. A quebra espontânea das «inquebráveis» colunas de sílica é, infelizmente, uma surpresa desagradável frequente.

O vidro tem uma aplicação mais geral, sendo mais adequado ao fabrico de colunas «por

medidas» e a sua resistência térmica é superior. Para a manipulação individual, o vidro é, sem dúvida, mais conveniente. A fragilidade dos capilares de vidro é apenas aparente, já que a espiral possui uma elasticidade grande. As conexões entre colunas, vidro-vidro ou vidro-sílica, são mais facilmente conseguidas com colunas de vidro. A facilidade de acoplamento a sílica, tem vindo a eliminar progressivamente a necessidade de rectificação das extremidades nas colunas capilares de vidro, muitas vezes apontada como um dos inconvenientes. Por seu lado, as colunas capilares de sílica devem ser montadas numa gaiola especial, por vezes mais cara que a própria coluna. Este pormenor torna a medição do comprimento da coluna uma tarefa digna de mérito. Um inconveniente geral das colunas adquiridas comercialmente é o limitado número de fases disponíveis em colunas de sílica e o obscurantismo que rodeia o seu fabrico, normalmente matéria de segredo industrial. E também quem se atreve a cortar uma valiosa coluna de sílica, digamos de 50 metros, para efectuar uma análise perfeitamente fesível com significativa economia de tempo, por exemplo, com uma coluna de 15 metros?

TESTE DE COLUNAS CAPILARES: QUALIDADE DA INFORMAÇÃO

Nas fases iniciais da cromatografia gás-líquido em colunas capilares, a característica mais importante de uma coluna era o seu poder de separação. Hoje, a eficiência de separação, frequentemente traduzida pelo número de pratos teóricos por metro de coluna (n/m ou N_{eff}) ou pelo valor do *Trennzahl* (TZ) de Kaiser [2] é apenas um dos parâmetros, dos muitos necessários à avaliação de colunas. Para cada coluna, os testes devem revelar aspectos positivos e aspectos negativos, em função dos fins a que a coluna se destina.

O teste de Grob, introduzido em 1978 [3], mostrou-se de grande importância na compreensão dos parâmetros de qualidade de colunas capilares. Tem sobretudo a grande vantagem de ser efectuado em condições estandardiza-

das e de fornecer resultados comparáveis. O teste baseia-se numa série de substâncias, cujo padrão de eluição é característico para uma dada fase estacionária, sob condições fixas de programação de temperatura e de fluxo de gás de arrastamento. As informações recolhidas referem-se a características da coluna quanto à adsorção de funções OH, adsorção de aldeídos, poder de separação, comportamento ácido-base e espessura de filme. Este tipo de informações é fundamental para a avaliação da coluna e para decisões quanto à sua aplicação específica. O procedimento encontra-se detalhadamente descrito (1-4).

O analista preocupado, deve proceder rotineiramente a testes das suas colunas. Só deste modo é possível detectar alterações e identificar as causas das mesmas. Em muitos casos, as razões para uma dada alteração, por dramática que pareça, são facilmente remediáveis. A «performance» da coluna pode, assim, ser restaurada, com grande economia de gastos e tempo, sobretudo quando se depende de fornecedores comerciais.

Os exemplos seguintes, ilustram alguns dos casos, em que o teste de Grob é utilizado para o diagnóstico do tipo de alteração, identificação das suas causas e remédio adequado.

PODER DE SEPARAÇÃO E QUALIDADE GLOBAL

Nas fases iniciais de desenvolvimento da cromatografia gás-líquido de colunas capilares, o aspecto mais marcante era o seu elevado poder de separação. Ainda hoje, frequentemente, os recém-chegados a esta técnica, tendem a considerar o número de pratos teóricos por metro de coluna (n/m ou N_{eff}/m) como a característica fundamental do seu julgamento. Na realidade, o poder de separação expresso em n/m ou N_{eff}/m é um parâmetro insuficiente e, em alguns casos, nem sequer o mais importante. Na Fig. 1 mostra-se o cromatograma correspondente ao teste de Grob para uma coluna capilar de vidro, 34 m x 0.2 mm d.i., revestida com OV-101. A coluna mostra uma

actividade excepcional, com forte adsorção do n-octanol (ol) e da dicro-hexilamina (am). Do mesmo modo o nonanal (al) e o 2,6-dimetilfenol (P) sofrem adsorção significativa. Mesmo os próprios ésteres, decanoato de metilo (E_{10}) undecanoato de metilo (E_{11}) e dodecanoato de metilo (E_{12}) sofrem forte interacção com a coluna. Obviamente, a coluna é inútil para trabalho com substâncias contendo grupos polares. Porém, o seu poder de separação, medido para $k' = 4.1$ é aceitável ($n/m=2.200$). Para tal, contribui o facto de a espessura do filme de revestimento ser muito baixa, ilustrado por eluição precoce dos picos correspondentes aos ésteres.

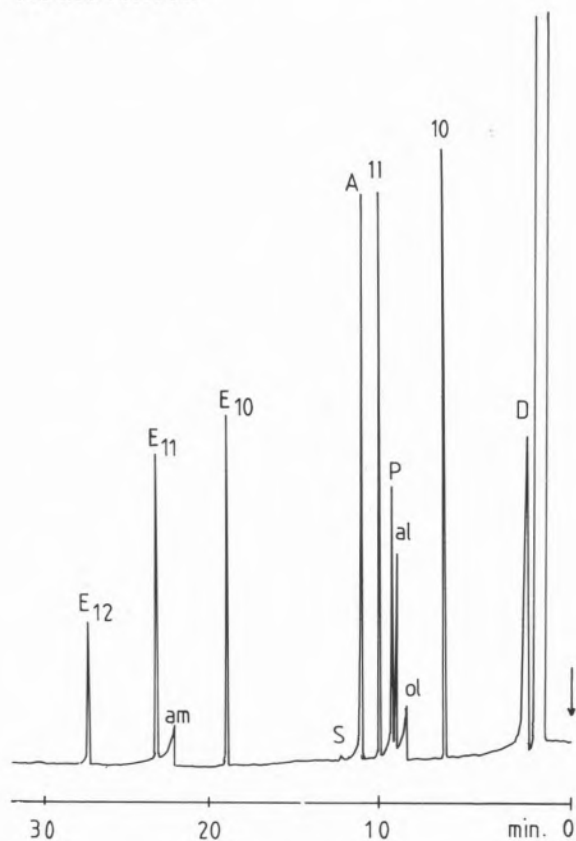


Fig. 1

Teste de Grob obtido numa coluna capilar de vidro revestida ($34\text{ m} \times 0.20\text{ mm d.i.}$) com OV-101 ($n/m = 2200$). A coluna, apesar do seu aceitável poder de separação, apresenta elevada actividade geral. Note-se a forte adsorção do n-octanol (ol), nonanal (al), 2,6-dimetilfenol (P) e dicro-hexilamina (am). Os próprios ésteres decanoato de metilo (E_{10}), undecanoato de metilo (E_{11}) e dodecanoato de metilo (E_{12}) são mal eluidos. A sua baixa temperatura de eluição indica a presença de um filme fino. Outros picos: 10= n-decano; 11= n-undecano; A= 2,6-dimetilanilina; S= ácido 2-etil-hexanóico

O fenómeno inverso é ilustrado na Fig. 2. O cromatograma mostra os resultados do teste de Grob sobre um capilar de vidro, revestido com OV-101, cuja desactivação foi conseguida por pirólise de metilsilicone [5]. Com excepção de am e S, a coluna mostra uma boa eluição de todos os compostos, incluindo os polares com uma inactivação bem conseguida. O valor de n/m medido para $k' = 10$ é, porém, baixo ($300/m$). A coluna é, apesar disso, perfeitamente utilizável para análises em que uma resolução elevada não é necessária.

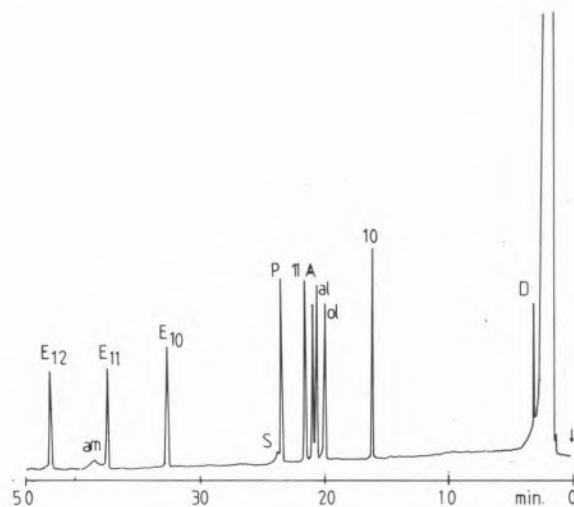


Fig. 2

Teste de Grob obtido num capilar de vidro ($36\text{ m} \times 0.20\text{ mm d.i.}$) exceptuando a forte adsorção de am, a coluna apresenta desactivação geral. Apenas a sua eficiência é muito baixa quando expressa em pratos teóricos / metro (300 para $k' = 10$). Identificação dos picos como na Fig. 1

EFEITOS DA DEPOSIÇÃO DE INVOLÁTEIS

Sobretudo com amostras de origem biológica, é vulgar a sua análise em condições que, do ponto de vista do puro cromatografista se consideram pouco limpas. Para que uma amostra seja cromatografável na totalidade dos seus componentes, é necessário que aqueles sejam voláteis à temperatura de trabalho, sofrendo no injector evaporação instantânea. Em amostras de composição complexa, pode acontecer que, embora alguns compostos se volatilizem

no injector, eles se voltam a condensar nas espiras iniciais da coluna, onde ficam irreversivelmente depositados. A acumulação de tais produtos por análises repetidas, provoca uma drástica redução da qualidade dos resultados obtidos. A coluna manifesta, por vezes, sangramento (bleeding) exagerado, excesso de actividade manifestado pela adsorção irreversível de alguns compostos. Esta condição é prontamente detectada pelo teste. Na Fig. 3A mostra-se o cromatograma teste obtido nas condições de Grob, com uma coluna capilar de vidro revestida com OV-101, utilizada na análise de amostras de origem biológica, consideradas «sujas». A total degradação da «performance» da coluna é evidente. Observa-se sangramento excessivo e forte adsorção dos compostos polares. O facto dos picos dos ésteres apresentarem contudo, temperaturas de eluição normais, demonstra a integridade do

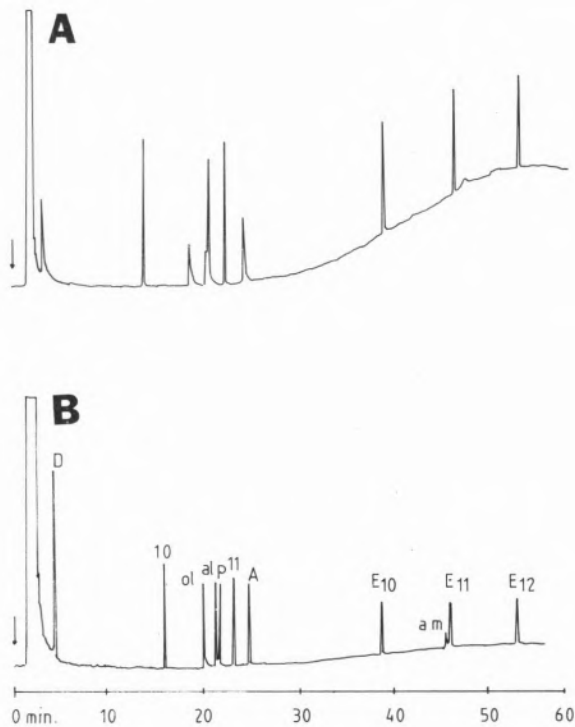


Fig 3

Efeitos da deposição de involáteis. **A** — Teste de Grob, mostrando degradação da coluna; **B** — Teste repetido após eliminação das três espiras iniciais. Identificação dos picos como na Fig. 1.

filme líquido. O fenómeno é atribuível a efeitos de adsorção estranhos à essência da própria coluna. A simples eliminação das primeiras três espiras iniciais, foi suficiente para restabelecer a «saúde» da coluna (Fig. 3B). Com colunas de fase imobilizada, basta, por vezes, uma simples lavagem da mesma, segundo técnica adequada para restabelecer a qualidade inicial.

Quando os involáteis se depositam logo no injector, tendem, com o aquecimento prolongado, a carbonizar mais ou menos intensamente. O cromatograma reproduzido na Fig. 4A ilustra eloquentemente, através da mistura de Grob, os efeitos dramáticos do fenómeno. À parte a acidez residual, denunciada pela ausência do pico am e pela forma

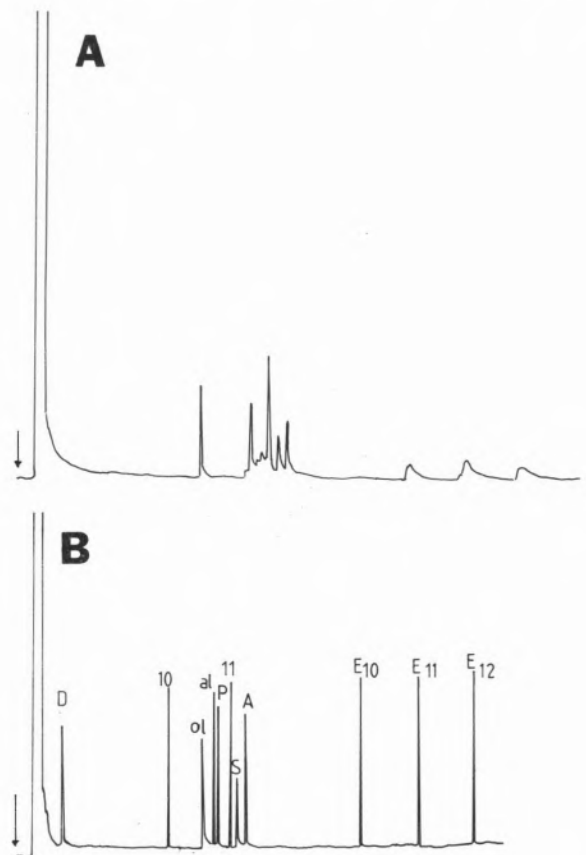


Fig 4

Resultados do teste de Grob com uma capilar de vidro revestido com OV-101 (25 m x 0.20 mm d.i.). **A** — Antes da mudança do "insert" de vidro; **B** — Após mudança do "insert" de vidro. Identificação dos picos como na Fig. 1.

do pico S, a eficiência do sistema foi prontamente restaurada pela substituição do «insert» de vidro do injector, devidamente desactivado (Fig. 4B).

ACTIVIDADE ADQUIRIDA

Um capilar de vidro revestido de OV-101 foi utilizado durante algum tempo em ensaios de derivados acilados, com bons resultados. Uma vez terminado o trabalho, a coluna foi selada e armazenada. Ao ser novamente posta a uso, a coluna foi montada no cromatógrafo e imediatamente testada. O resultado desastroso do teste está representado pelo cromatograma obtido com a mistura de Grob, na Fig. 5. Após

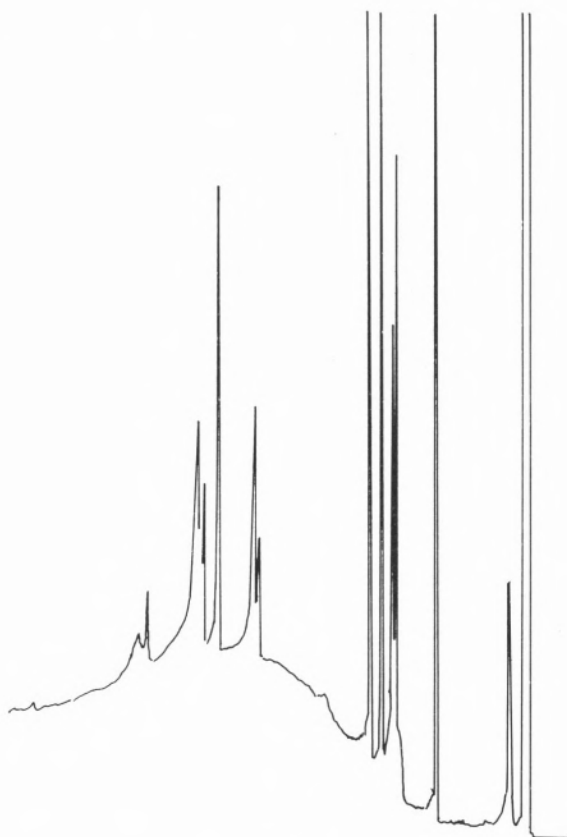


Fig. 5

Efeitos da deposição de resíduos por eluição incompleta. Teste de Grob efectuado sobre um capilar de vidro, revestido com OV-101 (25 m x 0.20 mm d.i.), após utilização intensiva na análise de amostras biológicas e armazenamento prolongado. Identificação dos picos como na Fig. 1

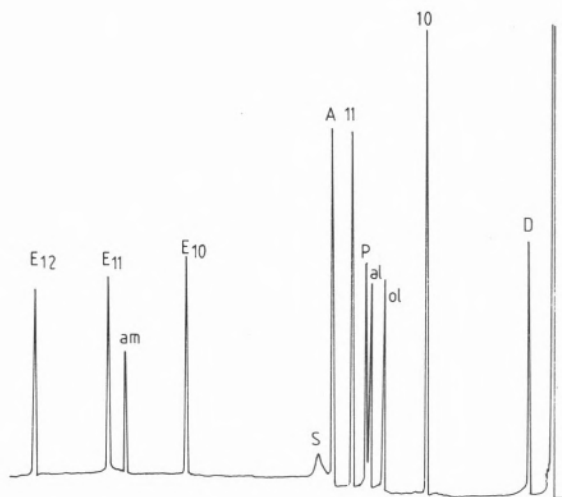


Fig. 6

Resultado do teste de Grob efectuado sobre a mesma coluna da Fig. 5, após 24 horas de condicionamento a 250°. Identificação dos picos como na Fig. 1

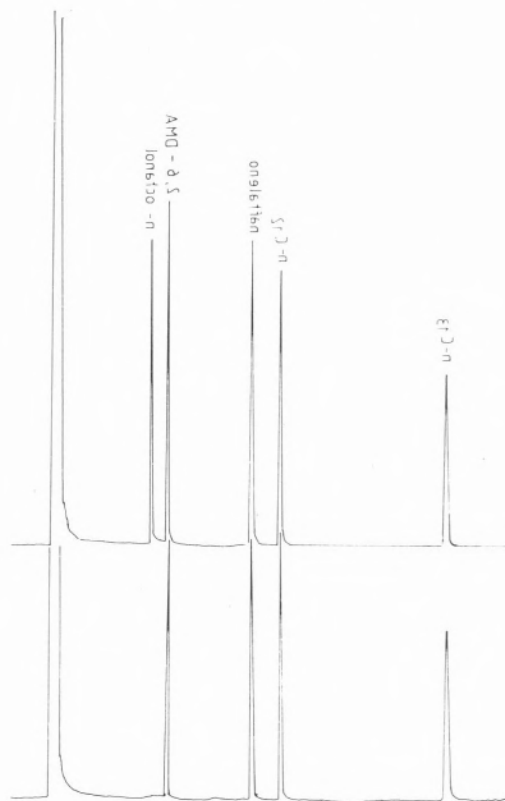


Fig. 7

Exemplo de actividade adquirida ao longo do trabalho regular com amostras ácidas. A coluna mostra adsorção completa do n-octanol (cromatograma inferior). O cromatograma superior mostra a recuperação da coluna, após sililação "on column".

condicionamento durante 24 anos a 250°, a coluna apresentou-se, tendo sido e continuando a ser utilizada (Fig. 6). Este tipo de actividade adquirida, pode dever-se a vários fenómenos. Todos eles estão relacionado com a presença de grupos activos nas colunas. Estes grupos activos, podem provir de impurezas depositadas na coluna, ou não completamente eluidas, ou pelo reaparecimento de grupos activos na superfície da coluna. Frequentemente, a anomalia pode ser reparada, recorrendo à sililação «on column». Os grupos activos são sililados, o mesmo acontecendo com outras impurezas polares que, derivatizadas pela sililação, são eliminadas pelo aquecimento subsequente. A inactividade da coluna pode assim, ser restaurada (Fig. 7).

EFEITOS DA RECTIFICAÇÃO DAS EXTREMIDADES EM CAPILARES DE VIDRO

Dada a rigidez do vidro, a montagem de capilares de vidro no forno do cromatógrafo, obriga à rectificação das extremidades e sua formatação, de modo a adaptá-lo às condições de disposição geométrica do forno. Esta operação é, geralmente, feita por aquecimento das extremidades do capilar, sob corrente de um gás. Quando se não dispõe de máquina apropriada, a rectificação é conseguida com um micro-Bunsen. Durante a operação, a fase líquida depositada é evaporada, evitando-se a sua carbonização pela passagem de uma corrente de ar através da coluna. Na zona de aquecimento, o vidro perde, pois, o revestimento, podendo desenvolver-se actividade adicional. Isto acontece em zona críticas da coluna, nomeadamente à entrada, onde se formará a zona de condensação inicial e na extremidade final de acesso ao detector. O teste efectuado nas condições de Grob, logo denuncia uma tal situação, tal como ilustra a Fig. 8A. O fenómeno pode ser eliminado de modo seguinte: com a ajuda de uma seringa, e sob corrente gasosa no sentido contrário (uma simples bomba de aquário é suficiente), injecta-se uma solução da Carbowax 20 a 1% em CH_2Cl_2 , contrariando o fluxo gasoso. Aliviando

a pressão da seringa, o fluxo gasoso faz refluir a solução. Tratam-se, assim duas ou três espiras, repetindo-se a operação 10 a 15 vezes. Retirada a seringa, mantém-se o fluxo gasoso durante alguns minutos, para promover a separação do solvente. Após condicionamento a coluna fica pronta a ser usada, recuperando-se a sua eficiência original (Fig. 8B).

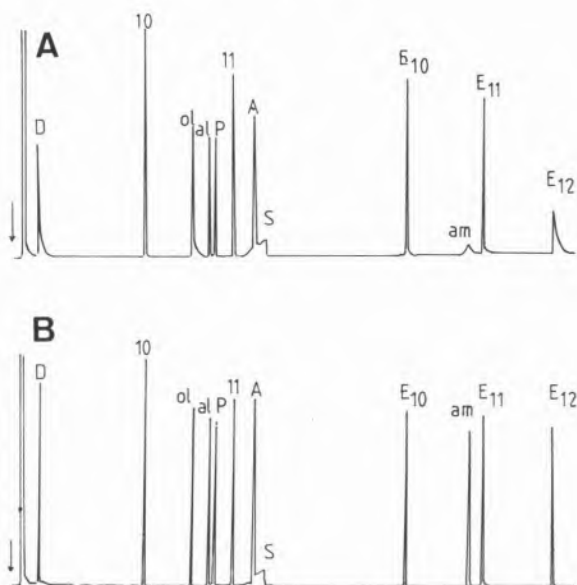


Fig. 8

Efeito da rectificação das extremidades na montagem de um capilar de vidro (25 m × 0.20 d.i.), revestido com OV-101. A—Teste de Grob antes da desactivação das espiras terminais. B—Teste de Grob após desactivação das espiras terminais. Identificação dos picos como na Fig. 1

A rectificação mecânica do vidro, apresenta vantagens sobre a rectificação manual, mas a máquina correspondente necessária, representa um investimento considerável. Dada a flexibilidade das colunas de sílica, esta operação é, para elas, desnecessária.

Os progressos que têm vindo a ser feitos em técnicas de acoplamento, tendem a eliminar a operação de rectificação das extremidades em capilares de vidro, dada a possibilidade de se proceder à sua ligação a pedaços de capilar de sílica directamente ligados quer ao injector, quer ao detector. Apenas uma palavra de aviso no que respeita a este último particular.

Para que o acoplamento seja eficiente, ele deve garantir a inexistência de volumes mortos na junção e ser completamente estanque. Existem no mercado peças de conexão mais ou menos aperfeiçoadas, mas nem todas garantem a total eliminação do volume morto, além de serem relativamente caras. Dentro de limites de temperatura apropriados, a junção com selo de poliimida ou com teflon contractível produz resultados bons.

CONCLUSÃO

A plena utilização do elevado potencial analítico das colunas capilares não é conseguido automaticamente pela aquisição de um instrumento adequado (ou adaptação de um existente) à cromatografia gás-líquido capilar e pela instalação de uma coluna capilar, por muito perfeita que seja. A compreensão das particularidades físicas, químicas e experimentais de um sistema capilar é indispensável. Sendo a coluna o coração de todo o sistema, da sua condição e dos parâmetros relacionados, depende a qualidade dos resultados. O uso da rotina, implica necessariamente a execução também rotineira de testes periódicos à coluna. Apenas deste modo é possível detectar alterações que, de outro modo passando despercebidas, influenciam drasticamente a qualidade dos resultados. O teste de Grob constitui um instrumento de trabalho essencial ao cromatografista, de modo a identificar causas de eficiência degradada. Em muitas das situações correntes, alterações dramáticas de eficiência possuem causas facilmente identificáveis e remediáveis, através de pequenas operações. Também aqui, o regular testar da coluna, longe de ser uma perda de tempo, permite ganhar tempo considerável quer na compreensão das anomalias, quer ainda evitando o descartar precipitado de

uma coluna, afinal em perfeitas condições de prestar ainda muitos bons serviços por um largo período de tempo.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam expressar o seu reconhecimento Smith Kline & French International pelo generoso apoio financeiro e à J.N.I.C.T. pela concessão de uma bolsa de especialização (AMPV).

(Recebido 10 de Outubro 1986)

BIBLIOGRAFIA

- [1] P. SANDRA (Ed.), Sample Introduction in Capillary Gas Chromatography, Vol. I, Huethig, Heidelberg, 1985.
- [2] R. E. KAISER, R. RIEDER, *Chromatographia*, **8**, 491 (1975).
- [3] K. GROB, JR., *J. Chromatogr.* **156**, 1 (1978).
- [4] K. GROB, G. GROB, K. GROB, JR., *J. Chromatogr.*, **219**, 13 (1981).
- [5] G. SHOMBURG, H. HUSMAN, H. BORWITZKI, *Chromatographia*, **12**, 651 (1979).

ABSTRACT

On the importance of capillary columns routine testing in HRGC: the use of the Grob test

Capillary gas chromatography experiences nowadays a growing popularity as a commonly accepted technique. Arriving from the field of GC with packed columns as a rather succeeding analyst, the newcomer into capillary GC is often challenged by «unexpected» difficulties. Capillary GC is not only just another technique. It demands from the chromatographer a deep understanding of the intimate life of columns and not seldom, a change of mentality towards the chromatographic system. The quality of the results strongly depends on these aspects. Routine testing of capillaries is a must in the routine work. The Grob test is used as an indispensable tool for diagnosis. It is rapid and easy to perform and delivers comprehensive information on column performance and its changes. Its regular use in routine work strongly contributes to the quality of analysis and in many instances is able to prevent the unnecessary premature discarding of a valuable column. Some examples of every day application are given.

F. J. M. ANTUNES PEREIRA

Departamento de Ambiente
Universidade de Aveiro
3800 Aveiro
PORTUGAL

A. C. DUARTE

J. M. SOUSA

Departamento de Química
Universidade de Aveiro
3800 Aveiro
PORTUGAL



POTENCIAL EM BIOGÁS DE ATERROS SANITÁRIOS NACIONAIS

O aproveitamento de biogás em aterros de pequena dimensão tem merecido particular atenção em tempos recentes, por se tratar duma fonte energética descentralizada cuja exploração, na sua forma mais simples, não exige tecnologia sofisticada havendo equipamento de extracção e utilização facilmente disponível. Embora um projecto de exploração de biogás dum aterro exija necessariamente medições experimentais de campo, é possível fazer uma estimativa razoável da sua potencialidade através de cálculos elementares. No presente estudo faz-se uma estimativa teórica do potencial energético de alguns aterros nacionais e conclui-se que a possibilidade do seu aproveitamento merecê um estudo futuro mais detalhado de acordo com os resultados dum estudo económico preliminar feito pelos autores.

1 — INTRODUÇÃO

O biogás libertado em pequenos aterros sanitários constitui uma fonte de energia descentralizada que em muitos casos se revela útil aproveitar pois não exige tecnologia sofisticada e o equipamento necessário à sua extracção e utilização existe comercialmente disponível.

A previsão da produção de biogás num aterro é dificultada pela extrema complexidade dos fenómenos mecânicos, físicos, químicos e biológicos que nele ocorrem e sobre os quais o conhecimento científico actual é ainda incompleto. Daí que nunca será demais realçar que a metodologia mais correcta para essa previsão seja, naturalmente, a medição no campo, dos fluxos e composições gasosas, entre outros parâmetros. Um programa de medições deste género, embora não sendo particularmente oneroso, exige contudo, mobilização significativa de tempo e recursos humanos.

É possível, no entanto, prever «a priori» o potencial em biogás dum aterro, com um grau de confiança razoável, através de cálculos com diversos graus de aproximação, chegando-se a uma primeira estimativa, ou anteprojecto, cujos resultados permitirão avaliar, logo à partida, o interesse de levar a cabo subsequentemente um estudo teórico e experimental mais elaborado.

O estudo rigoroso da produção e movimentação gasosa num aterro deverá, necessariamente, incluir duma forma integrada não só o modelo de cinética reaccional como também o modelo hidrodinâmico de escoamento através dos meios porosos atravessados pelo gás. A maior parte dos trabalhos já publicados, no entanto, desenvolve preferencialmente ora uma ora outra destas componentes (veja-se, por exemplo, a revisão crítica feita por Zimmerman [1]). Por outro lado os modelos que incluem tanto a geração como o escoamento (por exemplo, Findikakis [2] e Massman [3]) exigem o recurso ao cálculo numérico; os tempos de convergência por vezes inaceitavelmente elevados que os algoritmos exigem e a necessidade de conhecer parâmetros físicos

específicos do local (como porosidade, permeabilidade, gradientes de pressão, entre outros) fazem com que não se justifique a sua utilização quando se pretende fazer somente um estudo preliminar do potencial gasoso. Por esta razão, optou-se no presente trabalho por utilizar uma metodologia simplificada para fazer uma estimativa da produção gasosa nalguns dos aterros nacionais considerados mais relevantes. Para tal recorreu-se a valores empíricos referidos na literatura para os principais parâmetros relacionados com a cinética reaccional e com o escoamento gasoso.

2 — ORIGEM E PRODUÇÃO DO GÁS

O biogás é produzido num aterro através de uma interacção complexa de reacções biológicas [4-5], normalmente considerada, por simplicidade, como um processo sequencial, tal como indicado na Figura 1.

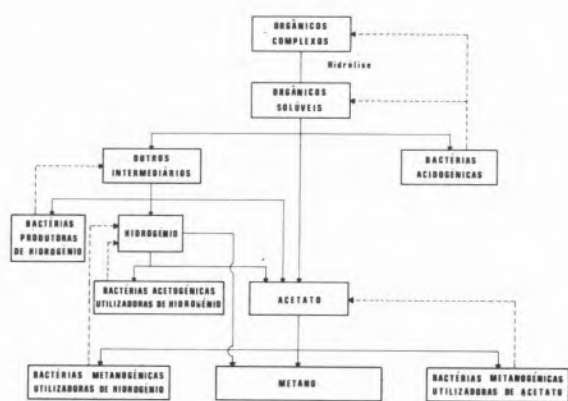


Figura 1

Esquema do mecanismo da biometanização (Duarte et al. [4] (1983))

Primeiramente o substrato orgânico complexo (celulose, lípidos, prótidos, glúcidos, etc.) é processado por grupos de bactérias facultativas e anaeróbias (acidogénicas) por hidrólise e fermentação a moléculas orgânicas mais simples (essencialmente ácidos gordos voláteis, CO₂ e H₂). No entanto, para a forma-

ção de CH₄ por bactérias metanogénicas há dois percursos principais, um que envolve a redução de CO₂ por H₂ e outro a descarboxilação do acetato a CH₄ e CO₂. A incapacidade das bactérias metanogénicas processarem outro tipo de substratos sugere a existência de várias espécies de bactérias não metanogénicas intermediárias capazes de converter os vários produtos da actividade acidogénica nos substratos simples das bactérias metanogénicas.

A Figura 2 mostra a evolução típica que seria de esperar da biometanização da matéria orgânica complexa (por exemplo, celulose) num aterro sanitário (Rees [6] (1980)); na prática, porém, a entrada de ar por difusão, e os diferentes estádios de fermentação das células constituintes do aterro, originam curvas um pouco diferentes. A fase IV corresponde ao período do estável de actividade biológica (que demora a atingir tipicamente 100 a 500 dias) e a V ao final da degradação.

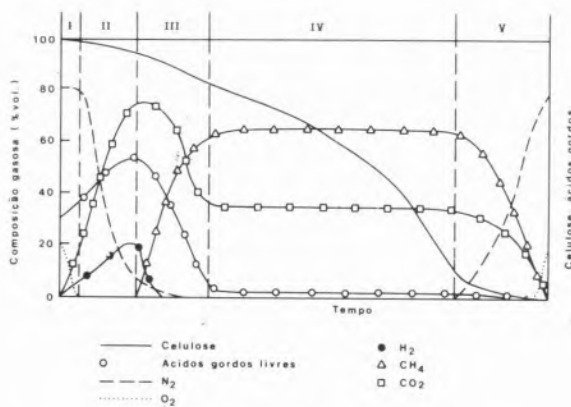


Figura 2

Fases típicas na evolução do aterro (Rees [6] (1980))

Um dos parâmetros fundamentais para estimar o potencial em biogás dum lixo municipal é a sua composição química. Esta é naturalmente variável; neste estudo coligiu-se informação dispersa [7] sobre a composição de lixo urbano em Portugal, tendo-se partido dos valores médios referidos na Tabela 1 como valores de referência.

Tabela 1

Composição macroscópica média do lixo urbano de referência (Fernandes [7] (1982))

Componente	% ponderal		
	Tal qual	Seco	Água*
Putrescíveis	53,20	15,96	37,24
Papel, cartão	19,50	18,33	1,17
Plástico	8,60	8,43	0,17
Têxteis, peles	4,60	4,14	0,46
Metal, vidro	8,30	8,13	0,17
Diversos	5,80	5,68	0,12
Totais	100,00	60,67	39,33

* Conteúdos típicos em humidade dos vários componentes: putrescíveis (70%), papel e cartão (6%), plástico (2%), têxteis (10%), metal e vidro (2%), diversos (média de diversos componentes como ossos, areia, cinza, etc., 2%). (Ver Tchobanoglous [8] (1977)).

Para efeito de cálculo da análise elementar usaram-se os valores típicos indicados na Tabela 2.

Tabela 2

Análise elementar dos componentes do lixo urbano de referência (Tchobanoglous [8] (1977))

Componente	% ponderal (base seca)					
	C	H	O	N	S	(cinza)
Putrescíveis	48,0	6,4	37,6	2,6	0,4	5,0
Papel, cartão	43,5	6,0	44,0	0,3	0,2	6,0
Plástico	60,0	7,2	22,8	—	—	10,0
Têxteis, peles	58,0	7,0	21,0	8,0	0,3	5,7
Metal, vidro	—	—	—	—	—	100,0
Diversos	—	—	—	—	—	100,0

Com base nos valores das Tabelas 1 e 2, por média ponderada, encontrou-se a composição elementar referida na Tabela 3 para a matéria orgânica total no lixo urbano de referência.

Contudo, para um cálculo mais conservador do volume de gás, será mais útil considerar apenas as fracções orgânicas mais facilmente biodegradáveis; desde modo, obtêm-se os valores da Tabela 4, os quais servirão de base aos cálculos subsequentes.

Tabela 3

Composição elementar da matéria orgânica total do lixo urbano de referência

Elemento	%	%	razão molar	coefic. esteq.
	ponderal*	normalizada		
C	23,09	52,76	4,39	34
H	3,01	6,88	6,87	53
O	16,86	38,53	2,40	18
N	0,80	1,83	0,13	1
	43,76	100,00		

* Base húmida

Fórmula empírica: $C_{34}H_{53}O_{18}N$ (763 kg/kmol)

Tabela 4

Composição elementar da matéria orgânica biodegradável (putrescíveis + papel) do lixo urbano de referência

Elemento	%	%	razão molar	coefic. esteq.
	ponderal*	normalizada		
C	15,63	48,43	4,04	40
H	2,12	6,57	6,57	65
O	14,06	43,57	2,72	27
N	0,46	1,43	0,10	1
	32,27	100,00		

* Base húmida

Fórmula empírica: $C_{40}H_{65}O_{27}N$ (991 kg/kmol)

3 — METODOLOGIA DE CÁLCULO

Para a estimativa da produção gasosa dum aterro torna-se necessário começar por determinar o rendimento estequiométrico da matéria orgânica em CH_4 e CO_2 , para depois, fazendo intervir dados cinéticos e taxas de biodegradabilidade, calcular o volume de gás acumulado num aterro ao longo do tempo. Na prática o volume recuperável é menor, devido às perdas por difusão através das fronteiras de aterro; o cálculo destas perdas permite estimar o potencial efectivamente recuperável do gás produzido. Finalmente, atendendo às características físicas do aterro, calcula-se o número de poços de extracção e o caudal de bombagem, os quais nos darão o tempo total de exploração e o volume total de gás captado.

3.1 — Estequiometria da biometanização

A biometanização pode representar-se por uma equação química global que resulta duma combinação adequada de três reacções parciais de oxidação [9]: uma para o dador de electrões (R_d), outra para o aceitador de electrões (R_a) e uma outra para a síntese biológica (R_c). A reacção global (R_g) obtém-se pela seguinte combinação:

$$R_g = R_d - f_e R_a - f_s R_c \quad (1)$$

em que R_d representa uma reacção parcial de oxidação por equivalente de dador de electrões. A fracção f_e representa a porção do dador de electrões que está acoplado ao aceitador de electrões (a fracção usada para energia); a fracção f_s representa a porção do dador de electrões acoplado à incorporação biológica (a fracção sintetizada). Para a equação (1) obedecer à estequiometria terá naturalmente que verificar-se: $f_e + f_s = 1$. Pode estimar-se o valor de f_s através da seguinte equação (McCarty [9] (1975)):

$$f_s = a_e \left(1 - \frac{f_d b t_s}{1 + b t_s} \right) \quad (2)$$

em que as letras têm o significado referido na Nomenclatura.

Para sistemas anaeróbios b varia entre 0,01 e 0,04 dia⁻¹, e a_e entre 0,1 e 0,3 ((McCarty) [10]); o valor de f_d é aproximadamente 0,8 para bac-

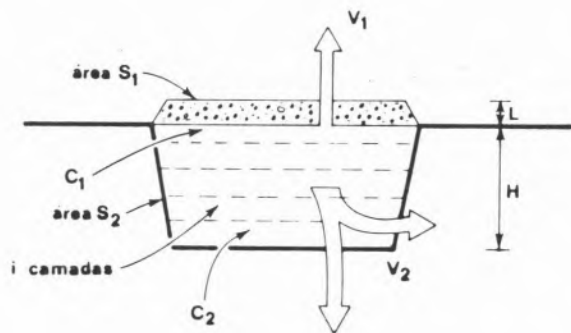
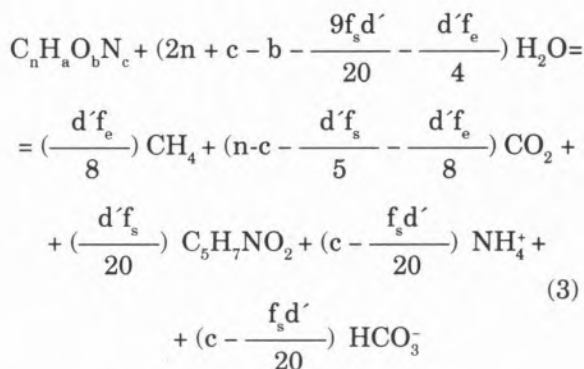


Figura 3

Corte esquemático da implantação dum aterro no solo, e correspondentes fluxos de difusão gasosa para o exterior

térias anaeróbias e aeróbias, [11]. Admitindo que para as condições típicas do lixo urbano se tem $a_e = 0,2$ e $b = 0,02$, escolhendo um tempo de retenção t_s suficientemente grande resulta para f_s o valor de 0,04 e, consequentemente, para f_e o de 0,96.

A seguinte equação química permite-nos estimar as quantidades de CH_4 , CO_2 e células bacterianas ($C_5H_7NO_2$) produzidas por fermentação anaeróbia dum resíduo de fórmula geral $C_nH_aO_bN_c$:



em que $d' = 4n + a - 2b - 3c$.

No cálculo da produção de gás, para além da estequiometria implícita na equação (3), é necessário entrar em linha de conta com a cinética e a taxa de biodegradabilidade, como se verá a seguir.

3.2 — Cinética da produção

Tratando globalmente as reacções de biometanização como uma cinética de primeira ordem, deduz-se a seguinte equação para o volume total (cumulativo) de biogás produzido por unidade de massa de substrato orgânico biodegradável:

$$V(t) = V_\infty (1 - e^{-Kt}) \quad (4)$$

em que V_∞ é o correspondente volume máximo (estequiométrico) de gás possível de obter. Na prática este valor raramente é atingido, necessitando para isso de condições favoráveis de temperatura, humidade, pH, alcalinidade, potencial redox, etc., dificilmente conseguidas

num aterro. Considerando (Tabasaran [12]) a temperatura como factor determinante, a fracção biodegradável é dada por:

$$f = 0,014 \theta - 3,542 \quad (5)$$

Nestas condições a produção cumulativa será:

$$V(t) = V_x (1 - e^{-Kt}) f \quad (6)$$

Aplica-se agora esta equação ao caso dum aterro, tendo em conta a sua «idade», ou tempo de operação. Sendo M a quantidade total de resíduos contida no aterro, e que foi depositada ao longo de d anos, com uma taxa de descarga anual W_t , o volume total de gás produzido (cumulativamente) ao fim de t anos após o final da descarga é:

$$V_{b,p}(t+d) = \sum_{t-t}^{t+d} W_t V(t)$$

Admitindo uma taxa $W_t (=M/d)$ e composição constantes ao longo do tempo, a equação anterior dá:

$$V_{b,p}(t+d) = W_t f V_x \sum (1 - e^{-Kt}) \quad (7)$$

e desenvolvendo o somatório:

$$V_{b,p}(t+d) = W_t f V_x [(d+1) - e^{-Kt} \frac{1 - e^{-K(d+1)}}{1 - e^{-K}}] \quad (8)$$

Como Tabasaran [12] admitiremos que sensivelmente 3/4 da produção máxima de gás se consegue num período de 20 anos de geração estável, pelo que da equação (4) se determina $K = 0,07$ (ano⁻¹) e a equação anterior dá:

$$V_{b,p}(t+d) = W_t f V_x [(d+1) - 14,8 (1 - e^{-0,07(d+1)}) e^{-0,07t}] \quad (9)$$

Sendo Y a fracção molar de CH_4 no biogás o volume cumulativo de metano será:

$$V_{m,p}(t+d) = Y V_{b,p}(t+d) \quad (10)$$

Naturalmente nem todo este volume fica armazenado, pois parte difunde-se para a atmosfera e para o terreno envolvente como se analisa a seguir.

3.3 — Perdas por difusão

Com referência à Figura 3 é possível mostrar [13] que o volume total de metano difundido ao fim de t anos após o final da descarga é dado por:

$$V_{m,d}(t+d) = V_1 + V_2 \quad (11)$$

sendo:

$$V_1 = 3,154 \cdot 10^7 C_1 \frac{D}{L} S_1 (d - d/2i - i + t) \quad (12)$$

$$V_2 = 3,154 \cdot 10^7 C_2 \left(\frac{D}{\pi t_e}\right)^{0,5} S_2 (d - d/2i - 1 + t) \quad (13)$$

respectivamente através do topo, e do fundo.

3.4 — Recuperação e captação

A partir das equações (10) e (11) obtém-se a quantidade total de metano recuperável:

$$V_{m,r}(t+d) = V_{m,p}(t+d) - V_{m,d}(t+d) \quad (14)$$

Um dos problemas principais que se põe durante a captação é o cálculo do caudal óptimo de extracção por poço, o qual não deverá ser tão elevado que provoque introdução de ar dentro do aterro (inibindo a metanogénese e empobrecendo o gás em metano) nem tão lenta que permita perdas por difusão significativas ao longo do tempo. Esse caudal deverá ser determinado experimentalmente; na ausência de outra informação usaremos o valor empírico de $1,55 \cdot 10^{-3}$ m³/s e por metro de profundidade de aterro, valor médio que se considerou típico dos obtidos em vários estudos experimentais da U. S. Environmental Protection Agency (nomeadamente no aterro de Mountain View, Califórnia, E.U.A.; veja-se por exemplo Schirra [14]).

Nestas condições o caudal por poço é dado por:

$$Q = 1,55 \cdot 10^{-3} H \quad (15)$$

Utilizando uma malha triangular para a disposição dos poços Le [13] mostrou que o caudal total Q_t extraído do aterro é dado por:

$$Q_t = 0,3849 Q \frac{S_1}{R^2} \quad (16)$$

em que R é o «raio de influência» de um poço, e que está relacionado com Q através da equação:

$$R = 12,46 [Q (2117 Q + 133)]^{0,8} \quad (17)$$

(referida pelo mesmo autor, mas adaptada para unidades métricas); o valor de R é definido arbitrariamente como sendo a distância à qual a depressão não ultrapassa 25 Pa.

Se for x o intervalo de tempo de bombagem o volume cumulativo de metano captado em t anos será:

$$V_{m,c}(t) = 1,314 \cdot 10^6 \times Y Q_t t \quad (18)$$

Naturalmente a intercepção da recta de captação (equação (18)) com a curva cumulativa de recuperação (equação (14)) dará o tempo de exploração e o volume total captado.

4 — APLICAÇÃO

A metodologia descrita anteriormente aplicar-se-á agora a vários aterros concretos.

Para todos os casos, a composição e o rendimento do gás foram calculados com base nos valores da Tabela 4 e na estequiometria da equação (3), tendo-se obtido:

$$Y = 0,536$$

$$V_x = 275 \text{ m}^3 \text{ (PTN) de biogás/Mg (lixo tal qual)}$$

Este último valor é naturalmente mais conservador que o de 409 m³ (PTN) de biogás/Mg calculado com base nos dados da Tabela 3.

Para calcular os termos da equação (14) que dá o volume de CH₄ recuperável foram usados os seguintes valores numéricos considerados típicos dum aterro:

$$\theta = 298 \text{ K}$$

$$f = 0,63 \text{ (fazendo } \theta = 298 \text{ K na equação (5))}$$

$$C_1 = 0,015$$

$$C_2 = 0,50$$

$$t_e = 4,32 \cdot 10^7 \text{ s}$$

Para t_e tomou-se o valor equivalente a 500 dias (como foi referido atrás, para atingir a fase IV).

A Tabela 5 resume, para os vários aterros considerados, a equação analítica da curva cumulativa de recuperação. As curvas correspondentes aparecem na Figura 4. Notar que a influência do termo difusivo se faz sentir notoriamente nos aterros menos profundos

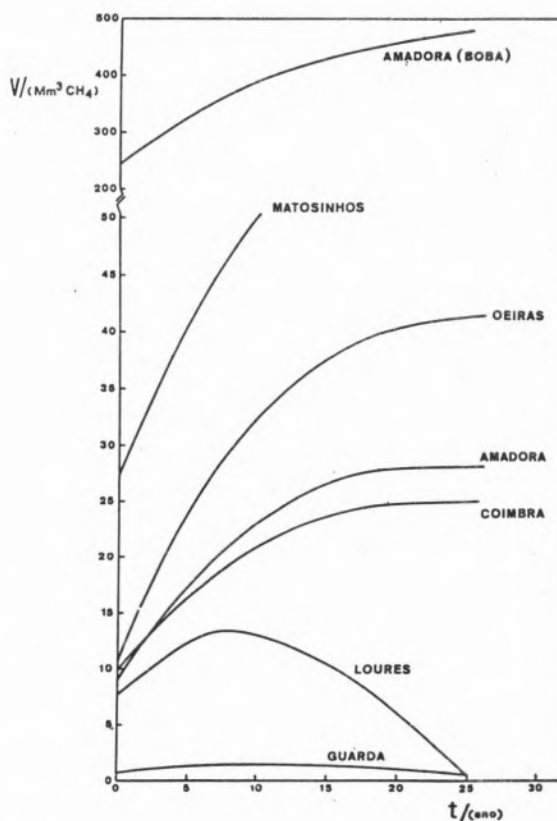


Figura 4

Evolução da produção cumulativa de metano ao longo do tempo, após encerramento dos aterros

Tabela 5

Volume (cumulativo) de metano recuperável

Aterro	Área S ₁ (ha)	Descarga W _t (t/d)	Altura H (m)	Duração d (ano)	Contenção M (Tg)	Camadas i	V _{m,r} (t+d) = (Mm ³ CH ₄)
Guarda	1,85	30	5,5	5	0,555	4	= 5,9 - 0,18 t - 5,2 e ^{-0,07t}
Loures	19	175	3,2	7	0,563	1	= 55,1 - 1,86 t - 47,4 e ^{-0,07t}
Amadora	4,2	151	8	8	0,442	4	= 44,6 - 0,41 t - 35,5 e ^{-0,07t}
Coimbra	3,6	66	10	11	0,405	3	= 38,7 - 0,35 t - 28,8 e ^{-0,07t}
Oeiras	6,5	260	20	5	0,598	7	= 67 - 0,64 t - 56,4 e ^{-0,07t}
Matosinhos	6	176	15	14	0,904	5	= 84,8 - 0,59 t - 57,7 e ^{-0,07t}
Amadora./Boba	1,2	750	30	20	5,475	12	= 532,6 - 0,12 t - 290 e ^{-0,07t}

1 ha = 10⁴ m²; 1 t/d = 11,57 Mg/s; 1 t = Mg; 1 ano = 3,154 10⁷s; 1 d = 8,64 10⁴s

(Loures e Guarda) levando a que o volume acumulado a partir de certa altura comece a diminuir. Após o início da captação, a pressão interna diminui e as perdas por difusão serão na realidade menores a partir de t = 0; contudo nos cálculos feitos conservou-se o termo difusivo a fim de obter valores mais conservadores. A captação de gás produzido pode ser feita em contínuo ou descontínuo; o caudal de extracção, o tempo de duração da exploração, e o

respectivo volume de metano captado podem calcular-se resolvendo o sistema de equações (14) e (18). A Tabela 6 mostra, para duas razões de bombagem, os valores daqueles parâmetros e a energia obtida.

Para cada aterro considerou-se que o gás era usado em grupos electrogéneos; com base no caudal de bombagem Q_t e supondo um rendimento global de 26% na produção de electricidade, a Tabela 7 mostra o valor da potência disponível.

Tabela 6

Parâmetros de extracção e energia recuperada

Aterro	x (h/d)	Duração (ano)*	Vol. CH ₄ (mM ³)**	Valor energético***		
				TJ	10 ³ Tep	GWh
Guarda	24	0,17	0,74	27	0,64	1,9
	2	3,16	1,16	43	1,02	3,1
Loures	24	0,12	7,9	294	7,03	21,2
	1	4,22	11,9	443	10,58	31,9
Amadora	24	1,68	12,4	460	10,98	33,1
	12	4,62	17,0	632	15,09	45,6
Coimbra	24	2,69	13,9	517	12,35	37,3
	12	7,3	18,9	703	16,79	50,7
Oeiras	24	5,41	25,0	930	22,20	67,0
	18	9,06	31,4	1168	27,90	84,1
Matosinhos	24	8,15	47,4	1763	42,11	127,0
	18	12,2	53,0	1972	47,11	142,0
Amadora (Boba)	24	284	499	18563	443,0	1336

* Duração da extracção ao ritmo de bombagem x

** Volume total (em milhões de m³) de CH₄ recuperado para a duração da extracção indicada

*** Energia eléctrica equivalente (26% de rendimento global de transformação).

1 ano = 3,154 10⁷s; 1 h = 3600 s; 1 d = 8,610⁴ s; 1 Tep = 4,187 10⁻²TJ

Tabela 7

Potência eléctrica possível de instalar

Aterro	Q _t (m ³ /s)	Duração (ano)*	Q _c (m ³ /s)**	Pot. electr. (MW) ***
Amadora (Boba)	0,104	284	0,104	0,54
Guarda	0,261	0,17	0,261	1,36
		3,16	0,022	0,11
Oeiras	0,273	5,41	0,273	1,42
		9,06	0,205	1,07
Coimbra	0,306	2,69	0,306	1,59
		7,3	0,153	0,80
Matosinhos	0,344	8,15	0,344	1,79
		12,2	0,258	1,34
Amadora	0,436	1,68	0,436	2,26
		4,62	0,218	1,13
Loures	4,030	0,12	4,030	20,9
		4,22	0,168	0,9

* Duração da captação gasosa (biogás)

** Caudal de biogás supondo bombagem constante e contínua pela duração indicada, mas proporcionalmente menor relativamente ao máximo Q_t (Q_c = x Q_t/24, ver Tabela 6)*** Equivalência: 1 m³ biogás (54% CH₄) = 20 MJ = 1,44 KWh (eléctrico)

A opção por uma aplicação específica do biogás (como fonte térmica ou como fonte eléctrica) não é linear e depende bastante das características do mercado local de utilização. Dependerá também da rentabilidade económica do empreendimento, mas também aqui a análise económica pode ser encarada sob ópticas diferentes.

Podemos tomar como exemplo mais desfavorável o caso do aterro da Guarda. Dada a sua pequenez, a extracção contínua ao caudal considerado óptimo conduziria a um tempo de exploração inaceitavelmente curto; pode no entanto admitir-se um caudal de extracção menor, mas contínuo de modo a ter uma produção permanente para evitar a armazenagem do gás. Nestas condições, e para um período de 10 anos, os cálculos mostram que se teria um caudal de bombagem de 34 m³/h. Este caudal pode ser processado em grupos electrogéneos facilmente disponíveis no mercado nacional; assim a Tabela 8, que resume os pontos principais duma análise económica preliminar para este caso, mostra que o investimento seria recuperado em pouco menos que dois anos. É certo que não foram contabilizados os custos de operação e de capital, mas por outro lado também não foi dado crê-

dito à energia térmica disponível (na água de arrefecimento dos motores de combustão) a qual pode representar uma fracção idêntica à eléctrica e ser usada por exemplo no aquecimento de estufas. Embora na Tabela 8 seja referida uma marca comercial de grupos electrogéneos, existem no mercado outros; de notar, contudo, que do ponto de vista de paragens para manutenção (que exigem geralmente um grupo de reserva) todos os sistemas existentes são aproximadamente equivalentes.

5 — CONCLUSÕES

As Tabelas 6 e 7 mostram que mesmo para os pequenos aterros nacionais o potencial energético disponível não é de desprezar variando entre 645 e 5,45 10⁵ Tep; por sua vez a potência eléctrica varia entre 0,11 e 20,9 MW. A comparação entre aquelas duas tabelas revela contudo que não há uma correspondência directa entre o potencial energético global e a potência eléctrica disponível; isto resulta das diferentes características físicas dos aterros. Não será possível tirar conclusões gerais sobre a sua rentabilidade económica visto esta depender, entre outros factores, da escala de operação, da duração da exploração e do mercado local; no entanto uma análise económica preliminar dum aterro de pequenas dimensões mostrou que a sua exploração seria economicamente atractiva. mesmo tratando-se do caso mais desfavorável dos que foram estudados.

AGRADECIMENTO

Agradece-se à APESB (Associação Portuguesa para Estudos de Saneamento Básico) e a Harwell Laboratory (Oxfs., Inglaterra) a amável permissão para reproduzir as Figs. 1 e 2, respectivamente.

(Recebido em 29 de Julho de 1986; em versão final em 7 de Dezembro de 1987).

Tabela 8

Produção de electricidade no aterro da Guarda: análise económica preliminar (cenário previsto de 10 anos)

	10 ³ Escudo
INVESTIMENTO	8159
• Tubagem e acessórios a)	2029
• Bomba compressora b)	130
• Grupo motogerador c)	6000
RECEITA ANUAL (bruta)	4096
• Electricidade d)	4096
NOTAS	
a) Tubo: PVC, diâmetro: 0,10 m, comprimento: 856 m	
b) Débito: 40 m ³ /h a 3000 r.p.m. (1,5 KW)	
c) Quatro módulos TOTEM (8,5 m ³ /h, 14 KW cada)	
d) Potência eléctrica total: 56 KW. Preço: 10 escudo/KWh	

NOMENCLATURA

a_c = coeficiente de rendimento celular (equivalente de células formadas por equivalente de dador consumido)

b = constante de decaimento celular (na equação (2))

C_1 ; C_2 = fracção molar de metano no aterro (topo e fundo, respectivamente)

d = tempo de vida do aterro [ano]

D = coeficiente de difusão efectivo do metano no meio poroso [m^2/s] calculado pela relação de Penman: $D = 0,066 D_0 P$, em que D_0 é o coeficiente de difusão em fase gasosa livre

f ; f_d = fracção biodegradável de C orgânico, e dos microorganismos, respectivamente

f_s ; f_e = fracção sintetizada; fracção usada para energia.

H = altura total do aterro [m]

i = número de camadas

K = constante de velocidade de biometanização [ano^{-1}]

L = altura da cobertura final [m]

M = contensão dum aterro [Mg]

P = porosidade do meio

Q ; Q_t = caudal por poço, e total, respectivamente [m^3/s]

R = «raio de influência» [m]

R_g ; R_d ; R_s ; R_c = representação abreviada das reacções de biometanização, respectivamente, global, e parciais de oxidação para o dador, aceitador e síntese

S_1 ; S_2 = áreas da cobertura e do fundo, respectivamente [m^2]

t = tempo [ano]

t_b ; t_e = tempo de retenção biológico; tempo de estabilização de difusão [s]

V_s ; $V(t)$ = volumes de biogás por unidade de massa de substrato biodegradável respectivamente, máximo (estequiométrico) e cumulativo durante o tempo t [m^3/Mg]

$V_{b,p}(t+d)$; $V_{m,p}(t+d)$; $V_{m,d}(t+d)$; $V_{m,r}(t+d)$ = volumes acumulados em t anos após o final da descarga de d anos de, respectivamente; biogás produzido, metano produzido, metano difundido, metano recuperável [m^3]

$V_{m,c}(t)$ = volume de metano captado ao fim de t anos [m^3]

x = intervalo de tempo de bombagem [hora/dia] ou [h/d]

Y = fracção molar de CH_4 no biogás

θ = temperatura [K]

BIBLIOGRAFIA

- [1] R. E. ZIMMERMANN, G. R. LYTWYNSHYN and M. L. WILKEY, «*Lanfill gas recovery: a technology status report*», Relatório ANL/CNSV-TM-121 do Argonne National Laboratory, Argonne, IL (EUA) (1983).
- [2] A. N. FINDIKAKIS and J. O. LECKIE, *Jour. of the Environ. Eng. Div. (A.S.C.E.)*, vol. **105** (EE5), 927 (1979).
- [3] J. W. MASSMAN, C. A. MOORE and R. M. SYKES, «*Development of computer simulations for landfill methane recovery*», Relatório ANL/CNSV — 26 do Argonne National Laboratory, Argonne, IL (EUA) (1981).
- [4] A. C. DUARTE, F. J. M. A. PEREIRA, M. C. GODINHO, «*Digestão anaeróbia de resíduos*», *I Congresso Nacional de Resíduos Sólidos*, APESB — Associação Portuguesa para Estudos de Saneamento Básico, p. 233-263 (1983).
- [5] D. STAFFORD, «*Methane Production from Waste Organic Matter*», C. R. C. Press (EUA) (1980).
- [6] J. F. REES, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, vol. **30**, p. 161-175 (1980).
- [7] A. PASTOR FERNANDES, «*O Sector dos Resíduos Sólidos Urbanos*», Direcção Geral de Energia, Ministério da Indústria, Lisboa (1982).
- [8] G. TCHOBANOGLOUS, H. THEISEN and R. ELIASSEN, «*Solid Waste*», McGraw-Hill, N. Y. (EUA) (1977).
- [9] P. L. McCARTY, *Progr. in Water Technol.*, **7**, 157 (1975).
- [10] P. L. McCARTY, «*Stoichiometry of biological reactions*», *Proceed. of the International Confer. Towards a Unified Concept of Biological Waste Treatment Design*, Atlanta, Georgia (EUA) (1972).
- [11] P. L. McCARTY, *Int. J. Air Water Poll.*, **9**, 621 (1965).
- [12] O. Tabasaran, *Trib. Cebedeau*, **468** (35), 483 (1982).
- [13] P. K. LE and J. VOURNAS, «*Recuperation d'energie a partir du gaz de décharge*», École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Institut du Génie de l'Environnement, Lausanne (Suíça) (1977).
- [14] G. W. SCHIRRA, G. W. SCHIRRA, T. E. SHARP and D. C. NIELSON, «*Development of a case study for the Cinnamon landfill methane recovery operation*», Relatório ANL/CNSV-TM-73 do Argonne National Laboratory, Argonne, IL (EUA) (1981).

ABSTRACT

Biogas extraction potential of Portuguese landfills

Biogas recovery from small landfills has been the object of recent studies because of the increasing concern regarding alternative energy sources and the fact that simple and cheap technology is readily available. Landfill gas recovery feasibility studies must be preceded by field measurements; however a reasonable estimate can be made by simple calculations. In the present work an estimate of the energy availability in some portuguese landfills is made which emphasizes the need for more detailed studies, according to a preliminary economic assessment made by the authors.

MICHAEL H. ABRAHAM
PRISCILLA L. GRELLIER
The Chemistry Department
University of Surrey
Guildford, GU2 5XH, UK

MORTIMER J. KAMLET
RUTH M. DOHERTY
Naval Surface Weapons Center
White Oak Laboratory, Silver Springs
Maryland 20910, USA

ROBERT W. TAFT
The Chemistry Department
University of California
Irvine, California 92717, USA

JOSE-LOUIS M. ABBOUD
Consejo Superior de Investigaciones Cientificas
Instituto de Quimica Fisica Rocasolano
Serrano 119
28006, Madrid, SPAIN



THE USE OF SCALES OF HYDROGEN-BOND ACIDITY AND BASICITY IN ORGANIC CHEMISTRY

Scales of hydrogen-bond acidity and basicity are now known both for solvents (α , and β) and for solutes (α_2 and β_2). Incorporation of the α , and β , parameters into a general equation for solvent effects has enabled the influence of solvents on a large number of physico-chemical processes to be rationalised. Similarly, the solute α_2 and β_2 parameters can be incorporated into a general equation for solute effects that has enabled a host of physico-chemical and bio-chemical processes to be explained and rationalised.

The acidity, or basicity, of compounds has long been regarded as a fundamental chemical property. Before the advent of the dissociation theory of Arrhenius, in 1887 [1] rather indirect measures of relative acid strength were used, such as catalysis of the inversion of sugar or of the hydrolysis of methyl acetate, but from the time of Arrhenius [2] to the present day [3] the dissociation of acids in aqueous solution has been taken as a quantitative measure of relative acid strength. Similarly, the relative strength of bases is measured [3] by either their pK_b value, or the pK_a value of the conjugate acid. The only generally accepted alternative to the proton-transfer theory has been that of G N Lewis [4] based on electron-pair acceptance (acids) or electron-pair donation (bases), but it is now clear that there are a large number of chemical structures and processes for which the proton-transfer approach is not directly relevant, and for which the electron-pair approach does not lead to any quantitative methodology.

For example, the three-dimensional structures of water and alcohols are based on hydrogen-bonded networks that involve no actual proton transfers, and the secondary structures of proteins are held in place by hydrogen bonds of the type N-H...O=C. A large number of processes, such as the solubility of nonelectrolytes in water or organic solvents, or the distribution of nonelectrolytes between two solvent phases, depend not at all on proton transfers but, as we shall see, on the ability of solutes or solvents to take part in hydrogen-bonding.

To investigate such processes in any quantitative way, it is necessary to relate acidity or basicity specifically to hydrogen-bonding ability. We therefore define hydrogen-bond acidity (α) as the ability of a molecule to act as a hydrogen-bond donor (HBD) [5] and define hydrogen-bond basicity (β) as the ability of a molecule to act as a hydrogen-bond acceptor (HBA) [6]. Because these parameters were first obtained by spectrophotometric methods, they are known as solvatochromic parameters. Some examples of (HBD) acids and (HBA) bases are given in Table 1.

Table 1

(HBD) acids	(HBA) bases
$\leftarrow \text{H-OMe}$	$\text{Me}_2\text{C}=\text{O} \leftarrow \text{---}$
$\leftarrow \text{H-CH}_2$	$\text{Et}_2\text{O} \leftarrow \text{---}$
$\leftarrow \text{H-CH}_2\text{NO}_2$	$\text{Et}_3\text{N} \leftarrow \text{---}$
$\leftarrow \text{H-CCl}_3$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \leftarrow \text{---} \\ \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$

Of course, in most chemical processes, other factors besides acidity or basicity will be important. Thus the solution of a gaseous solute into a solvent can conceptually be broken down into a number of stages: [7, 8]

- (i) the creation of a cavity of suitable size in the solvent,
 - (ii) reorganisation of solvent around the cavity,
- and
- (iii) introduction of the solute into the cavity, to set up various solvent-solute interactions.

The endothermic or endoergic term (i) depends on the forces holding the solvent molecules together, and on the size of the cavity. A measure of the solvent forces is the Hildebrand cohesive energy density, $(\delta_{\text{H}}^2)_1$, defined as the heat of vaporisation, at 25°C, per unit volume of solvent:

$$(\delta_{\text{H}}^2)_1 = (\Delta H_{\text{V}} - RT)/\bar{V}_1 \quad (1)$$

To a first approximation, the cavity size can be taken as proportional to the solute volume, \bar{V}_2 .⁽⁸⁾ The reorganisation energy is probably not important (at least in terms of Gibbs energy) except for associated solvents. The exothermic or exoergic interaction terms in (iii) depend on the nature of the solvent and solute. Acid-base interactions will be set up if the solvent is an HBD acid (α_1) and the solute an HBA base (β_2), or if the solvent is the base

(β_1) and the solute acid (α_2). In addition, there may be dipolar interactions (dipole-dipole and dipole-induced dipole) and we have also defined [9] a parameter (π^*) that is a measure of the ability of solvent (π_1^*) or solute (π_2^*) to take part in these interactions. If neither solvent nor solute is dipolar or acid/basic, then only general dispersion forces will operate.

A general scheme that relates the variation in some property (X) to variation in the parameters described above will be,⁽⁸⁸⁾

$$\log X = \log X^0 + A\pi_1^*\pi_2^* + B\alpha_1\beta_2 + C\beta_1\alpha_2 + D(\delta_{\text{H}}^2)_1 \bar{V}_2 \quad (2)$$

but if we consider the case of some property of a single solute in a series of solvents, π_2^* , β_2 , α_2 and \bar{V}_2 will all be constant.

$$\log X = \log X^0 + s\pi_1^* + a\alpha_1 + b\beta_1 + h(\delta_{\text{H}}^2)_1 \quad (3)$$

variation of solvent

On the other hand, if we are investigating properties of a series of solutes in a given solvent, then π_1^* , α_1 , β_1 , and $(\delta_{\text{H}}^2)_1$ will be constant.

$$\log X = \log X^0 + s\pi_2^* + b\beta_2 + a\alpha_2 + m\bar{V}_2 \quad (4)$$

Variation of solvent

The application of eq (3) requires a knowledge of π_1^* , α_1 , and β_1 for the bulk liquid solvents. These quantities can often be obtained from quite simple UV spectrophotometric measurements on indicator molecules dissolved in the bulk liquids; [5, 6, 9, 10] some values are given in Table 2, and a comprehensive list is available for over 100 solvents. [11] Inspection of the α_1 and β_1 values in Table 2 shows substantial differences with traditional notions of acidity and basicity. Whereas bulk water, in terms of proton transfer, is more basic than methanol or ethanol, [3] as an (HBA) base, water is

(8) We denote solute properties by the subscript 2, and solvent properties by the subscript 1.

(88) Note that it is sometimes necessary to include a polarizability correction term in eq(3) and eq(4) of the form $s^*(+d)$.

much weaker than alcohols and, indeed, is nearly as weak a base as toluene. In a similar vein, HMPT and DMSO are stronger (HBA) bases than triethylamine or pyridine.

Table 2

Solvent Properties			
	π_1^*	α_1	β_1
cyclohexane	0	0	0
diethyl ether	0.27	0	0.47
triethylamine	0.14	0	0.71
toluene 0.54 0	0.11		
pyridine	0.87	0	0.64
butanone	0.67	0.06	0.48
HMPT	0.87	0	1.05
DMSO	1.00	0	0.76
2-propanol	0.48	0.76	0.95
ethanol	0.54	0.83	0.77
methanol	0.60	0.93	0.62
water	1.09	1.17	0.18

Solute Properties +

	π_2^*	α_1	β_1
2-propanol	0.40	0.33	0.51
ethanol	0.40	0.33	0.45
methanol	0.40	0.33	0.40
water	0.45	~0.4	~0.15

+ For aprotic compounds π_2^* , α_2 , β_2 are the same as π_1^* , α_1 , β_1

An early application of eq(3) was the correlation of the solubilities of a number of solutes in a series of aprotic solvents. [12, 13] For a non-dipolar solute such as n-octane, the terms in π_1^* , α_1 , and β_1 would be expected to disappear as indeed was the case: (8)

$$\log S (\text{n-octane}) = \log S^0 + 0.0188 (\delta_{\text{H}}^2)_1 \quad (5)$$

n = 21, r = 0.966

In eq(5) and elsewhere, n is the number of data points, r the correlation coefficient, and sd the standard deviation.

(8) Note that in refs. 12 and 13 the correlation equations were given in terms of ΔG_s^0 (solute) and δ_{H} , rather than $(\delta_{\text{H}}^2)_1$.

Also, as expected, the endoergic cavity term in $(\delta_{\text{H}}^2)_1$ opposes the solution of the solute. For a dipolar solute such as nitromethane, terms in π_1^* , and $(\delta_{\text{H}}^2)_1$ will be necessary, but since the aprotic solvents are all very weak (HBD) acids there will be no dependence on α_1 ; furthermore, since nitromethane is itself a very weak acid, neither will there be any significant dependence on β_1 :

$$\log S (\text{nitromethane}) = \log S^0 + 2.35 \pi_1^* - 0.00558 (\delta_{\text{H}}^2)_1 \quad (6)$$

n = 21, r = 0.984

A more rigorous test of eq(3) is its ability to deal with the solubilities of tetra-alkylammonium halides in a series of aprotic and hydroxylic solvents. [14] Typical equations for solution of the dissociated ions ($\text{R}_4\text{N}^+ + \text{X}^-$) and of the ion-pairs (R_4NX) are:

$$\log S (\text{Me}_4\text{NCl}) = \log S^0 + 14.66 \pi_1^* + 9.75 \alpha_1 - 0.0212 (\delta_{\text{H}}^2)_1 \quad (7)$$

n = 17, r = 0.997, sd = 0.4

$$\log S (\text{Me}_4\text{N}^+ + \text{Cl}^-) = \log S^0 + 33.35 \pi_1^* + 17.52 \alpha_1 - 0.0498 (\delta_{\text{H}}^2)_1 \quad (8)$$

n = 13, r = 0.994, sd = 0.6

The interaction terms in π_1^* and α_1 both aid solution, again as expected, the term in α_1 being due to solvation of the chloride ion or chloride ion-pair by (HBD) acidic solvents, $-\text{H} \cdots \text{Cl}^-$. It is noteworthy that the β_1 term is not statistically significant (and hence has been excluded from these equations).

It is now quite clear that equation (3) can be used to interpret and to predict the effect of solvents on the solubility (or the equivalent Gibbs energy) of solutes. Depending on the particular solute, or particular set of solvents studied, only some of the four explanatory variables in equation (3) will be statistically significant, and so the four-variable equation (3) is sometimes reduced to a two- or three-variable equation.

We have also used equation (3) to interpret solvent effects on rate constants, [15, 17] either as $\log k$ or as ΔG^\ddagger values. Because the intrinsic volume of a transition-state is nearly always close to that of the reactants, it might be expected that the $h(\delta_{\text{H}}^2)_1$ term would cancel out as between reactants and transition-state. However, this is not quite correct, because, as explained above, there may be a solvent reorganisation energy in associated solvents that will probably be felt in the $h(\delta_{\text{H}}^2)_1$ term. In the event, the best equations that we have [16] for the effect of aliphatic associated and non-associated solvents on rate constants for the solvolysis of the *t*-butyl halides show a statistically significant $h(\delta_{\text{H}}^2)_1$ term in the case of *t*-BuCl and *t*-BuBr, but not for *t*-BuI, see equations (9-11), where parenthesised terms are not significant.

$$\log k(\textit{t}\text{-BuCl}) = -14.60 + 5.10 \pi_1^* + 4.17 \alpha_1 + 0.73 \beta_1 + 0.0048 \delta_{\text{H}}^2 \quad (9)$$

$$n = 21, \quad r = 0.997, \quad \text{sd} = 0.24$$

$$\log k(\textit{t}\text{-BuBr}) = -11.97 + 5.77 \pi_1^* + 3.16 \alpha_1 + (0.46 \beta_1) + 0.0031 \delta_{\text{H}}^2 \quad (10)$$

$$n = 21, \quad r = 0.995, \quad \text{sd} = 0.28$$

$$\log k(\textit{t}\text{-BuI}) = -0.98 + 6.07 \pi_1^* + 2.43 \alpha_1 - (0.34 \beta_1) + (0.0003 \delta_{\text{H}}^2) \quad (11)$$

$$n = 21, \quad r = 0.991, \quad \text{sd} = 0.31$$

The main features of equations (9-11) are the pronounced accelerating effect of solvent dipolarity and hydrogen-bond acidity. The former is due to dipole/dipole and dipole/induced dipole interactions between the dipolar transition-state and solvent molecules, and the latter to the interaction of solvents that are hydrogen-bond acids with the leaving halide ions in the transition states.

There are a very large number of examples in the literature in which rate constants have been obtained in a rather extensive number of solvents, and we intend to examine these examples systematically in the future. It

should be noted, however, that not only must a reasonable number of solvents be studied, but that in order to apply equation (3), the solvents must cover a wide range of π_1^* , α_1 , β_1 , and $(\delta_{\text{H}}^2)_1$ values. Not only can equation (3) be applied to solvent effects on solutes and on reaction rates, but it can also successfully be applied to a large number of other physico-chemical properties such as solvent effects on ir, uv, esr, and nmr absorption, and on fluorescence spectra.

Variation of solute

Use of eq(4) to study properties of a series of solutes in principle is no different to the use of eq(3). There is, however, one fundamental complication in that the dipolar (π^*) or acid/base (α/β) properties of certain classes of molecules as monomeric solutes may not be the same as for the bulk liquids. We have found that, whilst for non-selfassociated solutes π_2^* , α_2 , and β_2 for the monomeric species may be taken as identical to the values of π_1^* , α_1 , and β_1 for the bulk liquids, for amphiprotic solutes new values of π_2^* , α_2 , and β_2 must be evaluated. A number of these monomer parameters have been obtained through, for example, distribution measurements between water and organic solvents as well as through direct measurements on hydrogen-bond acid-base equilibria. At the moment a number of workers are actively engaged in obtaining π_2^* , α_2 , and β_2 values for protic solutes, but we have to hand enough values to test eq(4) quite rigorously.

The other parameter in equation (4) is the solute volume, V_2 . In earlier applications, we took this parameter as the solute volume, \bar{V}_2 , as calculated from the molecular weight and the bulk density, $\bar{V}_2 = M_2/\rho_2$. The molar volume is not a particularly good indicator of solute volume, and furthermore can only be obtained experimentally for compounds that are liquid at ambient temperature. We therefore now always use either the intrinsic

volume of Leahy, V_1 , calculatable through a rather sophisticated computer program [18] or the characteristic volume, V_x , that can be trivially hand-calculated for any solute [19]. Since Abraham and McGowan [19] have shown that V_1 and V_x are very closely related, it does not usually matter whether V_1 or V_x is used in equation (4). The correlation for 209 gaseous, liquid and solid solutes is given by equation (12), with V_1 and V_x in $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$.

$$V_1 = 0.597 + 0.6823 V_x \quad (12)$$

$n = 209, \quad r = 0.999, \quad \text{sd} = 1.24$

The first application of eq(4) was to the well-known octanol-water partition coefficients of Hansch and Leo [20], denoted either as $\log P$ or as $\log K_{\text{OW}}$. We used [21-22] the solute molar volume, V_2 , in equation (4), but subsequently Leahy [18] carried out a similar application using V_1 instead of V_2 . Since it is now generally agreed that V_1 (or V_x) is preferable to V_2 , we give the result of Leahy [18] for 103 aliphatic and aromatic solutes:

$$\log P = 0.18 - 0.75 \pi_2^* - 3.87 \beta_2 + 0.0289 V_1 \quad (13)$$

$n = 103, \quad r = 0.990, \quad \text{sd} = 0.18$

The major effects that influence partition are (i) solute basicity which favours solution in water, and (ii) solute size (or volume) that favours solution in octanol. Since bulk water ($\alpha_1 = 1.17$) is much more acidic than bulk octanol ($\alpha_1 = 0.6$), it is reasonable that solutes that are hydrogen-bond bases will favour water.

Few problems have such important implications and ramifications in chemistry, biology, pharmacology, toxicology, and environmental science as the ability to correlate and predict — and hence understand — how structural factors influence the physicochemical properties that govern solubilities of organic nonelectrolytes in water. Our most recent equation for the solubility of 115 liquid

aliphatic solutes is given as eq(14) [23] in which S_w is the molar solubility at 298K:

$$\log S_w (\text{aliphatic}) = 0.05 + 1.09 \pi_2^* + 5.23 \beta_2 - 0.0585 V_1 \quad (14)$$

$n = 115, \quad r = 0.994, \quad \text{sd} = 0.15$

Once again, the two major effects are those of solute basicity favouring solubility in water, and solute volume which gives rise to an endoergic cavity term leading to decreased solubility.

Unlike the octanol-water partition coefficients, a different equation is necessary for aromatic solutes, although we can include solid solutes through a term (mp-25) where mp is the melting point in C. For liquid solutes mp is taken as 25, so that the term (mp-25) is zero. The final equation we constructed is [23],

$$\log S_w (\text{aromatic}) = 0.57 + 3.85 \beta_2 - 0.0558 V_1 - 0.0110 (\text{mp}-25) \quad (15)$$

$n = 70, \quad r = 0.992, \quad \text{sd} = 0.22$

The differences between aliphatic and aromatic solutes may be due in part to «vertical stacking» of aromatic compounds in the bulk liquid (or solid).

We also extended [24] our solubility relationships to solubilities of liquid aliphatic compounds in blood, (8)

$$\log S_B = 0.86 + 3.30 \beta_2 - 0.0486 V_1 \quad (16)$$

$n = 17, \quad r = 0.995, \quad \text{sd} = 0.12$

For reasons that were initially not clear to us, a number of alkanes, alkylbenzenes, and halo-benzenes with lower calculated solubilities did not follow the relationship that we had found [25] but rather levelled off, as seen in Figure 1.

(8) The original correlation [25] was given using V_2 , but we give here a more recent correlation [24] in terms of V_1 .

The explanation for this levelling off, which we had originally referred to as an *anolamous sanguiphilic* effect, was provided to us by medicinal chemist D.J. Abraham of the University of Pittsburgh. He pointed out that crystal structure studies have shown the existence of as many as nine hydrophobic pockets in haemoglobin, i.e., vacuums within the haemoglobin structure with dimensions sufficient to accommodate reasonably large-sized solute molecules (see the leading references in Reference 25). Haemoglobin is present in human blood in concentrations of $2.1\text{--}2.4 \times 10^{-3}$ M, and, depending on their sizes, solutes may be taken up into between four and nine such cavities, so that the effective concentration of the pockets is $0.8\text{--}2.2 \times 10^{-2}$ M, and this range is represented by the dashed lines in Figure 1.

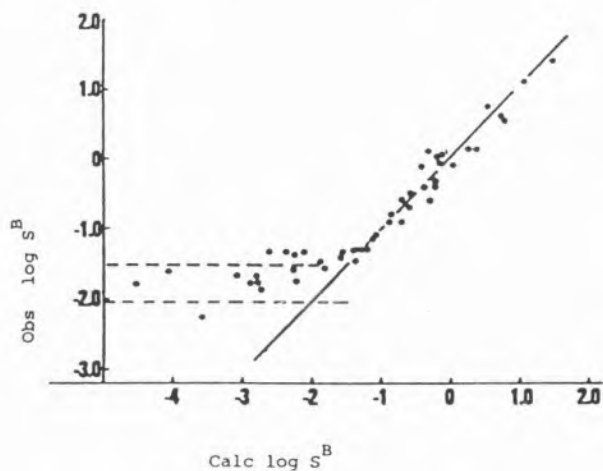


Fig. 1

Observed $\log S^B$ values plotted against values calculated using eq 16. Broken lines correspond to the probable range of haemoglobin pockets. From ref. 25

On this basis, we have proposed that the excess solubilities are due to sequestering of less soluble solutes (of appropriate sizes and shapes) in a nondipolar solubility reservoir provided by hydrophobic pockets in haemoglobin. This observation, which we believe to be novel, raises some interesting questions, such as the possibility that this solubility reservoir might mitigate or otherwise

influence the effects of lipophilic pharmaceuticals (e.g. steroids), anesthetics, and other biologically active molecules. It is attractive to consider, for example, that the pockets might serve as a natural «timed-release» mechanism, or a mechanism for transporting sparingly soluble materials through the body. Numerous quantitative structure-activity relationships (QSAR) studies have involved correlations of such chemical properties as aqueous solubilities and octanol/water partition coefficients (K_{ow}) with toxicological effectiveness. Increased solubility favours excretion in the mammalian urine or solution in the water passing through fish gills. This lessens the tendency of the solute to build up to toxic concentrations in the organism. Increasing fat solubility (lipophilicity), which is considered to vary together with K_{ow} , leads to greater concentration in and easier passage through membranes, and greater distribution from blood into more lipidlike areas of the organism. Consequently toxicities or biological activities of many types of chemicals have been found to vary directly with K_{ow} and inversely with the water solubility, S_w .

We applied linear solvation energy relations to the inhibition of bioluminescence of *Photobacterium phosphoreum* by organic toxicants. In the Microtox test, light production by luminescent bacteria reflects the rate at which a complex set of energy-producing reactions is operating. Chemical inhibition of the enzymes involved alters this rate, and consequently the amount of light produced. The endpoint of this test (EC_{50}) is the concentration of toxicant in $\mu\text{mol/L}$ needed to reduce light production by 50% in 5 min.

The effect of a variety of aqueous aliphatic and aromatic solutes on the inhibition of bioluminescence is given by eq(17) [26], where again we have recalculated results in terms of an equation in V_1 .

$$\log EC_{50} = 7.11 - 1.24\pi_2^* + 4.14\beta_2 - 1.35\alpha_2 - 0.0726V_1 \quad (17)$$

$$n = 38, \quad r = 0.986, \quad sd = 0.29$$

The above equation applies to compounds that act by a nonreactive toxicity mechanism. Certain solutes that are known to act by specific toxicity mechanisms, such as acetaldehyde and propionaldehyde, are much more toxic than calculated via eq(17). In the general eq(17), the two main terms are solute hydrogen-bond basicity and solute volume: the former reduces toxicity and the latter increases toxicity. In other words, compare also eq(14) and eq(15), the two main factors that influence solubility in water also influence the toxicity of aqueous solutes.

We have also studied the toxicity of aqueous aliphatic and aromatic solutes to the Golden Orfe fish, using LC_{50} values (in mmol l^{-1}) [27]. For 32 varied solutes a quite reasonable correlation was obtained as shown in eq(18).

$$\begin{aligned} \log LC_{50} = & 2.76 - 0.84\pi_2^* + 4.46\beta_2 - \\ & - 1.22\alpha_2 - 0.0562V_1 \end{aligned} \quad (18)$$

$n = 32, \quad r = 0.973, \quad sd = 0.24$

The general relationship of eq(18) to eq(17) is evident. But just as for the Microtox test we find a number of aqueous solutes that are more toxic than expected. These include not only aldehydes but also carboxylic acid esters, presumably because the latter are hydrolysed *in vivo* to carboxylic acid and alcohol.

Interestingly, we observed [27] that there were a number of solutes that were *less* toxic than predicted by eq(18). These included alkanes, alkylbenzenes, and chlorobenzenes — that is the same compounds [25] that were more soluble in blood than expected. It is possible that the reduced toxicity of such compounds is due to a similar reason as for the enhanced blood solubility, namely that these particular solutes are sequestered by hydrophobic pockets in fish blood haemoglobin.

Many other physico-chemical and bio-chemical processes can be interpreted and rationalised in terms of the general eq(4), and we have given just a selection to show the usefulness of eq(4). As more and more values of π_2^* , α_2 , and β_2 become available, so will we

be able to demonstrate how widespread is the applicability of eq(4), and similar equations that we might generate in the future.

CONCLUSIONS

It is now quite clear that a careful distinction is required between three types of acidities, (i) proton-transfer acidity, (ii) non-protonic Lewis electron-pair-acceptor acidity, and (iii) HBD acidity. In the stabilisation of neutral and anionic electron-pair-donor bases by solvents, it is the solvent (HBD) acidity that is of major concern, and many series of solute properties in solution are therefore dominated by the solute (HBA) basicity. It is therefore fortunate that solute (HBA) basicities have been easier to obtain than the corresponding solute (HBD) acidities. For nitrogen and oxygen bases the relationships between the three types of acidity mentioned above are now well established and understood, and equations have been derived for the estimation of (HBA) basicities of monomeric compounds from experimental results on gas phase basicities and aqueous proton transfer basicities [28].

If the acidity and basicity of bulk liquids (α_1 , β_1) and monomeric solutes (α_2 , β_2) are defined in terms of hydrogen-bond-donor (HBD) acidity and hydrogen-bond-acceptor (HBA) basicity, and if, as shown above, these properties can be put on quantitative scales, it then becomes possible to interpret a very wide range of hitherto unrelated phenomena. Not only is a wide range of chemical processes included in the general scheme (solvent effects on rates, equilibria, and many types of spectral phenomena, solubilities of solutes in water, distribution of solutes between water and organic solvents) but, we think very importantly, our method of approach includes phenomena (solubilities in blood, toxicity to the fathead minnow, inhibition of bioluminescence in *Photobacterium Phosphoreum*) usually described under quantitative structure-activity relationships (QSAR's). Thus, for the first time it becomes possible to incorporate

QSAR's and purely chemical phenomena in a single, general scheme involving the concepts of hydrogen-bond acidity and basicity.

(Received, 26th January 1988)

REFERENCES

- [1] S. ARRHENIUS, *Z. Phys. Chem.*, **1**, 481 (1887).
- [2] W. OSTWALD, *The Principles of Inorganic Chemistry*, translated by A. Findley, Macmillan, London, Third Edition, 1908.
- [3] R. P. BELL, *The Proton in Chemistry*, Methuen, London (1959); J. R. JONES, *The Ionisation of Carbon Acids*, Academic Press, London and New York (1973).
- [4] G. N. LEWIS, *J. Franklin Inst.*, **226**, 293 (1938).
- [5] M. J. KAMLET and R. W. TAFT, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 377 (1976).
- [6] M. J. KAMLET and R. W. TAFT, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2886 (1976).
- [7] R. A. PIEROTTI, *Chem. Rev.*, **76**, 717 (1976).
- [8] M. H. ABRAHAM and J. LISZI, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I*, **74**, 1604 (1978).
- [9] M. J. KAMLET, J.-L. M. ABOUD and R. W. TAFT, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6027 (1977).
- [10] M. J. KAMLET, J.-L. M. ABOUD and R. W. TAFT, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **13**, 485 (1981).
- [11] M. J. KAMLET, J.-L. M. ABOUD, M. H. ABRAHAM and R. W. TAFT, *J. Org. Chem.*, **48**, 2877 (1983).
- [12] M. J. KAMLET, P. W. CARR, R. W. TAFT and M. H. ABRAHAM, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6062 (1981).
- [13] M. H. ABRAHAM, M. J. KAMLET and R. W. TAFT, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1982**, 923.
- [14] R. W. TAFT, M. H. ABRAHAM, R. M. DOHERTY and M. J. KAMLET, *J. Am. Chem. Soc.*, in the press.
- [15] M. H. ABRAHAM, R. W. TAFT and M. J. KAMLET, *J. Org. Chem.*, **46**, 3053 (1981).
- [16] M. H. ABRAHAM, R. M. DOHERTY, M. J. KAMLET, J. M. HARRIS and R. W. TAFT, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 913 and 1097.
- [17] M. H. ABRAHAM, *Pure Appl. Chem.*, **57**, 1055 (1985).
- [18] D. E. LEAHY, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 629 (1986).
- [19] M. H. ABRAHAM and J. C. McGowan, *Chromatographia*, **23**, 243 (1987).
- [20] C. HANSCH and A. LEO, The Pomona College Medicinal Chemistry Project, Pomona College, Claremont, CA 91711, USA.
- [21] M. J. KAMLET, M. H. ABRAHAM, R. M. DOHERTY and R. W. TAFT, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 464 (1984).
- [22] R. W. TAFT, M. H. ABRAHAM, G. R. FAMINI, R. M. DOHERTY, J.-L. M. ABOUD and M. J. KAMLET, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 807 (1985).
- [23] M. J. KAMLET, R. M. DOHERTY, M. H. ABRAHAM, P. W. CARR, R. F. DOHERTY and R. W. TAFT, *J. Phys. Chem.*, **91**, 1996 (1987).
- [24] M. J. KAMLET, R. M. DOHERTY, V. FISEROVA-BERGEROVA, P. W. CARR, M. H. ABRAHAM and R. W. TAFT, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 14 (1987).
- [25] M. J. KAMLET, D. J. ABRAHAM, R. W. TAFT and M. H. ABRAHAM, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 305 (1986).
- [26] M. J. KAMLET, R. M. DOHERTY, G. D. VEITH, R. W. TAFT and M. H. ABRAHAM, *Env. Sci. Tech.*, **20**, 690 (1986).
- [27] M. J. KAMLET, R. M. DOHERTY, R. W. TAFT, M. H. ABRAHAM, G. D. VEITH and D. J. ABRAHAM, *Env. Sci. Tech.*, **21**, 149 (1987).
- [28] M. J. KAMLET, J.-F. GAL, P.-C. MARIA and R. W. TAFT, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*.



THE USE OF 2-(2,4-DINITROPHENYLTHIO) ETHYL ESTERS OF AMINOACIDS IN PEPTIDE SYNTHESIS (*)

The 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl group may be used, as an alternative to the 2-methylthioethyl and 2-(4-nitrophenylthio)ethyl groups, for carboxyl protection in peptide synthesis. The group is selectively removed after conversion into the corresponding sulphone by alkaline hydrolysis (pH 10 at room temperature).

(*) A communication on this work was presented at the 18th European Peptide Symposium, Djurönäset, Sweden, 1984, reference [1].

A few 2-substituted ethyl esters with electron withdrawing groups have been proposed for use in carboxyl protection in peptide synthesis being cleaved by alkaline hydrolysis through 1,2-elimination. The first one to be investigated was the 2-methylthioethyl ester group [2] which after conversion into the dimethylsulphonium iodide is removed by alkaline hydrolysis (pH 10-10.5) at room temperature. In order to avoid certain side reactions during the formation of the sulphonium salts, the group was oxidized, preferentially, to the corresponding sulphone and then submitted to the same alkaline conditions [3].

In continuation of these studies, the 2-(4-nitrophenylthio)ethyl ester [4] was introduced and its removal achieved, in similar conditions to the previous group, after conversion into the sulphone. The advantages of this group over the 2-methylthioethyl group include higher crystallinity of its derivatives and elimination of the use of dimethyl sulphate as one of the initial reagents in the preparation of the alcohol.

The following groups that can be cleaved in a similar way, have been described:

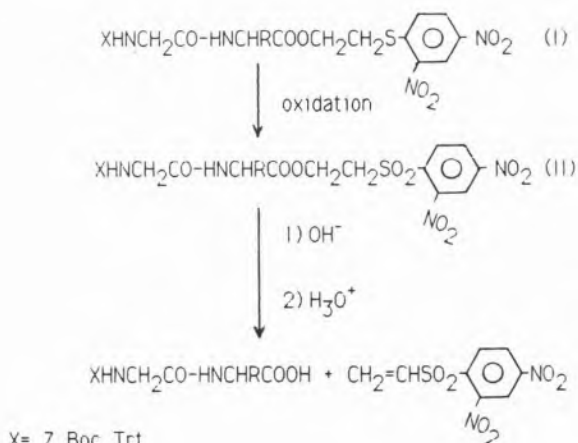
- The 2-(*p*-toluenesulphonyl)ethyl ester [5] removed by the action of cyanide ion or aqueous sodium hydroxide.
- The 2-trimethylsilylethyl ester [6] cleaved with tetrabutylammonium fluoride.
- The 2-[4-(phenylazo)phenylsulphonyl]ethyl ester [7] hydrolyzed with aqueous barium hydroxide, although the authors consider questionable if a 1,2-elimination reaction takes place.

This paper describes the use of the 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl group for carboxyl protection as an alternative to the 2-methylthioethyl and 2-(4-nitrophenylthio)ethyl groups.

The esters of glycine and *L*-phenylalanine were prepared as *p*-toluenesulphonates, in good yields (90-95%), by direct azeotropic esterification with 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethanol in benzene. These esters were

used in the synthesis of six protected dipeptides (I) by condensation with *N*-protected glycines, using the *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide method.

Prior to cleavage, the 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl esters were converted into the corresponding sulphones (II), using *m*-chloroperbenzoic acid or hydrogen peroxide with a catalyst (scheme I). The oxidation of the *N*-benzyloxycarbonyl and *N*-*t*-butyloxycarbonyl dipeptide esters was best achieved by using an excess of *m*-chloroperbenzoic acid in dioxane for 24 hours, at room temperature. The oxidation of the *N*-trityl derivatives failed under these same conditions but the corresponding sulphones were obtained, successfully, by the action of a large excess of aqueous 30% hydrogen peroxide in dioxane, and ammonium molybdate as catalyst, for about 5 days, at room temperature.



X= Z, Boc, Trt

R= H, CH₂Ph

Scheme 1

The alkaline hydrolysis of the 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl esters with aqueous potassium hydroxide (pH 10 for 3 to 5 hours) in aqueous acetone, at room temperature, gave the *N*-protected dipeptides in good yields (70-85%).

The *N*-*t*-butyloxycarbonyl and *N*-trityl groups could be selectively removed from the fully protected dipeptides under the usual acidic

conditions, by the action of hydrogen chloride in acetic acid and of *p*-toluenesulphonic acid in ethanol-acetone, respectively.

This study of 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl esters for carboxyl protection in peptide synthesis leads to the following conclusions:

- The group behaves not much differently from the other similar sulphide esters.
- The direct esterification of the aminoacids gives better yields than in the case of other similar groups. However the initial reagent 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethanol is obtained in rather low yields and is difficult to purify.
- The derivatives of this group are crystalline.
- The oxidation of the ester to the corresponding sulphone is a rather slow reaction but gives good yields.
- The group does serve as an alternative to the other sulphide groups, but does not prove to be specially advantageous.

EXPERIMENTAL

The purity of all compounds was confirmed by t.l.c. on kieselgel 60 F₂₅₄, usually in the five systems n-butanol-acetic acid-water (4:1:5), benzene-chloroform-ethanol (12:12:1), chloroform-ethyl acetate-methanol (95:3:5) and chloroform-methanol (9:1) or (1:4). The compounds were revealed by (NH₄)₂SO₄-H₂SO₄ method [8]. Evaporations and concentrations were all carried out under reduced pressure with a rotary evaporator. Optical rotations were measured with a Bellingham and Stanley Pepol 66 polarimeter. N.m.r. spectra were recorded by Eng.^o Fernando Coimbra de Matos with a Bruker CXP300 MHz spectrometer and by Dr. J. A. B. Baptista at 33°C with a Perkin Elmer R32 90 MHz spectrometer, using in both cases SiMe₄ as the standard. The microanalyses were carried out by Dr. Ilse Beetz (Kronach, Germany).

Note: Care must be taken with the solutions containing peroxides, which should not be evaporated to dryness.

2,4-Dinitrothiophenol was prepared according to the procedure described for the 4-nitrothiophenol [9], 58% yield, m.p. 129-131°C (lit.[10] m.p. 131°C) and converted into the 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethanol by the method described for the 2-(4-nitrophenylthio)ethanol [4], 31% yield, m.p.99-100°C (lit.[11], m.p. 100°C). According to the procedures described in the literature *N-benzyloxycarbonylglycine* [12], *N-t-butyloxycarbonylglycine* [13], and *N-tritylglycine* [14] were prepared.

Esterification of Aminoacids

L-Phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester p-toluenesulphonate. To *L-phenylalanine* (1.16 g; 7.0 mmol) and *p-toluenesulphonic acid, monohydrate* (1.46 g; 7.7 mmol) in hot benzene (60 ml), 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethanol (3.27 g; 13.4 mmol) was added and the mixture was refluxed for 15 h with use of a Dean-Stark device. A solid crystallised from the cooled product, which was kept at 0°C overnight, then filtered off, washed with benzene and ethyl ether. The solid was further triturated with hot ethanol, giving the *ester* chromatographically homogeneous (3.99 g; 94%), m.p. 184-186°C, $[\alpha]_D^{22} + 1.2^\circ$ (c 2.00 in methanol), $\delta(\text{DMSO-d}_6)$ 8.89 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.55-8.15 [1H, d, SPh(NO₂)₂ and 3H, broad, NH₃⁺], 7.90 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.49 (2H, d, Tos⁻), 7.25 (5H, m, PhCH₂), 7.12 (2H, d, Tos⁻), 4.50-4.22 (3H, complex, CO₂CH₂ and CH), 3.43 (2H, t, CH₂S), 3.07 (2H, t, PhCH₂), 2.29 (3H, s, CH₃), (Found: C, 51.2; H, 4.4; N, 7.4; S, 11.4. C₂₄H₂₅N₃O₉S₂ requires C, 51.1; H, 4.5; N, 7.5; S, 11.4%).

Glycine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester p-toluenesulphonate was prepared in a similar way (91%), m.p. 184-187°C, $\delta(90 \text{ MHz; DMSO-d}_6)$ 8.85 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.55-8.20 [1H, d, SPh(NO₂)₂ and 3H, br, NH₃⁺], 7.95 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.49 (2H, d, Tos⁻), 7.10 (2H, d, Tos⁻), 4.46 (2H, t, CO₂CH₂), 3.80 (2H, s, NCH₂), 3.53 (2H, t, CH₂S), 2.27 (3H, s, CH₃), (Found: C, 43.1; H, 4.3; N, 8.9; S, 12.8. C₁₇H₁₉N₂O₉S₂ requires C, 43.1; H, 4.0; N, 8.9; S, 13.5%).

Coupling Reactions

Synthesis of N-Protected Dipeptides 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl esters. To the *N-protected aminoacid* (4 mmol) in dry dichloromethane (30 ml), at -10°C, with stirring, *N,N'*-dicyclohexylcarbodi-imide (4 mmol), the aminoacid 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester *p-toluenesulphonate* (4 mmol) and triethylamine (4 mmol) were added. The mixture was kept at -10°C for 2h and at room temperature for 2 or 3 days. The precipitated *N,N'*-dicyclohexylurea was filtered off and the filtrate was washed [saturated aqueous sodium chloride, aqueous 5% citric acid (aqueous 1 M-HCl in the case of *N-benzyloxycarbonyl derivatives*), aqueous 1 M-sodium hydrogen carbonate and saturated aqueous sodium chloride], dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was dissolved in acetone and kept at 0°C for 24 h. After filtration the solvent was removed and the fully protected peptide was crystallised. The following dipeptides were prepared in this way:

N-Benzyloxycarbonylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester was prepared using dry acetonitrile as the solvent for the coupling reaction, in 77% yield, m.p.99-100°C (from ethyl acetate), $\delta(90 \text{ MHz; CD}_3\text{CN})$ 8.83 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.34 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.76 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.30 (5H, s, Ph), 6.95 (1H, br, CONH), 5.90 (1H, br, OCONH), 5.04 (2H, s, PhCH₂), 4.38 (2H, t, CO₂CH₂), 3.98-3.65 (4H, m, CH₂CO and CH₂CO₂), 3.37 (2H, t, CH₂S). (Found: C, 49.2; H, 4.2; N, 11.4; S, 6.3. C₂₀H₂₀N₄O₉S requires C, 48.8; H, 4.1; N, 11.4; S, 6.5%).

N-t-Butyloxycarbonylglycylglycine (2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester, 73% yield, m.p. 98-100°C (from ethanol), $\delta(\text{DMSO-d}_6)$ 8.89 [1H, s, SPh(NO₂)₂], 8.46 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.22 (1H, t, CONH), 7.97 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.01 (1H, t, OCONH), 4.36 (2H, t, CO₂CH₂), 3.84 (2H, d, CH₂CO₂), 3.60-3.48 (4H, m, CH₂CO and CH₂S), 1.37 (9H, s, Bu^t). (Found: C, 44.8; H, 5.0; n, 12.1; S, 6.6. C₁₇H₂₂N₄O₉S requires C, 44.5; H, 4.8; N, 12.2; S, 7.0%).

N-t-Tritylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester, 70% yield, m.p. 174-176°C (from ethyl acetate, δ (DMSO- d_6) 8.87 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.58-8.40 (1H, t, CONH), 8.46 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.97 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.50-7.10 (5H, complex, Ph), 4.39 (2H, t, CO₂CH₂), 3.89 (2H, d, CH₂CO₂), 3.53 (2H, t, CH₂S), 2.86 (2H, d, CH₂CO). (Found: C, 62.1; H, 4.9; N, 9.4; S, 4.5. C₃₁H₂₈N₄O₇S requires C, 62.0; H, 4.7; N, 9.3; S, 5.3%).

N-Benzoyloxycarbonylglycyl-L-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester, 65% yield, m.p. 116-118°C (from ethanol), $[\alpha]_D^{22} + 5.4^\circ$ (c 2.00 in CHCl₃), δ (90 MHz; CDCl₃) 8.95 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.30 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.57 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.40-6.93 (10H, complex, Ph), 6.56 (1H, d, CONH), 5.42 (1H, t, OCONH), 5.06 (2H, s, CH₂OCO), 4.77 (1H, q, CH), 4.30 (2H, t, CO₂CH₂), 3.81 (2H, d, CH₂CO), 3.33-2.90 (4H, m, CH₂S and PhCH₂). (Found: C, 55.4; H, 4.4; N, 9.5; S, 5.6. C₂₇H₂₆N₄O₉S requires C, 55.7; H, 4.5; N, 9.6, S, 5.5%).

N-t-Butyloxycarbonylglycyl-L-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester, 71% yield, m.p. 115-117°C (from ethanol), $[\alpha]_D^{22} + 1.83^\circ$ (c 1.64 in CHCl₃), δ (CDCl₃) 9.11 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.45 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.72 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.13 (5H, d, Ph), 6.61 (1H, d, CONH), 5.09 (1H, t, OCONH), 4.83 (1H, q, CH), 4.38 (2H, t, CO₂CH₂), 3.80 (2H, d, CH₂CO), 3.23 (2H, t, CH₂S), 3.12 (2H, d, PhCH₂). (Found: C, 52.6; H, 5.2; N, 10.2; S, 5.8. C₂₄H₂₈N₄O₉S requires C, 52.6; H, 5.1; N, 10.2; S, 5.9%).

N-t-Tritylglycyl-L-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester, 70% yield, m.p. 152-154°C (from ethyl acetate), $[\alpha]_D^{22} - 13.0^\circ$ (c 2.00 in CHCl₃), δ (CDCl₃) 9.07 [1H, s, SPh(NO₂)₂], 8.39 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.79 [1H, d, CONH], 7.71 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.30-7.00 (20H, complex, Ph), 4.85 (1H, q, CH), 4.40 (2H, t, CO₂CH₂), 3.28 (2H, t, CH₂S), 3.20 (2H, d, PhCH₂), 2.92 (1H, d, CH₂CO). (Found: C, 66.8; H, 4.8; N, 8.2; S, 4.6. C₃₈H₃₄N₄O₇S requires C, 66.1; H, 5.0; N, 8.1; S, 4.6%).

Removal of the C-Protecting Group

a) Preparation of sulphone derivatives

N-Benzoyloxycarbonylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl ester. The corresponding sulphide (0.250 g; 0.51 mmol) was dissolved in dioxane (2.5 ml) containing *m*-chloroperbenzoic acid (0.352 g; 2.04 mmol). This solution was kept at room temperature for 24 h with stirring. Then, sodium hydrogen carbonate (0.214 g; 2.55 mmol) in water (7.5 ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The aqueous layer was saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue, slightly contaminated with the corresponding sulphoxide, was triturated with petrol (40-60°C) and crystallised from ethyl acetate to give the pure sulphone (0.160 g; 60%), m.p. 87-91°C, δ (CDCl₃) 8.68 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.61 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.41 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.34 (5H, s, Ph), 6.67 (1H, br, CONH), 5.51 (1H, br, OCONH), 5.13 (2H, s, PhCH₂), 4.63 (2H, t, CO₂CH₂), 4.10-3.70 (6H, complex, CH₂CO, CH₂CO₂ and CH₂SO₂). (Found: C, 44.5; H, 3.8; N, 10.8; S, 6.0. C₂₀H₂₀N₄O₁₁S requires C, 45.8; H, 3.8; N, 10.7; S, 6.1%).

The following derivatives were prepared similarly:

N-t-Butyloxycarbonylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl ester, 76% yield, m.p. 95-100°C (from ethyl acetate), δ (DMSO- d_6) 8.96 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.68 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.39 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.13 (1H, t, CONH), 6.98 (1H, t, OCONH), 4.46 (2H, t, CO₂CH₂), 4.13 (2H, t, CH₂SO₂), 3.68 (4H, complex, CH₂CO and CH₂CO₂), 1.38 (9H, s, Bu^t). (Found: C, 41.5; H, 4.4; N, 11.1; S, 6.6. C₁₇H₂₂N₄O₁₁S requires C, 41.6; H, 4.5; N, 11.4; S, 6.5%).

N-Benzoyloxycarbonylglycyl-L-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl ester, 80% yield, m.p. 145-147°C (from ethyl ether trituration), $[\alpha]_D^{22} + 2.7^\circ$ (c 0.82 in AcOEt),

δ (DMSO- d_6) 8.96 [1H, s, SPh(NO₂)₂], 8.65 [1H,d, SPh(NO₂)₂], 8.38 [1H, d, CONH], 8.25 [1H,d, SPh(NO₂)₂], 7.38-6.92 (11H, complex, Ph and OCONH), 5.02 (2H, s, CH₂OCO), 4.43 (2H, t, CO₂CH₂), 4.20-3.93 (3H, complex, CH and CH₂SO₂), 3.56 (2H, t, CH₂CO), 2.78 (2H, d, PhCH₂). (Found: C, 52.9; H, 4.3; N, 8.7; S, 5.0. C₂₇H₂₆N₄O₁₁S requires C, 52.8; H, 4.3; N, 9.1; S, 5.2%).

N-t-Butyloxycarbonylglycyl-L-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl ester, 75% yield, m.p. 74-78°C (from ethyl ether trituration), $[\alpha]_D^{22} + 4.0^\circ$ (c 0.80 in CHCl₃), δ (CDCl₃) 8.67 [1H, s, SPh(NO₂)₂], 8.59 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.37 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.06 (5H, d, Ph), 6.53 (1H, d, CONH), 5.07 (1H, br, OCONH), 4.60 (1H, q, CH), 4.50 (2H, t, CO₂CH₂), 3.91 (2H, t, CH₂SO₂), 3.74 (2H, t, CH₂CO). 2.98 (2H, d, PhCH₂), 1.44 (9H, s, Bu^t). (Found: C, 49.6; H, 4.9; N, 9.8; S, 5.2. C₂₄H₂₈N₄O₁₁S requires C, 49.7; H, 4.9; N, 9.7; S, 5.5%).

N-Triylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl ester. The corresponding sulphide (0.348 g; 0.58 mmol) was dissolved in dioxane (8 ml) and 30% aqueous hydrogen peroxide (3.8 ml), containing ammonium molybdate (0.128 g; 0.104 mmol) in water (0.17 ml), was added. This solution was kept at room temperature for 5 days. By addition of water and cooling, a yellow precipitate was obtained which appeared to be slightly contaminated with the sulphoxide. This solid was triturated with hot ethanol and on cooling gave the pure sulphone (0.266 g; 72%), m.p. 104-114°C (softening from 55°C), δ (DMSO- d_6) 8.95 [1H, s, SPh(NO₂)₂], 8.67 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.40 [1H,d, SPh(NO₂)₂ and 1H, br, CONH], 7.50-7.15 (15H, complex, Ph), 4.49 (2H, t, CO₂CH₂), 4.14 (2H, t, CH₂SO₂), 3.61 (2H, d, CH₂CO). (Found: C, 59.4; H, 4.6; N, 8.6; S, 4.5. C₃₁H₂₈N₄O₉S requires C, 58.9; H, 4.5; N, 8.9; S, 5.1%).

N-t-Triylglycyl-L-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl ester, was prepared in a similar way, 87% yield, m.p. 60-67°C (from ethyl acetate/petrol), $[\alpha]_D^{22} - 6.4^\circ$

(c 2.00 in AcOEt), δ (CDCl₃) 8.63 [1H, s, SPh(NO₂)₂], 8.52 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.32 [1H,d, SPh(NO₂)₂], 7.70 (1H, d, CONH), 7.42-7.12 (20H, complex, Ph), 4.72-4.42 (3H, complex, CH and CO₂CH₂), 3.94 (2H, t, CH₂SO₂). 3.07 (2H, d, PhCH₂), 2.86 (2H, d, CH₂CO). (Found: C, 63.1; H, 5.3; N, 7.0; S, 3.9. C₃₈H₃₄N₄O₉S requires C, 63.1; H, 4.7; N, 7.8; S, 4.4%).

b) Alkaline hydrolysis of the sulphones

N-benzyloxycarbonylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylsulphonyl)ethyl ester (0.276 g; 0.53 mmol) dissolved in acetone (14 ml) and water (3 ml) was automatically titrated with aqueous 0.1 M-potassium hydroxide pH10 during 4 hours. The acetone was evaporated off and the aqueous solution was acidified with aqueous 2M-hydrogen chloride to yield *N-benzyloxycarbonylglycylglycine* which after crystallisation from ethanol gave 0.098 g (70%), m.p. 179°C lit. [15], m. p. 177-178°C). From the ethereal extract, 2,4-dinitrophenyl vinyl sulphone was obtained by evaporation, m.p. 122-123°C (from ethanol), δ (CDCl₃) 8.66 [1H, s, Ph(NO₂)₂], 8.58 [1H, d, Ph(NO₂)₂], 8.43 [1H, d, Ph(NO₂)₂], 7.19 (1H, q, CH), 6.68 (1H, d, CH), 6.36 (1H, d, CH) (lit. [16], m.p. 97°C).

In a similar way, from the corresponding fully protected dipeptide sulphones, were obtained the following *N*-protected dipeptides:

N-t-Butyloxycarbonylglycylglycine, 70% yield, m.p. 135-136°C (from ethyl acetate), (lit. [17], m.p. 135-136°C).

N-Triylglycylglycine, 70% yield, m.p. 178-179°C (from ethanol), (lit. [14], m.p. 180°C).

N-Benzyloxycarbonylglycyl-L-phenylalanine, 80% yield, m.p. 129°C (from CHCl₃/petrol), $[\alpha]_D^{22} + 38.2^\circ$ (c 2.00 in EtOH) [lit. [18], m.p. 129-130°C, $[\alpha]_D^{22} + 38.9^\circ$ (c 2.00 in EtOH)].

N-t-Butyloxycarbonylglycyl-L-phenylalanine, 85% yield, m.p. 139-140°C (ethyl acetate/petrol), $[\alpha]_D^{22} + 27.9^\circ$ (c 0.40 in CHCl₃), δ (CDCl₃) 7.38-7.08 (5H, complex, Ph), 6.75 (1H, br,

CONH), 5.32 (1H, br, OCONH), 4.85 (1H, br, CH), 3.70 (2H, t, CH₂CO), 3.17 (2H, t, PhCH₂), 1.43 (9H, s, Bu^t). (Found: C, 59.5; H, 6.7; N, 8.5. C₁₆H₂₂N₂O₅ requires C, 59.6; H, 6.9; N, 8.7%).

N-Tritylglycyl-*L*-phenylalanine, 70% yield, m.p. 211-215°C dec. (dissolved in aqueous dilute diethylamine and precipitated with aqueous 2*M*-acetic acid, $[\alpha]_D^{22} + 50.8^\circ$ (c 1.00 in CHCl₃) (lit. [14], m.p. 210-215°C dec.).

Removal of the *N*-protecting groups from the dipeptide esters

a) *N*-*t*-Butyloxycarbonyl group

N-*t*-Butyloxycarbonylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester (0.400 g; 0.87 mmol) was dissolved in a solution of 1 *M*-HCl in acetic acid (4.6 ml) and kept for 20 min at room temperature with stirring. By addition of ethyl ether a solid precipitated which after filtration was crystallised from MeOH to yield the pure hydrochloride of glycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester (0.297 g; 86%), m.p. 192-194°C, δ (90MHz; DMSO-d₆) 8.98 (1H, t, CONH), 8.25 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.47 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.19 (3H, br, NH₃⁺), 7.98 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 4.38 (2H, t, CO₂CH₂), 3.94 (2H, d, CH₂CO₂), 3.70-3.30 (4H, complex, CH₂CO and CH₂S). (Found: C, 36.7; H, 3.9; Cl, 9.0; N, 14.3; S, 8.1. C₁₂H₁₅ClN₄O₇S requires C, 36.5; H, 3.8; Cl, 9.0; N, 14.2; S, 8.1%).

Similarly, the hydrochloride of glycyl-*L*-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester was prepared, 80% yield, m.p. 94-98°C (from ethanol), $[\alpha]_D^{22} -3.3^\circ$ (c 2.00 in EtOH), (DMSO-d₆) 8.93 (1H, d, CONH), 8.83 [1H, s, SPh(NO₂)₂], 8.46 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.14 (3H, br, NH₃⁺), 7.93 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 3.60-3.25 (4H, complex, CH₂CO and CH₂S), 2.93 (2H, m, PhCH₂). (Found: C, 47.4; H, 4.9; Cl, 6.8; N, 11.5; S, 6.5. C₁₉H₂₁ClN₄O₇S requires C, 47.1; H, 4.4; Cl, 7.3; N, 11.6; S, 6.6%).

b) *N*-Trityl group

N-Tritylglycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester (0.350 g; 0.58 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid monohydrate (0.114 g; 0.60 mmol) were dissolved in EtOH (18 ml) and acetone (12 ml). The solution was refluxed for 8 minutes and on cooling and addition of ethyl ether yielded the *p*-toluenesulphonate of glycylglycine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester, 73% yield, m.p. 171-172°C (from AcOEt), δ (90 MHz; DMSO-d₆) 8.92-8.64 [2H, complex, SPh(NO₂)₂ and CONH], 8.40 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.20-7.80 [4H, complex, SPh(NO₂)₂ and NH₃⁺], 7.48 (2H, d, Tos⁻), 7.08 (2H, d, Tos⁻), 4.37 (2H, t, CO₂CH₂), 3.94 (2H, d, CH₂CO₂), 3.70-3.40 (4H, complex, CH₂CO and CH₂S), 2.29 (3H, s, CH₃). (Found: C, 43.2; H, 4.2; N, 10.6; S, 11.5. C₁₉H₂₂N₄O₁₀S₂ requires C, 43.0; H, 4.2; N, 10.6; S, 12.1%).

In a similar way *p*-toluenesulphonate of glycyl-*L*-phenylalanine 2-(2,4-dinitrophenylthio)ethyl ester was obtained in 86% yield, m.p. 98-100°C, $[\alpha]_D^{22} + 7.0^\circ$ (c 0.84 in CHCl₃), δ (CDCl₃) 8.88 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 8.28-8.08 [2H, complex, SPh(NO₂)₂ and CONH], 7.76 (3H, br, NH₃⁺), 7.58 (2H, d, Tos⁻), 7.46 [1H, d, SPh(NO₂)₂], 7.08 (5H, s, Ph), 6.93 (2H, complex, Tos⁻), 4.58 (1H, q, CH), 4.11 (2H, t, CO₂CH₂), 3.89 (2H, d, CH₂CO), 2.99 (2H, m, CH₂S), 2.82 (2H, d, PhCH₂), 2.18 (3H, s, CH₃). (Found: C, 50.4; H, 4.5; N, 9.0; S, 10.1. C₂₆H₂₈N₄O₁₀S₂ requires C, 50.3; H, 4.6; N, 9.0; S, 10.3%).

ACKNOWLEDGEMENT

We thank the Instituto Nacional de Investigação Científica, Lisboa, Portugal, for financial support (Research Project L1 of CIQ, U.P.).

(Receive, 14th January 1988)

REFERENCES

- [1] M. J. S. A. AMARAL TRIGO, M. I. M. R. E. BARBEDO, «Peptides 1984», ed. U. Ragnarsson, Almqvist & Wiksell International, Stockholm, Sweden, 1984, p. 89.
- [2] M. J. S. A. AMARAL, G. C. BARRETT, H. N. RYDON, J. E. WILLETT, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 807.
- [3] P. M. HARDY, H. N. RYDON, R. C. THOMPSON, *Tetrahedron Letters*, 2525 (1968).
- [4] M. J. S. A. AMARAL, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2495.
- [5] A. W. MILLER, C. J. M. STIRLING, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 2612.
- [6] P. SIEBER, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2711 (1977).
- [7] J. DIAZ, R. GUEGAN, M. BEAUMONT, J. BENOIT, J. CLEMENT, C. FAUCHARD, D. GALTIER, J. MILLAN, C. MUNEAX, Y. MUNEAX, M. VEDEL, R. SCHWYZER, *Bioorg. Chem.*, **8**, 429 (1979).
- [8] T. ZIMINSKI, E. BOROWSKI, *J. Chromatogr.*, **23**, 480 (1966).
- [9] C. C. PRICE, G. W. STACY, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 498 (1946).
- [10] J. TAYLOR, A. E. DIXON, *J. Chem. Soc.*, **1924**, 243.
- [11] C. C. CULVENOR, W. DAVIES, W. E. SAVIGE, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4480.
- [12] M. BERGMANN, L. ZERVAS, *Chem. Ber.*, **65**, 1192 (1932).
- [13] E. SCHNABEL, *Annalen*, **702**, 188 (1967).
- [14] Z. ZERVAS, D. M. THEODOROPOULOS, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1359 (1956).
- [15] J. A. MACLAREN, *Austral. J. Chem.*, **11**, 360 (1958).
- [16] P. C. AICHENEGG, C. D. EMERSON, *Chem. Abst.*, **64**, 17490 e (1966).
- [17] M. J. S. A. AMARAL TRIGO, M. I. R. E. BARBEDO, *Rev. Port. Quím.*, **30**, 93 (1988).
- [18] D. S. KEMP, S. J. WROBEL, Jr., S-W. WANG, Z. BERNSTEIN, J. REBEK, Jr., *Tetrahedron*, **30**, 3969 (1974).

RESUMO

Uso de ésteres 2-(2,4-dinitrofeniltio)etílicos de aminoácidos em síntese peptídica

O grupo 2-(2,4-dinitrofeniltio)etilo pode ser usado, como uma alternativa aos grupos 2-metilíetilo e 2-(4-nitrofeniltio)etilo, para protecção carboxílica em síntese peptídica. O grupo é selectivamente removido, depois de ser convertido na correspondente sulfona, por hidrólise alcalina (pH 10 à temperatura ambiente).



REACTIVIDADE DE ESTIRENOS E ACETILENOS SUBSTITUÍDOS FRENTE A RADICAIS TOSILO

Após uma análise genérica da reactividade relativa de ligações duplas e triplas frente a electrófilos, nucleófilos e radicais, analisa-se o comportamento de radicais arenossulfonilo na adição, separada, a estirenos e fenilacetilenos substituídos, mostrando-se que a adição a fenilacetilenos apresenta maior selectividade.

Determinaram-se as reactividades relativas de adição de radicais tosiló a vários estirenos e acetilenos com o mesmo substituinte no anel, encontrando-se maiores velocidades de adição aos estirenos, independentemente da natureza dadora ou atraidora do substituinte. Os resultados podem ser explicados com base na natureza electrófila dos radicais e na teoria das orbitais-fronteira, verificando-se o Princípio da Reactividade-Selectividade.

1. Reactividade das ligações C=C e C≡C

As reacções de adição a ligações múltiplas carbono-carbono constituem uma das mais importantes e generalizadas reacções da Química Orgânica. A adição homolítica é especialmente importante, pois é a base de muitos processos industriais de polimerização; a adição intramolecular constitui uma curiosa via de acesso a anéis de cinco lados [1].

Embora a adição a ligações triplas seja favorecida termodinamicamente em relação à adição a ligações duplas, estas são geralmente as mais reactivas. A grande facilidade com que o bromo adiciona a ligações duplas, em contraste com o que sucede com ligações triplas, evidencia a maior reactividade dos alcenos em relação aos alcinos, frente a reagentes electrófilos. Isto é compatível com a mais elevada energia da HOMO do etileno em relação à HOMO do acetileno (potenciais de ionização de 10,5 e 11,4 eV, respectivamente [2]); a LUMO do electrófilo (E1) tem, assim, energia mais próxima da HOMO do etileno resultando daí uma energia de estabilização (energia de transferência de carga) do estado de transição superior no caso do etileno [3] (Fig. 1).

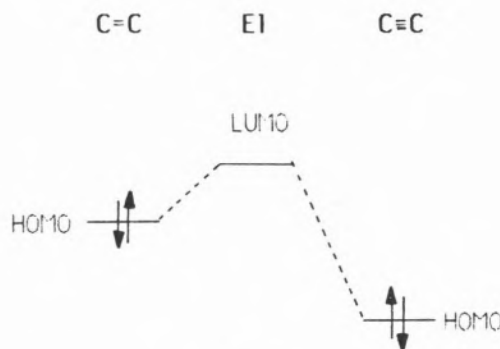


Fig. 1

Orbitais HOMO do etileno e do acetileno e LUMO do electrófilo

Na adição de nucleófilos (Nu), a situação inverte-se, sendo os alcinos mais reactivos que os alcenos [4]. Dado que a energia da LUMO do etileno é inferior à energia da LUMO do acetileno (Fig. 2) (afinidades electrónicas de

1,5 e 2.6 eV, respectivamente [5], a teoria das orbitais fronteira não permite interpretar esta reactividade relativa.

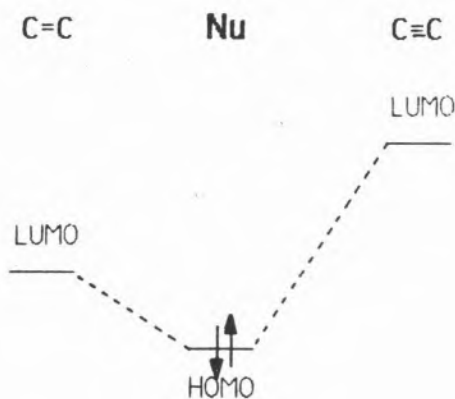


Fig. 2

Orbitais LUMO do etileno e acetileno e HOMO do nucleófilo

A explicação dada por Strozier [6] para esta inversão de reactividade baseia-se na alteração das energias das orbitais LUMO devido à deformação que ocorre na passagem do estado inicial ao estado de transição (Fig. 3).

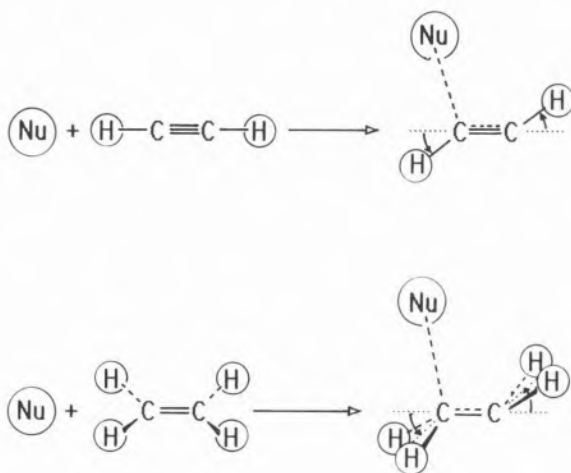


Fig. 3

Deformação nos estados de transição da adição de um nucleófilo a etileno e acetileno

As maiores deformações no estado de transição derivado do acetileno conduzem a uma maior diminuição da energia da correspon-

dente orbital LUMO, originando assim uma mais intensa interacção HOMO-LUMO (acetileno). Em contraste, as orbitais HOMO (do etileno e do acetileno) são muito pouco afectadas pela deformação e, conseqüentemente, as energias das orbitais no estado inicial (Fig. 1) são uma boa aproximação para as energias no estado de transição e, por isso, a teoria das orbitais fronteira conduziu a uma previsão correcta da ordem da reactividade.

No que se refere à adição de radicais livres, pode dizer-se que as ligações duplas são normalmente mais reactivas do que as triplas.

Um dos primeiros trabalhos que refere determinações de reactividades de ligações duplas e triplas data de 1950 e foi realizado por Kharasch, Jerome e Urry [7] que, baseando-se nos fendimentos globais dos aductos, concluíram que, de um modo geral, as olefinas são mais reactivas do que os acetilenos correspondentes.

Doak [8] em estudos de copolimerização de acrilonitrilo e acrilato de metilo com fenilacetileno, difenilacetileno, 1-hexeno, 1-hexino e estireno verificou também maiores reactividades para os alcenos em relação aos alcinos.

Na adição radicalar de dissulfuretos de alquilo a vários alcenos e alcinos análogos, embora se obtivessem maiores rendimentos de derivados da adição aos alcinos, foi possível mostrar que o passo de adição mais rápido era o da adição ao alceno [9].

A determinação de parâmetros de Arrhenius na adição de radicais metilo [10] e trifluorometilo [11] a etilenos e acetilenos, levada a cabo pelo grupo de Szwarc, mostrou que a adição a acetilenos (em relação a etilenos) é favorecida pelos factores pré-exponenciais e desfavorecida pelas energias de activação.

Resultados mais recentes de Tedder [12] confirmaram os resultados anteriores em relação à adição de radicais trifluorometilo a uma série de acetilenos e etilenos (mais reactivos).

A interpretação da ordem de reactividade de etilenos e acetilenos frente a radicais foi feita por Houk [3] nos mesmos termos da análise da adição heterolítica (Nu e EI) conforme se trate de radicais com carácter nucleófilo e electrófilo.

Giese [13] verificou que os radicais cicloexilo e *t*-butilo, nucleófilos, adicionam mais rapidamente a etilenos (ao contrário do que sucede com os nucleófilos na adição heterolítica) e explica este resultado supondo uma interacção dominante SOMO-LUMO e um estado de transição precoce, com reduzida deformação molecular. Por esta razão a energia da LUMO do acetileno é ainda demasiado elevada para que a interacção com a SOMO do radical (estabilização por transferência de carga) seja importante; em consequência disto, o etileno é mais reactivo (conforme Fig. 2).

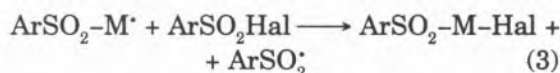
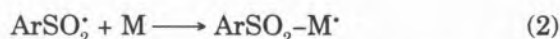
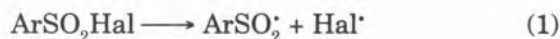
O comportamento do etileno e do acetileno frente ao radical metilo foi estudado por cálculos de orbitais moleculares *ab initio* [14], tendo-se verificado que em ambos os casos os estados de transição são precoces, embora haja apreciável piramidalização em torno do carbono onde se vai localizar o electrão desemparelhado (a deformação e a correspondente energia de deformação [15] é mais acentuada na adição a acetileno). Embora a energia de activação da adição a etileno seja mais baixa, o acetileno é mais reactivo devido a maiores factores pré-exponenciais. A contribuição da transferência de carga é comparável nos dois casos, não sendo portanto decisiva. A energia de deformação, mais baixa no etileno, é a razão principal para a menor energia de activação da adição a etileno.

Na adição de átomos de hidrogénio, idênticos cálculos [16] mostraram que as diferenças de energias de activação resultam principalmente das diferenças de energia de mistura [17]. A adição a etileno é 8,6 vezes mais rápida do que a adição a acetilenos (à temperatura ambiente).

Apesar dos trabalhos citados, não parece ainda haver uma explicação clara para as diferenças de reactividade, de etileno e acetileno, frente aos radicais livres [14], embora uma explicação baseada em orbitais fronteira, no efeito da deformação na energia da orbital LUMO e na precocidade do estado de transição nos pareça poder ser utilizada em muitos casos, de um modo aceitável, na interpretação qualitativa da reactividade.

2. Adição de radicais sulfonilo

A adição de radicais sulfonilo a etilenos e acetilenos é uma reacção rápida que, quando seguida de um processo de propagação também rápido, dá origem à formação de aductos 1:1 em elevado rendimento; o caso mais típico é o da adição de iodetos e de brometos de arenossulfonilo sob a acção da luz [18] (Esquema 1).



Esquema 1

Adição de iodetos de sulfonilo a alcenos e alcinos

Estudos de reacções de competição por nós realizados [18-19] mostraram que os radicais arenossulfonilo adicionam mais rapidamente a estirenos e fenilacetilenos com substituintes (no anel) dadores de electrões, obtendo-se boas relações lineares de Hammett quando se utilizam as constantes σ^+ de Brown (Tabela 1).

Tabela 1

Valores de ρ^+ na adição de iodetos de arenossulfonilo a derivados do estireno e do fenilacetileno

Y em $\text{YC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$	Adição a estirenos [19]	Adição a fenilacetilenos [18]
<i>p</i> -MeO	-0,35	-0,53
<i>p</i> -Me	-0,50	-0,66
H	—	-0,58
<i>p</i> -Cl	-0,75	-0,64
<i>m</i> -NO ₂	-0,88	-0,93

A tabela mostra que, à excepção do que sucede com a adição do radical *p*-clorobenzenossulfonilo, as selectividades (medidas por ρ^+) são maiores na adição a fenilacetilenos.

Em ambos os casos a selectividade aumenta genericamente à medida que o grupo **Y** presente no radical se torna menos dador e mais aceitador de electrões. Dado que os radicais sulfonilo apresentam carácter electrófilo (ρ^+ negativos), a presença de grupos **Y** aceitadores de electrões deverá aumentar a sua reactividade, ou seja, o Princípio da Reactividade-Selectividade não se aplica. Este facto foi por nós explicado [18] com base na teoria das orbitais fronteira [20].

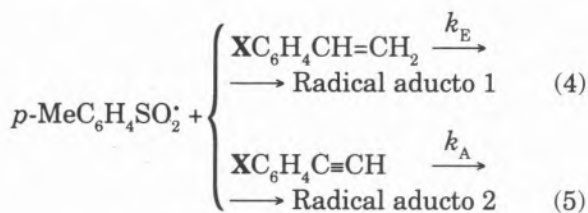
3. Reactividades relativas de adição de radicais tosilo

3.1. Objectivos

Dadas as incertezas existentes na racionalização da reactividade relativa de ligações duplas em relação à adição de radicais livres e dados os resultados obtidos com radicais sulfonilo, separadamente, frente a estirenos e acetilenos substituídos, pareceu-nos de interesse comparar directamente, em reacções de competição, o comportamento daqueles compostos insaturados.

3.2. Resultados

Determinaram-se reactividades relativas de estirenos e fenilacetilenos (k_E/k_A) na adição de iodeto de tosilo, em reacções de competição (Esquema 2).



$\text{X} = \text{H}, p\text{-Me}, p\text{-Cl} \text{ e } m\text{-NO}_2$

$$\text{Log}(k_E/k_A) = \text{log}(|E|_o/|E|)/(|A|_o/|A|) \quad (6)$$

Esquema 2

Competição entre estirenos (E) e fenilacetilenos (A)

sendo as reactividades relativas calculadas pela expressão (6), em que $|E|_o$ e $|E|$ são as concentrações do estireno substituído no início e em qualquer instante posterior, respectivamente, e de modo semelhante para o fenilacetileno, $|A|_o$ e $|A|$.

Julgou-se ser possível usar esta expressão no cálculo de reactividades relativas (k_E/k_A) de estirenos e acetilenos em competição, uma vez que também foi possível usar expressões idênticas nas determinações de reactividades relativas de adição de iodetos de sulfonilo, tanto entre pares de estirenos (k_{EX}/k_E) como entre pares de fenilacetilenos (k_{AX}/k_A) em competição.

A possibilidade de ocorrerem reacções de polimerização dos estirenos é pequena devido à rapidez dos processos de remoção de iodo dos iodetos por radicais tipo benzilo [21].

Uma vez que as análises são pouco precisas, as reactividades relativas assim calculadas devem ser tomadas com reserva, dando unicamente uma ideia da grandeza das reactividades das ligações duplas e triplas na adição de radicais sulfonilo.

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 2

Reactividades relativas, k_E/k_A (CCl_4 , 25°C)

X	k_E/k_A
H	$7,53 \pm 1,30$ (17%)
<i>p</i> -CH ₃	$3,92 \pm 0,76$ (19%)
<i>p</i> -Cl	$2,93 \pm 0,56$ (17%)
<i>m</i> -NO ₂	$8,34 \pm 2,68$ (32%)

3.3. Conclusão

Os resultados obtidos mostram que qualquer que seja o grupo introduzido no anel do estireno e do respectivo fenilacetileno, os estirenos são sempre mais reactivos que os acetilenos. Verifica-se, também, uma anormal dispersão de resultados nas reacções em que há intervenção de grupos *nitro*.

Dado que os radicais sulfonilo são electrófilos e se encontram maiores reactividades para os

estirenos, se a interacção dominante for SOMO-HOMO, os resultados são facilmente racionalizados em termos da teoria das orbitais fronteira, como se viu na primeira parte deste artigo.

Atendendo aos resultados apresentados verifica-se uma **maior** selectividade (Tabela 1) e uma **menor** reactividade (Tabela 2) dos fenilacetilenos, o que está de acordo com o Princípio da Reactividade-Selectividade.

3.4. Pormenores experimentais

3.4.1. Materiais

O iodeto de tosilo foi preparado a partir do correspondente sulfinato de sódio [22] e iodo segundo Whitmore e Thurman [23]. O *p*-cloroestireno (CE) foi obtido por descarboxilação do ácido *p*-clorocinâmico em quinolina, na presença de cobre [24] e tinha p.e.=39,5 °C/0.3 mm. O ácido *p*-clorocinâmico derivou da condensação do correspondente aldeído com o ácido malónico [25]. O *m*-nitroestireno (NE) foi obtido de modo análogo e tinha p.e.=79 °C/0.3 mm. O estireno (E) era um produto comercial (B.D.H.) e foi bidestilado (p.e.=37-38 °C/10 mm). O *p*-metilestireno (Koch Light Lab.) foi bidestilado (p.e.=63 °C/20 mm). Os estirenos foram guardados ao abrigo da luz, a -15 °C. O fenilacetileno (A) e os fenilacetilenos substituídos, $\text{XC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$, foram sintetizados a partir dos correspondentes benzaldeídos, $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ (X=H, *p*-Cl, *m*-NO₂) via ácidos cinâmicos [26] e correspondentes aductos bromados (X=H [27], *p*-Cl [27], *m*-NO₂ [30]) seguida da transformação em β-bromoestirenos (X=H [31], *p*-Cl [29], *m*-NO₂ [30]) e, finalmente, em acetilenos (A: X=H [31]; CA: X=*p*-Cl [24]; NA: X=*m*-NO₂ [32]). O *p*-metilacetileno foi preparado a partir de *p*-metilacetofenona [31], obtida da acetilação do tolueno com anidrido acético.

Os solventes (pró-análise) foram secos e destilados.

3.4.2. Reacções de competição, análise cromatográfica e reactividades relativas

Para um tubo de ensaio Pyrex, de cerca de 12 mL, pesaram-se rigorosamente os dois com-

postos insaturados em competição e adicionaram-se 2 a 5 mL de solução de padrão interno em CCl₄.

[A concentração mínima dos estirenos e dos acetilenos em competição, bem como a do iodeto de tosilo, foi de cerca de 0,1 M. Utilizaram-se 2,00 mL de solução de padrão nas competições entre estirenos/fenilacetileno (E/A) e entre *m*-nitroestireno/*m*-nitrofenilacetileno (NE/NA); a massa de iodeto de tosilo adicionada foi de ~60 mg. Nas competições entre *p*-metilestireno/*p*-metilfenilacetileno (ME/MA) e entre *p*-cloroestireno/*p*-clorofenilacetileno (CE/CA) utilizaram-se 5,00 mL de solução padrão e cerca de 140 mg de iodeto de tosilo].

Envolveu-se o tubo em folha de alumínio e adicionou-se o iodeto de sulfonilo. Rolhou-se o tubo, homogeneizou-se a solução e introduziu-se no banho termostatizado, a 25 °C, durante 10 minutos. Ao fim deste tempo retirou-se a folha de alumínio e permitiu-se a irradiação durante 10 minutos.

As soluções foram analisados por CFG antes da adição do iodeto de sulfonilo e imediatamente após a irradiação. Para cada par em competição, as condições de análise e o padrão interno utilizado foram os seguintes:

- Cromatógrafo: Varian, modelo 3700.
- Caudal de azoto: 30 mL min⁻¹ (em todos os casos).
- Coluna: aço inox, 1,5 m × 0,125 cm (em todos os casos).
- Enchimento: pares A/E e NA/NE: 15% MS 200/50 Silicone, Universal 85/100 mesh; MA/ME: 10% Carbowax; 20 M Chromosorb W 60/80 mesh; CA/CE: 3% SE 30, AM-DMCS, 100/120 mesh.
- Temperatura: A/E: 80°C; MA/ME: 80°C (4min.), 80 a 100°C (10°C min⁻¹); CA/CE: 65°C; NA/NE: 145°C.
- Padrão interno: Par A/E e MA/ME: PhCl (1,0 g/100 mL); Par CA/CE: PhBr (1,2 g/100 mL); Par NA/NE; *p*-BrC₆H₄Cl (1,0 g/100 mL).

As áreas das bandas cromatográficas correspondentes aos acetilenos e ao padrão interno foram medidas por integração electrónica (integrador Perkin-Elmer, M-2).

As reactividades relativas foram calculadas por meio da equação (6).

3.4.3. Resultados das competições

A — Competição entre estireno (E) e fenilacetileno (A)

Tabela 3

Massas de A, de E e reactividades relativas, k_E/k_A (CCl_4 — 25 °C)

N.º	A		E		k_E/k_A
	mg	mmol	mg	mmol	
1	24,54	(0,24)	25,98	(0,25)	9,30
2	28,74	(0,28)	43,39	(0,42)	7,12
3	45,16	(0,44)	20,94	(0,20)	7,12
4	49,80	(0,49)	47,26	(0,45)	5,64
5	21,17	(0,21)	21,07	(0,20)	7,69
6	49,51	(0,49)	42,06	(0,40)	8,17
7	23,98	(0,24)	23,13	(0,22)	7,06
8	24,93	(0,24)	45,23	(0,43)	5,91
9	55,53	(0,54)	22,82	(0,22)	9,37

$k_E/k_A = 7,53 \pm 1,30$ (17%)

B — Competição entre *p*-metilestireno (ME) e *p*-metilfenilacetileno (MA)

Tabela 4

Massas de MA, de ME e reactividades relativas, k_{ME}/k_{MA} (CCl_4 — 25 °C)

N.º	MA		ME		k_{ME}/k_{MA}
	mg	mmol	mg	mmol	
1	62,16	(0,54)	52,11	(0,44)	3,43
2	129,53	(1,12)	56,75	(0,48)	5,19
3	61,04	(0,53)	122,60	(1,04)	3,00
4	127,04	(1,10)	63,20	(0,54)	4,24
5	109,87	(0,95)	104,82	(0,89)	3,38
6	152,80	(1,32)	54,05	(0,46)	4,79
7	67,57	(0,51)	53,99	(0,46)	3,70
8	66,50	(0,50)	130,86	(1,11)	3,60

$k_{ME}/k_{MA} = 3,92 \pm 0,76$ (19%)

C — Competição entre *p*-cloroestireno (CE) e *p*-clorofenilacetileno (CA)

Tabela 5

Massas de CA, de CE e reactividades relativas, k_{CE}/k_{CA} (CCl_4 — 25 °C)

N.º	CA		CE		k_{CE}/k_{CA}
	mg	mmol	mg	mmol	
1	141,34	(1,04)	144,10	(1,44)	2,45
2	68,47	(0,50)	136,06	(0,98)	3,87
3	138,86	(1,02)	73,26	(0,53)	2,28
4	69,50	(0,51)	66,71	(0,48)	3,13
5	68,12	(0,50)	141,22	(1,02)	2,93
6	138,40	(1,01)	73,29	(0,53)	2,94

$k_{CE}/k_{CA} = 2,93 \pm 0,56$ (19%)

D — Competição entre *m*-nitroestireno (NE) e *m*-nitrofenilacetileno (NA)

Tabela 6

Massas de NA, de NE e reactividades relativas, k_{NE}/k_{NA} (CCl_4 — 25 °C)

N.º	NA		NE		k_{NE}/k_{NA}
	mg	mmol	mg	mmol	
1	35,99	(0,24)	36,34	(0,24)	11,13
2	63,71	(0,43)	30,61	(0,21)	8,51
3	67,34	(0,46)	57,92	(0,39)	8,09
4	28,44	(0,19)	24,97	(0,17)	4,44
5	36,10	(0,25)	61,00	(0,41)	8,93
6	66,45	(0,45)	30,53	(0,20)	12,6
7	26,78	(0,18)	29,65	(0,20)	4,54
8	28,34	(0,19)	67,26	(0,45)	8,69
9	60,19	(0,40)	28,27	(0,19)	7,96

$k_{NE}/k_{NA} = 8,34 \pm 2,68$ (32%)

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao INIC o apoio concedido através da Linha 2 do Centro de Investigação em Química (UP).

(Recebido em 2 Novembro 1987)

REFERÊNCIAS E NOTAS

- [1] A. L. J. BECKWITH, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3073.
- [2] C. R. BRUNDLE, M. B. ROBIN, N. A. KLUEBER e H. BASCH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 1451; C. BAKER e D. W. TURNER, *Chem. Commun.*, 1967, 797.
- [3] R. N. HOUK em «Frontier of Free Radical Chemistry», ed. W. A. PRYOR, Academic Press, N.Y., 1980, p. 43.
- [4] C. M. EVANS e A. J. KIRBY, *J. C. S., Perkin Trans. 2*, 1984, 1269.
- [5] K. D. JORDAN e P. D. BURROW, *Acc. Chem. Res.*, 1978, **11**, 341.
- [6] R. W. STROZIER, P. CARAMELLA e R. N. HOUK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 1340.
- [7] M. S. KHARASCH, J. J. JEROME e W. H. URRY, *J. Org. Chem.*, 1950, **15**, 966.
- [8] K. W. DOAK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4681.
- [9] E. I. HEIBA e R. M. DESSAU, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 3837.
- [10] M. GAZITH e M. SZWARC, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 3339.
- [11] G. E. OWEN JR., J. M. PEARSON e M. SZWARC, *Trans. Faraday Soc.*, 1965, **61**, 1722.
- [12] EL. SORRENI, J. M. TEDDER e J. C. WALTON, 4th EUCHEM Conference on Organic Free Radicals, Cirencester (UK), 1979.
- [13] B. GIESE e S. LACHHEIN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, **21**, 768.
- [14] R. ARNAUD, V. BARRONE, S. OLIVELLA e A. SOLE, *Chem. Phys. Letters*, 1985, **118**, 573.
- [15] A barreira de energia potencial (diferença de energia potencial entre o estado de transição e o estado inicial) é separada numa soma de contribuições quase independentes, uma das quais é a energia de deformação. Esta consiste na energia necessária para modificar a geometria da molécula até à geometria do estado de transição, na ausência do outro reagente. A deformação, embora constitua uma barreira, é compensada pela melhor interacção das orbitais moleculares após a deformação.
- [16] S. NAGASE e C. W. KERN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 2544.
- [17] Dado que as contribuições referidas em [15] não são rigorosamente independentes, surge um termo de correcção denominado energia de mistura, cujo significado físico não é de fácil interpretação.
- [18] C. M. M. DA SILVA CORRÊA e M. D. C. M. FLEMING, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1987, 103 e referências aí citadas.
- [19] C. M. M. DA SILVA CORRÊA, M. A. B. C. S. OLIVEIRA, M. D. C. M. FLEMING e M. P. F. GONÇALVES, *Rev. Port. Quím.*, 1973, **15**, 100.
- [20] O. HENRI-ROUSSEAU e F. TEXIER, *J. Chem. Ed.*, 1978, **55**, 437.
- [21] C. M. M. DA SILVA CORRÊA e M. A. B. C. S. OLIVEIRA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1987, 811.
- [22] F. C. WHITMORE e F. H. HAMILTON, *Org. Synth.*, 1962, Coll. Vol. I, 492.
- [23] F. C. WHITMORE e N. THURMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1923, **45**, 1068.
- [24] C. WALLING e K. C. WOLFSTIRN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 852.
- [25] R. H. WILEY e N. R. SMITH, *Org. Synth.*, 1962, Coll. Vol. IV, 731.
- [26] C. P. KRIMMEL, L. E. THIELEN, E. A. BROWN e W. J. HEIDTKE, *Org. Synth.*, 1962, Coll. Vol. IV, 961.
- [27] E. R. TRUMBULL, R. T. FINN, K. M. IBNE-RASA e C. K. SAUERS, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 2339.
- [28] A. D. ALLEN e C. D. COOK, *Can. J. Chem.*, 1963, **41**, 1084.
- [29] S. J. CRISTOL, A. BEGOON, W. NORRIS e P. S. RAMEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4558.
- [30] J. C. HESSLER, *Org. Synth.*, 1962, Coll. I, 438.
- [31] S. J. CRISTOL, A. BEGOON, W. NORRIS e P. S. RAMEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4558.
- [32] E. GROVENSTEIN JR. e D. E. LEE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2639.

ABSTRACT

The Reactivity of Substituted Styrenes and Acetylenes Towards Tosyl Radicals

The reactivities of double and triple carbon-carbon bonds towards electrophiles, nucleophiles and radicals are analysed. Relative reactivities of substituted styrenes and phenylacetylenes towards tosyl radicals were determined in competition experiments. Styrenes are more reactive than the corresponding phenylacetylenes, regardless the nature of the substituents in the aromatic ring. Results are rationalized on the grounds of the electrophilic behaviour of tosyl radicals and of frontier molecular orbitals.



EFEITOS DE TEMPERATURA E RADICAIS ARENOSSULFONILO

Faz-se uma revisão sucinta do trabalho desenvolvido por este grupo de investigação no domínio das relações entre estrutura e reactividade nas adições radiculares a ligações múltiplas CC e na remoção de halogénio de haletos de arenossilfonilo.

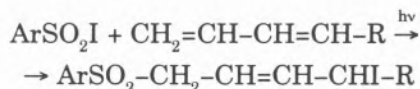
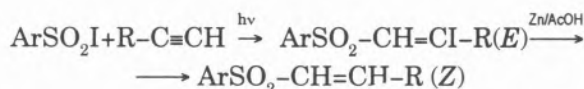
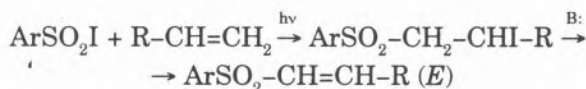
Estuda-se, seguidamente, o efeito da temperatura na reactividade relativa de adição de radicais tosilo a fenilacetilenos substituídos no anel, determinando-se os parâmetros relativos de Arrhenius (diferenças de energias de activação e razões de factores pré-exponenciais). Na zona de temperaturas estudadas (-32 a 70°C) as constantes da reacção (ρ') são sempre negativas e a sua pequena variação com a temperatura aparentemente aleatória. O carácter electrófilo dos radicais tosilo é confirmado nestas reacções.

Quando se compararam vários radicais arenossilfonilo ($YC_6H_4SO_2$, com Y p-MeO, p-Me, p-Cl e m-NO₂) frente ao mesmo par de acetilenos (Ph-C≡CH e p-MeC₆H₄-C≡CH) a diferentes temperaturas, não se encontrou qualquer temperatura iso-selectiva. A não existência desta temperatura (ou a sua existência para temperaturas pouco acessíveis) garante que o carácter electrófilo dos radicais arenossilfonilo estudados é um fenómeno que não pode ser invertido com a temperatura.

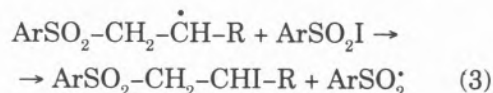
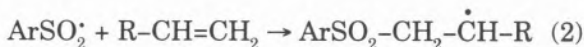
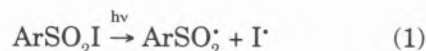
A terminar faz-se um estudo comparativo dos efeitos polares presentes nos dois tipos de reacções intervenientes no mecanismo de adição radicalar de haletos de sulfonilo a acetilenos: adição e remoção de halogénio.

1. INTRODUÇÃO

A adição de iodetos de arenossilfonilo a compostos insaturados é uma reacção muito importante pois permite obter iodossilfonas em excelente rendimento [1,2]. Estas podem ser facilmente desidroiodadas [2] ou funcionalizadas de vários modos [3] para dar sulfonas substituídas. Tanto a adição a acetilenos como a eliminação de HI dos aductos a estirenos e a desidodação dos aductos a acetilenos são, nestes casos, estereoespecíficas permitindo o acesso aos isómeros (*E*) e (*Z*) separadamente. A adição a derivados do butadieno permite a síntese de sulfonas alílicas.



A adição é uma reacção homolítica em cadeia, iniciada por luz visível e metais finamente divididos, como cobre e prata, e inibida pela presença de antioxidantes, como a hidroquinona [2].



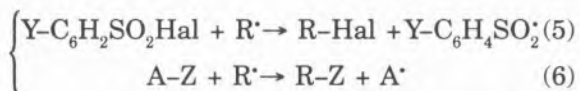
O processo elementar de propagação (3) é muito mais rápido que o processo de adição (2) e baseados neste facto temos sido capazes de determinar velocidades relativas de adição de radicais arenossilfonilo a estirenos [4] e acetilenos [5] substituídos no anel com base em reacções de competição de pares de monó-

meros frente aos radicais sulfonilo, para as quais se aplica a equação (4).

$$k_X/k_H = (\log[XM] - \log\{XM\}_0) / (\log[HM] - \log\{HM\}_0) \quad (4)$$

em que XM representa o monómero (estireno ou acetileno) com o substituinte nuclear X e HM o monómero não substituído. Esta equação, que se aplica mesmo quando o processo de adição é reversível, foi utilizada por nós em várias reacções de adição a estirenos e acetilenos ($X-C_6H_4CH=CH_2$ e $X-C_6H_4C\equiv CH$, com $X=p\text{-MeO}$, $p\text{-Me}$, H , $p\text{-Cl}$, $p\text{-NO}_2$ e $m\text{-NO}_2$).

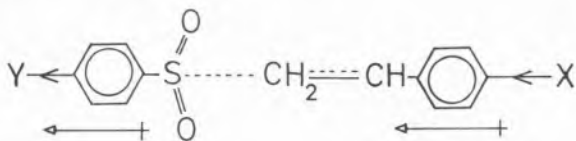
As reactividades relativas do processo de propagação (3) têm sido por nós determinadas igualmente a partir de reacções de competição entre um halogeneto do tipo $Y-C_6H_4SO_2Hal$ e um composto A-Z capaz de permitir a remoção de átomos Z por parte de radicais livres [6].



$$k_{Hal}/k_Z = \log\{1 - ([R-Hal]/[Y-C_6H_4SO_2]_0)\} / \log\{1 - ([R-Z]/[A-Z]_0)\} \quad (7)$$

As reactividades relativas obtêm-se, a partir da equação (7), por análise dos produtos de reacção, R-Hal e R-Z (Hal=Cl, Br, I; R=Ph, $PhCH_2$ e CCl_3 ; A-Z=Halogeneto de sulfonilo e Ph_3CCl).

As reactividades relativas de adição correlacionam bem com as constantes dos substituintes (Hammett e Brown) apresentando constantes de reacção negativas (os valores de ρ variam de $-0,35$ a $-0,93$) o que indica que os radicais arenossulfonilo se comportam electrofilicamente. Isto pode explicar-se com base na intervenção de efeitos polares nos estados de transição [4,5] ou pela teoria das orbitais fronteira [4,5].

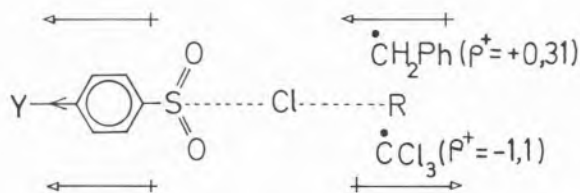


Grupos X dadores de electrões aceleram a reacção por estabilizarem o estado de transição por dispersão de carga. Grupos Y, aceptadores de electrões, tornando o radical mais electrófilo, aumentam a reactividade. No entanto, a selectividade aumenta [4,5] contrariando assim o Princípio da Reactividade-Selectividade, o que só se compreende com base na análise do efeito dos substituintes nas energias das orbitais fronteira dos monómeros [7]. Na realidade, à medida que os substituintes X se tornam mais fortemente dadores de electrões, as energias das orbitais HOMO e LUMO aumentam [7]; radicais electrófilos, em que a interacção dominante é SOMO-HOMO, tornam-se mais reactivos por diminuir a diferença de energia entre as orbitais interatuantes. Pelo contrário, a reactividade dos radicais nucleófilos diminui.

Se o substituinte Y no radical se tornar mais fortemente atraiador de electrões, a energia da orbital SOMO diminui aproximando-se da da HOMO, aumentando a reactividade do radical. O efeito dos substituintes é mais sentido quando as diferenças de energia entre a SOMO e a HOMO são pequenas (maior reactividade), isto é, a selectividade é maior no caso de maiores reactividades.

A teoria das orbitais fronteira aplica-se bem a reacções com estados de transição precoces, como parece ser o caso das reacções por nós estudadas.

Na remoção de halogénio de halogenetos de arenossulfonilo formam-se igualmente radicais sulfonilo (processo de propagação acima referido) notando-se também efeitos polares na reacção [8].



Radicais nucleófilos, como benzilo, conduzem a valores de ρ positivos; radicais electrófilos, como tricolorometilo, produzem valores negativos. Estes resultados podem também ser interpretados com base em efeitos polares no

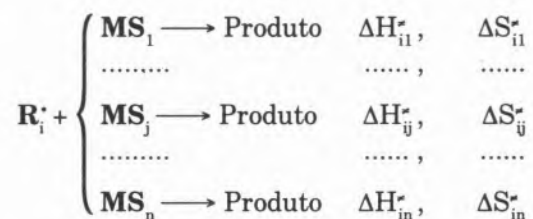
estado de transição e na teoria das orbitais fronteira.

A explicação dos efeitos polares tem-se baseado na análise de variações da energia de activação, pois no caso das reacções de adição a séries semelhantes de compostos (é nestas séries que normalmente se analisam os efeitos dos substituintes) os factores pré-exponenciais mantêm-se bastante próximos ao longo da série, sendo as variações de energia de activação dominantes. Os efeitos polares são assim o resultado de alterações da entalpia do estado de transição por acção de substituintes dadores e aceitadores de electrões. A necessidade de considerar também os efeitos entrópicos tem sido assinalada por alguns autores [9,10]. Por exemplo, na remoção de hidrogénio de tolueno / *p*-clorotolueno, por acção de átomos de bromo a diferentes temperaturas [10], verifica-se uma inversão da grandeza relativa das energias de activação à volta de -33°C , o que mostra que a explicação das diferentes reactividades não pode ser feita só em termos de variações energéticas do estado de transição. Reacções em que a pequenez dos valores de ρ foi explicada com base na compensação de efeitos polares no estado inicial e de transição poderão ter como explicação a temperatura a que se realizaram os estudos. Nos sistemas por nós estudados, dadas as pequenas reactividades relativas, poderia suceder que os factores pré-exponenciais se tornassem importantes, dadas as baixas energias de activação. Com este fim em vista, iniciamos o estudo de reactividades relativas de adição a feñilcetileno (e de remoção de halogénio de halogenetos de sulfonilo) a diferentes temperaturas, tentando distinguir os efeitos entrópicos dos entálpicos. Dá-se aqui conta dos resultados obtidos nas reacções de adição e comparam-se os resultados com os já obtidos na remoção de cloro de cloretos de arenossulfonilo [11].

2. SELECTIVIDADE E TEMPERATURA

Consideremos a reacção de um radical \mathbf{R}_i^{\cdot} com uma série de n reagentes \mathbf{MS}_j ($j = 1$ a n), em que \mathbf{S}_j designa o substituinte. O estudo ciné-

tico da reacção a diferentes temperaturas permite obter as entalpias e entropias de activação, ΔH_{ij}^{\ddagger} e ΔS_{ij}^{\ddagger} , que se supõe não dependerem da temperatura mas somente do radical \mathbf{R}_i^{\cdot} e dos substituintes \mathbf{S}_j .



Para muitas séries de reacções verifica-se existir uma relação linear entre as entalpias e as entropias de activação [12], que é conhecida por **Relação Isocinética** (IKR). Para a série i viria

$$\Delta H_{ij}^{\ddagger} = \beta_i \Delta S_{ij}^{\ddagger} \quad (i = \text{const.}; j = 1 \text{ a } n) \quad (8)$$

em que β_i representa a **Temperatura Isocinética** (IKT) da série i . Tomando para referência uma dada reacção da série, por exemplo a reacção 1 ($j = 1$) e subtraindo membro a membro a equação (9) de todas as outras virá (10).

$$\Delta H_{i1}^{\ddagger} = \beta_i \Delta S_{i1}^{\ddagger} \quad (9)$$

$$\Delta H_{ij}^{\ddagger} - \Delta H_{i1}^{\ddagger} = \beta_i (\Delta S_{ij}^{\ddagger} - \Delta S_{i1}^{\ddagger}) \quad (10)$$

o que permite verificar a Relação Isocinética mesmo quando se dispõe somente de parâmetros de activação, obtidos de valores de reactividades relativas por meio da equação (11):

$$\begin{aligned} \ln(k_1/k_2) &= \ln(A_1/A_2) + (E_{a2} - E_{a1})/RT = \\ &= (\Delta S_1^{\ddagger} - \Delta S_2^{\ddagger})/R + (\Delta H_2^{\ddagger} - \Delta H_1^{\ddagger})/RT \quad (11) \end{aligned}$$

A igualdade (10), que se escreve muitas vezes sob as formas (12a) e (12b)

$$\Delta \Delta H_{ij}^{\ddagger} = \beta_i \Delta \Delta S_{ij}^{\ddagger} \quad (12a)$$

$$\partial \Delta H_{ij}^{\ddagger} = \beta_i \partial \Delta S_{ij}^{\ddagger} \quad (12b)$$

(em que o símbolo ∂ indica o efeito da mudança dos substituintes sobre ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger) implica $\Delta\Delta G_{ij}^\ddagger = 0$, ou seja, a Temperatura Isocinética β_1 representa a temperatura à qual todas as reacções da série têm a mesma velocidade específica.

Pode suceder, quando há similaridades nas reacções das diferentes séries, que as Temperaturas Isocinéticas sejam todas iguais ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots = T_{\text{iso}}$) [13]. Neste caso a Temperatura Isocinética denomina-se **Temperatura Iso-selectiva** (IST). Para duas séries de reacções nestas condições virão (13) e (14)

$$\text{Série 1: } \Delta\Delta H_{1j}^\ddagger = T_{\text{iso}} \Delta\Delta S_{1j}^\ddagger \quad (13)$$

$$\text{Série 2: } \Delta\Delta H_{2j}^\ddagger = T_{\text{iso}} \Delta\Delta S_{2j}^\ddagger \quad (14)$$

o que dá (15)

$$\Delta\Delta H_{1j}^\ddagger - \Delta\Delta H_{2j}^\ddagger = T_{\text{iso}} (\Delta\Delta S_{1j}^\ddagger - \Delta\Delta S_{2j}^\ddagger) \quad (15)$$

A temperatura iso-selectiva pode determinar-se a partir do estudo de competições de pares de reagentes (MS_1 e MS_2) frente a diferentes radicais (R_i^\bullet), a diferentes temperaturas [13]. As rectas obtidas representando $\log(k_{i2}/k_{i1})$ em função do inverso da temperatura absoluta devem interceptar-se na vizinhança de um ponto que corresponde à temperatura iso-selectiva (Fig. 1). Note-se que neste modo de proceder as temperaturas isocinéticas acabam por ser determinadas a partir de um único par de valores de $\Delta\Delta H^\ddagger$ e $\Delta\Delta S^\ddagger$, o que só poderá

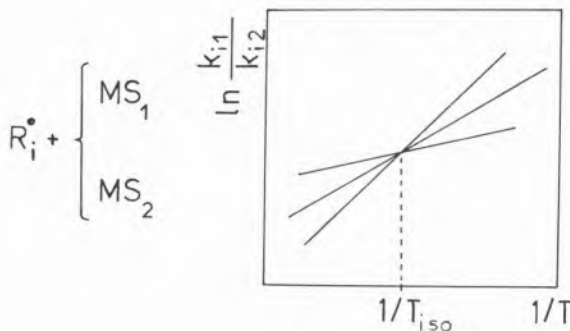


Fig. 1

Determinação da temperatura iso-selectiva

dar resultados correctos se existir uma correlação linear perfeita entre $\Delta\Delta H^\ddagger$ e $\Delta\Delta S^\ddagger$.

Mais correcto, embora muito mais trabalhoso, será representar graficamente ρ_i em função de $1/T$ para as várias séries (devem obter-se rectas) e procurar-se a intercepção das diversas rectas (note-se que ρ_i constitui uma medida da verdadeira selectividade do radical R_i^\bullet , melhor do que k_{i2}/k_{i1} , pois entra em conta com o conjunto dos valores das reactividades relativas). A ordem de reactividade dos substratos MS_j frente aos diferentes radicais R_1^\bullet , R_2^\bullet e R_3^\bullet é invertida quando se passa sobre a temperatura iso-selectiva (o valor de ρ da equação de Hammett muda de sinal). Por esta razão, a atribuição de significado mecanístico ao sinal e grandeza de ρ obtido a uma simples temperatura é considerado suspeito [14].

Giese [13] estudou uma variada gama de séries de reacções, homolíticas e heterolíticas, mostrando ser possível tirar interessantes conclusões mecanísticas da aplicação destes conceitos. Por exemplo, fazendo competir tetracloreto de carbono e bromotriclorometano frente a vários radicais alquilo (reacções de remoção de cloro e de bromo, respectivamente) verificou que as rectas $\log(k_{Br}/k_{Cl}) = f(1/T)$ obtidas para cada radical se interceptavam na vizinhança de um ponto correspondente a $T_{\text{iso}} = 70 \pm 10^\circ\text{C}$. Radicais alquilo em cabeça de ponte, porém, conduziam a uma temperatura isoselectiva diferente (-60°C) [15]. Radicais π e radicais σ agrupam-se em duas séries diferentes [15], cada uma com a sua temperatura iso-selectiva, correspondendo a duas relações iso-selectivas diferentes. A adição de cloreto de benzenossulfenilo, PhSCl , e de halogénios a derivados do norbornencarboxilato de metilo [16] conduziu a duas séries diferentes, mostrando que o mecanismo da adição era diferente nos dois casos (no caso dos halogénios intervinha um complexo π e no caso do enxofre um catião sulfónio).

A relação iso-selectiva (15) mostra que no caso dos substituintes influenciarem mais a entropia do que a entalpia ($\Delta\Delta S^\ddagger \gg \Delta\Delta H^\ddagger$) a temperatura iso-selectiva é baixa, o que pode ocorrer em reacções com estados de tran-

sição precoces em que há ainda uma muito incipiente formação e ruptura de ligações e, consequentemente, pequenas diferenças de ΔH^\ddagger . Os substituintes podem afectar a «looseness» do estado de transição afectando pouco ΔH^\ddagger . Mesmo nestes casos as moléculas perdem uma parte considerável da sua entropia de translação e os valores de $\Delta \Delta S^\ddagger$ vão depender muito da «looseness» do estado de transição [13].

O efeito da temperatura na velocidade relativa de remoção de cloro de cloretos de arenosulfonilo foi estudado pelo nosso grupo de investigação [11] usando radicais *p*-metoxifenilo e *p*-nitrofenilo produzidos a partir dos correspondentes tetrafluoroboratos de arenodiazónio na presença do ião iodeto.

A selectividade dos radicais fenilo substituídos é bastante baixa, quer no caso dos radicais *p*-metoxifenilo ($\rho \approx 0,2$) quer no caso dos radicais *p*-nitrofenilo ($\rho \leq 0,1$). Os sinais positivos de ρ mostram que, em ambos os casos, os radicais arilo se comportam nucleofílicamente, independentemente de conterem substituintes fortemente dadores ou fortemente aceitadores de electrões. Curiosamente, na remoção de hidrogénio de toluenos substituídos, por meio de radicais *p*-tolilo, fenilo, *p*-bromofenilo e *p*-nitrofenilo [17], os sinais de ρ (e ρ^+) são sempre negativos (por exemplo $\rho = -0,59$ para o *p*-nitrofenilo e $-0,1$ para o *p*-tolilo) o que traduz um comportamento electrófilo de todos os radicais. No caso em estudo, os radicais *p*-metoxifenilo, mais nucleófilos, mais reactivos, são os mais selectivos, contrariando o Princípio da Reactividade-Selectividade, o que vai sendo frequente nas reacções que temos estudado.

No que se refere às contribuições relativas das entalpias e entropias de activação, verifica-se que a introdução de substituintes no anel dos cloretos de arenosulfonilo conduz a variações de entalpia e entropia de activação muito pequenas, sendo muito difícil racionalizar as variações. A importância das contribuições entálpicas e entrópicas é considerável, ora dominando umas ora outras.

3. ADIÇÃO DE RADICAIS TOSILO A FENILACETILENOS SUBSTITUÍDOS

3.1. Selectividade

Determinaram-se reactividades relativas em reacções competitivas de adição de radicais tosilos a uma série de fenilacetilenos substituídos, $X-C_6H_4C\equiv CH$ ($X=p\text{-MeO}$, $p\text{-Me}$, H , $p\text{-Cl}$ e $m\text{-NO}_2$) a várias temperaturas ($T/^\circ C = -32, 0, 25, 50$ e 70) segundo as reacções (1) a (3), utilizando a equação (4). As concentrações finais e iniciais de acetilenos foram determinadas por cromatografia em fase gasosa. A Tabela 1 apresenta uma série de resultados típicos de reactividades relativas para a reacção com o par *p*-metilfenilacetileno/ /fenilacetileno.

Tabela 1

Reactividades relativas de adição de radicais tosilos ao par *p*-metilfenilacetileno /fenilacetileno, em CCl_4 , a $50^\circ C$

Exp. n.º	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ C≡CH		C ₆ H ₅ C≡CH		k_{Me}/k_H
	mg	mmol	mg	mmol	
1	25.63	0.22	24.69	0.24	1.41
2	50.61	0.44	25.26	0.25	1.48
3	25.57	0.22	46.62	0.46	1.34
4	51.11	0.44	48.49	0.48	1.37
5	25.41	0.22	23.51	0.23	1.39
6	53.34	0.46	25.44	0.25	1.50
7	24.54	0.21	48.71	0.48	1.43
8	51.27	0.44	46.46	0.46	1.47
Valor médio = 1,42		Desvio padrão = 0,06 (4%)			

As reactividades relativas, a cada temperatura, correlacionam bem com as constantes dos substituintes σ^+ . A Figura 2 apresenta uma destas correlações. A todas as temperaturas estudadas, os fenilacetilenos com substituintes X dadores de electrões reagem mais rapidamente, independentemente da capacidade de X de deslocalização do electrão desemparelhado, o que evidencia a importância dos efeitos polares nestas reacções.

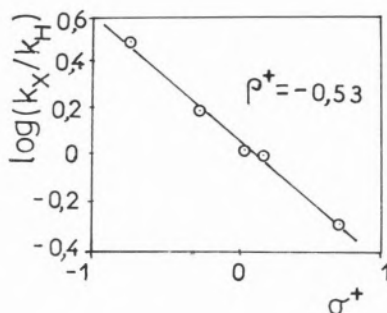


Fig. 2

Representação gráfica da correlação $\log(k_x/k_H) = f(\sigma^+)$ para a adição de radicais tosilo a fenilacetilenos, $X-C_6H_4C\equiv CH$, a 25 °C

Os resultados das experiências a várias temperaturas estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2

Reactividade relativas e valores de ρ^* para a adição de $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^*$ a $X\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$ em CCl_4

X	Temperatura/°C				
	-32	0	25	50	70
<i>p</i> -MeO	3.15	3.00	2.83	2.46	2.10
<i>p</i> -Me	1.64	1.55	1.44	1.42	1.32
H	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
<i>p</i> -Cl	1.25	1.01	0.94	0.97	0.92
<i>m</i> -NO ₂	0.67	0.55	0.48	0.48	0.49
ρ^*	-0.46	-0.51	-0.53	-0.48	-0.43
<i>r</i>	0.97	0.99	1.00	1.00	1.00
$\pm\text{ts}(95\%)$	0.17	0.10	0.06	0.05	0.04

3.2. Parâmetros de Arrhenius

Os parâmetros de Arrhenius relativos foram determinados pelo método usual a partir da representação gráfica da função $\ln(k_x/k_H) = f(1/T)$. A Figura 3 apresenta uma representação gráfica típica para o par. de $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}/\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CH}$. Os resultados obtidos com os outros pares de acetilenos estão condensados na Tabela 3. Note-se que todos os substituintes dominam o factor pre-exponencial e a energia de activação.

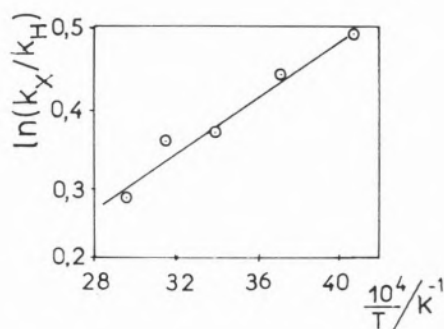


Fig. 3

Representação gráfica da correlação $\ln(k_x/k_H) = f(1/T)$ para a adição de radicais tosilo ao par de acetilenos $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}/\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CH}$, em CCl_4 , a várias temperaturas

Tabela 3

Parâmetros de Arrhenius relativos e diferenças de entalpias e entropias de activação para a adição de $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^*$ a $X\text{-C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$, em CCl_4

X	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -Me	H	<i>p</i> -Cl	<i>m</i> -NO ₂
$\ln(A_x/A_H)$	-0.085	-0.181	0	-0.771	-1.556
$\pm t's_{\ln A}(95\%)$	0.78	0.22		0.56	0.64
A_x/A_H	0.92	0.83	1	0.46	0.21
$(\Delta S_x^* - \Delta S_H^*)/\text{cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	-0.17	-0.36	0	-1.53	-3.09
$T.(\Delta S_x^* - \Delta S_H^*)/\text{kcal mol}^{-1}$ (300 K)	-0.05	-0.11		-0.46	-0.93
$E_{aH} - E_{aX}/\text{kcal}$	0.62	0.33	0	0.45	0.53
$\pm t's_E(95\%)$	0.44	0.11		0.33	0.36
$(\Delta H_x^* - \Delta H_H^*)/\text{kcal mol}^{-1}$	-0.62	-0.33	0	-0.45	-0.53
<i>r</i>	0.91	0.97		0.91	0.92
Efeito dominante:	ΔH^*	ΔH^*		$\Delta H^*, \Delta S^*$	ΔS^*

A representação de $\Delta\Delta H^*$ em função $\Delta\Delta S^*$ conduz à temperatura isocinética de 83 K, mas a correlação é bastante fraca [$\pm\text{s.t}(95\%) = 246$; $r = 0,5$].

3.3. Discussão

Na gama de temperaturas estudadas (-32 a +70 °C) os valores de ρ são sempre negativos e próximos de 0.5; as pequenas variações de ρ com a temperatura são irregulares e devem resultar das incertezas experimentais. Estes

resultados apoiam o comportamento electrófilo dos radicais sulfonilo, que havia sido verificado somente para temperaturas próximas da temperatura ambiente [4,5].

Em relação às contribuições entálpicas e entrópicas para as reactividades relativas, verifica-se que a introdução de substituintes no anel do fenilacetileno conduz sempre a uma contribuição retardadora no que diz respeito à entropia e a uma contribuição aceleradora no que diz respeito à entalpia. Ambos os efeitos são muito pouco pronunciados, sendo difícil racionalizar as contribuições relativas dos diferentes substituintes [a racionalização destes efeitos tem sido feita em casos de nítida predominância de ΔS^\ddagger relativamente a ΔH^\ddagger , como na remoção de hidrogénio por bromo (NBS) [9] em que a amplitude de valores de ΔS^\ddagger e ΔH^\ddagger é de, respectivamente, 13 cal mol K^{-1} e 2 kcal/mol. No caso em estudo, devido às proximidades das reactividades relativas, o efeito dominante tanto é entálpico como entrópico (Tabela 3) sendo a amplitude de variação de ΔS^\ddagger e de ΔH^\ddagger somente de 2.9 cal mol K^{-1} e 0,3 kcal/mol, respectivamente. Com contribuições tão pequenas é mesmo notável que elas se combinem para originar reactividades relativas que satisfaçam tão bem à equação de Hammett. No entanto, ΔS^\ddagger correlaciona razoavelmente com σ ($r = 0.93$) e σ^\ddagger ($r = 0.82$) não havendo qualquer correlação entre ΔH^\ddagger e estas constantes dos substituintes, o que parece evidenciar a importância da entropia nestas reacções.

4. ADIÇÃO DE UMA SÉRIE DE RADICAIS ARENOSSULFONILO A UM PAR DE ACETILENOS

4.1. Reactividades relativas e parâmetros de Arrhenius relativos

Determinaram-se as velocidades relativas de adição de vários radicais sulfonilo ($Y-C_6H_4SO_2^\ddagger$, com $Y=p$ -MeO, p -Me, p -Cl e m -NO₂) ao par de acetilenos p -Me-C₆H₄C≡CH

(MA)/C₆H₅C≡CH (A) a várias temperaturas (Tabela 4), em tetracloreto de carbono, usando o método referido previamente.

Tabela 4

Reactividades relativas de adição de radicais arenossulfonilo ao par p -Me-C₆H₄C≡CH/C₆H₅C≡CH

Y	Temperatura/°C				
	-32	0	25	50	70
<i>p</i> -MeO	1.66	1.64	1.63	1.44	1.38
<i>p</i> -Me	1.64	1.55	1.44	1.42	1.32
<i>p</i> -Cl	2.01	1.82	1.75	1.64	1.62
<i>m</i> -NO ₂	2.27	2.02	1.97	1.90	1.75

A partir de representações de $\ln(k_{MA}/k_A) = f(1/T)$ determinaram-se os parâmetros de Arrhenius relativos (Tabela 5).

Tabela 5

Parâmetros entálpicos e entrópicos relativos da adição de radicais arenossulfonilo, $Y-C_6H_4SO_2^\ddagger$, a um par de acetilenos (MA/A)

Y	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -Me	<i>p</i> -Cl	<i>m</i> -NO ₂
$(\Delta H_A^\ddagger - \Delta H_{MA}^\ddagger)/\text{kcal mol}^{-1}$	0.31	0.33	0.37	0.38
$(\Delta S_A^\ddagger - \Delta S_{MA}^\ddagger)/\text{cal mol K}^{-1}$	0.20	0.36	0.13	-0.05
$(\Delta \Delta H^\ddagger / \Delta \Delta S^\ddagger)/K$	1550	917	2846	-7600

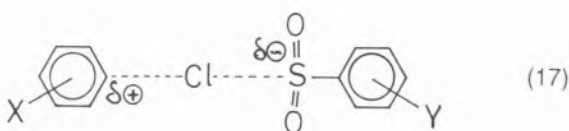
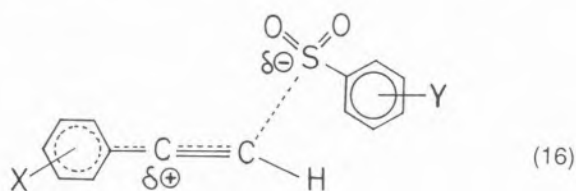
4.2. Discussão

Verificou-se que o *p*-metilacetileno é mais reactivo que o fenilacetileno para todos os radicais arenossulfonilo estudados; não se encontrou qualquer temperatura iso-selectiva, isto é, as rectas $\ln(k_{MA}/k_A) = f(1/T)$ são praticamente paralelas. Os diferentes valores de $\Delta \Delta H^\ddagger / \Delta \Delta S^\ddagger$ encontrados (Tabela 5) para os vários radicais mostram que, efectivamente, por este método não se deveria encontrar uma temperatura iso-selectiva que, a existir, parece bastante afastada do intervalo de temperaturas de trabalho. A não existência de temperatura iso-selectiva (ou a sua existência para temperaturas pouco acessíveis), garante

que os sinais de ρ^+ se manterão invariáveis com as variações de temperatura para todos os radicais arenossulfonilo estudados, como se verificou já com o radical tosilo. A natureza electrófila dos radicais arenossulfonilo não é, conseqüentemente, um fenómeno que possa ser invertido por acção da temperatura.

5. CONCLUSÃO FINAL

As reacções de adição de radicais arenossulfonilo a fenilacetilenos e de remoção de cloro de cloretos de arenossulfonilo [11] por radicais fenilo substituídos são sujeitos a efeitos polares, embora no segundo caso estes efeitos sejam pouco pronunciados. A comparação dos estados de transição das duas reacções permite uma razoável interpretação dos fenómenos.



No estado de transição (16) a diminuição da densidade electrónica no carbono benzílico, com a correspondente deslocalização electrónica (no caso limite teríamos um carbocátion benzilo) no anel, permite compreender o efeito polar dos substituintes **X** na reacção. Pelo contrário, no estado de transição (17) a carga δ^+ não está deslocalizada no anel (no caso limite teríamos um carbocátion fenilo), sendo o efeito de **X** menos acentuado. Em ambos os estados de transição, dada a ausência de conjugação do grupo sulfonilo (ou anião incipiente) no anel, o efeito da variação dos

substituintes **Y** deve ser pequeno. Por esta razão se encontram valores de ρ muito pequenos na remoção de cloro [11].

As baixas reactividades relativas resultam das pequenas diferenças tanto de entalpia como de entropia de activação. Em ambos os casos os estados de transição devem ser bastante precoces, com pequena separação de carga e carácter radicalar muito pouco desenvolvido (por esta razão as reactividades relativas dos derivados *p*- e *m*-nitro fenilacetilenos é praticamente a mesma [5]. Embora as contribuições entálpicas sejam normalmente dominantes nas reacções radiculares de adição e de substituição, no caso presente os efeitos são semelhantes, com o ligeiro domínio ora de uma ora de outra, sem possibilidade de qualquer racionalização dadas as proximidades dos diferentes valores de $\Delta\Delta H^\ddagger$ (e $\Delta\Delta S^\ddagger$).

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Adição de radicais tosilo a fenilacetilenos substituídos

Produtos Químicos

Os iodetos de arenossulfonilo e os fenilacetilenos substituídos foram preparados conforme referido previamente [5]. Os solventes eram produtos pró-análise e foram usados sem qualquer purificação.

Competições

Os dois acetilenos em competição foram rigorosamente pesados (20 a 50 mg) num mesmo tubo de vidro Pyrex (\approx 10 mL) ao qual se adicionaram 2,00 mL (excepto na competição com iodeto de *p*-metoxibenzenossulfonilo, em que se usaram 3,0 mL) de uma solução de padrão interno em tetracloreto de carbono. Após análise cromatográfica (CFG) desta solução inicial, adicionaram-se (ao abrigo da luz, com o tubo envolto em papel negro) cerca de 60 mg de iodeto de arenossulfonilo (no caso do iodeto

de *p*-metoxibenzenossulfonilo, que se decompõe rapidamente quando isolado, usou-se uma solução com 60 mg de iodeto em 3,0 mL de tetracloreto de carbono). Rolhou-se o tubo, homogeneizou-se a solução e colocou-se num banho termostático, à temperatura escolhida, durante 20 minutos, sempre ao abrigo da luz. Retirou-se o papel negro e irradiou-se a solução (lâmpada visível Philips HP-T/200 W) durante 5 minutos (20 no caso da temperatura de -32 °C) ao fim dos quais se passou à análise cromatográfica da solução (quando se preparavam várias tubos, estes eram guardados ao abrigo da luz, a baixa temperatura, até se realizar a análise cromatográfica).

Análise cromatográfica

Utilizou-se um cromatógrafo Tracor equipado com detector de ionização de chama e associado a um integrador electrónico (Hewlett-Packard 3390 A). As colunas, as condições de análise, os padrões internos e os tempos de retenção dos vários fenilacetilenos foram oportunamente indicados [5].

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto Nacional de Investigação Científica (INIC) o apoio concedido à Linha 2 do Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto. Aos alunos estagiários Maria Manuela S. Curval, Maria Paula F. Reis e Miguel L. F. Viveiros agradecemos a colaboração prestada.

(Recebido, 12 de Outubro de 1988)

REFERÊNCIAS

- [1] a) P. SKELL e J. H. McNAMARA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **79**, 85; b) P. SKELL, R. C. WOODWORTH e J. H. McNAMARA, *ibid.*, 1253; c) W. E. TRUCE e G. C. WOLF, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 1727; d) C. M. M. DA SILVA CORRÊA e M. D. C. M. FLEMING, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1987, 103.

- [2] C. M. M. DA SILVA CORRÊA e W. A. WATERS, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1874. C. M. M. DA SILVA CORRÊA, *Anais Fac. Ciênc. Porto*, 1971, **54**, 161, 173.
- [3] J. BARLUENGA, J. M. MARTINEZ-GALLO, C. NÁJERA, F. J. FAÑANÁS e M. YUS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 2605.
- [4] C. M. M. DA SILVA CORRÊA e W. A. WATERS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1972, 1575; C. M. M. DA SILVA CORRÊA, M. A. B. C. S. OLIVEIRA, M. D. C. M. FLEMING e M. P. F. GONÇALVES, *Rev. Port. Quím.*, 1973, **15**, 100.
- [5] Ref. [1-d].
- [6] C. M. M. DA SILVA CORRÊA e M. A. B. C. S. OLIVEIRA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1983, 711.
- [7] O. HENRI-ROUSSEAU e F. TEXTIER, *J. Chem. Educ.*, 1978, **55**, 437.
- [8] C. M. M. DA SILVA CORRÊA e M. A. B. C. S. OLIVEIRA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1987, 811.
- [9] S. S. KIM, S. Y. CHOI e C. H. KANG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 4324.
- [10] J. C. WRIGHT e R. D. GILLIOM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 2340.
- [11] CARLOS M. M. DA SILVA CORRÊA, MARIA AUGUSTA B. C. S. OLIVEIRA, MARIA DE LURDES S. ALMEIDA, PAULA C. M. RODRIGUES, MARIA M. B. FONSECA e JORGE M. A. C. ESTRADA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1989, 1643.
- [12] J. E. LEFFLER, *J. Org. Chem.*, 1955, **20**, 1202.
- [13] B. GIESE, *Acc. Chem. Res.*, 1984, **17**, 438.
- [14] R. D. GILLIOM, R. M. BREWER e K. R. MILLER, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3600.
- [15] B. GIESE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1976, **15**, 173.
- [16] B. GIESE e J. STELLMACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1976, **15**, 237.
- [17] W. A. PRYOR, J. T. ECHOLS, JR. e K. SMITH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 1189; L. J. JOHNSON e J. C. SCAIANO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 4877.

ABSTRACT

Temperature Effects and Arenesulphonyl Radicals

A short review concerning the work carried out in our laboratory on the field of structure-reactivity relationships of the arenesulphonyl iodides addition to CC double and triple bonds and halogen abstraction from arenesulphonyl chlorides is made.

The effect of the temperature on the relative rates of the addition of tosyl radicals to substituted phenylacetylenes is studied. The reaction constants (p') at all the temperatures (in the range -32 to +70 °C) are always negative and nearly independent of the temperature.

The relative reactivities of several arenesulphonyl radicals ($YC_6H_4SO_2$, where Y = *p*-MeO, *p*-Me, *p*-Cl e *m*-NO₂) towards two acetylenes (phenylacetylene and *p*-methylphenylacetylene) were measured at several temperatures and no isoselective temperature was found. This means that the electrophilic nature of the arenesulphonyl radicals does not depend of the temperature.

A comparison of the polar effects in the addition and displacement steps of the addition of arenesulphonyl halides to unsaturated compounds is carried out.



NEW INFORMATION ON THE SOLVOLYSIS OF TERTIARY BUTYL HALIDES

RAQUEL M. C. GONÇALVES
 FILOMENA E. L. MARTINS
 ANA M. N. SIMÕES
 CECUL — Faculdade de Ciências de Lisboa
 Calçada Bento da Rocha Cabral, 14,
 1200 Lisboa
 PORTUGAL

The solvolysis of *tert*-butyl halides, *t*-BuX, releases ions, H⁺ and X⁻, leading to an increase in conductance, G. Accurate kinetic data may be obtained by measuring the dependence of G on time.

According to the Swinbourne method for first order reactions, the linear plot $G_t = a + b G_{t+\Delta t}$, where Δt is a constant period of time, leads to the rate constant k ($k = \ln b/\Delta t$) [1]. The application of this method to the solvolytic reactions of *t*-BuX in alcohols, using the same Δt , the same number of pairs of points equally spaced and different regions of the reaction, support the conclusion that k values remain approximately constant during a period of time which corresponds to 90-95% of the maximum value of G. In Figure 1, (a) and (b), and in Table 1 this behaviour is exemplified for two particular systems (two

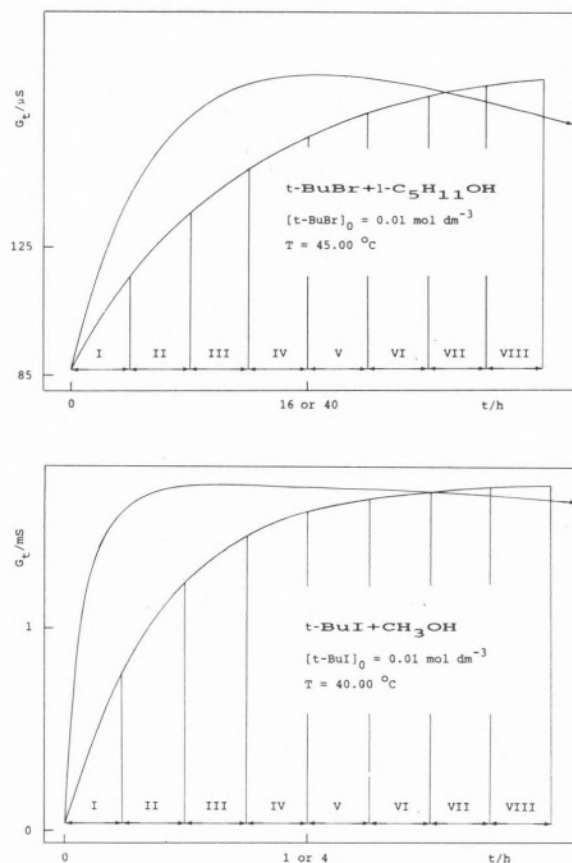


Figure 1

Solvolytic reactions of *t*-BuX in alcohols

Table 1
Solvolytic reactions of *t*-BuX in alcohols
Dependence of *k* on reaction time

SYSTEMS	G _t	G _{t+Δt}	10 ⁶ k/s ⁻¹	10 ⁶ σk/s ⁻¹
<i>t</i> -BuBr + 1-C ₅ H ₁₁ OH	I	II	2.31	0.02
	II	III	2.23	0.01
	III	IV	2.23	0.03
	IV	V	2.41	0.06
	V	VI	2.71	0.05
	VI	VII	2.75	0.21
	VII	VIII	3.24	0.38
<i>t</i> -BuI + CH ₃ OH	I	II	71.7	0.3
	II	III	70.7	0.1
	III	IV	71.0	0.1
	IV	V	71.6	0.4
	V	VI	74.0	1.5
	VI	VII	75.6	3.9
	VII	VIII	86.1	5.8

scales of time were used). This is in accordance with the accurate work of Biordi and Moelwyn-Hughes [2]. The rate constant of the *t*-BuI methanolysis at 40°C, interpolated from reported data, is $7.18 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ [2].

However, if reactions are followed beyond about 90-95% reaction, G no longer behaves in a typical «first-order manner», but reaches a maximum value and then starts to decrease. On the other hand, induction periods have been observed for the hydrolysis of *t*-BuCl followed at low concentrations [3,4]. Although several independent explanations have already been advanced, acid catalytic effect [3], low solubility of the substrate in water [5], buffering effect of water molecular structure [6] and of dissolved carbon dioxide [4], the hypothesis of the existence of an intermediate, as foreseen by Albery and Robinson [7], should not be excluded.

It is important to realise that the form of the rate equation which applies in the early states of the solvolytic reactions of *tert*-butyl halides is not the same as that for equilibrium conditions.

If first order is assumed, as it is usually done, rate constant values should be obtained under conditions such that neither early states of the reaction nor the states approaching the equilibrium are included in the calculations.

Δ^*C_p values reported for this type of systems are quite large and have a marked temperature dependence, suggesting a complex mechanism [8,9]. The present results support this assumption.

ACKNOWLEDGEMENT

We are grateful to the Instituto Nacional de Investigação Científica for financial support.

(Received, 23rd June 1986; in revised form 23rd June 1987)

REFERENCES

- [1] E. S. SWINBOURNE, *J. Chem. Soc.*, 2371 (1960).
- [2] J. BIORDI and E. A. MOELWYN-HUGHES, *J. Chem. Soc.*, 4291 (1962).
- [3] P. A. ADAMS, J. G. SHEPPARD and E. R. SWART, *J. C. S. Chem. Comm.*, 663 (1973).
- [4] T. W. BENTLEY and G. E. CARTER, *J. C. S. Faraday Trans.*, 1, **78**, 1633 (1982).
- [5] M. J. BLANDAMER and J. R. MEMBREY, *J. C. S. Perkin Trans.* 2, 1400 (1974).
- [6] J. F. CUKURINS and W. STRAUSS, *Aust. J. Chem.*, **29**, 249 (1976).
- [7] W. J. ALBERY and B. H. ROBINSON, *Trans. Faraday Soc.*, **65**, 980 (1969).
- [8] R. M. C. GONÇALVES, A. M. N. SIMÕES and C. A. N. VIANA, *J. C. S. Perkin Trans.* 2, 1923 (1984).
- [9] M. J. BLANDAMER, J. M. W. SCOTT and R. E. ROBERTSON, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **15**, 149 (1985).



SOME THERMODYNAMIC PROPERTIES OF METHYL FLUORIDE

I. M. A. FONSECA
L. Q. LOBO
Departamento de Engenharia Química
Universidade de Coimbra
3000 Coimbra
PORTUGAL

Methyl fluoride is one of the rare examples found in nature of a substance whose molecules possess a large dipole moment but almost no quadrupole ($\mu = 1.86 \times 10^{-18}$ esu; $Q = 0.04 \times 10^{-26}$ esu) [1], a fact that attaches considerable theoretical (and otherwise) interest to this compound. It is therefore somewhat surprising that the information available in the literature on experimentally measured thermodynamic properties of CH_3F is sparse and not always of the precision required for most purposes.

In the course of a recent thermodynamic study of liquid mixtures of (methyl fluoride + xenon) [2] we carried out measurements of the vapour pressure p and the orthobaric liquid molar volume V_m of pure CH_3F at, respectively, four and two temperatures. Moreover, in the subsequent theoretical treatment of the raw data for the mixtures, reliable values for both p and V_m over the entire liquid range of the pure components were needed. This led us to try and find adequate equations for the temperature dependence of p and V_m , valid from the triple-point to the critical-point of methyl fluoride, by combining our own experimental results with previously published (selected) ones. In the present note we report on the equations obtained in this way, and also on some of the derived thermodynamic properties of CH_3F .

The methyl fluoride used was a Matheson product, of purity better than 99.0 moles per cent, which was redistilled in the laboratory low-temperature fractionation column (similar to that described by Davies *et al* [3]). The middle fraction used in our experiments gave a triple-point pressure $p_t = (0.379 \pm 0.003)\text{kPa}$, which is the average of six determinations made with a wide-bore precision mercury manometer. This pressure does not seem to have been measured directly before.

The technique used to measure the vapour pressure of the pure sample at the remaining temperatures has already been described, as

well as that for the determination of the liquid molar volumes [2]. The sample was maintained at a constant and reproducible low-temperature by surrounding it with an appropriate pure substance melting at its own triple-point. The vapour pressure measurements were made, using a quartz-spiral gauge (Texas Instruments, model 145-01, capsule type 811), at three temperatures: 161.39, 182.33, and 195.48 K, the triple-point temperatures of, respectively, xenon, nitrous oxide, and ammonia [4].

To represent the dependence of vapour pressure p on temperature T , we have chosen the equation proposed by Wagner [5]. This equation is

$$\ln(p/p_c) = (A_0\tau + A_1\tau^{1.5} + A_2\tau^3 + A_3\tau^6)/T_R, \quad (1)$$

where $\tau = (1 - T/T_R)$, $T_R = T/T_c$, and T_c and p_c are respectively the critical temperature and critical pressure. In applying this equation to the vapour pressure of CH₃F, we have used, in addition to our own results in table 1: (1), the measurements of Michels and Wassenaar between 164.28 and 288.42 K [6]; (2), the values given by Oi *et al.* covering the range 132.48 to 213.12 K [7]; and (3), the critical constants found by Bominaar *et al.* ($p_c = 5.870$ MPa, $T_c = 317.4$ K) [8] in a recent study of liquid methyl fluoride at high pressures. The latter are in good agreement with the values recommended by Ambrose [9]. Each point has been given unit weight. Where it was necessary to convert temperatures given in earlier scales into their IPTS-68 equivalents, we have used the methods summarized by Lobo and Staveley [10]. Since we have not measured the triple-point temperature of methyl fluoride, the coordinates of this point were not included in the Wagner fitting. The best fit was obtained with the following values of the four parameters in equation (1): $A_0 = -6.80940$; $A_1 = 0.93782$; $A_2 = -1.4002$; and $A_3 = -2.229$. The standard deviation of $\ln p$ is 2.1×10^{-3} . Table 1 includes the

Table 1

Experimental vapour pressures p and molar volumes V_m of liquid methyl fluoride. δp is the difference $p - p$ (equation 1), and δV_m is $V_m - V_m$ (equation 2).

T/K	p /kPa	δp /kPa	V_m /cm ³ mol ⁻¹	δV_m /cm ³ mol ⁻¹
130.46	0.379			
161.39	10.520	0.118	35.769	-0.028
182.33	48.163	-0.045		
195.48	105.178	0.315	38.608	-0.046

values of $\delta p = p - p$ (equation 1), where p (equation 1) is the vapour pressure of CH₃F calculated from equation (1) with the parameters given above. Table 2 gives values of p (equation 1) at 10K intervals and at the triple-point temperature T_t , and the normal boiling temperature T_b . The values reported for both T_t and T_b are derived from equation (1). While $T_t = 130.46$ K found by us is significantly lower than the 131.4K estimated by Grosse *et al.* [11] from their Rankine vapour pressure equation, our value of $T_b = 194.855$ K compares well with the 194.65K found in the literature [11].

Table 2

Calculated vapour pressures p , liquid molar volumes V_m , and enthalpy of vaporization $\Delta_1^g H_m$ of methyl fluoride

T/K	p /kPa	V_m /cm ³ mol ⁻¹	$\Delta_1^g H_m$ /Jmol ⁻¹ K ⁻¹
130.46 ^a	0.379	34.363	19280
140	1.258	34.504	18888
150	3.677	34.994	18498
160	9.245	35.691	18119
170	20.574	36.490	17741
180	41.455	37.326	17354
190	76.961	38.178	16947
194.855 ^b	101.326	38.599	16740
200	133.458	39.060	16513
210	218.556	40.032	16046
220	340.987	41.191	15544
230	510.484	42.677	15000
240	737.644	44.670	14413

^a Triple-point temperature;

^b Normal boiling temperature.

The molar volume measurements were carried out at 161.39 and 195.48 K by the well known pycnometric technique. The vessel had been calibrated at the two temperatures by using pure liquid ethane and the accurate density values obtained by Haynes and Hiza [12]. The experimental results are given in Table 1. Our two experimental points were combined with the five values by Grosse *et al.* [11] and the critical molar volume V_c of 109 cm³mol⁻¹ [8] in obtaining the best set of parameters in the equation

$$(V_m/\text{cm}^3\text{mol}^{-1}) = (V_{m,\text{ref}}/\text{cm}^3\text{mol}^{-1}) + \sum_{i=1}^4 v_i [(T - T_{\text{ref}})/\text{K}]^i, \quad (2)$$

which was fitted to the experimental data. The following values were obtained for the parameters: $V_{m,\text{ref}} = 34.363$; $v_1 = -7.3690 \times 10^{-3}$; $v_2 = 2.6316 \times 10^{-3}$; $v_3 = -3.415 \times 10^{-5}$; $v_4 = 1.70 \times 10^{-7}$. For T_{ref} we used the value of the triple-point temperature of CH₃F derived from equation (1).

The standard deviation of this fitting is ± 0.026 cm³mol⁻¹. A deviation plot is shown in figure 1. In this figure $\delta V_m = V_m - V_m$ (equation 2), where V_m (equation 2) is the molar volume calculated from equation (2). Cawood and Pat-

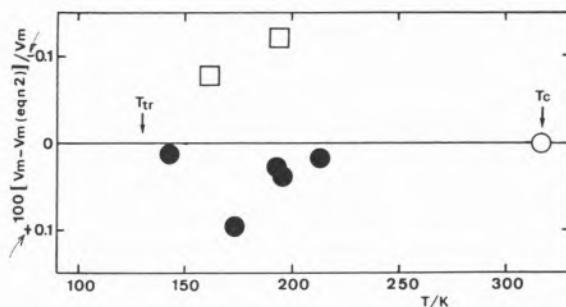


Figure 1

Deviation plot for the molar volume V_m of liquid CH₃F. The quantity plotted is $100[V_m - V_m(\text{equation 2})]/V_m$ where V_m is the experimental value. ●, reference [11], ○, reference [8], □, this work

erson [13] also made measurements of the molar volume of liquid CH₃F between 293.19 and 317.13 K but their values were found to be too low (and scattered) to be included in the fitting.

Since there seems to be no measured values of the molar enthalpy of vaporization $\Delta_1^g H_m$ of methyl fluoride it was decided to derive it from the Clapeyron equation,

$$\frac{dp}{dT} = \frac{\Delta_1^g H_m}{T(V_m^g - V_m^l)} \quad (3)$$

and to include in Table 2 the values so obtained. This procedure needs, of course, that the molar volumes of the orthobaric vapour V_m^g are known. They were calculated from the virial equation of state truncated after the second term. As for the second virial coefficients B at the several temperatures required in the calculations, they were obtained from the expression

$$(B/V_c) = \sum_{i=0}^2 b_i T_R^{-i}, \quad (4)$$

with parameters b_i resulting from the fitting of equation (4) to the experimental B values compiled by Dymond and Smith [14]: $b_0 = -6.0 \times 10^{-2}$; $b_1 = 8.8 \times 10^{-1}$; $b_2 = -2.46$. To judge the quality of the $\Delta_1^g H_m$ values listed in Table 2 is difficult due to the lack of experimental results at any temperature. To compare our calculated value of the enthalpy of vaporization at the normal boiling temperature (16740 Jmol⁻¹) with those derived from the vapour pressure equations presented by others — 17556 Jmol⁻¹ [11] — is perhaps the furthest step we can take in the present circumstances.

(Received, 16th December 1987)

REFERENCES

- [1] C. G. GRAY, K. E. GUBBINS, «Theory of Molecular Fluids», Vol. 1: Fundamentals, Clarendon Press, Oxford, 1984.
- [2] I. M. A. FONSECA, L. Q. LOBO, *Fluid Phase Equilibria*, **47**, 249 (1989).
- [3] R. H. DAVIES, A. G. DUNCAN, G. SAVILLE. L. A. K. STAVELEY, *Trans. Faraday Soc.*, **63**, 855 (1967).
- [4] L. A. K. STAVELEY, L. Q. LOBO, J. C. G. CALADO, *Cryogenics*, **21**, 131 (1981).
- [5] W. WAGNER, *Cryogenics*, **13**, 470 (1973).
- [6] A. MICHELS, T. WASSENAAR, *Physica*, **14**, 104 (1948).
- [7] T. OI, J. SHULMAN, A. ISHIDA, *J. Phys. Chem.*, **87**, 3153 (1983).
- [8] S. A. R. C. BOMINAAR, S. N. BISWAS, N. J. TRAPPENIERS, C. A. TEN SELDAM, *J. Chem. Thermodynamics*, **19**, 959 (1987).
- [9] D. AMBROSE, «Vapour-Liquid Critical Properties», NPL Report Chem. 107, 1980.
- [10] L. Q. LOBO, L. A. K. STAVELEY, *Cryogenics*, **19**, 335 (1979).
- [11] A. V. GROSSE, R. C. WACKHER, C. B. LINN, *J. Phys. Chem.*, **44**, 275 (1942).
- [12] W. M. HAYNES, M. J. HIZA, *J. Chem. Thermodynamics*, **9**, 179 (1977).
- [13] W. CAWOOD, H. S. PATTERSON, *J. Chem. Soc.*, 2180 (1932).
- [14] J. H. DYMOND, E. B. SMITH, «The Virial Coefficients of Pure Gases and Mixtures», Clarendon Press, Oxford, 1980.



METAL CATALYSED OXIDATION: ALLYL ACETATES FROM MONOOLEFINS VIA A ONE COMPONENT OXIDATION SYSTEM

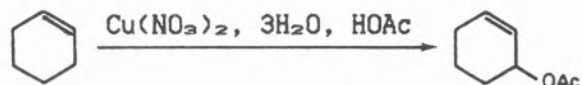
M. CONCEIÇÃO CRUZ COSTA
Escola Superior Agrária de Coimbra
Bencanta — 3000 Coimbra
PORTUGAL

A. M. D'A. ROCHA GONSALVES
Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia
Universidade de Coimbra
3000 Coimbra
PORTUGAL

Due to the wide importance of allylic acetoxylation in the synthetic routes leading to complex organic molecules [1] and to the recent interest in methods originating acetoxylation intermediates through transition metal salts modulated reactions [2] we decided to disclose our results which lead to an allylic acetoxylation through a simpler and more accessible system than those previously known.

Both the $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ and $\text{Co}(\text{OAc})_3$ were known as oxidant systems for allylic acetoxylation. They lead to regioselective and sometimes to stereoselective reactions. However, the palladium salt containing system, which has catalytic activity in an oxygen consuming reaction, requires this expensive component, and the cobalt system which is also not cheap, has to be taken to the necessary cobalt oxidation state (III) prior to being used and is only operative when the cobalt salt is present in a quantity far greater than one equivalent.

We found that through the convenient choice of the anion, copper (II) is able to catalyse an allylic acetoxylation. While CuCl_2 does not show any activity over cyclohexene in acetic acid solution, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, when present in 1/3 eq. relative to the substrate, converts 87% of it after 7hrs at 75°C , yielding 68% of 3-acetoxycyclohexene.



The advantage of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ over $\text{Co}(\text{AcO})_3$, which has to be used in a ratio of 2.5:1 eq. to originate solely 40% of the acetoxylation product [2e], is clear.

Regarding regioselectivity, we studied the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ catalytic activity on 1-methyl and 4-methyl-cyclohexene to conclude that, in the first case, the reaction is virtually nonregioselective since three allylic acetates are formed in 18.7, 17.9 and 15.3%: being the 6-acetoxy-1-methyl-methylcyclohexene only slightly favored. However, with the 4-methyl-cyclohexene, the regioselectivity of the copper nitrate reaction is clear since the 3-acetoxy-5-

methyl-cyclohexene is formed in a 50.8 yield against 13.0% of the 3-acetoxy-4-methyl-cyclohexene [3].

Keeping in mind that the acetoxylation reaction promoted by the cobalt acetate has an established [4] radical mechanism, and that the palladium chloride catalysed reaction has an ionic mechanism, we sought evidence relative to the kind of mechanism which is operative in the copper nitrate promoted process. The evidence obtained does not favour the radical mechanism, since after 10 hrs under the conditions which promoted the allylic acetoxylation, no trace of acetoxylation of toluene could be seen. With regioselectivity reminding that from the acetoxylation promoted by PdCl_2 or by $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ [5] it is likely that copper nitrate operates through an ionic mechanism. This, and the potential stereoselectivity of $\text{Cu}(\text{II})$ salts towards allyl acetoxylation will be the object of our interest in further studies, considering that copper salts are relatively inexpensive and have catalytic activity certainly due to the facile regeneration of the active species $\text{Cu}(\text{II})$ by molecular oxygen. Our acetoxylation catalyst uses a single salt and is therefore attractive relatively to those multiple component systems containing palladium salts [2d].

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank support given to this work by INIC and CIPAN. M.C.C.C. thanks ESAC for the leave of absence to get her MSc degree.

(Received, 29th February 1988)

REFERENCES

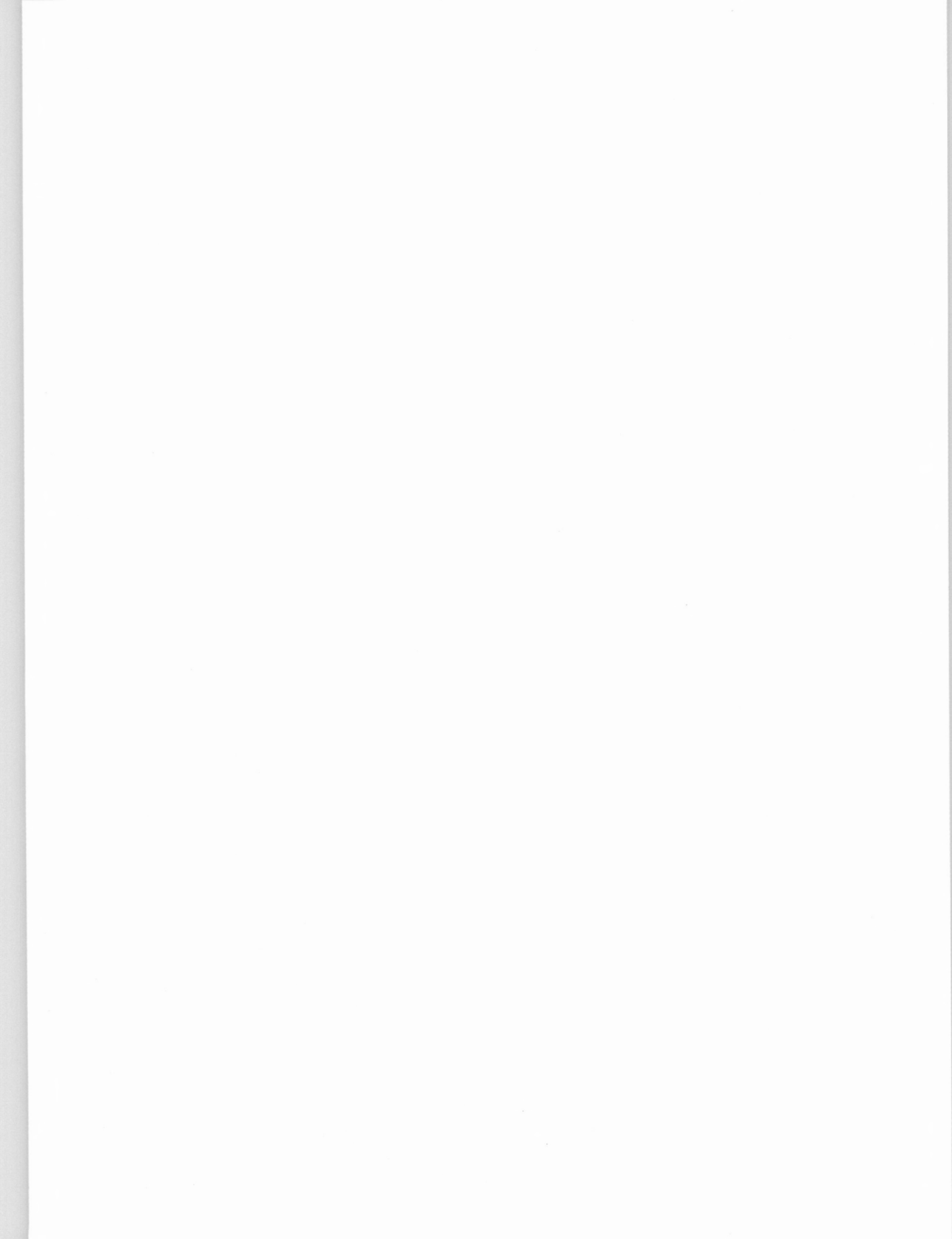
- [1] B. M. TROST, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 385 (1980).
- [2] a) A. HEUMAN, M. REGLIER, B. WARGELL, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 366, (1982); b) JAN-E. BACKVALL, *Pure Appl. Chem.*, **55**, 1669 (1983); c) JAN-E. BACKVALL, R. E. NORDBERG, E. E. BJORKMAN, C. MOBERG, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1980**, 943; d) A. HEUMANN, B. AKERMARK, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 453 (1984); e) M. HIRANO, K. NAKAMURA, T. MORIMOTO, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1981**, 817; f) M. HIRANO, T. MORIMOTO, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., II* **1985**, 1105.
- [3] Product identification was made by NMR spectroscopy, mass spectrometry and G.L.C. using standards prepared with experimental conditions described in the literature [5].
- [4] a) T. MORIMOTO, M. HIRANO, K. TSUYOSHKI, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1985**, 1109; b) L. VERSTRAELEN, M. LALMAND, A. J. HUBERT, P. TEYSSIE, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1976**, 1285; c) Y. KAMIYA, N. KASHIMA, *J. Catalysis*, **25**, 326 (1972).
- [5] K. B. WIBERG, S. D. NIELSON, *J. Org. Chem.*, **29**, 3353 (1964).

ABSTRACT

We found that copper nitrate exhibits catalytic activity in allylic oxidation reactions, originating regioselective reactions. Due to its lower cost, this salt constitutes a convenient alternative to palladium, mercury or cobalt salts usually used in these oxidations. The efficiency of copper nitrate is greater than that of cobalt salts. The experimental evidence collected, points towards the existence of an ionic mechanism.

RESUMO

Verificámos que o nitrato de cobre tem actividade catalítica em reacções de oxidação alílica, promovendo reacções regioselectivas. Este sal, é portanto uma alternativa conveniente aos sais de paládio, mercúrio, ou cobalto, usualmente utilizados nestas oxidações. A eficiência do nitrato de cobre é superior à dos sais de cobalto. A evidência experimental recolhida, indica a ocorrência de um mecanismo iónico.



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. The **Revista Portuguesa de Química** accepts for publication original papers, research notes and review articles.

2. All manuscripts will be sent referees for assessment.

3. Manuscripts should be written either in Portuguese or English.

4. Three complete copies of the manuscript should be submitted to one of the Editors. The manuscript should be typed on only one side of the paper with double spacing throughout the text, tables, figure legends, footnotes, and list of references, and with a margin of not less than 4 cm on the left-hand side of each page. The title page should carry the title of the paper, the authors' names, the name and address of the laboratory where the work was done, the name and address of the person to whom proofs should be sent, and a short resuming title for printing at the head of each right-and printed page. An abstract, both in Portuguese and English, in not more than about 300 words should be included; it should be typed on a separate page. A list of figure legends, beginning on a new page, should be included. Finally, a list of references in numerical sequence, also beginning on a new page, should be included. References should be given in the *current style of Chemical Abstracts*, particular care being taken always to give author's initials.

Research notes should be brief, no more than five typed pages, and need no abstract.

5. Authors are strongly advised to adhere to international conventions in the choice of symbols, units and notation.

A few non-SI units are acceptable without definition; these included Å, cm⁻¹, eV and u (unified atomic mass unit). Atomic units are also acceptable provided they are stated explicitly as in the IUPAC recommendations (*Pure and Applied Chemistry*, 1978, **50**, 75). In general, however, non-SI units should be avoided, but in the rare cases where this is particularly inconvenient the non-SI units should be defined once in each paper.

When numerical values of a physical quantity are tabulated, the expression placed at the head of the column should be a pure number. For example, a table of entropies could have as a heading S/(JK⁻¹ mol⁻¹). Similarly, the axis labels for graphs should also be pure numbers, such as the quotient of the symbols for the physical quantity and the symbol for the unit used.

Manuscripts which do not conform to these conventions will be edited appropriately and in some cases may be returned to the authors for editing, after they have been accepted.

6. There are no page charges for the journal. Offprints may be ordered from the editors at the proof stage.

